

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4584908号
(P4584908)

(45) 発行日 平成22年11月24日(2010.11.24)

(24) 登録日 平成22年9月10日(2010.9.10)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 8/49	(2006.01)	A 6 1 K 8/49
A 6 1 K 8/06	(2006.01)	A 6 1 K 8/06
A 6 1 K 8/11	(2006.01)	A 6 1 K 8/11
A 6 1 Q 5/10	(2006.01)	A 6 1 Q 5/10
A 6 1 Q 1/10	(2006.01)	A 6 1 Q 1/10

請求項の数 18 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-500159 (P2006-500159)	(73) 特許権者	391023932
(86) (22) 出願日	平成16年2月12日(2004.2.12)		ロレアル
(65) 公表番号	特表2007-527850 (P2007-527850A)		フランス国パリ, リュ ロワイヤル 14
(43) 公表日	平成19年10月4日(2007.10.4)	(74) 代理人	100108453
(86) 国際出願番号	PCT/FR2004/000325		弁理士 村山 靖彦
(87) 国際公開番号	W02004/073594	(74) 代理人	100064908
(87) 国際公開日	平成16年9月2日(2004.9.2)		弁理士 志賀 正武
審査請求日	平成17年10月7日(2005.10.7)	(74) 代理人	100089037
(31) 優先権主張番号	03/50023		弁理士 渡邊 隆
(32) 優先日	平成15年2月12日(2003.2.12)	(74) 代理人	100110364
(33) 優先権主張国	フランス (FR)		弁理士 実広 信哉
(31) 優先権主張番号	60/456563	(72) 発明者	ジャン-フランソワ・ミシュレ
(32) 優先日	平成15年3月24日(2003.3.24)		フランス・F-94000・クレテイ・リ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ユ・ドウ・ボンヌ・41

前置審査

最終頁に続く

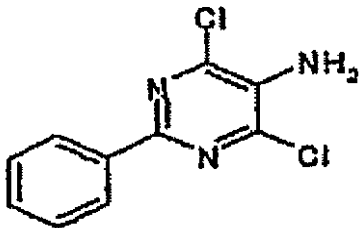
(54) 【発明の名称】 皮膚または皮膚付属物の色素沈着を刺激するための15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害剤の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

組成物中における、または組成物の調製のための、分子A:

【化1】

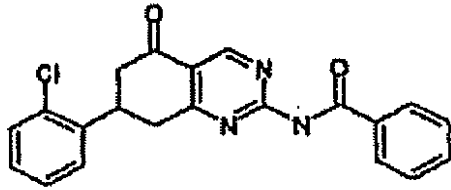


またはその塩であることを特徴とする、少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(すなわち15-PGDH)阻害剤を含む、皮膚、または爪、体毛および毛髪を含む外被付加物である皮膚付属物の色素沈着促進剤。

【請求項2】

分子B:

【化2】



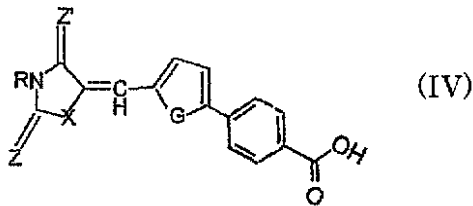
10

またはその塩であることを特徴とする、少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(すなわち15-PGDH)阻害剤を含む、皮膚、または爪、体毛および毛髪を含む外被付加物である皮膚付属物の色素沈着促進剤。

【請求項3】

式(IV)の化合物:

【化3】



20

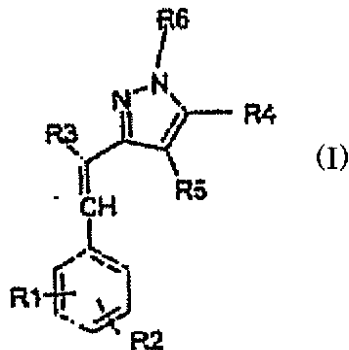
(式中、Z、Z'およびGは独立にOまたはSを表し、XはO、NHまたはSを表し、Rは水素、または飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₁₀アルキル基を表す)

またはその塩であることを特徴とする、少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(すなわち15-PGDH)阻害剤を含む、皮膚、または爪、体毛および毛髪を含む外被付加物である皮膚付属物の色素沈着促進剤。

【請求項4】

式(I)の化合物:

【化4】



40

(式中、

- 同じであっても異なってもよいR₁およびR₂は、水素、ハロゲン、OR₇基、SR₇基、NR₇R'₇基、COOR₇基、CONR₇R'₇基、CF₃基、CN基、NR₇COR'₇基、SO₂R₇基、SO₂NR₇R'₇基、NR₇SO₂R'₇基、COR₇基、CSR₇基、OCOR₇基、COSR₇基、SCOR₇基、CSNR₇R'₇基、NR₇CONR'₇R''₇基、NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇基、NR₇CSR'₇基もしくはNR₇CSNR'₇R''₇基、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基、および4~7個の原子を有し、少なくとも1個のヘテロ

50

原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環から選択され、上記アルキル基と環は少なくとも1個の置換基A₁で置換されているてもよく、ここで、R₇、R'₇、R''₇およびR'''₇は独立に、水素、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基、または4~7個の原子を有する、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環を指し、そのアルキル基または前記環は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基A₂で任意選択で置換されており、

- R₃およびR₅はCNであり、

- R₄はNH₂であり、

- R₆は水素、COOR₉基、COR₉基、CSR₉基、COSR₉基、CONR₉R'₉基、SO₂R₉基もしくはSO₂NR₉R'₉基、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基および4~7個の原子を有する、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環から 10
 選択され、上記アルキル基と環は少なくとも1個の置換基A₄で置換されているてもよく、ここで、同じであっても異なってもよいR₉およびR'₉は、水素、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基、または4~7個の原子を有する、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環を指し、そのアルキル基または前記環は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基A₅で任意選択で置換されており、

- A₁、A₂、A₄およびA₅は独立に、ハロゲン、およびOR₁₀基、SR₁₀基、NR₁₀R'₁₀基、COOR₁₀基、CH₂COOR₁₀基、CONR₁₀R'₁₀基、CF₃基、CN基、NR₁₀COR'₁₀基、SO₂R₁₀基、SO₂NR₁₀R'₁₀基、NR₁₀SO₂R'₁₀基、COR₁₀基、CSR₁₀基、OCOR₁₀基、COSR₁₀基、SCOR₁₀基、CSNR₁₀R'₁₀基、NR₁₀CONR'₁₀R''₁₀基、NR₁₀C(=NR'₁₀)NR''₁₀R'''₁₀基、NR₁₀CSNR'₁₀R''₁₀基またはNR₁₀CSR'₁₀ 20
 基から選択され、ここで、同じであっても異なってもよいR₁₀、R'₁₀、R''₁₀およびR'''₁₀は、水素、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基または4~7個の原子を有する、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環を指し、そのアルキル基または前記環は飽和もしくは不飽和である)

またはその塩であることを特徴とする、少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(すなわち15-PGDH)阻害剤を含む、皮膚、または爪、体毛および毛髪を含む外被付加物である皮膚付属物の色素沈着促進剤。

【請求項5】

阻害剤が15-PGDHタイプ1に特異的な阻害剤であることを特徴とする少なくとも1種の15-PGDH阻害剤を含む、請求項1から4のいずれか一項に記載の色素沈着促進剤。

【請求項6】

15-PGDH-阻害活性とプロスタグランジンFシンターゼ阻害活性の比が1を超えることを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載の色素沈着促進剤。

【請求項7】

白髪を処置するための、請求項1から6のいずれか一項に記載の少なくとも1種の色素沈着促進剤を含む化粧品組成物。

【請求項8】

毛髪および/または体毛の色素沈着を促進させるための、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤とは異なる少なくとも1種の薬剤をさらに含むものであることを特徴とする請求項7に記載の組成物。

【請求項9】

少なくとも1種の浸透促進剤をさらに含むものであることを特徴とする請求項7または8に記載の組成物。

【請求項10】

少なくとも1種のプロスタグランジンまたはプロスタグランジン誘導体をさらに含むものであることを特徴とする請求項7から9のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項11】

プロスタグランジンPGE1、PGE2、それらの塩、それらのエステル、それらの類似物および誘導体、プロスタグランジンF2- 受容体(FP-R)アゴニスト、プロスタグランジンE2受容体(EP1-R、EP2-R、EP3-R、EP4-R)アゴニスト、プロスタサイクリン(IP)受容体アゴニストおよびそれらのエステル、プロスタグランジンD2受容体アゴニストおよびそれらのエステ 50

ル、あるいはトロンボキササンA2(TP)受容体アゴニスト、これらの化合物の前駆体、これらのエステルおよびこれらの誘導体から選択される少なくとも1種の化合物をさらに含むものであることを特徴とする請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

前記プロスタグランジンF2- 受容体(FP-R)アゴニストが、ラタノプロスト、フルプロステノール、クロプロステノール、トラボプロストまたはビマトプロストからなる群より選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項13】

前記プロスタグランジンE2受容体(EP1-R、EP2-R、EP3-R、EP4-R)アゴニストが、17-フェニルPGE2、ピプロストル、ブタプロスト、ミソプロストル、サルプロストン、16,16-ジメチルPGE2、11-デオキシ-PGE1または1-デオキシ-PGE1より選択される、請求項11に記載の組成物。

10

【請求項14】

前記プロスタサイクリン(IP)受容体アゴニストが、シカプロスト、イロプロスト、イソカルバサイクリンまたはベラプロストからなる群より選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項15】

前記プロスタグランジンD2受容体アゴニストが、BW245C((4S)-(3-[3R,S]-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)または((4R)-(3-[3R,S]-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)からなる群より選択される、請求項11に記載の組成物。

20

【請求項16】

前記トロンボキササンA2(TP)受容体アゴニストが、1-BOP([1S-[1a,2a(Z)、3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-ヒドロキシ-4-[4-(ヨードフェノキシ)-1-ブテニル]-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸)からなる群より選択される、請求項11に記載の組成物。

【請求項17】

水、または水と、親水性有機溶媒、親油性有機溶媒、両親媒性有機溶媒およびこれらの混合物から選択される少なくとも1種の溶媒との混合物からなる、化粧品として許容される媒体を含むものであることを特徴とする請求項7から16のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項18】

前記15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤が、前記組成物に0.001重量/容積%~5重量/容積%の濃度で存在することを特徴とする請求項7から17のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、皮膚および/または皮膚付属物、特に毛髪および/または体毛の色素沈着(pigmentation)を促進するための化粧方法と、白髪をなくすことを意図した組成物中での15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤の使用に関する。特に、皮膚および/または皮膚付属物の色素沈着を促進し、かつ/または脱色素沈着を抑制および/または防止するためのテトラゾール、スチリルピラゾール、フェニルフラン、フェニルチオフェン、フェニルピラゾール、ピラゾールカルボキサミド、2-チオアセトアミドまたはアゾ化合物の薬剤としての使用に関する。

40

【背景技術】

【0002】

毛髪およびヒトの皮膚の色は様々な因子、特に一年の四季、人種、性別および年齢に左右される。それは主に、メラニン形成細胞によって生成するメラニンの濃度によって決定される。メラニン形成細胞は、特異的な細胞小器官、メラノソームによってメラニンを合成する特異的細胞である。

【0003】

50

メラニン合成、すなわちメラニン形成は複雑であり、図式的には、以下の主要ステップを伴う：

チロシン ドーパ ドパキノン ドパクロム メラニン

【 0 0 0 4 】

チロシナーゼ(モノフェノールジヒドロキシルフェニルアラニン:酸素オキシドレダクターゼEC1.14.18.1)は、この一連の反応において、特にチロシンのドーパ(ジヒドロキシフェニルアラニン)への転換からなる反応と、ドーパのドパキノンへの転換からなる反応との触媒作用をする形で介在する。

【 0 0 0 5 】

毛包の上部は、真皮の深層に延びる表皮の管状陥入のようなものである。底部、すなわち毛髪の毛根はそれ自体陥入を含んでおり、その中に皮膚乳頭が見られる。毛根の底部における皮膚乳頭の周りは、高度に増殖性の細胞(マトリックスの細胞)で占められている区域である。これらの細胞は毛髪を構成することになる角質化した細胞の前駆体である。これらの前駆体の増殖によって得られた細胞は、垂直に毛根中に移動して毛根の上部において徐々に角質化し、角質化した細胞のこのグループは、毛髪軸を形成することになる。毛髪および体毛の色素沈着には、毛包の毛根中でのメラニン形成細胞の存在を必要とする。これらのメラニン形成細胞は、活性状態である、すなわち、これらはメラニンを合成する。これらの色素は、毛髪軸を形成するためのケラチノサイトに送られ、これが着色した毛髪もしくは体毛の成長をもたらすことになる。この構造は、「毛包色素単位」と称される。

【 0 0 0 6 】

ほとんどの人々にとって、皮膚の褐色化と、安定した毛髪の色維持は大きな願望であることは周知である。

【 0 0 0 7 】

グレーもしくは白色の体毛および/または毛髪、または白髪の外観は、毛髪軸中のメラニンの減少と関連しているとされている。この現象は個々人の生涯において自然に起こるものである。しかし、人々は、より若い外観を得ようとし、また美的な意味で、特に比較的若い時期に起こるこの現象としばしば戦おうとするものである。

【 0 0 0 8 】

したがって、人工着色の分野で、その天然の色にできるだけ近似した色を毛髪にもたらし、すなわち、意図した外来性の染料による多くの解決策が提案されてきた。別のアプローチは生来の色素沈着経路を刺激することである。

【 0 0 0 9 】

提案されている解決策の中では、ホスホジエステラーゼ阻害剤(W095/17161)、DNA断片(W095/01773)、ジアシルグリセロール(W094/04122)、プロスタグランジン(W095/11003)またはピリミジン3-オキシド誘導体(EP829260)を含む組成物を挙げることができる。

【特許文献 1】 W095/17161

【特許文献 2】 W095/01773

【特許文献 3】 W094/04122

【特許文献 4】 W095/11003

【特許文献 5】 EP829260

【特許文献 6】 EP199636

【特許文献 7】 EP375520

【特許文献 8】 EP447318

【特許文献 9】 EP557489

【特許文献 10】 W097/12602

【特許文献 11】 EP1151741

【特許文献 12】 米国特許第5914126号

【特許文献 13】 EP0375520

【特許文献 14】 FR0015686

10

20

30

40

50

【特許文献 1 5】	FR0101438	
【特許文献 1 6】	EP0641557	
【特許文献 1 7】	EP0705593	
【特許文献 1 8】	EP0780115	
【特許文献 1 9】	FR0113337	
【特許文献 2 0】	W003/090699	
【特許文献 2 1】	W001/066541	
【特許文献 2 2】	EP0245825	
【特許文献 2 3】	W001/74313	
【特許文献 2 4】	EP1014934	10
【特許文献 2 5】	FR2814947	
【特許文献 2 6】	FR2814943	
【特許文献 2 7】	FR2814946	
【特許文献 2 8】	FR2817469	
【特許文献 2 9】	W098/33497	
【特許文献 3 0】	JP97-100091	
【特許文献 3 1】	JP96134242	
【特許文献 3 2】	EP1175892	
【特許文献 3 3】	EP648488	
【特許文献 3 4】	EP845700	20
【特許文献 3 5】	EP1175891	
【特許文献 3 6】	EP1175890	
【特許文献 3 7】	W001/74307	
【特許文献 3 8】	W001/74314	
【特許文献 3 9】	W001/74315	
【特許文献 4 0】	W001/72268	
【特許文献 4 1】	米国特許第3382247号	
【特許文献 4 2】	米国特許第5756092号	
【特許文献 4 3】	米国特許第5772990号	
【特許文献 4 4】	米国特許第5760043号	30
【特許文献 4 5】	米国特許第5466694号	
【特許文献 4 6】	米国特許第5438058号	
【特許文献 4 7】	米国特許第4973474号	
【特許文献 4 8】	米国特許第5516779号	
【特許文献 4 9】	米国特許第5480913号	
【特許文献 5 0】	米国特許第5411981号	
【特許文献 5 1】	米国特許第5565467号	
【特許文献 5 2】	米国特許第4910226号	
【特許文献 5 3】	EP680745	
【特許文献 5 4】	米国特許第5529769号	40
【特許文献 5 5】	米国特許第5468888号	
【特許文献 5 6】	米国特許第5631282号	
【特許文献 5 7】	FR2736721A1	
【特許文献 5 8】	米国特許第5712169A号	
【特許文献 5 9】	FR A-02/05067	
【非特許文献 1】	Wand M.、1997、Arch.Ophthalmol、115	
【非特許文献 2】	Abdel Malek ら、1987、Cancer Res.、47	
【非特許文献 3】	Narumiya S ら、1999、Physiol Rev、79(4)、1193 ~ 1226頁	
【非特許文献 4】	PhCL28A(Berry ら、J.Pharm.Pharmacol.、1985、37、622 ~ 628頁)	
【非特許文献 5】	Cho ら、Arch.Biochem.Biophys.、2002;405、247 ~ 251頁	50

【非特許文献6】Cho and Tai、「Inhibition of NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase(15-PGDH) by cyclooxygenase inhibitors and chemopreventive agents.」、Prostaglandins,Leukotrienes and Essential Fatty Acids,2002,67(6):461~465頁

【非特許文献7】Suzukiら、「cDNA cloning,expression and mutagenesis study of liver-type prostaglandin F synthase.」、J Biol Chem,1999、274(1):241~248頁

【非特許文献8】Tong and Tai、Biochim Biophys Acta、2000;1497:61~68頁

【非特許文献9】Arias-Negreteら、1995、Biochem Biophys Res Commun、208(2)、582~589頁

【非特許文献10】D.Moderhackら、J.Chem.Soc.Perkin Trans.1、2001、720~728頁

10

【非特許文献11】F.Eindberg、J.Org.Chem.、1970、35、11、3978~3980頁

【非特許文献12】T.W.Waldrepら、J.Agr.Food Chem.、1990、38、541~544頁

【非特許文献13】A.Buzasら、Chimie Therapeutique[Therapeutic Chemistry]、1972年、2、140~142頁

【非特許文献14】Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry、5th edition、1989

【非特許文献15】Walter Noll、「Chemistry and Technology of Silicones」(1968) Academic Press

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0010】

しかし、皮膚、毛髪および/または体毛の色素沈着を促進し、それによって白髪を防止するまたは減少させるための新規の解決策が依然必要である。

【課題を解決するための手段】

【0011】

予想外なことに、出願人は、メラニン形成細胞によって合成されたかまたはその環境中に存在するプロスタグランジンの分解を特異的に阻害することによって、メラニン形成細胞でメラニン合成を刺激することができることを見出した。

【0012】

こうした理由により、本発明の対象は、皮膚または皮膚付属物、特に毛髪および/または体毛の色素沈着を促進させることを意図した組成物中における、または組成物の調製のための少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤の使用である。

30

【0013】

ヒトもしくは動物における体毛または皮膚の色素沈着における、ある種のプロスタグランジンの関係はすでに記載されている(Wand M.、1997、Arch.Ophthalmol、115;Abdel Malekら、1987、Cancer Res.、47)。

【0014】

しかし、プロスタグランジンは、オートクラインまたはパラクリンの形で作用する非常に短い生物学的半減期を有する分子である。これは、プロスタグランジン代謝の局所的で不安定な性質を反映している(Narumiya Sら、1999、Physiol Rev、79(4)、1193~1226頁)。

40

【0015】

驚くべきことに、出願人は、これらのプロスタグランジンの分解において特異的に関わる酵素が、毛髪の寿命にとって決定的区画である毛髪の皮膚乳頭の繊維芽細胞中に発現することを実証した。特に、出願人はこの領域における15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ(15-PGDH)の発現を立証した。

【0016】

さらに、これまで実証されていなかったが、本発明の文脈において、この酵素が、毛髪メラニン形成細胞中에서도発現することを示した。

50

【0017】

15-PGDHはプロスタグランジン不活性化における重要な酵素である。15-PGDHタイプ1は分類EC1.1.1.141に相当し、NAD⁺依存性である。この酵素は、炭素15上で、ヒドロキシルとケトンへの酸化からなる反応の触媒の働きをする。この酵素はブタの腎臓から単離された。生理学的投与量より遥かに高い投与量で、甲状腺ホルモン、トリヨードチロニンによるその障害が具体的に観察されている。15-PGDHタイプ2はNADP依存性である。

【0018】

しかし、15-PGDHの存在は、皮膚乳頭中でも毛髪メラニン形成細胞中でもまったく実証されておらず、皮膚、体毛および/または毛髪の色素沈着を促進するための15-PGDH阻害剤の使用はまったく提示されていなかった。

10

【0019】

本発明によれば、皮膚乳頭中のメラニン形成細胞と繊維芽細胞の両方の15-PGDHによって触媒作用を受ける分解に作用することによって、特に、特に毛髪の、メラニン形成細胞中に存在するプロスタグランジンの量を局部的に調節することができる(その作用の方法はオートクラインまたはパラクリンである)。

【0020】

驚くべきことに、出願人は、毛髪メラニン形成細胞が、プロスタグランジンHシンターゼ1(PGHS-1またはCOX-1、E.C:1.14.99.1)を発現することも示した。このことは、毛髪メラニン形成細胞が自律的プロスタグランジン代謝を有することを始めて実証するものである。

20

【0021】

予想外に、本発明の文脈において、皮膚乳頭および/または毛髪メラニン形成細胞のレベルで存在する15-PGDHを特異的に阻害することができることが示された。したがって、そのような阻害は、毛髪メラニン形成細胞の環境におけるプロスタグランジンの不活性化を低減させることができる。したがって、プロスタグランジンは、オートクラインまたはパラクリン経路を経てメラニン形成細胞を刺激し続けることができる。実際に、そのような阻害剤の施用はメラニン形成細胞によるメラニンの生成を刺激する。

【0022】

本発明の目的のために、「15-PGDH阻害剤」という用語は、15-PGDH酵素の活性を阻害するかまたは低減させることができ、かつ/または、この酵素によって触媒作用される反応を阻害するか、減少させるかまたは遅延させることができる天然もしくは合成由来の単一化合物または複合化合物の任意の物質を意味するものとする。本発明に係る15-PGDH阻害剤は好ましくは15-PGDHタイプ1の阻害剤である。

30

【0023】

阻害剤はNAD-依存性15-PGDHタイプ1の特異的阻害剤が有利である。

【0024】

「皮膚付属物」という用語は、すべての外被付加物、特に爪、体毛および毛髪を意味するものとする。「体毛および毛髪」という用語は、すべての毛髪付加物を意味し、特に睫毛および眉も意味するものとする。

【0025】

本発明による化合物は、任意の適当なルート、特に経口、非経口または外部から局所的に施用することができ、その剤形は、当業者によって、特に化粧品組成物または皮膚病的組成物用に調節される。本発明による化合物は局所投与用とすることが有利である。これらは、生理学的に許容される媒体、特に化粧品としてまたは薬剤学的に、特に皮膚病的に許容される媒体を含む。

40

【0026】

好ましい実施形態では、本発明による組成物は頭皮への投与に適した賦形剤を含む。

【0027】

したがって、本発明の対象は、皮膚および/または皮膚付属物の色素沈着を促進し、かつ/または誘発および/または刺激するための薬剤として、かつ/または、皮膚および/また

50

は皮膚付属物の脱色素沈着および/または白色化を防止するかつ/または抑制するための薬剤として、特に白髪を防止するかつ/または抑制するための薬剤としての、特に少なくとも1種の15-PGDH阻害剤の使用であり、この薬剤は哺乳動物、特にヒトにおいて特に使用される。

【0028】

他の態様によれば、本発明は、皮膚および/または皮膚付属物の色素沈着を、促進するかつ/または誘発および/または刺激するため、かつ/または、皮膚および/または皮膚付属物の脱色素沈着および/または白色化を防止するかつ/または抑制するため、かつ/または、白髪を防止するかつ/または抑制するための、化粧品用のスキンケアもしくはヘアケア組成物における少なくとも1種の15-PGDH阻害剤の化粧品用の使用に関する。

10

【0029】

本発明は、皮膚および/または皮膚付属物の色素沈着を促進する、かつ/または誘発および/または刺激することを意図し、かつ/または、皮膚および/または皮膚付属物の脱色素沈着および/または白色化を防止および/または抑制することを意図し、かつ/または、白髪を防止および/または抑制することを意図した組成物を調製するための少なくとも1種の15-PGDH阻害剤の使用にも関する。

【0030】

本発明の実施に適した組成物は、特に化粧品組成物および/または皮膚病学的組成物、あるいは薬剤組成物である。

【発明を実施するための最良の形態】

20

【0031】

「化粧品組成物」という用語は特に、もっぱらまたは主として、それらをクレンジングする、それらに芳香を付与する、それらの外観を改変する、かつ/または体臭をなくす、かつ/またはそれらを保護するまたはそれらを良好な状態に保つために、ヒトの身体の様々な表面部分(表皮、体毛および毛髪系、爪、唇および外性器)あるいは歯または頬側粘膜と接触するようになされた任意の物質または調合物を意味するものとする(改正化粧品指令(amended cosmetic directive)76/768/EEC)。

【0032】

しかしながら、本発明の目的のために、「化粧品組成物」という用語は、身体の表面部分を保護する、またはそれらを良好な状態に保つ、あるいは特に皮膚および皮膚付属物に関して個体の外観を改善するために、全身的経路、特に経口を含む任意のルートによって吸収されることを意図した組成物も意味するものとする。

30

【0033】

本発明の15-PGDH阻害剤がその中で使用される生理学的に許容される媒体は、無水であっても水性であってもよい。

【0034】

この組成物は、水、あるいは水と、親水性有機溶媒、親油性有機溶媒、両親媒性有機溶媒およびそれらの混合物から選択される少なくとも1種の溶媒との混合物からなる化粧品として許容される媒体を含むことができる。

【0035】

40

「無水媒体」という用語は、1%未満の水を含む溶媒媒体を意味するものとする。この媒体は、より特にエチルアルコールなどのC₂~C₄低級アルコール、プロピレングリコールなどのアルキレングリコール、およびアルキレングリコールもしくはジアルキレングリコールのアルキルエーテル(ただし、アルキルもしくはアルキレン基は1~4個の炭素原子を含む)から選択される溶媒あるいは溶媒の混合物からなることができる。「水性媒体」という用語は、水、あるいは水と、特に上記の有機溶媒から選択される他の生理学的に許容される溶媒との混合物からなる媒体を意味するものとする。後者のケースでは、存在する場合、これらの他の溶媒は組成物の約5重量%~95重量%を占める。

【0036】

生理学的に許容される媒体は、当業者によく知られている界面活性剤、増粘剤もしくは

50

ゲル化剤、化粧品薬剤、保存剤または塩基性化剤または酸性化剤などの、化粧品または薬剤の分野で通常使用される他の補助剤を、所望の提示形態、特に、概ね粘稠化したローション剤、ゲル剤、エマルションまたはクリーム剤の形態を得るのに十分な量で含むことができる。その使用は、任意選択で、加圧エアゾールの形態またはポンプ動作型瓶(pump-action bottle)から噴霧する形態で行ってもよい。

【0037】

局所施用に、本発明で使用できる組成物は、特に水性、アルコール系、水-アルコール系またはオイル状の溶液もしくは懸濁液、またはローションもしくは血清タイプの分散液、水相中の脂肪相の分散液(O/W型)もしくはその逆(W/O型)または多重エマルションによって得られる、液体もしくは半液体の稠度を有するかペースト状であるエマルション、そのままで使用するかまたは生理学的に許容される媒体中に混ぜ込まれる自由粉末または圧縮粉末、あるいはマイクロカプセルもしくは微粒子、またはイオン型および/または非イオン型の小胞分散液の形態であってよい。したがって、軟膏、チンキ剤、乳液(milk)、クリーム、オイントメント、粉末、パッチ、含浸パッド、溶液、エマルションもしくは小胞分散液、ローション、水性もしくは無水のゲル、スプレー、懸濁液、シャンプー、エアゾールまたは泡状物の形態であってよい。無水でも水性の形態であってよい。それは、石鹸またはクレンジングケーキを構成する固体調合物からなってもよい。

10

【0038】

これらの組成物は通常の方法によって調製される。

【0039】

本発明で使用できる組成物は、特に、ヘアケア組成物、特にシャンプー、セット用ローション、トリートメント用ローション、スタイリングクリームもしくはゲル、毛髪のリストラクチャリングローション、マスク等からなることができる。

20

【0040】

本発明の化粧品組成物は好ましくはクリーム、ヘアローション、シャンプーまたはコンディショナーであろう。これは特に、塗布によるトリートメント(すすぎが後続してもしなくてもよい)に使用することができ、あるいはシャンプーの形態で使用することができる。

【0041】

泡状物の形態、あるいはスプレーまたはエアゾールの形態(その場合、加圧下で噴射剤を含む)の組成物も考えられる。

30

【0042】

したがって、それはローション、血清、乳液、O/W型もしくはW/O型クリーム、ゲル、軟膏、オイントメント、粉末、バルム、パッチ、含浸パッド、ケーキまたは泡状物の形態であってよい。

【0043】

特に、頭皮または毛髪への施用のための組成物は、ヘアケアローションの形態で、例えば毎日または週に2回の施用、シャンプーまたはヘアコンディショナーの形態で、特に週に2回もしくは1回の施用、頭皮をクレンジングするための液体もしくは固形の石鹸の形態で、毎日の施用、ヘアスタイルシェイピング製品(ラッカー、ヘアセッティング製品またはスタイリングゲル)、トリートメントマスク、あるいは毛髪のクレンジングのための発泡性ゲルもしくはクリームの形態であってよい。ブラシまたはくしで塗布される毛髪用染料またはマスカラの形態であってよい。

40

【0044】

さらに、睫毛または体毛への局所施用のため、本発明を適用する組成物は、睫毛、あるいはあごひげまたは口ひげにブラシで塗布される着色もしくは非着色のマスカラの形態でよい。

【0045】

注入による使用のための組成物としては、組成物は水性ローションまたはオイル状懸濁液の形態であってよい。経口による使用のためには、組成物はカプセル剤、顆粒剤、経口

50

シロップ剤または錠剤の形態であってよい。

【0046】

具体的な実施形態によれば、本発明による組成物は、毛髪または睫毛用のヘアクリームもしくはヘアローション、シャンプー、ヘアコンディショナーまたはマスカラの形態であってよい。

【0047】

本発明による組成物の生理学的媒体の種々の構成要素の量は、当該分野で通常使用される量である。

【0048】

それは、ブラシまたはくしで、特に睫毛、眉または毛髪に塗布される染料またはマスカラの形態であってよい。

【0049】

爪の表面に塗布するためのワニスの形態であってよい。

【0050】

本発明で使用できる組成物の種々の構成要素の量は当該分野で通常使用される量である。

【0051】

本発明で使用できる組成物がエマルションである場合、脂肪相の割合は、組成物の全重量に対して5重量%~80重量%、好ましくは5重量%~50重量%の範囲である。エマルションの形態の組成物中で使用されるオイル、ワックス、乳化剤および共乳化剤は、化粧品分野で通常使用されるものから選択される。乳化剤および共乳化剤は組成物の全重量に対して組成物中に0.3重量%~30重量%、好ましくは0.5重量%~20重量%、さらには1重量%~8重量%の範囲の割合で存在する。エマルションは脂質小胞もしくは小球を含むこともできる。

【0052】

本発明で使用できる組成物がオイル状溶液もしくはゲルである場合、脂肪相は組成物の全重量の90%超を占めることができる。

【0053】

組成物は水性、アルコール系または水性-アルコール系溶液もしくは懸濁液、より良くは水/エタノール溶液もしくは懸濁液であることが有利である。アルコールの割合は5%~99.9%、より良くは8%~80%を占めることができる。

【0054】

マスカラの用途のため、特に睫毛のためには、本発明の組成物は、水中ワックス型もしくはオイル中ワックス型の分散液、ゲル化オイルもしくは水性ゲルであり、このマスカラは着色されていてもいなくてもよい。

【0055】

組成物は、少なくとも1種の15-PGDH-阻害剤がその中に封入されているミクロスフェア、ナノスフェア、リポソーム、オレオソームまたはナノカプセルを含むことが有利である。そのような調合物の例は、EP199636、EP375520、EP447318、EP557489、W097/12602、EP1151741または米国特許第5914126号に具体的に記載されている。

【0056】

ミクロスフェアは、例としては、EP0375520に記載の方法によって調製することができる。

【0057】

ナノスフェアは水性懸濁液の形態であってよく、これはFR0015686およびFR0101438に記載の方法によって調製することができる。

【0058】

オレオソームは、層状の液晶コーティングを有し、水相中に分散されているオイル状小球によって形成された水中油型エマルションからなる(EP0641557およびEP0705593を参照されたい)。

【0059】

10

20

30

40

50

15-PGDH阻害剤は、EP0780115に記載のようなシリコン系界面活性剤から得られる層状コーティングからなるナノカプセル中に封入することもできる。ナノカプセルは、例えばFR0113337に記載の技術による水分散性のスルホン酸ポリエステルをベースにして調製することもできる。

【0060】

既知の方法で、本発明による組成物は、化粧品分野で一般的な補助剤、例えば親水性もしくは親油性ゲル化剤、親水性もしくは親油性添加剤、保存剤、酸化防止剤、溶媒、芳香剤、フィラー、スクリーニング剤、脱臭剤および染料を含むこともできる。これらの種々の補助剤の量は化粧品分野で通常用いられている量であり、例えば、組成物の全重量の0.1%~20%、特に10%以下である。その性質に応じて、これらの補助剤は脂肪相中、水相中および/または脂質小球中に導入することができる。

10

【0061】

脂肪相は、環境温度(25)および大気圧(760mmHg)で液体である、一般にオイルと称される脂肪性もしくはオイル状化合物を含むことができる。これらのオイルは互いに相溶性であってもなくてもよく、巨視的に均一であるかまたは二相もしくは三相系である液体脂肪相を形成することができる。

【0062】

脂肪相はオイルに加えて、ワックス、ゴム、親油性ポリマーおよび固体成分と液体成分を含む「ペースト状」もしくは粘性の生成物を含むことができる。

【0063】

水相は、水と、任意選択で、水と任意の割合で混和できる構成成分、例えばエタノールまたはイソプロパノールなどのC₁~C₈低級アルコール、プロピレングリコール、グリセロールまたはソルビトールなどのポリオール、あるいはアセトンまたはエーテルを含む。

20

【0064】

本発明で使用できるオイルまたはワックスとして、鉱油(液体ワセリン)、植物性オイル(シアターの液体部分、ヒマワリ油)、動物油(ペルヒドロスクアレン)、合成オイル(パーセリンオイル)、シリコンオイルもしくはワックス(シクロメチコン)およびフルオロオイル(ペルフルオロポリエーテル)、蜜蝋、カルナウバワックスまたはパラフィンワックスを挙げることができる。脂肪族アルコールおよび脂肪酸(ステアリン酸)をこれらのオイルに加えられる。

30

【0065】

本発明で使用できる乳化剤として、例えばステアリン酸グリセリルもしくはラウリン酸グリセリル、ステアリン酸ソルビトールもしくはオレイン酸ソルビトール、アルキルジメチコンポリオール(アルキル 8のもの)、およびW/O型エマルジョン用とそれらの混合物を挙げることができる。ポリエチレングリコールモノステアレートもしくはモノラウレート、ポリオキシエチレン化ソルビトールステアレートもしくはオレエート、ジメチコンポリオールおよびそれらの混合物、特にポリソルベート60およびGattefosse社からTefose(登録商標)63の商品名で販売されているPEG-6/PEG-32/グリコールステアレートの混合物も使用することができる。

【0066】

本発明で使用できる溶媒として、低級アルコール、特にエタノールおよびイソプロパノール、ならびにプロピレングリコールを挙げることができる。

40

【0067】

本発明で使用できる親水性ゲル化剤として、カルボキシビニルポリマー(カルボマー)、アクリレート/アルキルアクリレートコポリマーなどのアクリル酸コポリマー、ポリアクリルアミド、ヒドロキシプロピルセルロースなどの多糖類、天然ガムおよびクレーを挙げることができ、親油性ゲル化剤として、Bentones(登録商標)などの改質クレー、ステアリン酸アルミニウムなどの脂肪酸の金属塩、疎水性シリカおよびエチルセルロースを挙げることができる。組成物を、増粘剤を用いて粘稠化もしくはゲル化する場合、増粘剤は一般に、組成物の全重量に対して約0.1%~6%の濃度で存在する。

50

【0068】

阻害剤は、組成物に対して $10^{-3}\%$ 以上、特に0.001~5重量/容積%、より好ましくは0.01%~2%の濃度で存在することが好ましい。しかし、当業者は、組成物の施用の条件下で、15-PGDH酵素の阻害をほぼ完結させるのに相当する酵素阻害活性が得られるように、用いる化合物に応じてこれらの量を調節できるであろう。一般に用いられる濃度は、*in vitro*で15-PGDHの100%の阻害が認められる濃度以上である。15-PGDH阻害剤の濃度は、特に、*in vitro*で15-PGDHの100%の阻害が観察される濃度より50~500倍大きい濃度であろう。例えば、*in vitro*で阻害を完結させるのに相当する濃度の約100倍の濃度が用いられよう。

【0069】

15-PGDH阻害剤の有効量は、所望の結果を得る(すなわち、皮膚および/または皮膚付属物の色素沈着を促進する、かつ/またはその白色化を抑制する)のに要する量に相当し、当業者は、用いられる阻害剤の性質、それが施用される個体、およびこの施用のための時間の長さに応じて容易に評価されよう。

10

【0070】

当業者は適切な15-PGDH阻害剤を決定することができる。阻害剤は、特にトラクサノックス(traxanox)、その塩およびそのエステル、ナファザトロム(nafazatrom)、スルファサラジン、PhCL28A(Berryら、J.Pharm.Pharmacol.、1985、37、622~628頁)、あるいはChora、(Arch.Biochem.Biophys.、2002;405、247~251頁)チアゾリジンジオンから選択されよう。

【0071】

本発明によるNAD-依存性15-PGDHの阻害剤は、プロスタグランジン合成に関わる酵素である、プロスタグランジンHシンターゼまたはシクロオキシゲナーゼ(COXとも略記される)の阻害剤でないことが好ましい。

20

【0072】

特に、15-PGDH阻害剤が植物抽出物の形態で本発明の組成物中に導入される場合、これらの抽出物は、本質的にフラボノイドを有しておらず、かつ/または、用いられる用量で、COX(PGHS)に対して阻害活性を有していない。

【0073】

本発明の特に有利な実施形態によれば、組成物は少なくとも1種の15-PGDH-特異的阻害剤を含む。「特異的阻害剤」という用語は、プロスタグランジン合成、特にPGF₂ またはPGE₂の合成をほとんどもしくはまったく阻害しない活性薬剤を意味するものとする。15-PGDH阻害剤は、プロスタグランジンシンターゼ(PGFシンターゼ)をほとんどもしくはまったく阻害しないことが好ましい。

30

【0074】

これは、本研究の文脈で、出願人が、予想外にPGFシンターゼは皮膚乳頭中でも発現することを見出したためである。したがって、作用部位での有効量のプロスタグランジンの維持は、これらの分子の合成と分解との複雑な生物学的バランスによってもたらされる。したがって、この活性が合成の阻害と結びつくと、異化作用を阻害する化合物の外来的導入はあまり効果的でなくなる。

【0075】

この外来的導入の補完として、またはその置き換えとして、出願人はここに、プロスタグランジンの内在的プールの維持、したがって、皮膚および皮膚付属物、特に毛髪の色素沈着の維持、さらには増進を促進することができることを実証した。

40

【0076】

本発明を適用することによって、それに対して15-PGDH-阻害活性が、PGF-シンターゼ-阻害活性より著しく高い特定の活性化合物を標的にすることができる。投与された用量について、それぞれ15-PGDHに対する阻害活性とPGFシンターゼに対する阻害活性との比(特に、酵素活性の50%を阻害する濃度によって測定される)は、少なくとも1より大きく、好ましくは少なくとも3:1、有利には5:1以上である。本発明の実施に特に適している薬剤は、10:1以上、特に15以上、好ましくは25:1以上の15-PGDH-阻害活性とPGFシンターゼ-阻害

50

活性との比を有する。

【0077】

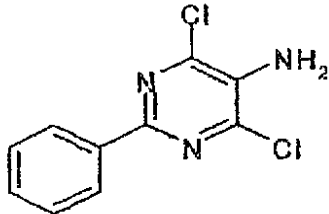
この点で、本発明の実施に特に適している化合物は、以下の式に相当する化合物である。

【0078】

分子A:

【0079】

【化1】



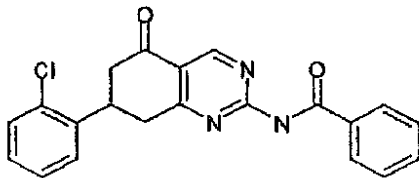
10

【0080】

分子B:

【0081】

【化2】



20

【0082】

当業者は、可能性のある候補を用いた簡単なテストを実施することによって、本発明の15-PGDH阻害に対して活性である他の薬剤の選択を行うことができる。このテストは、酵素用の基質および、可能性のある補基質を含む反応媒体中で、15-PGDH-阻害の役割を評価するのに求められる化合物の存在下または非存在下で、この酵素によって触媒作用される反応の動力学を比較することである。その反応条件(pH、温度、反応時間等)は、反応に適したものであり、テストする化合物または基質が存在している測定でも、存在しない測定でも反応条件は同じである。

30

【0083】

その測定のためには、例えば、 7×10^{-3} mg/mlの最終濃度の15-PGDH酵素と、例えば、Cho and Tai、「Inhibition of NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase(15-PGDH) by cyclooxygenase inhibitors and chemopreventive agents.」、Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids、2002、67(6):461~465頁に記載の、このテストで通常用いられる条件に対応する濃度のその補基質(-NAD)および基質(PGE2)、例えば1.5mMの-NADおよび50 μ MのプロスタグランジンE2とを一緒にする。反応速度を37で1分間測定する。反応の最初にテスト化合物を媒体に加えて同じ反応を実施する。その化合物の存在下で測定された単位時間当たりの最大酵素反応速度(V_{max})を、化合物の入っていない対照のそれと比較し、阻害割合[$100 - (V_{max} \text{テスト} \times 100) / V_{max} \text{対照}$]を決定する。

40

【0084】

次いで、15-PGDH阻害剤であるとされた化合物について、PGFシターゼを阻害するその能力をテストする。そのために、例えば、 25×10^{-3} mg/mlの最終濃度のPGFS酵素、例えばSuzukiら、「cDNA cloning, expression and mutagenesis study of liver-type prostaglandin F synthase.」、J Biol Chem、1999、274(1):241~248頁に記載のようなこのテス

50

トでの通常の濃度のその補基質($-NADPH_2$)および基質(例えば、フェナントレンキノン)、すなわち100 μM の $-NADPH_2$ および20 μM のフェナントレンキノンを一緒にする。37 での単位時間当たりの最大反応速度を測定する。反応の最初にテスト化合物を媒体に加えて同じ反応を実施する。化合物との最大酵素反応速度を、化合物のっていない対照のそれと比較して、阻害割合[$100 - (V_{max} \text{テスト} \times 100) / V_{max} \text{対照}$]を決定する。

【0085】

次いで、15-PGDHによって触媒作用を受ける反応の阻害割合を、PGFSによって触媒作用を受ける反応のそれと比較する。より特に、化合物についてのPGFSと15-PGDHとのIC50値の比(IC50 PGFS/IC50 15-PGDH)を求める。IC50は、そのためにVmaxが50%低減される化合物の濃度である。

10

【0086】

本発明のための15-PGDHの選択的阻害を示す化合物の活性は、毛髪乳頭の酵素的環境を模倣する細胞モデルで、プロスタグランジンの量を測定することによって実証することもできる。これによって、これらの分子の代謝に関わる様々なタイプの酵素を産生する複雑な生体系におけるプロスタグランジンの保護に対する、15-PGDHに選択的な阻害剤の有効性を評価することが可能となる。例えば、ある条件下でマクロファージの前駆体である前単球の培養物が用いられる。このモデルは、プロスタグランジン代謝を研究するために非常に広範囲に用いられている。

【0087】

実際に、ホルボールエステル(10nM PMA)は、24時間で、U937前単球菌株のマクロファージへの分化を引き起こす。この分化には15-PGDHの誘発が伴う(Tong and Tai、*Biochim Biophys Acta*, 2000; 1497: 61 ~ 68頁)。

20

【0088】

さらに、これらのマクロファージのLPS(細菌壁から抽出されたりポ多糖類)による刺激は6時間でPGHS-2(またはCOX-2)を誘発する(100ng/mlで)。これは、PGFSを介したPGF2 の前駆体(とりわけ)であるPGH2の合成に(COX-1と同様の形で)関わる酵素である(Arias-Negreteら、1995、*Biochem Biophys Res Commun*, 208(2)、582 ~ 589頁)。

【0089】

第1のステップでは、15-PGDHのその分化と誘発を刺激する化合物の存在下で、マクロファージ前駆体を適切な媒体中で培養し、次いで、これらの細胞によるプロスタグランジンの産生を、例えば抽出物または精製LPSの形態のLPSで刺激する。この第2のステップは、テストする化合物の存在下または非存在下で実施する。テストする15-PGDH-阻害化合物の存在下で得られるプロスタグランジン、特にPGF2 の濃度を15-PGDH誘導因子だけを含む対照の濃度と比較する。これらの測定は、当業者に周知の任意の方法、特に酵素免疫学的検定法によって行うことができる。したがって、アッセイの際では、測定するPGF2 の量は、テスト化合物がそれに対して概ね活性である2つの酵素活性によるものである。すなわち、PGFSの活性はPGF2 の合成をもたらす、15-PGDHの活性はその分解をもたらす。非選択的15-PGDH阻害剤(PGFSの阻害剤も)の存在下では、PGF2 の減少(産生物のPGFSに対する作用による、合成における減少に対応する)が観察されよう。選択的15-PGDH阻害剤の存在下では、分解の減少に対応するPGF2 の増加が観察されよう。したがって、観察されたPGF2 の量が、対照(プロスタグランジン合成の誘導因子のみ)の量より、少なくとも5%、好ましくは少なくとも10%多い化合物は、プロスタグランジンF2 に関して保護的な役割を有している。本発明を実施するのに適した化合物のためには、テストされる化合物に対するプロスタグランジンの濃度は少なくとも20%、さらには30%以上対照の濃度より高いことが有利である。

30

40

【0090】

そのような化合物は特にW003/090699に記載されているものである。

【0091】

[アセチルテトラゾール化合物:]

そのような化合物は、特に15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの阻害

50

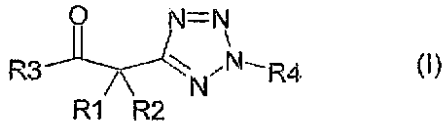
剤である、加塩されているかまたは加塩されていないある種のアセチルテトラゾールである。

【0092】

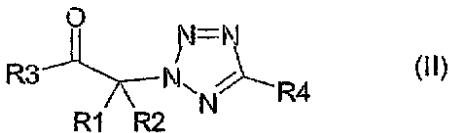
本発明の態様の1つによれば、15-PGDH阻害剤は、少なくとも有効量の式(I)もしくは(II)のテトラゾール化合物またはその塩の1つを含む。

【0093】

【化3】



10



【0094】

(式中、

20

- R₁およびR₂は独立に、水素、ハロゲン、OR₅、SR₅、NR₅R'₅、COOR₅、COR₅、CONR₅R'₅、CF₃、CN、NR₅COR'₅、SO₂R₅、SO₂NR₅R'₅、NR₅SO₂R'₅、CSR₅、OCOR₅、COSR₅、SCOR₅、CSN R₅R'₅、NR₅CONR'₅R''₅、NR₅C(=NR'₅)NR''₅R'''₅、NR₅CSR'₅、NR₅CSNR'₅R''₅、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基、および、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む4~7個の原子を有する環から選択され、これらの環は離れていても連結していてもよく、上記アルキル基および環は飽和であっても不飽和であってもよく、かつ少なくとも1個の置換基A₁で任意選択で置換されており、ここで、R₅、R'₅、R''₅およびR'''₅は独立に、水素、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、炭化水素ベースの環またはアルキル基は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基A₂で任意選択で置換されており、

30

- R₃は、水素、OR₆、SR₆、NR₅R'₆、CF₃、NR₆COR'₆、NR₆SO₂R'₆、NR₅CONR'₆R''₆、NR₆CSNR'₆R''₆、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基、4~7個の原子を有する、離れているか連結している炭化水素ベースの環から選択され、アルキル基および炭化水素ベースの環は飽和していても不飽和でもよく、かつ少なくとも1個の置換基A₃で任意選択で置換されており、ここで、R₆、R'₆およびR''₆は独立に、水素、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、アルキル基または炭化水素ベースの環は飽和しているか不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基A₄で任意選択で置換されており、

- R₄は、水素、COOR₇、CONR₇R'₇、SO₂R₇、SO₂NR₇R'₇、COR₇、CSR₇、COSR₇、CSNR₇R'₇、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基、4~7個の原子を有する、離れているか連結している炭化水素ベースの環から選択され、アルキル基および炭化水素ベースの環は飽和していても不飽和でもよく、かつ少なくとも1個の置換基A₅で任意選択で置換されており、R₄は、式(II)の場合、ハロゲン、OR₇、SR₇、NR₇R'₇、CF₃、CN、NR₇COR'₇、NR₇SO₂R'₇、OCOR₇、SCOR₇、NR₇CONR'₇R''₇、NR₇C(=NR'₇)NR''₇R'''₇、NR₇CSR'₇またはNR₇CSNR'₇R''₇を表してもよく、ここで、R₇、R'₇、R''₇およびR'''₇は独立に、水素、直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、アルキル基または炭化水素ベースの環は飽和しているか不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基A₆で任意選択で置換されており、

40

- A₁およびA₂は独立に、ハロゲン、4~7個の原子と少なくとも1個のヘテロ原子を含む複素環、OR₈、SR₈、NR₈R'₈、COOR₈、CONR₈R'₈、CF₃、CN、NR₈COR'₈、SO₂R₈、SO₂NR₈R'₈、

50

$\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}'_8$ 、 COR_8 、 CSR_8 、 OCOR_8 、 COSR_8 、 SCOR_8 、 $\text{CSNR}_8\text{R}'_8$ 、 $\text{NR}_8\text{CONR}'_8\text{R}''_8$ 、 $\text{NR}_8\text{C}(=\text{NR}'_8)\text{NR}''_8\text{R}'''_8$ 、 $\text{NR}_8\text{CSR}'_8$ 、 $\text{NR}_8\text{CSNR}'_8\text{R}''_8$ から選択され、

- A_3 および A_4 は独立に、ハロゲン、 R_9 、 OR_9 、 SR_9 、 $\text{NR}_9\text{R}'_9$ 、 COOR_9 、 $\text{CONR}_9\text{R}'_9$ 、 CF_3 、 CN 、 $\text{NR}_9\text{COR}'_9$ 、 SO_2R_9 、 $\text{SO}_2\text{NR}_9\text{R}'_9$ 、 $\text{NR}_9\text{SO}_2\text{R}'_9$ 、 CSR_9 、 OCOR_9 、 COSR_9 、 SCOR_9 、 $\text{CSNR}_9\text{R}'_9$ 、 $\text{NR}_9\text{CONR}'_9\text{R}''_9$ 、 $\text{NR}_9\text{C}(=\text{NR}'_9)\text{NR}''_9\text{R}'''_9$ 、 $\text{NR}_9\text{CSR}'_9$ 、 $\text{NR}_9\text{CSNR}'_9\text{R}''_9$ から選択され、

- A_5 および A_6 は独立に、ハロゲン、 R_{10} 、 OR_{10} 、 SR_{10} 、 $\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$ 、 CF_3 、 CN 、 $\text{NR}_{10}\text{COR}'_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{10}\text{R}'_{10}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{SO}_2\text{R}'_{10}$ 、 CSR_{10} 、 OCOR_{10} 、 SCOR_{10} 、 $\text{CSNR}_{10}\text{R}'_{10}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CONR}'_{10}\text{R}''_{10}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{C}(=\text{NR}'_{10})\text{NR}''_{10}\text{R}'''_{10}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CSR}'_{10}$ 、 $\text{NR}_{10}\text{CSNR}'_{10}\text{R}''_{10}$ から選択され、

- R_8 、 R'_8 、 R''_8 、 R'''_8 、 R_9 、 R'_9 、 R''_9 、 R'''_9 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R''_{10} および R'''_{10} は独立に、水素、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ アルキル基、4~7個の原子を有する飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環またはベンジル基を指す)。

10

【0095】

本発明はまた、ヒトの毛髪および/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するための薬剤としての、上記に定義した、少なくとも1種の式(I)もしくは(II)のテトラゾール化合物またはその互変異性形態、あるいはその塩の1つの使用にも関する。

【0096】

加塩または非加塩の形態の式(I)もしくは(II)の化合物は、PGFシターゼ-阻害活性より大きい15-PGDH-阻害活性を示すことが有利である。

【0097】

以下の本文においては、別段の明らかな言及がない限り、「式(I)もしくは(II)の化合物」という用語の使用は、酸または塩基の形態および塩の形態の式(I)もしくは式(II)の化合物の両方を意味するものと理解されたい。

20

【0098】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は、1つまたは複数の式(I)の化合物、1つまたは複数の式(II)の化合物あるいは式(I)および式(II)の化合物の混合物を含むことができる。これらの化合物は、シスもしくはトランス異性体またはシス/トランス異性体の混合物であってよい。これらは互変異性型であってよい。これらは光学異性体および/またはジアステレオ異性体あるいはこれらの異性体の混合物、特にラセミ混合物であってよい。

【0099】

本発明では、「炭化水素-ベースの」環という用語は、環を形成するのに炭素-炭素結合のみを有する環を意味するものとする。

30

【0100】

本発明によれば、式(I)および(II)において $\text{R}_1 \sim \text{R}_4$ で用いられる環は独立に、4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含む。これらは飽和していても不飽和であってもよい。これらはまた単独であっても、その化学構造が同一であるかまたは異なっている他の環と連結していてもよい。さらに、 R_1 および R_2 は任意選択で、S、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を含む。

【0101】

本発明によれば、式(I)および(II)において、 R_5 、 R'_5 、 R''_5 、 R'''_5 、 R_6 、 R'_6 、 R''_6 、 R'''_6 、 R_7 、 R'_7 、 R''_7 、 R'''_7 、 R_8 、 R'_8 、 R''_8 、 R'''_8 、 R_9 、 R'_9 、 R''_9 、 R'''_9 、 R_{10} 、 R'_{10} 、 R''_{10} および R'''_{10} に用いられる環は独立に4~7個の炭素原子、より良くは5~6個の炭素原子を含む。これらは飽和していてもよく、より良くは不飽和である。

40

【0102】

さらに、式(I)および(II)において、 A_1 および A_2 に用いられる複素環はS、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を含む。それらは独立に4~7個の原子、より良くは5~6個の原子も含む。さらに、それらは飽和であっても不飽和であってもよい。

【0103】

式(I)もしくは(II)において使用できる飽和炭化水素ベースの環としてシクロペンチル

50

もしくはシクロヘキシル基を挙げることができる。複素環として、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピロール、フランおよびチアゾール環を挙げることができる。不飽和の炭化水素ベース環として、フェニルもしくはナフチル基を挙げることができる。さらに、これらの環は、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R'_5 、 R''_5 、 R'''_5 、 R_6 、 R'_6 、 R''_6 、 R_7 、 R'_7 、 R''_7 または R'''_7 であるかどうかに応じて、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 および A_6 について上記の定義を有する1個または複数の置換基で置換されてよい。

【0104】

本発明によれば、「直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基」という表現は、1~20個の炭素原子の直鎖もしくは分枝の炭化水素分子から水素原子を取り除いてもたらされる非環式の基、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルまたはオクチル基を意味するものとし、その対応する位置の異性体も意味するものとする。本発明で使用できる(飽和)アルキル基の例として、メチル、エチル、n-ブチル、イソプロピルまたはn-ヘキシル基を挙げることができる。

10

【0105】

ハロゲン原子としては、塩素、フッ素、ヨウ素または臭素原子、特に塩素原子を使用することができる。

【0106】

本発明によれば、式(I)もしくは(II)の化合物は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形である。さらに、置換基 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 および A_6 は、それを担持する環のどの位置にあってよく、特にテトラゾール環を担持する基に隣接する位置にあってよい。

20

【0107】

一実施形態によれば、 R_1 および R_2 の少なくとも1個は水素原子、またはハロゲン原子、特にフッ素もしくは塩素原子を表す。特に R_1 および R_2 は水素を表す。

【0108】

R_3 は、 $NR_6R'_6$ またはアリール基を表し、具体的な実施形態では置換基 A_3 で任意選択で置換されたナフチルもしくはフェニル基であることが有利である。特に A_3 は OR_9 を表す。

【0109】

一実施形態によれば、 R_6 は水素および R'_6 はアリール基を表し、特にフェニルであり、基 OR_9 で任意選択で置換されている。

【0110】

特に、 R_9 は、飽和された直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ 、より良くは $C_1 \sim C_{10}$ 、アルキル基、例えばメチル基を表す。

30

【0111】

本発明の一実施形態によれば、 R_4 はアリール基、特にナフチルもしくはフェニル基を表す。

【0112】

本発明によれば、「式(I)もしくは(II)の化合物の塩」という表現は、式(I)もしくは(II)の化合物の有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

【0113】

本発明によって使用できる無機塩としては、ナトリウム塩またはカリウム塩を挙げることができ、また亜鉛(Zn^{2+})塩、カルシウム(Ca^{2+})塩、銅(Cu^{2+})塩、鉄(Fe^{2+})塩、ストロンチウム(Sr^{2+})塩、マグネシウム(Mg^{2+})塩およびマンガン(Mn^{2+})塩ならびに水酸化物または炭酸塩を挙げることできる。

40

【0114】

本発明によって使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩、N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシ-プロピル)エチレンジアミン塩またはトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩である。

【0115】

本発明の実施に適した化合物は、特に上記に定義の式(I)もしくは(II)の15-PGDH-阻害

50

化合物である。式中、

- R_1 および R_2 は独立に、水素、ハロゲン、 OR_5 、 SR_5 、 $NR_5R'_5$ 、 $COOR_5$ 、 CF_3 、CN、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基および4~7個の原子を有し、かつ少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環から選択され、これらの環は離れていても連結していてもよく、アルキル基および環も飽和しているか不飽和であり、ここで、 R_5 および R'_5 は独立に、水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、その炭化水素ベースの環またはアルキル基は飽和しているか不飽和であり、

- R_3 は水素、 OR_6 、 SR_6 、 $NR_6R'_6$ 、 CF_3 、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、および4~7個の原子を有する、離れているか連結している炭化水素ベースの環から選択され、そのアルキル基および炭化水素ベースの環は飽和であっても不飽和であってもよく、かつ少なくとも1個の置換基 A_3 で任意選択で置換されており、ここで、 R_6 および R'_6 は独立に、水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、そのアルキル基または炭化水素ベースの環は飽和しているか不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基 A_4 で任意選択で置換されており、

- R_4 は、水素、 $COOR_7$ 、 CSR_7 、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、および4~7個の原子を有する、離れているか連結している炭化水素ベースの環から選択され、そのアルキル基および炭化水素ベースの環も飽和しているか不飽和であり、式(II)の場合、 R_4 はハロゲン、 OR_7 、 SR_7 、 $NR_7R'_7$ 、 CF_3 またはCNを表してもよく、ここで、 R_7 および R'_7 は独立に、水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、そのアルキル基または炭化水素ベースの環は飽和しているか不飽和であり、かつ OR_{10} 、 SR_{10} 、 $NR_{10}R'_{10}$ および CF_3 から選択される少なくとも1個の置換基で任意選択で置換されており、ここで、 R_{10} および R'_{10} は飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を指し、

- A_3 および A_4 は独立に、ハロゲン、 R_9 、 OR_9 、 SR_9 、 $NR_9R'_9$ 、 $COOR_9$ および CF_3 から選択され、ここで、 R_9 および R'_9 は独立に、水素、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、4~7個の原子を有する飽和もしくは不飽和の炭化水素ベース環またはベンジル基を指す。

【0116】

したがって、本発明の他の実施形態によれば、15-PGDH-阻害化合物は上記に定義の式(I)もしくは(II)である。式中、

- R_3 は水素、 OR_6 、 SR_6 、 $NR_6R'_6$ 、 CF_3 、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、および4~7個の原子を有する、離れているか連結している炭化水素ベースの環から選択され、そのアルキル基および炭化水素ベースの環も飽和であっても不飽和であってもよく、かつ少なくとも1個の置換基 A_3 で任意選択で置換されており、ここで、 R_6 および R'_6 は独立に、水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基または4~7個の原子を有する炭化水素ベースの環を指し、そのアルキル基または炭化水素ベースの環は飽和しているか不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基 A_4 で任意選択で置換されており、

- R_4 は水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、および4~7個の原子を有する、離れているか連結している炭化水素ベースの環から選択され、そのアルキル基および炭化水素ベースの環も飽和であっても不飽和であってもよく、かつ OR_{10} 、 SR_{10} 、 $NR_{10}R'_{10}$ および CF_3 から選択される少なくとも1個の置換基で任意選択で置換されており、ここで、 R_{10} および R'_{10} は飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を指し、

- A_3 および A_4 は独立に、 R_9 、 OR_9 、 SR_9 、 $NR_9R'_9$ および $COOR_9$ から選択され、ここで、 R_9 および R'_9 は独立に、水素、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、4~7個の原子を有する飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環またはベンジル基を指す。

【0117】

本発明で使用できる式(I)のテトラゾール化合物の例として、以下の化合物を挙げることができる。

10

20

30

40

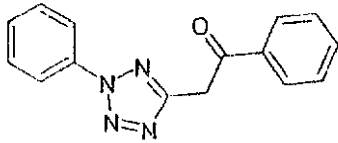
50

【 0 1 1 8 】

化合物1:1-フェニル-2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)エタノン

【 0 1 1 9 】

【化4】



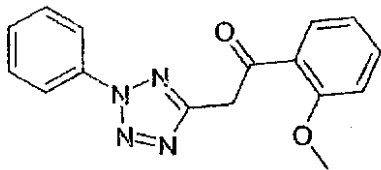
10

【 0 1 2 0 】

化合物2:1-(2-メトキシフェニル)-2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)エタノン

【 0 1 2 1 】

【化5】



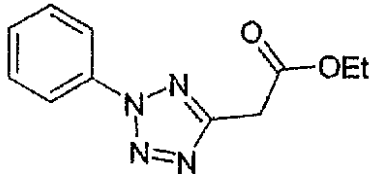
20

【 0 1 2 2 】

2-エチル-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)アセテート

【 0 1 2 3 】

【化6】



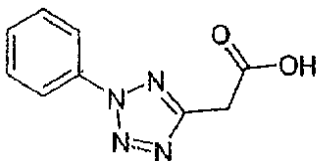
30

【 0 1 2 4 】

2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)酢酸

【 0 1 2 5 】

【化7】



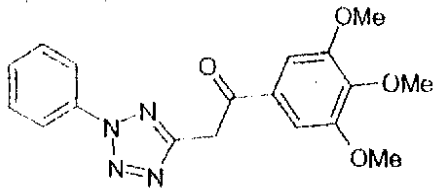
40

【 0 1 2 6 】

1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)エタノン

【 0 1 2 7 】

【化 8】



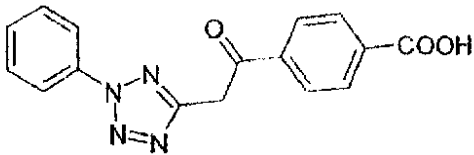
【 0 1 2 8 】

4-[2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)アセチル]安息香酸

10

【 0 1 2 9 】

【化 9】



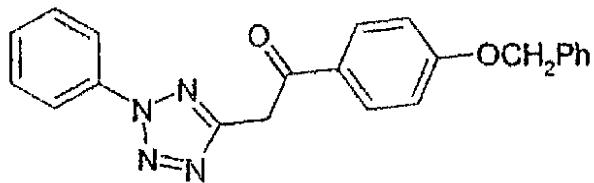
【 0 1 3 0 】

1-(4-ベンジルオキシフェニル)-2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)エタノン

20

【 0 1 3 1 】

【化 1 0】



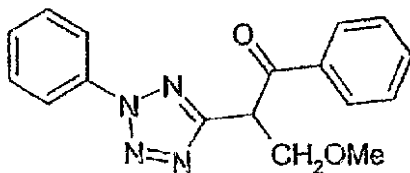
【 0 1 3 2 】

3-メトキシ-1-フェニル-2-(2-フェニル-2H-テトラゾール-5-イル)プロパン-1-オン

30

【 0 1 3 3 】

【化 1 1】



40

【 0 1 3 4 】

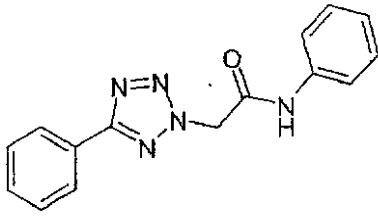
本発明で使用できる式(II)のテトラゾール化合物の例として、以下の化合物を挙げることができる。

【 0 1 3 5 】

化合物3:N-(2-フェニル)-2-(5-フェニル-2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

【 0 1 3 6 】

【化12】



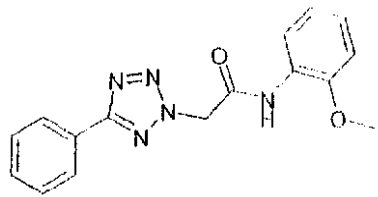
【0137】

10

化合物4:N-(2-メトキシフェニル)-2-(5-フェニル-2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

【0138】

【化13】



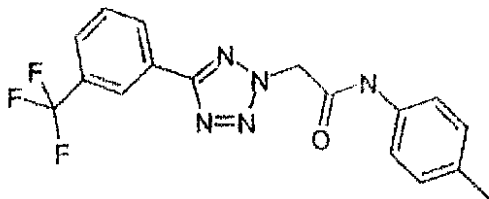
20

【0139】

N-(4-メチルフェニル)-2-{5-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2H-テトラゾール-2-イル}アセトアミド:

【0140】

【化14】



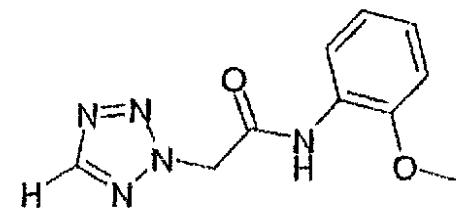
30

【0141】

N-(2-メトキシフェニル)-2-(2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

【0142】

【化15】



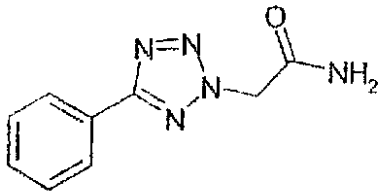
40

【0143】

2-(5-フェニル-2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

【0144】

【化16】



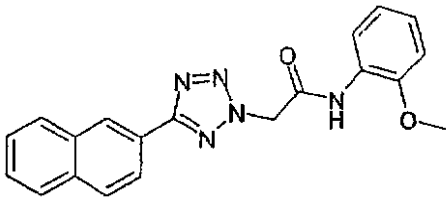
【0145】

N-(2-メトキシフェニル)-2-[5-(2-ナフチル)-2H-テトラゾール-2-イル]アセトアミド

10

【0146】

【化17】



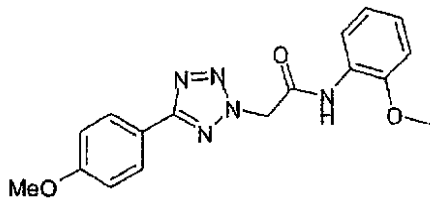
20

【0147】

N-(2-メトキシフェニル)-2-[5-(4-メトキシフェニル)-2H-テトラゾール-2-イル]アセトアミド

【0148】

【化18】



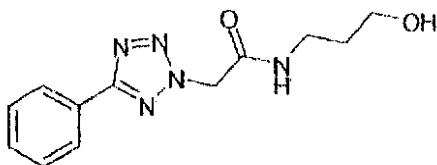
30

【0149】

N-(3-ヒドロキシプロピル)-2-(5-フェニル-2H-テトラゾール-2-イル)アセトアミド

【0150】

【化19】



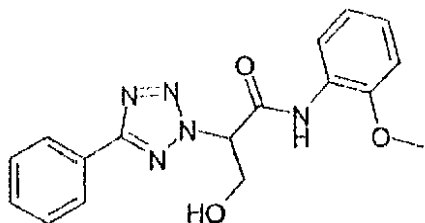
40

【0151】

3-ヒドロキシ-N-(2-メトキシフェニル)-2-(5-フェニルテトラゾール-2-イル)プロピオンアミド

【0152】

【化20】

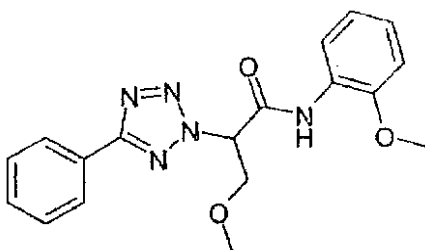


【0153】

3-メトキシ-N-(2-メトキシフェニル)-2-(5-フェニルテトラゾール-2-イル)プロピオン
アミド 10

【0154】

【化21】



20

【0155】

加塩もしくは非加塩の式(I)もしくは(II)の化合物は既知の方法で調製することができる。

【0156】

1)5-アセチルテトラゾール(式I)の調製

本発明の化合物(I)は、文献:D. Moderhackら、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1、2001、720~728頁に記載の方法によって調製することができる。

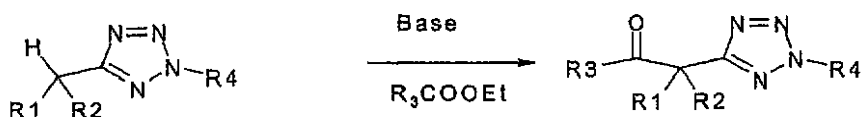
【0157】

反応スキームは以下の通りである。

30

【0158】

【化22】



【0159】

2)2-アセチルテトラゾール(式II)の調製

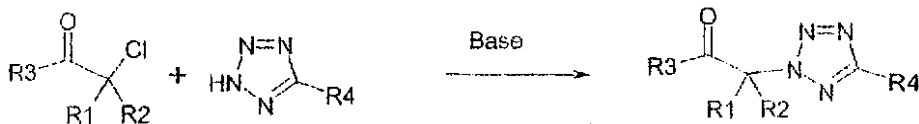
本発明の式(II)の化合物は、 α -クロロカルボニル化反応物を用いた、5位が置換されているテトラゾールのアルキル化によって調製することができる。この反応は5-フェニルテトラゾール(R_4 =フェニルに相当)の合成の場合に特に適している。この種の調製法は当業者に知られており、特に文献、F. Eindberg、J. Org. Chem.、1970、35、11、3978~3980頁に記載されている。 40

【0160】

反応スキームは以下の通りでよい。

【0161】

【化23】



【0162】

式(I)もしくは(II)の化合物またはその塩の1種の有効な量は、所望の結果(すなわち、毛髪および/または体毛および/または皮膚の色素沈着を増大させること)を得るのに要する量に相当する。したがって、当業者は、用いる化合物の性質、それが施用される個体、およびその施用にかかる時間の長さに依存するこの有効量を評価する立場にある。

10

【0163】

以下の本文においては、別段の指定のない限り、組成物の種々の構成成分の量は組成物の全重量に対する重量パーセントで与えられる。

【0164】

大きさの程度を示すと、本発明によれば、式(I)の化合物またはその塩の1種は、組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~5%の量、好ましくは組成物の全重量の $10^{-2}\%$ ~2%、例えば0.5%~2%の量で使用することができる。

【0165】

[フェニルフラン、フェニルチオフェンおよびフェニルピロール複素環化合物]

他の実施形態によれば、本発明の有用な15-PGDH阻害剤は、ある種の複素環化合物、特にある種のフェニルフラン、フェニルチオフェンまたはフェニルピロールであり、これらは加塩されていてもいなくてもよい。

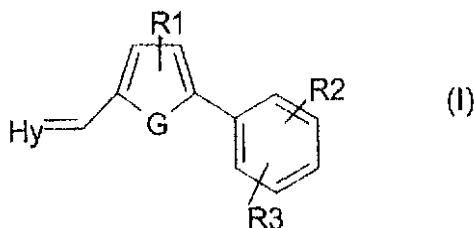
20

【0166】

したがって、本発明によれば、少なくとも1種の式(I)の複素環化合物またはその塩の1種を使用することができる。

【0167】

【化24】



30

【0168】

(式中、

- Hyは4、5、6もしくは7個の原子を有し、少なくとも1個のカルボニル官能基および/または1個のチオカルボニル官能基を任意選択で含む複素環を表し、前記複素環は、八ロゲン、OR基、SR基、NRR'基、COR基、CSR基、NRCONR'R"基、C(=NR)R'基、C(=NR)NR'R"基、NRC(=NR')NR'R"基、OCOR基、COSR基、SCOR基、CSNRR'基、NRCSR'基、NRCsNR'R"基、COOR基、CONRR'基、CF₃基、CN基、NRCOR'基、SO₂R'基、SO₂NRR'基またはNRSO₂R'基、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基、および4~7個の原子を有し、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む飽和もしくは不飽和の環から選択される少なくとも1個の置換基で任意選択で置換されており、これらの環は離れていても連結していてもよく、また前記アルキル基と環は置換されていてもよく、ここで、同じであっても異なってもよいR、R'、R"およびR'"は、水素、あるいは任意選択で置換された直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基またはアリール基を指し、

40

50

- GはO、SまたはNHを表し、
 - R_1 、 R_2 および R_3 は互いに独立に、水素、ハロゲン、 OR_0 基、 SR_0 基、 $NR_0R'O$ 基、 COR_0 基、 CSR_0 基、 $NR_0CONR'_0R''_0$ 基、 $C(=NR_0)R'_0$ 基、 $C(=NR_0)NR'_0R''_0$ 基、 $NR_0C(=NR'_0)NR''_0R'''_0$ 基、 $OCOR_0$ 基、 $COSR_0$ 基、 $SCOR_0$ 基、 $CSNR_0R'_0$ 基、 $NR_0CSR'_0$ 基、 $NR_0CSNR'_0R''_0$ 基、 $COOR_0$ 基、 $CONR_0R'_0$ 基、 CF_3 基、 NO_2 基、CN基、 $NR_0COR'_0$ 基、 $SO_2R'_0$ 基、 $SO_2NR_0R'_0$ 基または $NR_0SO_2R'_0$ 基、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、または4~7個の原子を有し、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む少なくとも1個の飽和もしくは不飽和の環を表し、前記環は離れていても連結していてもよく、前記アルキル基と環は置換されていてもよく、ここで、同じであっても異なってもよい R_0 、 R'_0 、 R''_0 および R'''_0 は、水素、あるいは任意選択で置換された直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基またはアリール基を指す)

10

【0169】

これらの化合物およびこれらを含む組成物は、ケラチン繊維、特にヒトの睫毛および毛髪などのヒトのケラチン繊維、および/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するのに有用であろう。

【0170】

本発明は動物種の哺乳動物(例えばイヌ、ウマまたはネコ)のケラチン繊維にも適用される。

【0171】

本発明は、ヒトのケラチン繊維のための化粧品ケア組成物および/またはメイクアップ組成物における、その色素沈着を誘発および/または刺激するための、少なくとも1種の式(1)の複素環またはその塩の1種の化粧品用の使用にも関し、またヒトのケラチン繊維の色素沈着を誘発および/または刺激することを意図した、ヒトのケラチン繊維用のケア組成物またはトリートメント組成物を調製するための、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩の1種の使用にも関する。

20

【0172】

本発明が適用されるヒトのケラチン繊維は、特に毛髪、眉、睫毛、あごひげ、口ひげおよび恥毛である。特に本発明はヒトの毛髪および/またはヒトの睫毛に適用される。

【0173】

本発明の対象は、有効量の少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩の1種を含む化粧品化合物をケラチン繊維および/または皮膚に適用すること、前記組成物をケラチン繊維および/または皮膚に接触させておくこと、および任意選択でその繊維および/または前記皮膚をすすぐことを特徴とする、特にヒトのケラチン繊維および/または皮膚の色素沈着を刺激するための、頭皮およびまぶたを含むケラチン繊維(特に毛髪または睫毛)および/または皮膚の化粧トリートメントの方法でもある。

30

【0174】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は1つまたは複数の式(1)の化合物を含むことができる。この化合物はシスもしくはトランス異性体またはZもしくはE異性体、あるいはシス/トランス異性体またはZ/E異性体の混合物であってよい。これらは互変異性型であってよい。特に、複素環Hyは、隣接する二重結合に対してシスもしくはトランスまたはZもしくはE位、より良くはZ位であってよい。この化合物は、光学異性体および/またはジアステレオ異性体あるいはこれらの異性体の混合物、特にラセミ混合物であってよい。

40

【0175】

本発明では、「アルキル基」という用語は、直鎖もしくは分枝で、かつ飽和もしくは不飽和であってよい炭化水素ベースの環を意味するものとする。アルキル基は1~10個の炭素原子を含むことが好ましい。本発明で使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tertブチル、n-ヘキシル、2-エチルヘキシル、エチレンまたはプロピレン基を挙げることができる。この基は特に OR_0 で任意選択で置換されてよい。ここで、 R_0 はHまたは飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ 、より良くは $C_1 \sim C_{10}$ 、例え

50

ば $C_1 \sim C_5$ アルキル基である。

【0176】

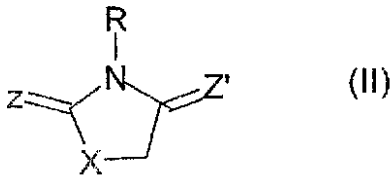
本発明によれば、Hyのヘテロ原子はO、N、S、P、SiまたはSe、特にO、NまたはSであつてよい。複素環Hyは飽和していても不飽和であつてもよい。さらに、複素環Hyは4、5、6もしくは7個の原子および1個もしくは複数のカルボニル官能基またはチオカルボニル官能基あるいはその両方を含むことができ、これらの官能基の炭素は複素環の一部である。

【0177】

本発明の具体的な実施形態では、Hyはヘテロ原子としてイオウ、窒素およびその組合せを含む、5個の原子を有する芳香族環を表す。さらに、この複素環Hyは、その基の中で炭素が複素環の一部である1個または2個のカルボニル基を含む。例としては、この複素環は以下の式(II)を有する。

【0178】

【化25】



【0179】

(式中、Z、Z'およびXは独立にSまたはOを表し、RはH、または飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を表す。XはNHも表す。ZおよびZ'は酸素を表すことが有利であり、これは1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン環に相当する)

【0180】

本発明によれば、置換基(S_1)として用いられる環は4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含む。これらは飽和もしくは不飽和であつてよく、S、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含んでもよい。さらに、これらの環は単独であつても、その化学構造が同一であるかまたは異なっている他の環と連結していてもよい。連結している場合、それらは縮合環を形成する。

【0181】

使用できる飽和の炭化水素ベースの環として、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル基を挙げることができ、不飽和炭化水素ベースの環として、シクロヘキサニルもしくはフェニル環を挙げることができる。連結している炭化水素ベースの環としてナフチル基を挙げることができる。複素環としてピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピロール、フランまたはチアゾール環を挙げることができる。さらにこれらの環は、Rまたは R_0 について上記に示した定義を有する1個または複数の置換基で置換されていてよい。

【0182】

本発明によれば、式(I)の化合物は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形である。それらはフェニルフラン、フェニルチオフェンまたはフェニルピロールである。さらに、Gが5個の原子を有する複素環の1位として、 R_1 は3位または4位であつてよい。さらに、 R_2 および R_3 はそれを担持するフェニル環の任意の位置、特に以下の部分(A)に関してパラ位またはメタ位に位置していてよい。

【0183】

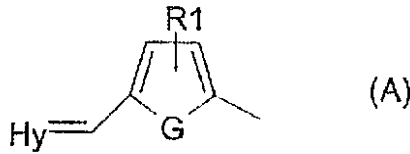
10

20

30

40

【化26】



【0184】

R_1 は水素原子を表すことが好ましい。

【0185】

R_2 および R_3 の少なくとも1つは、 CF_3 、 OR_0 または $COOR_0$ を表すことが有利である。ここで、 R_0 はH、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ 、より良くは $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基である。使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、tert-ブチル、イソプロピル、n-ブチルまたはn-ヘキシルを挙げることができる。特に、 $COOR_0$ は $COOH$ または $COOCH_2-CH_3$ を表す。さらに、 OR_0 は特にOHまたは OCH_3 を表す。特に R_2 は $COOH$ またはOHを表し、 R_3 はHを表す。 R_2 は $COOCH_2-CH_3$ を表し、 R_3 はHを表す。あるいは R_2 および R_3 は CF_3 または OCH_3 を表す。

10

【0186】

本発明によれば、「式(I)の化合物の塩」という表現は、式(I)の化合物の単塩または複塩の、有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

20

【0187】

本発明で使用できる無機塩として、ナトリウム塩もしくはカリウム塩の単塩または複塩を挙げることができ、亜鉛(Zn^{2+})塩、カルシウム(Ca^{2+})塩、銅(Cu^{2+})塩、鉄(Fe^{2+})塩、ストロンチウム(Sr^{2+})塩、マグネシウム(Mg^{2+})塩、アンモニウム塩およびマンガン(Mn^{2+})塩；水酸化物、炭酸塩、ハライド(塩化物など)、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩も挙げることができる。塩はナトリウム塩であることが好ましい。

【0188】

本発明に使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩、N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン塩またはトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩である。

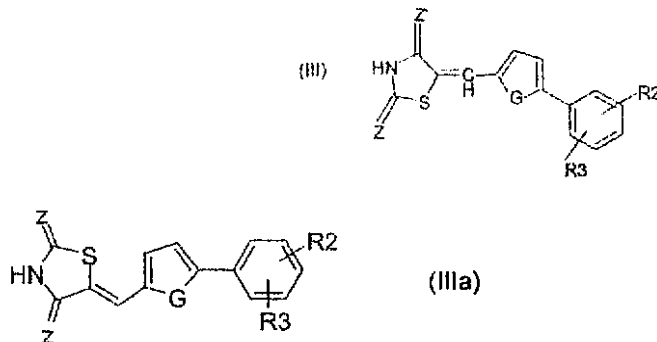
30

【0189】

本発明の具体的な実施形態によれば、本発明に適用される複素環化合物は、以下の式(II)、より良くは以下の式(IIIa)または対応するその塩の形態(モノ塩もしくはジ塩)を有する。

【0190】

【化27】



40

【0191】

(式中、Z、Z'およびGは独立にOまたはSを表し、 R_2 および R_3 の少なくとも1つは CF_3 、 OR_0 または $COOR_0$ を表す。ここで R_0 はH、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim$

50

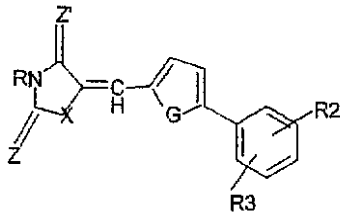
C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基である)

【0192】

本発明の対象は、特にヒトの毛包中の特に15-PGDHを阻害し、かつ/またはプロスタグランジンの量および/または活性を維持する特性を有する、以下の式(IV)の新規の複素環化合物またはその塩の1種の形態でもある。

【0193】

【化28】



10

【0194】

(式中、Z、Z'およびGは独立にOまたはSを表し、XはO、NHまたはSを表し、Rは水素、または飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₁₀アルキル基を表し、R₂およびR₃の少なくとも1つは水素、CN、NO₂、CF₃、フェニル基、OR₀もしくはCOOR₀、またはOR₀で任意選択で置換された、飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基を表し、ここで、R₀はH、または飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基である。ただし、X=SおよびZ=Z'=GまたはZ=Z'である場合、R₂およびR₃はCOOH以外である)

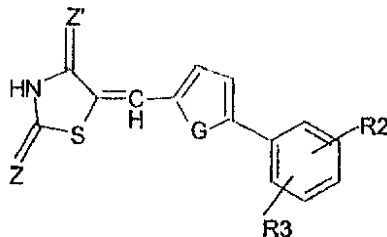
20

【0195】

具体的な実施形態によれば、複素環化合物は以下の式(V)を有するか、またはその対応する塩である。

【0196】

【化29】



30

【0197】

(式中、Z、Z'およびGは独立にOまたはSを表し、R₂およびR₃の少なくとも1つはフェニル、NO₂、CF₃、OR₀、COOR₀またはOR₀で任意選択で置換された、飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基を表し、ここで、R₀はH、または飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基である。ただし、Z=Z'=GまたはZ=Z'である場合、R₂およびR₃はCOOH以外である)

40

【0198】

Z=Z'=Gである場合、R₂およびR₃の少なくとも1つはCF₃、OR₀またはCOOR₀を表すことが有利である。ここで、R₀は飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₁₀、より良くはC₁~C₅アルキル基である。本発明の他の好ましい実施形態によれば、Z=Z'であり、これらがG以外である場合、R₂およびR₃の少なくとも1つはCF₃またはCOOR₀を表す。ここでR₀はHである。

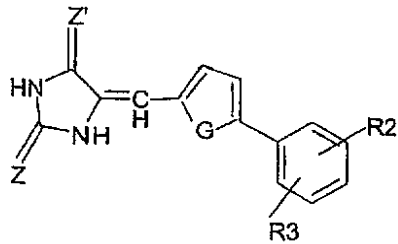
【0199】

本発明の他の実施形態によれば、複素環化合物は以下の式(VI)またはその対応する塩を有する。

【0200】

50

【化30】



【0201】

10

(式中、Z、Z'およびGは独立にOまたはSを表し、R₂およびR₃の少なくとも1つは水素、CN、CF₃、NO₂、OR₀、COOR₀またはOR₀で任意選択で置換された、飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基を表し、ここで、R₀はH、または飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基である)

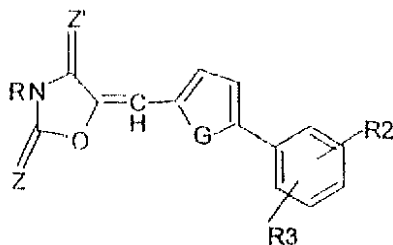
【0202】

本発明の他の実施形態によれば、複素環化合物は以下の式(VII)またはその対応する塩を有する

【0203】

【化31】

20



【0204】

(式中、Z、Z'およびGは独立にOまたはSを表し、Rは飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₁₀アルキル基を表し、R₂およびR₃の少なくとも1つは飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基、NO₂またはOR₀を表し、ここで、R₀はH、または飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀、より良くはC₁~C₁₀アルキル基である)

30

【0205】

本発明の複素環化合物はZの形態であることが好ましい。

【0206】

式(1)の化合物またはその塩は、W001/066541に記載の方法で調製することができる。式(1)の化合物は常温で固体である。

【0207】

スチリルピラゾール化合物:

他の実施形態によれば、本発明に有用である15-PGDH阻害剤は少なくとも1種のスチリルピラゾール化合物、または生理学的に許容されるその塩を含む。

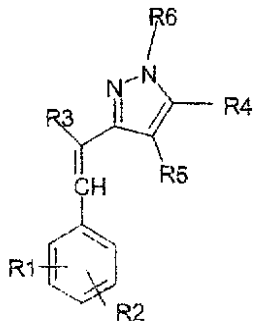
40

【0208】

そのような化合物は式(1)に相当する。

【0209】

【化32】



10

【0210】

(式中、

- 同じであっても異なってもよい R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は、水素、ハロゲン、 OR_7 基、 S
 R_7 基、 $NR_7R'_7$ 基、 $COOR_7$ 基、 $CONR_7R'_7$ 基、 CF_3 基、 CN 基、 $NR_7COR'_7$ 基、 SO_2R_7 基、 $SO_2NR_7R'_7$
 基、 $NR_7SO_2R'_7$ 基、 COR_7 基、 CSR_7 基、 $OCOR_7$ 基、 $COSR_7$ 基、 $SCOR_7$ 基、 $CSNR_7R'_7$ 基、 $NR_7CONR'_7$
 R''_7 基、 $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R'''_7$ 基、 $NR_7CSR'_7$ 基もしくは $NR_7CSNR'_7R''_7$ 基、飽和もしくは不
 飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、および4~7個の原子を有し、少なくとも1個
 のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環から選択され、これらの環は離
 れていても連結していてもよく、上記アルキル基と環は少なくとも1個の置換基 A_1 で置換
 されていてもよく、ここで、 R_7 、 R'_7 、 R''_7 および R'''_7 は独立に、水素、直鎖もしくは分枝
 の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、または4~7個の原子を有する、離れているか他の環に連結してい
 る少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環を指し、そのアルキル基または前記環
 は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基 A_2 で任意選択で置換されてお
 り、

20

- R_3 は CN 、 $COOR_8$ 、 $CONR_8R'_8$ 、 COR_8 、 SO_2R_8 および $SO_2NR_8R'_8$ から選択され、ここで、 R_8 お
 よび R'_8 は独立に水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、または4~7個の原子を有
 する、離れているか他の環に連結している、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含
 む環を指し、そのアルキル基または前記環は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なくと
 も1個の置換基 A_3 で任意選択で置換されており、

30

- R_6 は水素、 $COOR_9$ 基、 COR_9 基、 CSR_9 基、 $COSR_9$ 基、 $CONR_9R'_9$ 基、 SO_2R_9 基もしくは $SO_2NR_9R'_9$
 R''_9 基、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基および4~7個の原子
 を有する、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環から
 選択され、これらの環は離れていても連結していてもよく、上記アルキル基と環は少なく
 とも1個の置換基 A_4 で置換されていてもよく、ここで、同じであっても異なってもよい
 R_9 および R'_9 は、水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、または4~7個の原子を
 有する、離れているか他の環に連結している、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で
 含む環を指し、そのアルキル基または前記環は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なく
 とも1個の置換基 A_5 で任意選択で置換されており、

40

- A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 および A_5 は独立に、ハロゲン、および OR_{10} 基、 SR_{10} 基、 $NR_{10}R'_{10}$ 基、 CO
 OR_{10} 基、 CH_2COOR_{10} 基、 $CONR_{10}R'_{10}$ 基、 CF_3 基、 CN 基、 $NR_{10}COR'_{10}$ 基、 SO_2R_{10} 基、 $SO_2NR_{10}R'$
 R''_{10} 基、 $NR_{10}SO_2R'_{10}$ 基、 COR_{10} 基、 CSR_{10} 基、 $OCOR_{10}$ 基、 $COSR_{10}$ 基、 $SCOR_{10}$ 基、 $CSNR_{10}R'$
 R''_{10} 基、 $NR_{10}CONR'_{10}R''_{10}$ 基、 $NR_{10}C(=NR'_{10})NR''_{10}R'''_{10}$ 基、 $NR_{10}CSNR'_{10}R''_{10}$ 基または $NR_{10}CSR$
 R'_{10} 基から選択され、ここで、同じであっても異なってもよい R_{10} 、 R'_{10} 、 R''_{10} および
 R'''_{10} は、水素、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基または4~7個の原子を有する、離
 れているか他の環に連結している、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環を指
 し、そのアルキル基または前記環は飽和もしくは不飽和である)

【0211】

本発明は、ケラチン繊維、特にヒトの睫毛および毛髪などのヒトのケラチン繊維、およ

50

び/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するための薬剤としての、上記に定義の、少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の使用、特に化粧品用の使用にも関する。

【0212】

本発明は動物種の哺乳動物(例えばイヌ、ウマまたはネコ)のケラチン繊維にも適用される。

【0213】

本発明は、ヒトのケラチン繊維のための化粧品ケア組成物および/またはメイクアップ組成物における、繊維および/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するための、少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の化粧品用の使用にも関し、また繊維および/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するための、ヒトのケラチン繊維用のケア組成物またはトリートメント組成物を調製するための、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩の1種の使用にも関する。

10

【0214】

本発明が適用されるヒトのケラチン繊維は、特に毛髪、眉、睫毛、あごひげ、口ひげおよび恥毛である。本発明は特にヒトの毛髪および/またはヒトの睫毛に適用される。

【0215】

本発明は、毛髪および/または皮膚の色素沈着を促進するための、ヒト用の化粧品ヘアケア組成物における、少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の化粧品用の使用にも関する。

20

【0216】

本発明の対象はまた、睫毛の色素沈着を誘発および/または刺激し、かつ/またはその密度を増大させるための、ヒトの睫毛用の化粧品ケア組成物および/またはメイクアップ組成物における、少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の化粧品用の使用であり、また、睫毛の色素沈着を誘発および/または刺激を意図した、ヒトの睫毛用のケア組成物および/またはトリートメント組成物を調製するための、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩の1種の使用でもある。したがって、この組成物は睫毛を良好な状態に保持し、かつ/またはその状態および/またはその外観を改善できるようにする。

【0217】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は、1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は1種または複数の式(1)の化合物を含むことができる。この化合物は、シスもしくはトランス異性体またはZもしくはE異性体、あるいはシス/トランス異性体またはZ/E異性体の混合物であってよい。特に、芳香族環は、ピラゾール環に関して、シスもしくはトランスまたはZもしくはE位、より良くはZ位であってよい。これらの化合物は互変異性型であってよい。これらの光学異性体および/またはジアステレオ異性体またはこれらの異性体の混合物、特にラセミ混合物であってよい。

30

【0218】

本発明によれば、 $R_1 \sim R_{10}$ 、 R'_7 、 R''_7 、 R'''_7 、 R'_8 、 R'_9 、 R'_{10} 、 R''_{10} および R'''_{10} に用いられる環は、4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含む。これらは、飽和もしくは不飽和であってよく、かつS、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含んでもよい。これらは単独であっても、その化学構造が同一であるかまたは異なっている他の環と連結していてもよい。使用できる飽和炭素環として、シクロペンチルまたはシクロヘキシル基を挙げることができる。複素環として、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピロール、フランまたはチアゾール環を挙げることができる。不飽和炭素環として、フェニルもしくはナフチル基を挙げることができる。さらに、これらの環は A_1 について上記に定義の置換基で置換されていてもよい。 R_6 が1個または複数のヘテロ原子を含む場合、ピラゾール環の窒素との結合は、N-C結合の形で生じることが有利である。

40

【0219】

本発明の一実施形態によれば、アルキルもしくはアリール基に担持されている置換基、

50

すなわち $A_1 \sim A_5$ はハロゲン原子、特に塩素、臭素、ヨウ素またはフッ素原子、好ましくは塩素原子、または直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基あるいはペルフルオロアルキル基である。使用できるペルフルオロアルキル基の例として CF_3 を挙げることができる。

【0220】

本発明では、「アルキル基」という用語は、直鎖もしくは分枝であり、かつ飽和もしくは不飽和であってよい炭化水素ベースの基を意味するものとする。アルキル基は1~10個の炭素原子を含むことが好ましい。

【0221】

本発明で使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、イソプロピル、*n*-ブチル、*n*-ヘキシル、2-エチルヘキシル、エチレンまたはプロピレンを挙げることができる。

10

【0222】

本発明によれば、式(1)の化合物(またはその塩)は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形である。さらに、 R_1 および R_2 は、ピラゾール部の分枝に関してフェニル環の任意の位置、特にオルト位にあってよい。

【0223】

R_1 および R_2 は同時に OR_7 でないことが有利である。

【0224】

R_1 および R_2 の少なくとも1つは水素原子、 OR_7 、 CF_3 またはハロゲン原子、特に塩素原子を表し、 R_7 は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、例えばメチルを表すことが好ましい。特に、 R_1 および/または R_2 は、ハロゲン原子、特に塩素原子を表すことが好ましい。

20

【0225】

R_3 はCN、 $COOR_8$ 、 $CONR_8R'_8$ または COR_8 、例えばCNを表すことが有利である。

【0226】

本発明の一実施形態によれば、 R_4 、 R_5 および R_6 は互いに独立に、 $CH_2CH_2OR_{10}$ 、 NH_2 、HまたはCNなどの OR_{10} で任意選択で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、またはフェニル環などの飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環を表し、 R_{10} は例えばHを表す。 R_6 は $CH_2CH_2OR_{10}$ 、特に CH_2CH_2OH 、またはフェニル基を表すのが有利である。 R_4 は NH_2 またはHを表すことが好ましい。有利な実施形態によれば、 R_5 はCNまたはHを表す。

【0227】

本発明によれば、「式(1)の化合物の塩」という表現は式(1)の化合物の有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

30

【0228】

本発明で使用できる無機塩として、ナトリウム塩またはカリウム塩を挙げることができ、また亜鉛(Zn^{2+})塩、カルシウム(Ca^{2+})塩、銅(Cu^{2+})塩、鉄(Fe^{2+})塩、ストロンチウム(Str^{2+})塩、マグネシウム(Mg^{2+})塩、アンモニウム塩およびマンガン(Mn^{2+})塩;水酸化物、炭酸塩、ハロゲン化物(塩化物)、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩を挙げられることもできる。

【0229】

本発明によって使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩、 N,N,N',N' -テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン塩またはトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩である。

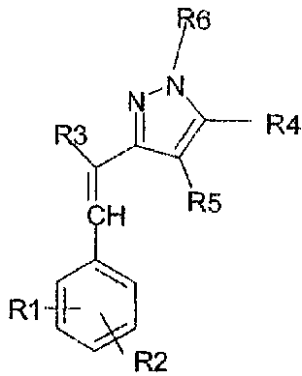
40

【0230】

本発明の具体的な実施形態によれば、本発明に適用されるピラゾール化合物は式(11)またはその塩の1種である。

【0231】

【化33】



10

【0232】

(式中、

- R_1 、 R_2 、 R_4 および R_5 は独立に、H、ハロゲン、 OR_7 、 SR_7 、 $NR_7R'_7$ 、 $COOR_7$ 、 $CONR_7R'_7$ 、 CF_3 またはCN、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、または離れているか他の環に連結しており、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環を表し、そのアルキル基と環は少なくとも1個の置換基 A_1 で置換されていてもよく、ここで、 R_7 および R'_7 は独立にH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基または離れているか他の環に連結している環を指し、

20

- R_3 はCN、 $COOR_8$ 、 $CONR_8R'_8$ または COR_8 を表し、ここで、 R_8 および R'_8 は独立にH、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、または離れているか他の環に連結しており、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環を指し、前記環は飽和もしくは不飽和であり、かつ少なくとも1個の置換基 A_1 で任意選択で置換されており、

- R_6 は水素、 $COOR_9$ 、 COR_9 、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、または離れているか他の環に連結しており、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環を表し、上記アルキル基と環は少なくとも1個の置換基 A_1 で置換されていてもよく、ここで、 R_9 および R'_9 は独立にH、 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、または離れているか他の環に連結している環を指し、

30

- 上記環は5~6個の原子を有し、

- 上記ヘテロ原子はO、NもしくはS、またはその組合せである)

【0233】

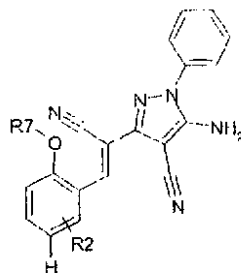
式(I)もしくは(II)の化合物はzの形態であることが有利である。

【0234】

本発明の他の実施形態によれば、ピラゾール化合物は以下の式(III)またはその塩の1種を有する。

【0235】

【化34】



40

【0236】

(式中、 R_7 は

50

a) 少なくとも1個の置換基 A_1 で任意選択で置換された飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、または

b) 4~7個の原子を有する、少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、かつ/または少なくとも1個の置換基 A_1 で任意選択で置換されており、かつ/または少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、4~7個の原子を有する、少なくとも1個の飽和もしくは不飽和の環 C^2 に任意選択で連結している、飽和もしくは不飽和の環 C^1 を表し、

R_2 は、

OR_7 、 SR_7 、 $NR_7R'_7$ 、 $COOR_7$ 、 $CONR_7R'_7$ 、 CF_3 、 CN 、 $NR_7COR'_7$ 、 SO_2R_7 、 $SO_2NR_7R'_7$ 、 $NR_7SO_2R'_7$ 、 COR_7 、 CSR_7 、 $OCOR_7$ 、 $COSR_7$ 、 $SCOR_7$ 、 $CSNR_7R'_7$ 、 $NR_2CONR'_7R''_7$ 、 $NR_7C(=NR'_7)NR''_7RR''_7$ 、 $NR_7CSR'_7$ または $NR_7CSNR'_7R''_7$ 、飽和もしくは不飽和の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、または離れているか他の環 C^4 に連結しており、かつ少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環 C^3 を表し、上記アルキル基と環は少なくとも1個の置換基 A_1 で置換されていてもよく、ここで、同じであっても異なってもよい R_7 および R'_7 は、

- 水素原子、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、
- 少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、少なくとも1個の置換基 A_2 で任意選択で置換されている C_5 芳香族環

を指し、

上記ヘテロ原子はN、OおよびS、ならびにその組合せから選択される)

【0237】

式(III)の化合物またはその塩は新規であるので、本発明の対象は式(III)のスティリルピラゾール化合物またはその塩の1種でもある。

【0238】

R_2 は OR_7 を表し、 R_7 はメチルなどの飽和 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を表すことが有利である。

【0239】

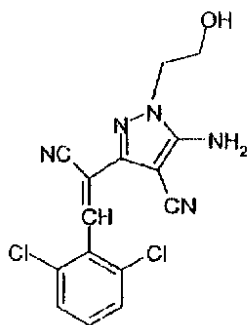
本発明で使用できる式(1)ピラゾール化合物の例として、以下の化合物を挙げることができる。

【0240】

化合物1:

【0241】

【化35】



【0242】

化合物2:

【0243】

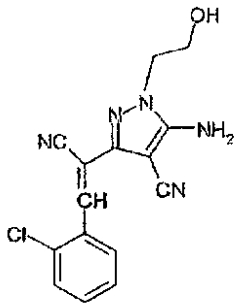
10

20

30

40

【化36】



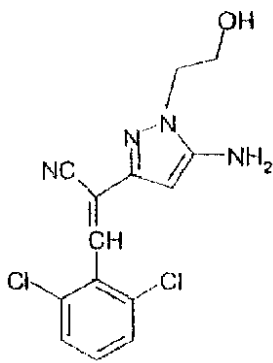
10

【0244】

化合物3:

【0245】

【化37】



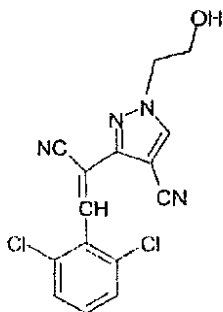
20

【0246】

化合物4:

【0247】

【化38】



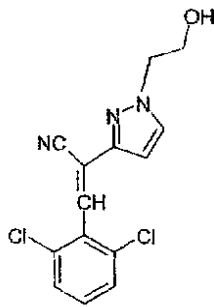
40

【0248】

化合物5:

【0249】

【化39】



10

【0250】

式(1)の化合物またはその塩(そのいくつかはこうした形で知られている)は、活性化されたメチレンで置換したピラゾールで任意選択で置換されたベンズアルデヒドと、ニトリル、酸、エステル、アミドもしくはケトン官能基のうちの1つとの縮合によって生成することができる。水を、同時に共沸蒸留と「ディーンスターク(Dean-Stark)」装置の設置によって除去する。この種の調製は、EP0245825によって当業者に知られている。これらの組成物は固体の形態、特に粉体、あるいは液体の形態である。

【0251】

以下の本文においては、別段の指定のない限り、組成物の種々の構成成分の量は組成物の全重量に対する重量パーセントで与えられる。

20

【0252】

大きさの程度を示すと、本発明によれば、式(1)の化合物またはその塩の1種、あるいは式(1)の化合物の混合物および/またはその塩は、組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~105%の量、好ましくは組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~5%、より良くは $10^{-2}\%$ ~2%、例えば0.5%~2%の量で使用することができる。

【0253】

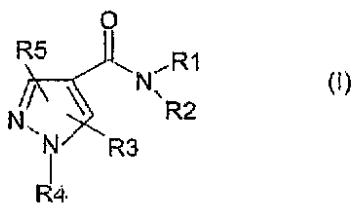
[ピラゾールカルボキシアミド化合物]

他の実施形態によれば、本発明に有用である15-PGDH阻害剤は少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種を含む。

30

【0254】

【化40】



(i)

【0255】

{式中、

- ・ R_1 および R_2 は独立に、
- 水素、
- 少なくとも1個の置換基 T_1 で任意選択で置換された、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、
- O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む、飽和もしくは不飽和の環、および飽和の炭化水素ベースの環(これらの環は4~7個の原子を含み、任意選択で連結されていて、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/またはAおよびRから選択される少なくとも1個の置換基 T_2 で置換されていてよく、 R_1 および R_2 は、それらが連結している窒素と4~7個の原子を有する複素環を形成していてもよい)

40

50

から選択され、

- ・ R_3 および R_5 は独立に、
 - 水素、
 - A、
 - ハロゲン、
 - OR_6 基、 SR_6 基、 $NR_6R'_6$ 基、CN基、 CF_3 基、 COR_6 基、 CSR_6 基、 $COOR_6$ 基、 $COSR_6$ 基、 COR_6 基、 $CSSR_6$ 基、 $NR_6COR'_6$ 基、 $NR_6CSR'_6$ 基、 $OCOR_6$ 基、 $SCOR_6$ 基、 $CSNR_6R'_6$ 基、 SO_2R_6 基、 $SO_2NR_6R'_6$ 基、 $NR_6SO_2R'_6$ 基、 $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R^+_6$ 基および $SiR_6R'_6R''_6$ 基、
 - 4~7個の原子を有する、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は任意選択で連結されていて、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/またはAおよびRから選択される少なくとも1個の置換基 T_3 で置換されていてよい)

10

から選択され、

- ・ R_4 は、
 - 水素、
 - A、
 - COR_6 基、 CSR_6 基、 $COOR_6$ 基、 $CONR_6R'_6$ 基、 $CSNR_6R'_6$ 基、 SO_2R_6 基および $SO_2NR_6R'_6$ 基、
 - 4~7個の原子を有する、飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環、1~4個のヘテロ原子を含む、5個の原子を有する複素環、1~3個の隣接しないヘテロ原子を含む、6個の原子を有する複素環、ヘテロ原子がO、NおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む、4もしくは7個の原子を有する複素環(これらの複素環は飽和または不飽和であり、前記環および前記複素環は、任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/またはAおよびRから選択される少なくとも1個の置換基 T_4 で置換されていてよい)

20

から選択され、

- ・ R_6 、 R'_6 、 R''_6 および R^+_6 は、
 - 水素、
 - 少なくとも1個の置換基 R' で任意選択で置換される、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、
 - 4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/または少なくとも1個の置換基 R で置換されていてよい)

30

から選択され、

- ・ Rは、
 - 飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、
 - ハロゲン、
 - OR_7 基、 SR_7 基、 $NR_7R'_7$ 基、CN基、 CF_3 基、 COR_7 基、 CSR_7 基、 $COOR_7$ 基、 $COSR_7$ 基、 $CSOR_7$ 基、 $CSSR_7$ 基、 $NR_7COR'_7$ 基、 $NR_7CSR'_7$ 基、 $OCOR_7$ 基、 $SCOR_7$ 基、 $CSNR_7R'_7$ 基、 SO_2R_7 基、 $SO_2NR_7R'_7$ 基、 $NR_7SO_2R'_7$ 基、 $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R^+_7$ 基および $SiR_7R'_7R''_7$ 基、

40

から選択され、

- ・ R' は、
 - 飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、
 - ハロゲン、
 - OR_7 基、 SR_7 基、 $NR_7R'_7$ 基、CN基、 CF_3 基、 COR_7 基、 CSR_7 基、 $COOR_7$ 基、 $COSR_7$ 基、 $CSOR_7$ 基、 $CSSR_7$ 基、 $NR_7COR'_7$ 基、 $NR_7CSR'_7$ 基、 $OCOR_7$ 基、 $SCOR_7$ 基、 $CSNR_7R'_7$ 基、 SO_2R_7 基、 $SO_2NR_7R'_7$ 基、 $NR_7SO_2R'_7$ 基、 $NR_7C(=NR'_7)NR''_7R^+_7$ 基および $SiR_7R'_7R''_7$ 基、
 - 4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、かつ/

50

またはカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含む)

から選択され、

・ R_7 、 R'_7 、 R''_7 および R'''_7 は独立に、水素、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキルを表し、

・ A_1 は、 R' 、ならびに4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/または少なくとも1個の置換基 R で置換されていてよい)から選択される少なくとも1個の置換基 T_5 で任意選択で置換された、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を表し、

・ T_1 は、 OR_6 、 SR_6 、 $NR_6R'_6$ 、 CN 、 CF_3 、 COR_6 、 CSR_6 、 $COOR_6$ 、 $COSR_6$ 、 $CSOR_6$ 、 $CSSR_6$ 、 $NR_6COR'_6$ 、 $NR_6CSR'_6$ 、 $OCOR_6$ 、 $SCOR_6$ 、 $CSNR_6R'_6$ 、 SO_2R_6 、 $SO_2NR_6R'_6$ 、 $NR_6SO_2R'_6$ 、 $NR_6C(=NR'_6)NR''_6R'''_6$ および $SiR_6R'_6R''_6$ 、ハロゲン、ならびに4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 R で置換されていてよい)から選択される}

【0256】

本発明は、ケラチン繊維、特にヒトの毛髪および睫毛などのヒトのケラチン繊維、および/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するための薬剤としての、上記に定義の、少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物、またはその塩の1種の使用にも関する。

【0257】

本発明は動物種の哺乳動物(例えばイヌ、ウマまたはネコ)のケラチン繊維にも適用される。

【0258】

本発明は、ヒトのケラチン繊維のための化粧品用ケアおよび/またはメイクアップ組成物における、その色素沈着を誘発および/または刺激するための少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の化粧品用の使用にも関し、また、繊維の色素沈着を誘発および/または刺激するためのヒトのケラチン繊維用のケア組成物またはトリートメント組成物を調製するための、少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩の1種の使用にも関する。

【0259】

本発明に適用されるヒトのケラチン繊維は、特に毛髪、眉、睫毛、あごひげ、口ひげおよび恥毛である。特に、本発明はヒトの毛髪および/またはヒトの睫毛に適用される。

【0260】

本発明は、ヒト用の化粧品ヘアケア組成物における、白髪を減少させ、かつ/または色素沈着を増進させるための少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の化粧品用の使用にも関する。本発明の対象は、毛髪の色素沈着を誘発および/または刺激し、かつ/またはそれらの白色化を減じることを意図した、ヒト用の毛髪組成物を調製するための少なくとも1種の式(1)のピラゾール化合物またはその塩の1種の使用にも関する。

【0261】

本発明の対象は、特に新規の式IIIのピラゾールカルボキシアミド化合物またはその塩の1種の使用である。

【0262】

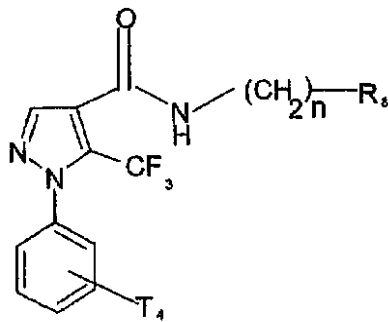
10

20

30

40

【化41】



(III)

10

【0263】

(式中、

R_9 はOHまたは $-S-(CH_2)_m-R_9$ を表し、ここで R_9 はHまたはHyを表し、 T_4 はHまたは4-COOHを表し、 n は1~10の範囲の整数、 m は1~10の範囲の整数を表し、Hyは4~7個の原子を有する複素環を表す)

【0264】

以下の本文においては、別段の言及のない限り、「式Iの化合物」という用語の使用は、酸または塩基の形態の式(I)の化合物と、その塩の1種の両方を意味するものと理解されたい。

20

【0265】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は1つまたは複数の式(I)の化合物を含むことができる。これらの化合物は、シスもしくはトランス異性体またはZもしくはE異性体、あるいはシス/トランス異性体またはZ/E異性体の混合物であってよい。これらは互変異性型であってよい。これらの化合物は、光学異性体および/またはジアステレオ異性体あるいはこれらの異性体の混合物、特にラセミ混合物であってよい。

【0266】

本発明によれば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R'_6 、 R''_6 、 R'''_6 、 R' 、 T_1 および T_5 で 사용되는環は4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含む。これらは飽和もしくは不飽和であってよく、S、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含むことができる。使用できる飽和炭素環として、シクロペンチルもしくはシクロヘキシル基を挙げることができる。複素環として、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリミジン、ピラジンまたはピリダジン環を挙げることができる。不飽和炭素環として、フェニル基を挙げることができる。さらに、これらの環は、特にAまたはRなどの置換基で置換されていてよい。さらに、 R_1 および R_2 は、それらが連結している窒素と、4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、O、NおよびSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む複素環を形成することができる。

30

【0267】

R_4 については、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリミジンまたはピラジン環を複素環として使用することができる。

40

【0268】

さらに、これらの環(または複素環)は単独であっても、その化学構造が同一であるかまたは異なっている他の環と連結していてもよく、したがって、縮合環を形成していてもよい。縮合環として、ナフチル、ベンゾフラン、ベンゾチオフェンまたはインドール基を挙げることができる。

【0269】

本発明のために、「アルキル基」という用語は、直鎖もしくは分枝であり、飽和もしくは

50

は不飽和であってよい炭化水素ベースの基を意味するものとする。特に、アルキル基は1~10個の炭素原子を含む。

【0270】

本発明で使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、2-エチルヘキシル、エチレンまたはプロピレン基を挙げることができる。

【0271】

ハロゲン原子として、塩素、フッ素または臭素原子、より良くはフッ素および塩素原子を使用することができる。

【0272】

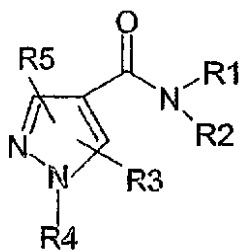
本発明によれば、式(I)の化合物は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形態である。

【0273】

本発明の具体的な実施形態によれば、ピラゾールカルボキサミド化合物は以下の式(I)を有するか、またはその塩の1種である。

【0274】

【化42】



【0275】

{式中、

・ R₁およびR₂は独立に、
 - 水素、
 - 少なくとも1個の置換基T₁で任意選択で置換された飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基 (R₁およびR₂はそれらが連結している窒素と4~7個の原子を有する複素環を形成することもでき、)

から選択され、

・ R₃およびR₅は独立に、
 - 水素、
 - A、
 - ハロゲン、
 - OR₆基、SR₆基、NR₆R'₆基、CN基、CF₃基、COOR₆基、
 - 4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、かつ/またはAおよびRから選択される少なくとも1個の置換基T₃で置換されていてもよい)

から選択され、

・ R₄は
 - 水素、
 - A、
 - COR₆基、COOR₆基、
 - 4~7個の原子を有する、飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環(これらの環は、AおよびRから選択される少なくとも1個の置換基T₄で任意選択で置換されていてもよい)

から選択され、

・ R₆およびR'₆は、

10

20

30

40

50

- 水素、
- 少なくとも1個の置換基R'で任意選択で置換されている、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基、
- 4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、かつ/または少なくとも1個の置換基Rで置換されていてよい)

から選択され、

- ・ Rは、
 - 飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基、
 - ハロゲン、
 - OR₇基、SR₇基、NR₇R'₇基、CN基、CF₃基、COOR₇基

から選択され、

- ・ R'は、
 - 飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝のC₁~C₂₀アルキル基、
 - ハロゲン、
 - OR₇基、SR₇基、NR₇R'₇基、CN基、CF₃基、COOR₇基、
 - 4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は任意選択で連結されていてよい)

から選択され、

- ・ R₇およびR'₇は独立に、水素、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキルを表し、

- ・ Aは、ハロゲン、OR₇基、SR₇基、NR₇R'₇基、CN基、CF₃基およびCOOR₇基、および4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、かつ/または少なくとも1個の置換基Rで置換されていてよい)から選択される少なくとも1個の置換基T₅で任意選択で置換した、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基を表し、

- ・ T₁はOR₆、SR₆、NR₆R'₆、CN、CF₃、COOR₆、ハロゲンおよび4~7個の原子を有し、O、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、かつ少なくとも1個の置換基Rで置換されていてよい)から選択される}

【0276】

本発明の一実施形態によれば、R₁およびR₂の少なくとも1つはSR₆またはOHで置換された飽和のC₁~C₂₀、よりしくはC₁~C₁₀アルキル基を表す。特に、R₆は4~7個の原子を有する複素環Hyで任意選択で置換されたC₁~C₂₀、よりしくはC₁~C₁₀アルキル基を表す。例えば、R₁およびR₂の少なくとも1つは、基(CH₂)_nS_nR₈を表し、ここでR₈はOHまたは-S-(CH₂)_mR₉(R₉はHまたはHy(CH₂)_mHyを表す)を表し、nおよびmはそれぞれ1~20、よりしくは1~10の範囲の整数を表す。特に、R₁は水素を表し、R₂は(CH₂)_mS(CH₂)_mR₉Hyを表し、ここでnは値2を有し、mは値1を有する。例えばHyは5個の原子を有し、例えばヘテロ原子として酸素を含む複素環、例えばフランを表す。

【0277】

R₃およびR₅の少なくとも1つはCF₃を表すことが有利である。特にR₃はCF₃を表し、R₅はHを表す。

【0278】

具体的な実施形態によれば、R₄は、5~6個の原子を含む炭化水素ベースの環(特に不飽和である)、特にT₄、例えば4-COOHで任意選択で置換されたフェニル基を表す。

【0279】

本発明の具体的な実施形態によれば、ピラゾールカルボキシアミド化合物は以下の式(II)を有するか、またはその塩の1種である。

【0280】

10

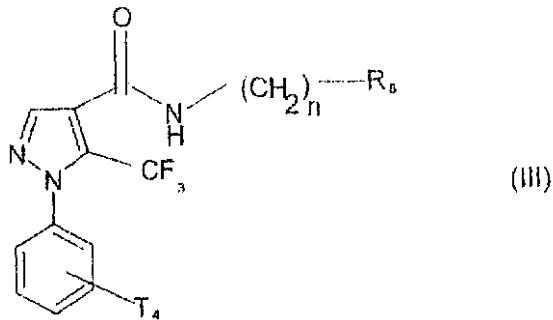
20

30

40

50

【化43】



10

【0281】

(式中、

R_9 はOHまたは $-S-(CH_2)_m-R_9$ を表し、ここで R_9 はHまたはHyを表し、 T_4 はHまたは4-COOHを表し、 n および m は独立には1~10、より良くは1~5の範囲の整数を表し、Hyは特に5~6個の原子を有する複素環を表す)

【0282】

本発明によれば、「式(1)の化合物の塩」という表現は、式(1)の化合物の有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

【0283】

本発明で使用できる無機塩として、ナトリウムもしくはカリウム塩を挙げることができ、また亜鉛(Zn^{2+})塩、カルシウム(Ca^{2+})塩、銅(Cu^{2+})塩、鉄(Fe^{2+})塩、ストロンチウム(Sr^{2+})塩、マグネシウム(Mg^{2+})塩、マンガン(Mn^{2+})塩、アンモニウム塩;水酸化物、炭酸塩、ハライド、塩化物、硫酸塩、リン酸塩または硝酸塩も挙げることができる。

20

【0284】

本発明によって使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩、N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン塩またはトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩である。

【0285】

式(1)の化合物は加塩もしくは非加塩のものであり、そのいくつかはそのような形で知られている。これらは、既知の方法、特に文献、T.W.Waldrepら、J. Agr. Food Chem.、1990、38、541~544頁に記載のようにして調製することができる。これらは、固体、特に粉体の形態である。

30

【0286】

大きさの程度を示すと、本発明によれば、式(1)の化合物またはその塩の1種、あるいは式(1)の化合物の混合物および/またはその塩は、組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~10%を占める量、好ましくは組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~5%、より良くは $10^{-2}\%$ ~2%、例えば0.5%~2%を占める量で使用することができる。

【0287】

本発明の組成物は化粧品または医薬品としての使用のためであってよい。本発明の組成物は化粧品用の使用のためであることが好ましい。したがって、組成物は、頭皮およびまぶたを含む皮膚、あるいはヒトのケラチン繊維に施用できる非毒性の生理学的に許容される媒体を含まなければならない。本発明では、「化粧品(用)」という用語は、心地よい外観、臭いおよび感触を有する組成物を意味するものとする。

40

【0288】

加塩されていてもいなくてもよい式(1)の化合物は、皮膚またはケラチン繊維(処置される皮膚または繊維の任意の部分)に取り込むか、注入するか、または適用しなければならない組成物中で使用することができる。

【0289】

50

本発明によれば、式(1)の化合物は経口で0.1~300mg/日、5~10mg/日の量で使用することができる。

【0290】

本発明の好ましい組成物は、化粧品用の使用、特に皮膚およびケラチン繊維、より特に頭皮、毛髪および睫毛への局所適用のための組成物である。

【0291】

この組成物は使用方法に適した既知のどんな薬剤形態であってもよい。

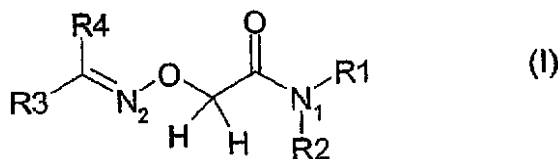
【0292】

2-アルキルリデンアミノオキシアセトアミド化合物:

さらに他の態様によれば、本発明に有用な15-PGDH阻害剤は、加塩されていてもいなくてもよい、特定の2-アルキルリデンアミノオキシアセトアミド化合物、特に特定のチオフェン-もしくはフラン-アミノオキシアセトアミドを含む。したがって、本発明の対象は、少なくとも1種の式(1)の2-アルキルリデンアミノオキシアセトアミド化合物またはその塩の1種に使用でもある。

【0293】

【化44】



【0294】

[式中、

a) R₁およびR₂は独立に、

1) ハロゲン、

・ CF₃基、CN基、OR基、SR基、NRR'基、NRC(=NR')NR''R⁺基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、NRCOR'基、NRCONR''R''基、SO₂NRR'基、NRSO₂R'基、SO₂R基、SiRR''R''基、

・ 4~7個の原子を有し、複素環Hyを形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/または少なくとも1個の置換基T₂で置換されていてよい)から選択される少なくとも1個の置換基T₁で任意選択で置換された、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基、

2) R₁およびR₂がどちらも複素環Hyである場合、少なくとも1個の複素環は、炭素を介して式(1)の窒素N₁に連結している前提で、4~7個の原子を有し、複素環Hyを形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/または

・ ハロゲン、

・ CF₃基、CN基、OR基、SR基、NRR'基、NRC(=NR')NR''R⁺基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、NRCOR'基、NRCONR''R''基、SO₂NRR'基、NRSO₂R'基、SO₂R基、SiRR''R''基、

・ 少なくとも1個の置換基T₁で任意選択で置換された、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₂₀アルキル基、

・ 4~7個の原子を有し、複素環Hyを形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/または少なくとも1個の置換基T₂で置換されていてよい)から選択される少なくとも1個の置換基T₃で置換されていてよい}

3) CN基、C(=NR)R'基、C(=NR)NR''R''基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、

から選択され、

4) R_1 は水素原子、または SO_2R 基もしくは SO_2NRR' 基であってもよく、

5) R_1 および R_2 は、少なくとも1個の置換基 T_2 で任意選択で置換され、アリアル基または4~7個の原子を有する、飽和もしくは不飽和の炭素環に任意選択で連結しており、場合によりカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含むか、または他の複素環 Hy に連結している複素環 Hy を形成することもでき、

b) R_3 および R_4 は独立に、

1) 4~7個の原子を有し、場合によりカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含む直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基または炭素環であって、飽和もしくは不飽和であり、

- ・ ハロゲン、
- ・ CF_3 基、CN基、OR基、SR基、 NRR' 基、 $NRC(=NR')NR''R^+$ 基、COR基、CSR基、COOR基、 $CONRR'$ 基、 $NRCOR'$ 基、 $NRCONR'R''$ 基、 SO_2NRR' 基、 $NRSO_2R'$ 基、 SO_2R 基、 $SiRR'R''$ 基、
- ・ アリアル基または複素環 Hy (これらの基および複素環は少なくとも1個の置換基 T_2 で任意選択で置換されされており、アリアル基か、あるいは飽和または不飽和で、4~7個の原子を有し、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含む、または他の複素環 Hy に連結してよい炭素環かに任意選択で連結している)

から選択される少なくとも1個の置換基 T_4 で任意選択で置換されているアルキル基または炭素環、

2) アリアル基または複素環 Hy (これらのアリアル基およびこれらの複素環は、任意のアリアル基か、あるいは飽和もしくは不飽和で、4~7個の原子を有し、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含む、または複素環 Hy に連結してよい炭素環かに任意選択で連結しており、これらのアリアル基、炭素環もしくは複素環 Hy は少なくとも1個の置換基 T_3 で任意選択で置換されている);

3) CF_3 基、CN基、OR基、SR基、 NRR' 基、 $NRC(=NR')NR''R^+$ 基、COR基、CSR基、COOR基、 H_2COOR 基、 $CONRR'$ 基、 $NRCOR'$ 基、 $NRCONR'R''$ 基、 SO_2NRR' 基、 $NRSO_2R'$ 基、 SO_2R 基、 $SiRR'R''$ 基、

から選択され、

4) R_3 および R_4 は水素原子であってもよく、

c) 同じであっても異なってもよい R 、 R' 、 R'' および R^+ は以下の基

- ・ 水素、
- ・ 少なくとも1個の置換基 T_2 で任意選択で置換されされた飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、
- ・ 4~7個の原子を有し、複素環 Hy を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(これらの環は、任意選択で連結され、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ/または少なくとも1個の置換基 T_2 で置換されていてよい)

のうちの1つを指し、

d) T_2 は、

- ・ 飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、
- ・ ハロゲン、
- ・ CN、 CF_3 、 OR_5 、 SR_5 、 NR_5R_6 、 $NR_5C(=NR_6)NR_7R_8$ 、 COR_5 、 CSR_5 、 $COOR_5$ 、 CH_2COOR_5 、 $CONR_5R_6$ 、 NR_5COR_6 、 $NR_5CONR_5R_7$ 、 $SO_2NR_5R_6$ 、 $NRSO_2R_5$ 、 SO_2R_5 、 $SiR_5R_6R_7$ (式中、同じであっても異なってもよい R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、水素、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を指す) から選択される基、

・ アリアル基、あるいはアリアル基または飽和もしくは不飽和であり、4~7個の原子を有している炭素環に任意選択で連結しているか、または他の複素環 Hy に連結している複素環 Hy を表し、

e) Hy はN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含んでいてよい、かつ/またはカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含んでいてよい4~7個の原子を有する、飽和もしくは不飽和の複素環を表す]

10

20

30

40

50

【0295】

本発明は動物種の哺乳動物(例えばイヌ、ウマ、ヒツジまたはネコ)のケラチン繊維にも適用される。

【0296】

本発明は、ヒトのケラチン繊維用の化粧品用ケアおよび/またはメイクアップ組成物における、その色素沈着を誘発および/または刺激し、またはその白色化を減じるための、少なくとも1種の式(1)のオキシアセトアミドまたはその塩の1種の化粧品用の使用にも関し、また、繊維の色素沈着を誘発および/または刺激し、かつ/またはその白色化を減じることを意図した、ヒトのケラチン繊維用のケア組成物またはトリートメント組成物を調製するための少なくとも1種の式(1)の化合物またはその塩の1種の使用にも関する。

10

【0297】

本発明に適用されるヒトのケラチン繊維は、特に毛髪、眉、睫毛、あごひげ、口ひげおよび恥毛である。特に、本発明はヒトの毛髪および/またはヒトの睫毛に適用される。

【0298】

したがって、本発明の対象はまた、生理学的に許容される媒体と、有効量の少なくとも1種の上記の式(1)の化合物またはその塩の1種を含む、局所施用のための、ケラチン繊維用のケアもしくはメイクアップ組成物、特にヘアケアもしくはマスカラ組成物でもある。

【0299】

本発明は、ケラチン繊維、特にヒトのケラチン繊維および/または皮膚の色素沈着を誘発および/または刺激するための薬剤としての、少なくとも1種の上記に定義の式(1)の2-アルキルリデンアミノオキシアセトアミド化合物またはその塩の1種の使用、特に化粧品用の使用にも関する。

20

【0300】

以下の文脈では、別段の明らかな言及がない限り、「式(1)の化合物」という用語の使用は、中性、酸性または塩基性の形態の式(1)の化合物とその塩の両方を意味するものと理解されたい。

【0301】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は1つまたは複数の式(1)の化合物を含むことができる。これらの化合物は、シスもしくはトランス異性体またはZもしくはE異性体、あるいはシス/トランス異性体またはZ/E異性体の混合物であってもよい。これらは互変異性型であってもよい。これらの化合物は、光学異性体および/またはジアステレオ異性体またはこれらの異性体の混合物、特にラセミ混合物であってもよい。

30

【0302】

本発明では、「アルキル基」という用語は直鎖もしくは分枝で、かつ飽和もしくは不飽和であってよい炭化水素ベース基を意味するものとする。アルキル基は1~10個の炭素原子を含むことが好ましい。

【0303】

本発明によれば、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R 、 R' 、 R'' 、 R^+ 、 T_1 、 T_2 および T_3 に用いられる環は、4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含む。これらは、飽和もしくは不飽和でよく、S、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含んでもよい。環は1種または複数のカルボニル官能基もしくはチオカルボニル官能基またはその両方も含むことができ、これらの官能基の炭素は複素環の一部である。使用できる飽和炭素環として、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基を挙げることができる。複素環 H_y として、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリミジン、ピペラジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピロリジンまたはチアゾリジン環を挙げることができる。不飽和炭素環として、シクロヘキセニルまたはフェニル環を挙げることができる。さらに、これらの環は特に置換基 T_2 で置換されていてよい。

40

50

【0304】

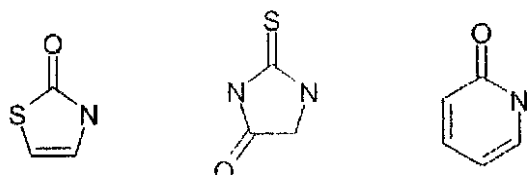
さらに、これらの環は単独であっても、その化学構造が同一であるかまたは異なっている他の環と連結していてもよく、したがって縮合環を形成していてもよい。

【0305】

$R_1 \sim R_8$ 、およびR、R'、R"およびR⁺のすべての定義について、4、5、6もしくは7個の原子を有する、飽和もしくは不飽和炭素環または複素環の特定の炭素は、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基の一部であってもよく、例としては次のものである。

【0306】

【化45】



【0307】

ここで、 R_1 および R_2 は複素環を形成し、この複素環は、例えばピロリジン、ピロール、イミダゾール、トリアゾール、ピペリジン、モルホリン、ピペラジンまたはテトラゾール環であってもよい。

【0308】

本発明で使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、2-エチルヘキシル、あるいはエチレンまたはプロピレン基を挙げることができる。この基は、例えばORおよびCOORから選択される1個または複数の置換基 T_4 で任意選択で置換されていてよい。

【0309】

ハロゲン原子として、塩素、フッ素または臭素原子、より良くはフッ素および塩素原子を使用することができる。

【0310】

本発明によれば、式(1)の化合物は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形である。

【0311】

一実施形態によれば、 R_3 および R_4 の少なくとも1つは、飽和の $C_1 \sim C_{20}$ 、より良くは $C_1 \sim C_{10}$ 、アルキル基、例えばメチルもしくはエチル基、または複素環Hyを表す。例えば R_3 および R_4 の少なくとも一方は飽和の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基を表し、他方は複素環Hyを表す。特に、 R_3 はメチルもしくはエチル基を表し、 R_4 は5個の原子を有する複素環を表す。例えば、Hyは5個の原子を有し、ヘテロ原子として例えばイオウまたは酸素を含む複素環、例えばチオフェンまたはフランを表す。

【0312】

R_1 および R_2 の少なくとも1つは水素原子、飽和もしくは不飽和の炭素環、特にアリアル基を表すことが有利である。特に、 R_2 はHを表し、 R_1 はアルキルまたはメトキシ基などのアルコキシで任意選択で置換されたフェニル基を表す。

【0313】

本発明によれば、「式(1)の化合物の塩」という表現は、式(1)の化合物の単塩または複塩の、有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

【0314】

本発明で使用できる無機塩として、ナトリウム塩およびカリウム塩を挙げることができ、また亜鉛(Zn^{2+})塩、カルシウム(Ca^{2+})塩、銅(Cu^{2+})塩、鉄(Fe^{2+})塩、ストロンチウム(Sr^{2+})塩、マグネシウム(Mg^{2+})塩、アンモニウム塩およびマンガン(Mn^{2+})塩;水酸化物、炭酸塩、ハロゲン化物、硫酸塩、硝酸塩またはリン酸塩も挙げることができる。

【0315】

10

20

30

40

50

本発明によって使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩、N,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン塩およびトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩である。

【0316】

加塩されていてもいなくてもよい式(1)の化合物はそのようなものとして知られており、既知の方法で調製することができる。例えば、合成は三段階で実施することができる。ケトンのヒドロキシルアミン塩酸塩との縮合によってオキシムが得られる。後者は2-クロロ酢酸のナトリウム塩でアルキル化することができる。次いで形成された酸は、酸クロリドの生成およびそのアミンとの反応を経てアミドに転換される。そのような調製は、A. B. uzasら、Chimie Therapeutique [Therapeutic Chemistry]、1972年、2、140~142頁に記載されている。

10

【0317】

大きさの程度を示すと、本発明によれば、式(1)の化合物またはその塩の1種のあるいは式(1)の化合物の混合物および/またはその塩は、組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~10%を占める量、好ましくは組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~5%、より良くは $10^{-2}\%$ ~2%、例えば0.5%~2%を占める量で使用することができる。

【0318】

本発明によれば、式(1)の化合物は経口で0.1~300mg/日、5~10mg/日の量で使用することができる。

20

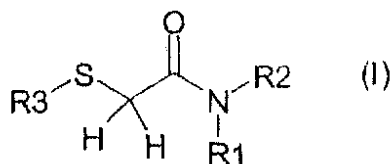
【0319】

[2-チオアセトアミド化合物]

他の実施形態によれば、本発明に有用な15-PGDH阻害剤は、少なくとも1種の式(1)の2-チオアセトアミド化合物またはその塩の1種を含む。

【0320】

【化46】



30

【0321】

式中、

a) R_1 および R_2 は独立に、

1) 水素原子、

2) 少なくとも1個の置換基 A_1 で任意選択で置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、

3) 複素環 Hy_1 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環 C_2 に任意選択で連結された炭化水素ベースの環 C_1 (これらの環 C_1 および C_2 は、少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_3 で置換されていてよい)、

40

4) 複素環 Hy_3 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環 C_2 に任意選択で連結している複素環 Hy_2 (これらの環 Hy_2 および C_2 は、カルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_3 で置換されていてよい)、または

5) $C(=NR)R'$ 基、 $C(=NR)NR'R''$ 基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、 SO_2R 基または SO_2NRR' 基

を表し、

b) R_3 は、

1) 少なくとも1個の置換基 A_2 で任意選択で置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、

50

2) 複素環 Hy_3 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環 C_4 に任意選択で連結された炭化水素ベースの環 C_3 (これらの環 C_3 および C_4 は、少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_3 で置換されている)、

3) フェニル、ピリジンまたはピリミジン環を表す環 C_5 に任意選択で連結したピロール、フラン、チオフェンまたはピラゾール環を表す複素環 Hy_4 (これらの2つの環 Hy_4 および C_5 は、少なくとも1個の置換基 A_3 で置換されている)、

4) 複素環 Hy_1 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む環 C_2 に任意選択で連結したピリジン環(このピリジン環および環 C_2 は、少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_4 で置換されている) 10

5) Hy_4 とも異なり、かつ複素環 Hy_1 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、環 C_2 に任意選択で連結したピリジン環とも異なる複素環 Hy_5 (これらの環 Hy_5 および C_2 は、少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_3 で置換されている)、または

6) $C(=NR)R'$ 基、 $C(=NR)NR'R''$ 基、COR基、CSR基、COOR基またはCONRR'基を表し、

c) A_1 は、

1) ハロゲン、

2) CF_3 基、CN基、OR基、SR基、NRR'基、 $NRC(=NR')NR''R'''$ 基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、CSNRR'基、NRCSR'基、NRCSNR'R''基、NRCOR'基、NRCONR'R''基、 SO_2NRR' 基、 $NRSO_2R'$ 基、 SO_2R 基または $SiRR'R''$ 基、 20

3) 複素環 Hy_6 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、環 C_7 に任意選択で連結された炭化水素ベースの環 C_6 (これらの環 C_6 および C_7 は、少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_5 で置換されている)、

4) 複素環 Hy_6 を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、環 C_7 に任意選択で連結された複素環 Hy_7 (これらの環 Hy_7 および C_7 は、少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、かつ少なくとも1個の置換基 A_5 で置換されている) 30

を表し、

d) A_2 は、

1) ハロゲン、

2) CF_3 基、CN基、OR基、SR基、NRR'基、 $NRC(=NR')NR''R'''$ 基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、CSNRR'基、NRCSR'基、NRCSNR'R''基、NRCOR'基、NRCONR'R''基、 SO_2NRR' 基、 $NRSO_2R'$ 基、 SO_2R 基または $SiRR'R''$ 基、あるいは

3) 環 C_9 に任意選択で連結した環 C_8 (環 C_8 および C_9 は、複素環 Hy_8 および/または少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む、かつ/または少なくとも1個の置換基 A_5 で置換されている) 40

を表し、

e) A_3 は、

1) A_2 、または

2) 少なくとも1個の置換基 A_5 で任意選択で置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、

を表し、

f) A_4 は、

1) ハロゲン、

2) CF_3 基、CN基、OR基、SR基、 $NRC(=NR')NR''R'''$ 基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、CSNRR'基、NRCSR'基、NRCSNR'R''基、NRCOR'基、NRCONR'R''基、 SO_2NRR' 基、 $NRSO_2R'$ 基、 SO_2R 基または $SiRR'R''$ 基、

3) 少なくとも1個の置換基 A_5 で任意選択で置換された $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、 50

4)環C₉に任意選択で連結した環C₈(これらの環C₈およびC₉は、複素環Hy₈および/または少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、かつ/または少なくとも1個の置換基A₅で置換されている)

を表し、

g)A₄は、

1)ハロゲン、

2)CF₃基、CN基、OR₅基、SR₅基、NR₅R'₅基、NR₅C(=NR₅')NR''₅R'''₅基、COR₅基、CSR₅基、COOR₅基、CONR₅R'₅基、CSNR₅R'₅基、NR₅CSR'₅基、NR₅CSNR'₅R''₅基、NR₅COR'₅基、NR₅CONR'₅R''₅基、SO₂NR₅R'₅基、NR₅SO₂R'₅基、SO₂R₅基またはSiR₅R'₅R''₅基(R₅、R'₅およびR''₅は水素原子またはC₁~C₂₀アルキル基である)、

3)C₁~C₂₀アルキル基、または

4)他の環C₁₁に任意選択で連結した環C₁₀(これらの環は、複素環Hy₉を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、かつ/または少なくとも1種のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含む)

を表し、

h)同じであっても異なってもよいR、R'、R''およびR'''は、

1)水素原子、

2)少なくとも1個の置換基A₅で任意選択で置換されたC₁~C₂₀アルキル基、または

3)他の環C₁₃に任意選択で連結した環C₁₂(これらの環は、複素環Hy₁₀を形成するように少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、少なくとも1個の置換基A₅で場合により置換されている)

を表し、

i)Hy₁~Hy₁₀は独立にN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含むことができる複素環を表す。

【0322】

本発明は、ヒトのケラチン繊維、特に睫毛および/または毛髪および/または皮膚の色沈着を誘発および/または刺激するための薬剤としての、少なくとも1つの上記に定義の式(1)の2-チオアセトアミド化合物またはその塩の1種の使用、特に化粧品用の使用にも関する。

【0323】

以下の本文においては、別段の明らかな言及がない限り、「式(1)の化合物」という用語の使用は、酸または塩基の形態の式(1)の化合物と、その塩の1つとの両方を意味するものと理解されたい。それは互変異性型であってもよい。

【0324】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は、1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は1つまたは複数の、式(1)の化合物を含むことができる。これらの化合物は、シスもしくはトランス異性体またはシス/トランス異性体の混合物であってよい。これらは互変異性型であってもよい。これらの化合物は、光学異性体および/またはジアステレオ異性体、またはこれらの異性体の混合物、特にラセミ混合物であってよい。

【0325】

本発明では、「炭化水素ベース」という用語は、水素および炭素原子の基を意味するものとする。

【0326】

本発明では、「アルキル基」という用語は直鎖もしくは分枝で、かつ飽和もしくは不飽和であってよい炭化水素ベースの基を意味するものとする。特に、アルキル基は1~20個、好ましくは1~10個の炭素原子を含む。本発明で使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ヘキシル、2-エチルヘキシル、エチレンまたはプロピレン基を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0327】

本発明によれば、式(1)の環 $C_1 \sim C_{13}$ 、 Hy_2 、 Hy_4 および Hy_5 は3~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、飽和もしくは不飽和であってよい。さらに、環 C_2 、 C_4 、 C_7 、 C_8 、 C_9 、 C_{10} 、 C_{11} 、 C_{12} および C_{13} は、S、NもしくはO、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を任意選択で含むことができ、したがって、複素環を形成することができる。 Hy_7 は、N、SおよびO、ならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を含むことができ、3~15個の原子、より良くは5~6個の原子を含む複素環を表す。本発明の具体的な実施形態によれば、複素環 Hy_7 は、5つの $-CH_2CH_2O-$ 単位を有するクラウンエーテルなどの最大で15個の原子を含むことができる。これらの環はその化学的性質が同じかまたは異なっている他の環と連結していることもできる。さらに、これらの環は、特に置換基 A_3 または A_5 で置換されていてよい。

10

【0328】

本発明で使用できる飽和炭化水素ベースの環として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基を挙げることができる。不飽和炭化水素ベースの環として、シクロヘキセニルまたはフェニル環を挙げることができる。使用できる連結した炭化水素ベースの環としてナフチル基を挙げることができる。

【0329】

本発明によれば、 R_1 および/または R_2 は上記に定義の、特に飽和した、炭化水素ベースの環を表すことができる。本発明によれば、 R_1 および/または R_2 は、3~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、N、OおよびS、ならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を含む複素環 Hy_2 を表すこともできる。この複素環はさらに、1個または複数のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含むことができる。例として、 Hy_2 は以下の複素環の1種を表す。

20

アゼチジン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ジヒドロチアゾール、チアゾリジン、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジン、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、オキサゾリジン、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾリジン、トリアゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、オキサジアゾリジン、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、チアジアゾリジン、テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ペペリジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピペラジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、モルホリン、アゼピンまたはジアゼピン。 Hy_2 はピペリジン環を表すことが好ましい。この複素環 Hy_2 は、4~7個の原子を有する、飽和もしくは不飽和の環 C_2 に連結していてもよい。この C_2 は、複素環 Hy_1 を形成するようにO、NおよびSから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含む。 C_2 は1種または複数のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含むこともできる。本発明で使用できる複素環 Hy_1 の例として、ピリジン、ペペリジン、モルホリン、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリミジン、ピペラジン、ピラジン、ピリダジン、トリアジン、ピロリジンまたはチアゾリジン環を挙げることができる。

30

40

【0330】

本発明によれば、 R_1 および/または R_2 は、少なくとも1個の水素が複素環 Hy_7 で置換されているアルキル基を表すこともできる。この複素環は、3~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、N、OおよびS、ならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を含むことができる。本発明の具体的な実施形態によれば、この複素環 Hy_7 は、5つの $-CH_2CH_2O-$ 単位を含むクラウンエーテルなどの最大で15個の原子を含むことができる。他の実施形態によれば、 Hy_7 はカルボニル官能基を含む。本発明で使用できる複素環 Hy_7 として以下の環を挙げることができる。

50

アゼチジン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、チアゾール、ジヒドロチアゾール、チアゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジン、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、オキサゾリジン、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾリジン、トリアゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、オキサジアゾリジン、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、チアジアゾリジン、テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピペラジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、モルホリン、アゼピン、ジアゼピン、15個の原子および5つの $-CH_2CH_2O-$ 単位を含むクラウンエーテル、またはピロリドン。Hy₇は以下の環：すなわち、ピロール、オキシアゾール(oxyazole)、ピリジン、フラン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、15個の原子(5つの $-CH_2CH_2O-$ 単位)を含むクラウンエーテルまたはピロリドンの1種を表すことが好ましい。

【0331】

本発明によれば、R₃は、3~7個の炭素原子、より良くは5~6個の炭素原子を有し、複素環Hy₃に任意選択で連結した飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環C₃を表すことができる。この複素環Hy₃は4~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、N、OおよびSならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を含むことができる。さらに、この複素環Hy₃は1種または複数のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含むことができる。

【0332】

本発明で使用できる複素環Hy₃として、アゼチジン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、ジヒドロチアゾール、チアゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジン、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、オキサゾリジン、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾリジン、トリアゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、オキサジアゾリジン、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、チアジアゾリジン、テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピペラジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、モルホリン、アゼピンまたはジアゼピン環を挙げることができる。Hy₃は以下の環、すなわちピロール、ピリジン、ピリミジン、イミダゾール、トリアゾール、フラン、チオフェン、オキサゾールまたはトリアゾールの1種を表すことが好ましい。

【0333】

本発明によれば、R₃は、

- その化学的性質が同じかまたは異なっている環C₂に任意選択で連結しているピリジン環、
- ピロール、フラン、チオフェンおよびピラゾール環から選択され、フェニル、ピリジンまたはピリミジン環に任意選択で連結している複素環Hy₄、
- 3~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、N、OおよびS、ならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を含む別の複素環Hy₅を表してもよい。この複素環Hy₅は、1種または複数のカルボニルもしくはチオカルボニル官能基を含み、化学的性質が同じかまたは異なっている別の環C₂に連結していてもよい。

【0334】

例としては、複素環Hy₅は、アゼチジン、ジヒドロピロール、ピロリジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール

10

20

30

40

50

ル、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、チアゾール、ジヒドロチアゾール、チアゾリジン、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジン、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、オキサゾリジン、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾリジン、トリアゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、オキサジアゾリジン、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、チアジアゾリジン、テトラゾール、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピペラジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、モルホリン、アゼピン、ジアゼピン、2-ベンゾチアゾリルおよびチアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール環から選択される。Hy₅は、以下の環、すなわち、2-ベンゾチアゾリル、チアゾロ[2,3-c][1,2,4]トリアゾール、イミダゾール、チアゾール、トリアゾール、オキサゾール、ピリミジン、ピラジンまたはピリダジンを表すことが好ましい。

10

【0335】

本発明で使用できる複素環Hy₁、Hy₆、Hy₈、Hy₉およびHy₁₀の例として、独立に、アゼチジン、ピロール、ジヒドロピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、イミダゾリジン、チアゾール、ジヒドロチアゾール、チアゾリジン、ピラゾール、ジヒドロピラゾール、ピラゾリジン、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、オキサゾリジン、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、イソオキサゾリジン、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾリジン、トリアゾール、ジヒドロトリアゾール、トリアゾリジン、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、オキサジアゾリジン、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、チアジアゾリジン、テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、ピラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、ピペラジン、ピリダジン、ピラジン、トリアジン、モルホリン、アゼピンおよびジアゼピン環を挙げることができる。ピロール、ピロリジン、イミダゾール、フラン、ピラゾール、ピリジン、ピリミジン、トリアゾール、ピラジン、ピリダジン、ピペリジン、ピペラジンまたはモルホリン環を好ましくは使用する。

20

【0336】

式(1)の複素環は、化学的性質が同じかまたは異なっている環に連結していてもよい。

30

【0337】

本発明で使用できる連結された複素環としてプリンもしくはプテリジン環を挙げることができる。本発明で使用できる炭化水素ベースの環に連結された複素環として、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、インドール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリンまたはキナゾリン基を挙げることができる。

【0338】

本発明で使用できるハロゲン原子として、塩素、フッ素または臭素原子、より良くはフッ素および塩素原子を挙げることができる。

【0339】

本発明によれば、式(1)の化合物は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形である。

40

【0340】

本発明の具体的な実施形態によれば、R₁およびR₂の少なくとも1つは、水素原子;少なくとも1個の水素がその中で少なくとも1個の置換基A₁で置換されているC₁~C₂₀アルキル基;少なくとも1個の水素が、その中でCF₃またはハロゲン原子などのハロゲン基(特にその環がフェニルである場合、1もしくは2個の塩素もしくは臭素原子)で任意選択で置換されている、3~6個の炭素原子を有する飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環を表す。この基およびこれらのハロゲン原子は、R₁およびR₂を担持する窒素原子に関してメタ-、パラ-、オルト-位で置換されていてよい。炭化水素ベースの環は、特にシクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロヘキシル基、またはフェニルなどのアリアル基

50

である。特に R_1 はHを表し、 R_2 はシクロペンチル、シクロプロピル、シクロブチルもしくはシクロヘキシル基または1個の臭素もしくは2個の塩素原子で置換されたフェニル基を表す。

【0341】

他の実施形態によれば、 R_1 はHを表し、 R_2 は5~6個の原子を有し、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含み、かつ少なくとも1個のアルキル、 CF_3 、OR、SR、NRR'、COR、COOR、CONRR'もしくはNRCOR'基で任意選択で置換された飽和もしくは不飽和の複素環を表し、ここでRおよびR'はHまたはアルキルを表す。例えば、 R_2 は、少なくとも1種の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、特にメチルで任意選択で置換されたピペリジン環を表す。

【0342】

他の実施形態によれば、 R_1 はHを表し、 R_2 は少なくとも1個の置換基 A_1 で任意選択で置換された飽和 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルを表す。特に A_1 は、少なくとも1個のカルボニル官能基を含み、アルキル、F、 CF_3 、OR、SR、NRR'、COR、COOR、CONRR'またはNRCOR'から選択される少なくとも1つの基で任意選択で置換されていてよい、5~6個の原子を有し、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を任意選択で含む、飽和もしくは不飽和の環(RおよびR'はHまたはアルキルである);15個の原子および5つの $-CH_2CH_2O-$ 単位を含むクラウンエーテル環; CF_3 、OR、SR、NRR'、COR、COOR、CONRR'、NRCOR'またはSiRR'R"から選択される基(R、R'およびR"はHまたはアルキルを表す)を表す。

【0343】

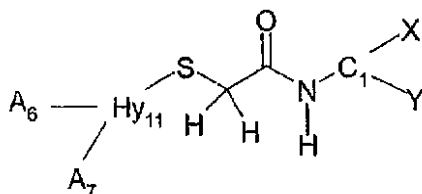
本発明の他の実施形態によれば、 R_3 は5~6個の原子を有し、1個または2個の置換基 A_3 で置換されるか、または5~6個の原子を有する炭化水素ベースの環もしくは複素環に連結したフェニルまたは複素環を表す。特に、 R_3 はヘテロ原子として少なくとも1個の窒素原子および任意選択のイオウ原子を含む複素環を表し、この複素環は、それ自体炭化水素ベースの環に任意選択で連結しているフェニルもしくはチアゾール環、特にフェニルに任意選択で連結されているか、またはCORもしくはCN基、またはそれぞれCORおよびCNである2つの基で置換されている。特に、 R_3 はフェニル、2-ベンゾチアゾリル、2-ピリジル、6-アセチルニコチノニトリル、トリアゾリルまたは4a,8a-ジヒドロベンゾ[4,5]チアゾロ-[2,3-c][1,2,4]トリアゾリル基を表す。

【0344】

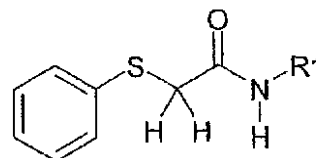
本発明の具体的な実施形態によれば、2-チオアセトアミド化合物は以下の式(II)および(III)の1つを有する。

【0345】

【化47】



(II)



(III)

【0346】

式中、XおよびYは独立に水素原子またはハロゲンを表し、 C_1 は3~6個の炭素原子を有する、飽和もしくは不飽和の炭化水素ベースの環を表し、 Hy_{11} は、5~6個の原子を有し、NおよびSならびにその組合せから選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含む複素環を表し、 A_6 および A_7 は独立に、水素、アルキル、COR、OR、SR、CN、COOR、ならびに5~6個の原子を有し、SおよびNならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を任意選択で含む、かつ/または5~6個の炭素原子を有する炭化水素ベースの環 C_9 に任意選択で連結している、飽和もしくは不飽和の環 C_8 から選択される置換基を表し、 R_1 は、少なくとも1

10

20

30

40

50

個の置換基 A_1 で任意選択で置換された飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{20}$ アルキル基、上記の意味を有する少なくとも1個の置換基 A_3 、 C_8 、 C_9 、 A_1 、 Hy_2 および A_3 で任意選択で置換された炭化水素ベースの環または複素環 Hy_2 を表す。

【0347】

本発明によれば、「式(1)の化合物の塩」という表現は式(1)の化合物の有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

【0348】

本発明で使用できる無機塩として、ナトリウム塩またはカリウム塩を挙げることができ、また亜鉛(Zn^{2+})塩、カルシウム(Ca^{2+})塩、銅(Cu^{2+})塩、鉄(Fe^{2+})塩、ストロンチウム(Str^{2+})塩、マグネシウム(Mg^{2+})塩、マンガン(Mn^{2+})塩；水酸化物または炭酸塩を挙げること

10

【0349】

本発明によって使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩、 N,N,N',N' -テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン塩およびトリスヒドロキシメチルアミノメタン塩である。

【0350】

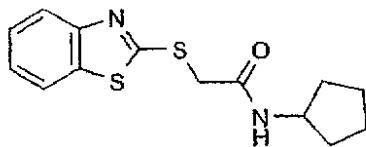
本発明で使用できる式(1)の2-チオアセトアミド化合物の例として、以下の化合物を挙げることができる。

【0351】

化合物1:

【0352】

【化48】



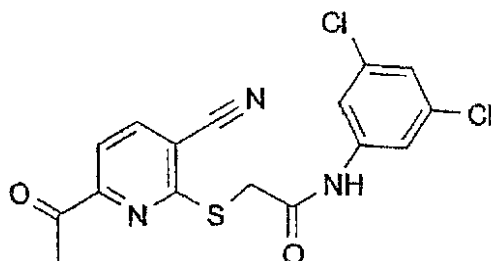
30

【0353】

化合物2:

【0354】

【化49】



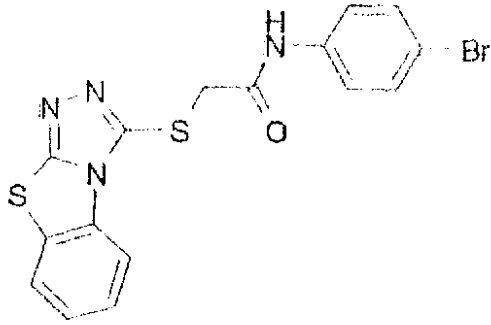
40

【0355】

化合物3:

【0356】

【化50】



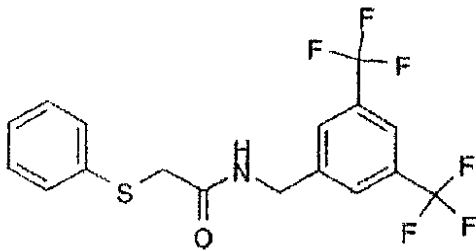
10

【0357】

化合物4:

【0358】

【化51】



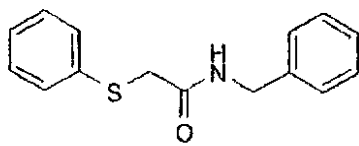
20

【0359】

化合物5:

【0360】

【化52】



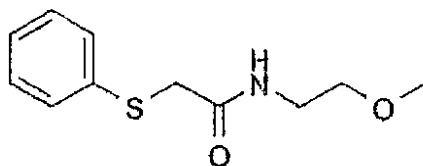
30

【0361】

化合物6:

【0362】

【化53】



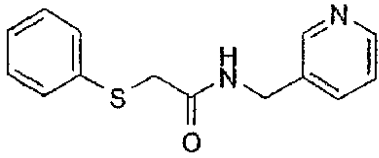
40

【0363】

化合物7:

【0364】

【化54】

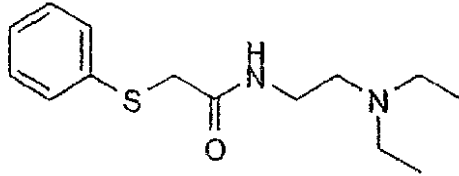


【0365】

化合物8:

【0366】

【化55】

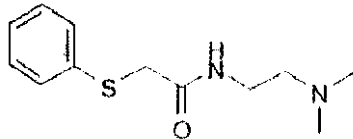


【0367】

化合物9:

【0368】

【化56】

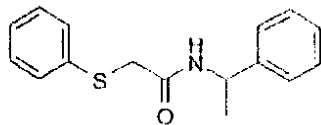


【0369】

化合物10:

【0370】

【化57】

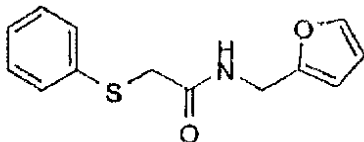


【0371】

化合物11:

【0372】

【化58】



【0373】

化合物12:

【0374】

10

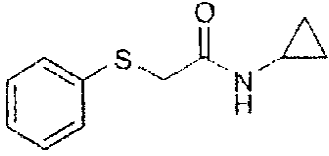
20

30

40

50

【化59】

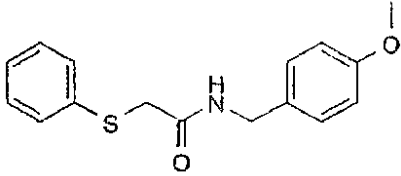


【0375】

化合物13:

【0376】

【化60】

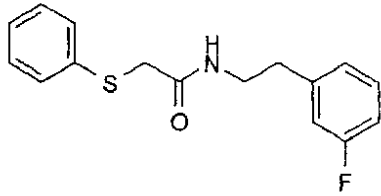


【0377】

化合物14:

【0378】

【化61】

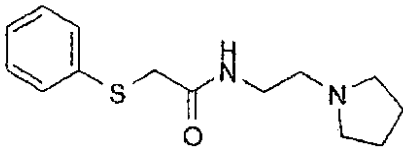


【0379】

化合物15:

【0380】

【化62】



【0381】

化合物16:

【0382】

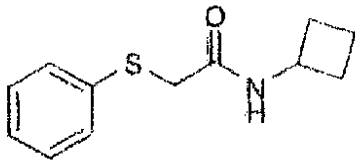
10

20

30

40

【化63】



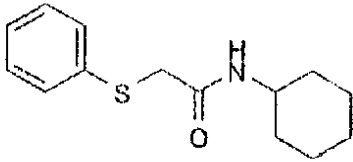
【0383】

化合物17:

10

【0384】

【化64】



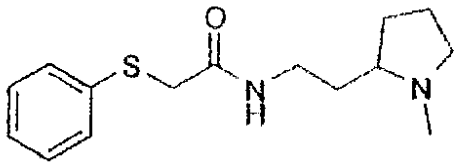
【0385】

化合物18:

20

【0386】

【化65】



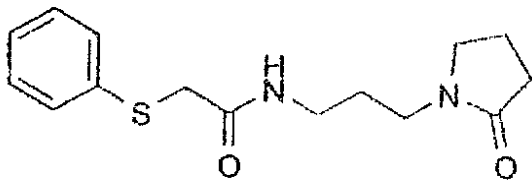
【0387】

化合物19:

30

【0388】

【化66】



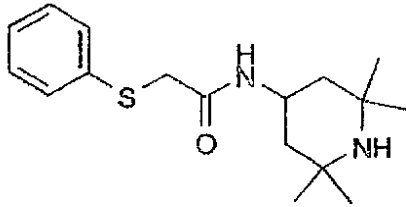
【0389】

化合物20:

40

【0390】

【化67】

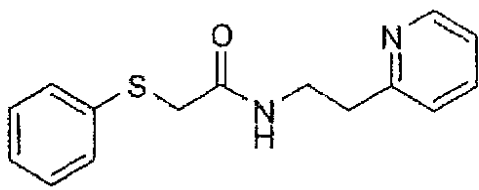


【0391】

化合物21:

【0392】

【化68】

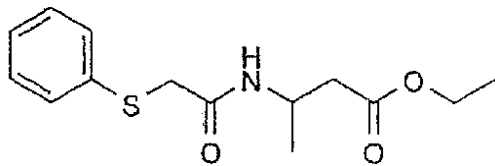


【0393】

化合物22:

【0394】

【化69】

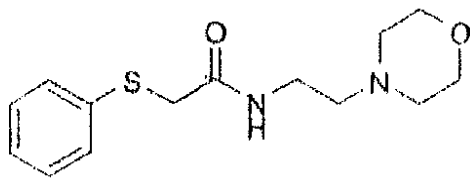


【0395】

化合物23:

【0396】

【化70】



【0397】

化合物24:

【0398】

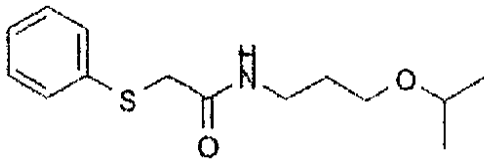
10

20

30

40

【化71】



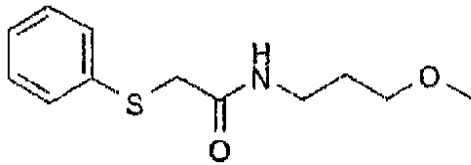
【0399】

化合物25:

10

【0400】

【化72】



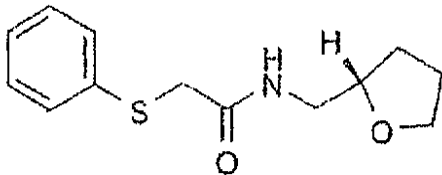
【0401】

化合物26:

20

【0402】

【化73】



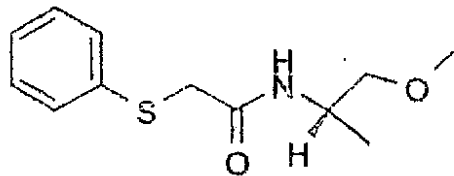
【0403】

化合物27:

30

【0404】

【化74】



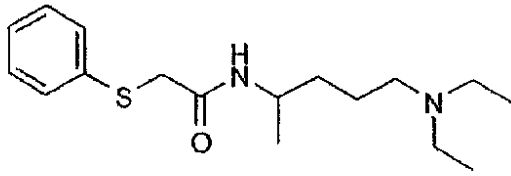
【0405】

化合物28:

40

【0406】

【化75】



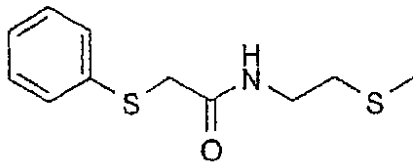
【0407】

化合物29:

10

【0408】

【化76】



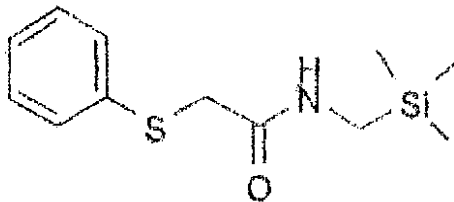
【0409】

化合物30:

20

【0410】

【化77】



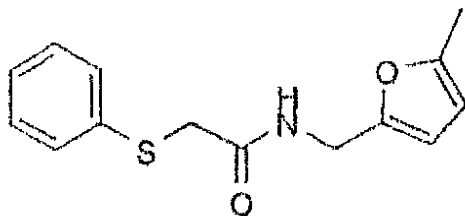
30

【0411】

化合物31:

【0412】

【化78】



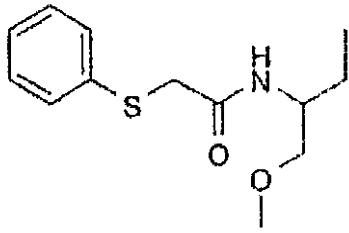
40

【0413】

化合物32:

【0414】

【化79】



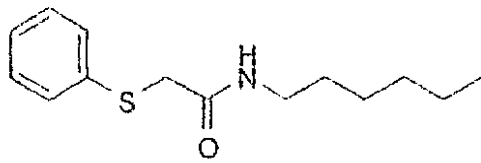
10

【0415】

化合物33;

【0416】

【化80】



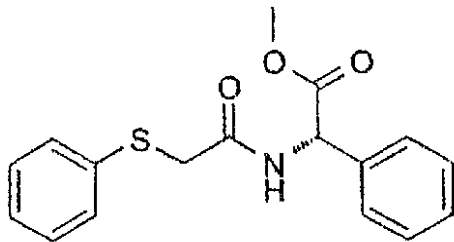
20

【0417】

化合物34:

【0418】

【化81】



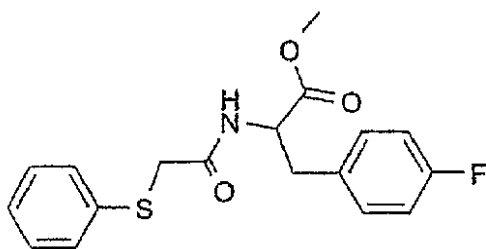
30

【0419】

化合物35:

【0420】

【化82】



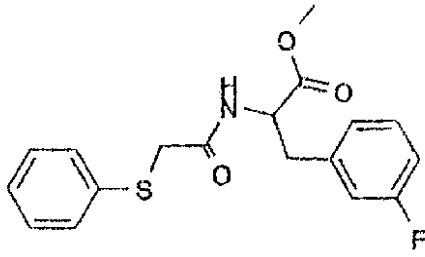
40

【0421】

化合物36:

【0422】

【化 8 3】



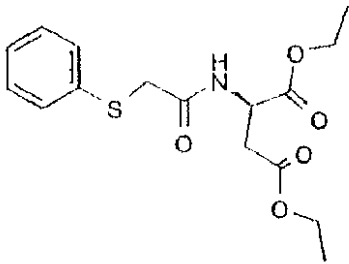
10

【 0 4 2 3 】

化合物37:

【 0 4 2 4 】

【化 8 4】



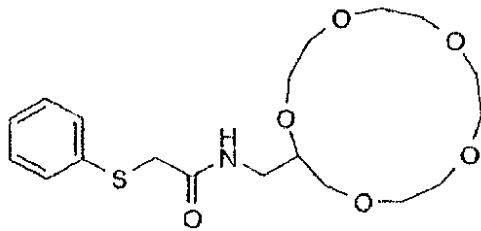
20

【 0 4 2 5 】

化合物38:

【 0 4 2 6 】

【化 8 5】



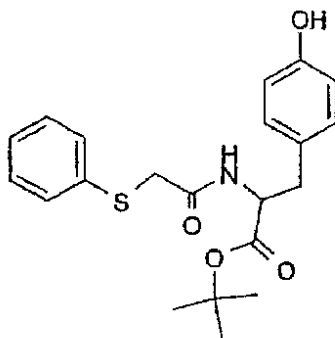
30

【 0 4 2 7 】

化合物39:

【 0 4 2 8 】

【化 8 6】

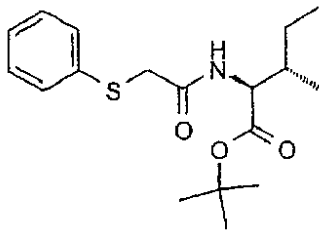


40

【 0 4 2 9 】

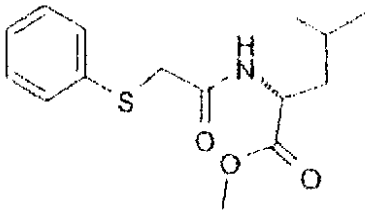
50

化合物40:
【0430】
【化87】



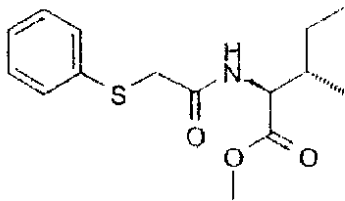
10

【0431】
化合物41:
【0432】
【化88】



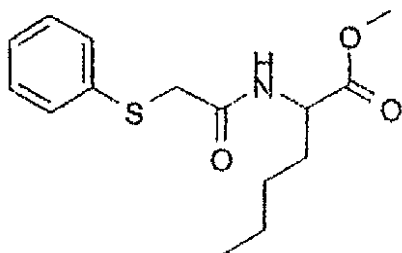
20

【0433】
化合物42:
【0434】
【化89】



30

【0435】
化合物43:
【0436】
【化90】



40

【0437】

加塩されていてもいなくてもよい式(1)の化合物は、通常2つの求核分子とクロロアセチル酸クロリドとの逐次的な縮合によって生成することができる。例えば、アミド官能基は

50

、塩基性媒体中でのアミンのクロロアセチルクロリドとの縮合によって生成することができる。得られた生成物は、それ自体チオラートと縮合する。

【0438】

大きさの程度を示すと、本発明によれば、式(1)の化合物もしくはその塩の1種、または式(1)の化合物の混合物および/またはその塩は、組成物の全重量の $10^{-3}\%$ ~5%の量、好ましくは組成物の全重量の $10^{-2}\%$ ~2%、例えば0.5%~2%の量で使用することができる。

【0439】

加塩されていてもいなくてもよい式(1)の化合物は、皮膚またはケラチン繊維(処置される皮膚または繊維の任意の部分)に取り込むか、注入するか、または適用しなければならない組成物中で使用することができる。

10

【0440】

本発明によれば、式(1)の化合物または式(1)の化合物の混合物は経口で0.1~300mg/日、5~10mg/日の量で使用することができる。

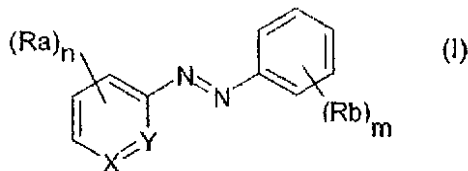
【0441】

アゾ化合物:

さらに他の実施形態によれば、本発明の実施に適した15-PGDH阻害剤は、少なくとも1種の式(1)のアゾ化合物またはその塩の1種を含む。

【0442】

【化91】



20

【0443】

式中、

1°)同じであっても異なってもよいRaおよびRbは、

a)水素原子、ハロゲン原子、CF₃基、CN基、OR基、SR基、NRR'基、NRC(=NR')NR''R⁺基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、CH₂COOR基、CSNRR'基、NRCSR'基、NRCSNR''R"基、NRCOR'基、NRCONR''R"基、SO₂NRR'基、NRSO₂R'基、NRSO₂NR''R"基、SO₂R基、NO₂基、

30

b)少なくとも1個の置換基A₁、または3~7個の原子を含む飽和もしくは不飽和の環C₁で任意選択で置換されており、かつ/または少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、かつ/または少なくとも1個の置換基A₂で任意選択で置換されており、かつ/または少なくとも1個のヘテロ原子(縮合環をカバーする)を任意選択で含む少なくとも1個の環C³に任意選択で連結している、飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝のC₁~C₁₀アルキル基、あるいは

c)少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、かつ/または少なくとも1個の置換基A₂で任意選択で置換されており、かつ/または少なくとも1個のヘテロ原子(縮合環をカバーする)を任意選択で含む環C³に任意選択で連結している芳香族環C²

40

から選択され、

2°)同じであっても異なってもよいXおよびYは、-CRc、または任意選択でNOの形態または四級化されている窒素原子を表し、XとYは同時にNOの形態または四級化されている窒素原子を表さない条件で、RcはRaまたはRbの意味を有し、

3°)nおよびmは0~5の範囲の整数を表し、

- 同じであっても異なってもよいR、R'、R''およびR⁺は、

・ 水素原子、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝C₁~C₁₀アルキル基、
 ・ 少なくとも1個のヘテロ原子を任意選択で含み、少なくとも1個の置換基A₂で任意選択で置換されている芳香族環C²

50

を指し、

- A_1 はハロゲン原子、 CF_3 基、CN基、OR基、SR基、NRR'基、NRC(=NR')NR''R'''基、COR基、CSR基、COOR基、CONRR'基、CSNRR'基、NRCSR'基、NRCSNR''R'''基、NRCOR'基、NRCONR''R'''基、 SO_2 NRR'基、 $NRSO_2R'$ 基、 $NRSO_2NR''R'''$ 基、 SO_2R 基、 NO_2 基から選択され、
- A_2 は、直鎖もしくは分枝の $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基、 OR_1 、 SR_1 、 $NR_1R'_1$ 、 $COOR_1$ 、 COR_1 および CH_2COOR_1 から選択され、同じであっても異なってもよい R_1 および R'_1 は、水素、または飽和もしくは不飽和の直鎖もしくは分枝 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を指し、
- ヘテロ原子はN、O、SおよびSeから選択される。

【0444】

以下の本文においては、明らかに言及しない限り、「式(1)の化合物」という用語の使用は、式(1)の化合物とその塩の1つの両方を意味するものと理解されたい。

10

【0445】

本発明によれば、「少なくとも1つ」という用語は1つまたは複数(2、3またはそれ以上)を意味する。特に、組成物は1つまたは複数の式(1)の化合物を含むことができる。これらの化合物は、シスもしくはトランス異性体またはシス/トランス異性体の混合物であってよい。

【0446】

本発明では、「アルキル基」という用語は、直鎖もしくは分枝であり、かつ飽和もしくは不飽和であってよい炭化水素ベースの基を意味するものとする。特に、アルキル基は1~10個の炭素原子、特に1~5個の原子を含む。本発明で使用できるアルキル基の例として、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチルまたはイソプロピル基を挙げることができる。

20

【0447】

ハロゲン原子として、塩素、フッ素または臭素原子、より良くは塩素またはフッ素原子を使用することができる。

【0448】

本発明によれば、式(1)の環 C^1 、 C^2 および C^3 は3~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、S、N、OもしくはSe、またはその組合せなどの1個または複数のヘテロ原子を含み、したがって、複素環Hyを形成することができる。これらの環の水素原子は置換基 A_2 で部分的に置換されていてもよい。さらに、環 C_1 および C_3 は飽和もしくは不飽和であってよい。

30

【0449】

本発明で使用できる飽和の炭化水素ベースの環としてシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルまたはシクロヘプチル基を挙げることができる。不飽和炭化水素ベースの環として、シクロヘキセニルまたはフェニル基を挙げることができる。

【0450】

本発明によれば、 C^1 および/または C^2 および/または C^3 は、3~7個の原子、より良くは5~6個の原子を含み、N、O、SおよびSeならびにその組合せ、より良くはNおよびOならびにその組合せから選択される1~4個のヘテロ原子を含む複素環Hyを表すことができる。本発明で使用できる飽和複素環の例として、以下の複素環、すなわちアゼチジン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、イミダゾリジン、チアゾリジン、ピラゾリジン、オキサゾリジン、イソオキサゾリジン、イソチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、イソチアゾリジン、トリアゾリジン、オキサジアゾリジン、チアジアゾリジン、テトラヒドロピリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロピリミジン、ピペラジン、ヘキサヒドロトリアジンおよびモルホリンを挙げることができる。

40

【0451】

不飽和(または芳香族)複素環の例として、以下の複素環、すなわちピロール、ジヒドロピロール、フラン、ジヒドロフラン、チオフェン、ジヒドロチオフェン、イミダゾール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロチアゾール、ジヒドロピラゾール、オキサゾール、ジヒドロオキサゾール、イソオキサゾール、ジヒドロイソオキサゾール、トリアゾール、ジヒ

50

ドロトリアゾール、オキサジアゾール、ジヒドロオキサジアゾール、チアジアゾール、ジヒドロチアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピラン、ジヒドロピラン、ピリミジン、ジヒドロピリミジン、ピリダジン、ピラジン、ジアゼピンおよびトリアジンを使用することができる。

【0452】

さらに、環 C^2 および環 C^3 は、飽和もしくは不飽和であってよい縮合した複素環もしくは環、例えばナフタレン、テトラヒドロナフタレン、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンズイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、プリン、あるいはプテリジンまたはカルバゾール環を形成することができる。

【0453】

本発明によれば、式(1)の化合物は、単独の形態、すなわち非ポリマーの形である。さらに、置換基 R_a および R_b は、それらを担持するフェニル環のどの位置にあってもよい。

【0454】

本発明によれば、同一の環によって担持された R_a および R_b は同じであっても異なってもよい。同様に、それぞれ同一のアルキル基または同一の環によって担持された置換基 A_1 および A_2 は同じであっても異なってもよい。

【0455】

n は0、1、2、3または5を表す整数であることが好ましい。さらに、 m は特に0、1または2の値を有する整数である。

【0456】

R_a および R_b の少なくとも1つは、COOR基、OR基、NO₂基、CF₃基、SO₂NRR'基もしくはCH₂COOR基、またはモルホリン複素環もしくはCOOH基で任意選択で置換された、飽和もしくは不飽和のC₁~C₅アルキル基、例えばメチル、エチルもしくはアリルを表すことが有利である。ここで、RおよびR'は上記の意味を有する。特に、Rおよび/またはR'は水素原子、メチル基またはピリジン基を表す。

【0457】

さらに、XおよびYは独立に窒素原子、より良くはCR_c基を表し、ここでR_cは特に水素原子、NO₂、OH、COOR基、またはメチルもしくはアリルなどの飽和もしくは不飽和のC₁~C₅アルキル基を表す。ここでRはH、メチルまたはエチルを表す。

【0458】

本発明によれば、「式(1)の化合物の塩」という表現は、式(1)の化合物の有機塩もしくは無機塩を意味するものとする。

【0459】

本発明で使用できる無機塩として、ナトリウム塩またはカリウム塩を挙げることができ、また亜鉛(Zn²⁺)塩、カルシウム(Ca²⁺)塩、銅(Cu²⁺)塩、鉄(Fe²⁺)塩、ストロンチウム(Sr²⁺)塩、マグネシウム(Mg²⁺)塩、マンガン(Mn²⁺)塩、アンモニウム塩;水酸化物、炭酸塩、ハロゲン化物(塩化物など)、硫酸塩、硝酸塩およびリン酸塩も挙げることができる。塩はナトリウム塩であることが好ましい。

【0460】

本発明によって使用できる有機塩は、例えばトリエタノールアミン塩、モノエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、ヘキサデシルアミン塩およびN,N,N',N'-テトラキス(2-ヒドロキシプロピル)エチレンジアミン塩である。

【0461】

本発明で使用できる式(1)のアゾ化合物の例として、以下の化合物を挙げることができる。

【0462】

化合物1

【0463】

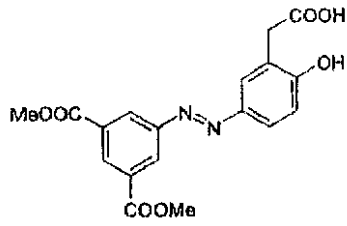
10

20

30

40

【化92】



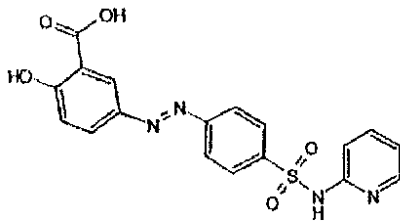
【0464】

化合物2

10

【0465】

【化93】



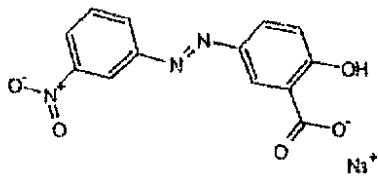
20

【0466】

化合物3

【0467】

【化94】



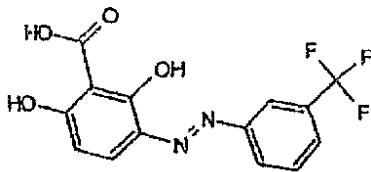
30

【0468】

化合物4

【0469】

【化95】



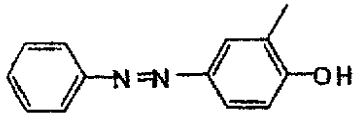
40

【0470】

化合物5

【0471】

【化96】

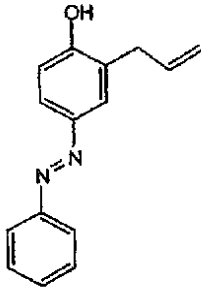


【0472】

化合物6

【0473】

【化97】

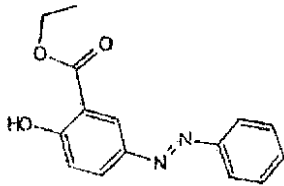


【0474】

化合物7

【0475】

【化98】

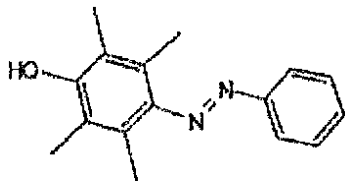


【0476】

化合物8

【0477】

【化99】



【0478】

化合物9

【0479】

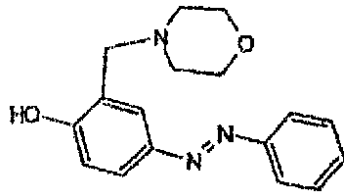
10

20

30

40

【化100】



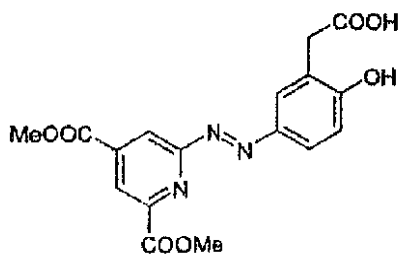
【0480】

化合物10

10

【0481】

【化101】



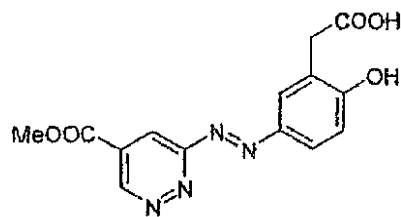
20

【0482】

化合物11

【0483】

【化102】



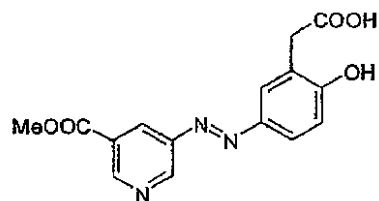
30

【0484】

化合物12

【0485】

【化103】



40

【0486】

加塩されていてもいなくてもよい式(1)の化合物は、それ自体は既知のものである。これらは、既知の方法、特に文献、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry、5 50

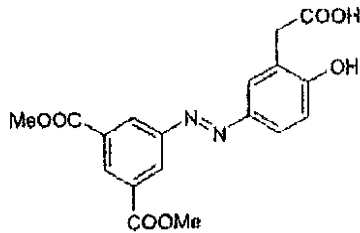
th edition、1989に記載のようにして調製することができる。

【0487】

特に、以下の式の化合物1は、以後の本文において、略号PhCL28Aとも称することになる。

【0488】

【化104】



10

【0489】

好ましい実施形態によれば、本発明による化合物は、少なくとも1種の毛髪に有益な薬剤、例えばシリコーン、植物性、動物性、鉱物性もしくは合成のオイル、ワックス、セラミド、擬似セラミド、カチオン性ポリマー、日焼け止め剤またはビタミンも含む。

【0490】

本発明によって使用できるシリコーンは、特に、組成物に不溶性であり、オイル、ワックス、樹脂またはゴムの形態であってよいポリオルガノシロキサンである。

20

【0491】

ポリオルガノシロキサンは、Walter Noll、「Chemistry and Technology of Silicones」(1968) Academie Pressに、より詳細に定義されている。これらは揮発性であっても非揮発性であってもよい。

【0492】

その態様の1つによれば、本発明の対象は、白髪を処置するための少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤を含む化粧品組成物の非治療的使用である。本発明によるそのような組成物の使用は、特に白色の体毛または白色の毛髪の外観を防止または抑制する、あるいはその数を低減させることを意図することになる。

30

【0493】

本発明の態様の少なくとも1つによる15-PGDH阻害剤の使用の利点のうちの1つは、色素沈着メディエーターの生理学的合成に相当して皮膚および/または毛髪の色素沈着が回復し、それによって自然な色に近い色がもたらされるという利点である。15-PGDH阻害剤の主な活性は、皮膚および/または皮膚付属物を直接着色させることではない(特にPhCL28Aなどのアゾ系統の化合物である場合)。

【0494】

好ましい実施形態によれば、本発明で使用できる組成物は少なくとも1種の浸透促進剤も含む。

【0495】

そのような薬剤は当業者に周知であり、特に尿素、またはW001/74313に記載の化合物を含む。それらは通常0.01~20%、特に0.1~5%の濃度で存在する。

40

【0496】

本発明で使用できる組成物は、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤とは異なる、皮膚、毛髪および/または体毛の色素沈着を促進するための少なくとも1種の薬剤も含むことが有利である。

【0497】

そのような化合物は、特にチロシンもしくはL-ドーパなどのチロシナーゼ基質、またはcAMP経路を活性化する化合物、例えばプロオピオメラノコルチン誘導体、アデノシンまたはフォルスコリンもしくはその誘導体である。EP1014934に具体的に記載の糸杉、バーネ

50

ット(Burnet)、ワレモコウ(*Sanguisorba officinalis*)または菊(*Chrysanthemum morifolium*)などの植物の抽出物も挙げることができる。

【0498】

本発明による少なくとも1種の15-PGDH阻害剤を含む組成物は、2成分を含む触媒系、すなわちMn(II)の塩および酸化物および/またはZn(II)の塩および酸化物ならびにその混合物から選択される第1の成分と、アルカリ金属の炭酸水素塩、アルカリ土類金属の炭酸水素塩およびその混合物から選択される第2の成分とを含むこともできる。色素沈着を促進するそのような組成物は、FR2814947、FR2814943、FR2814946またはFR2817469に具体的に記載されている。

【0499】

好ましい変更形態によれば、15-PGDH阻害剤は、この酵素によって不都合なことに代謝されやすい毛髪の色素沈着を促進するための活性化化合物と組み合わせて使用することになる。その理由は、本出願人の研究によって、この目的のために一般に提示されている特定の化合物は、その作用によって作用の部位における基質の濃度、したがってその有効性を低減させる15-PGDHの存在のため、より低い活性を有していることが判明したからである。

【0500】

本発明によれば、15-PGDHによって代謝されやすい毛髪の色素沈着を促進させるための活性化化合物と、上記定義の15-PGDH阻害剤を組み合わせることによって、有効性を高めた組成物を得ることが可能となる。したがって、これらの組成物において、毛髪の色素沈着を促進させるための活性薬剤の相乗効果的な作用が得られることになる。

【0501】

その組成物は、プロスタグランジン、特にプロスタグランジンPGE1およびPGE2、その塩、そのエステル、その類似物およびその誘導体、特にW098/33497、W095/11003、JP97-100091およびJP96134242に記載のもの、特にプロスタグランジン受容体アゴニストから選択される少なくとも1種の化合物も含むことになる。特に、プロスタグランジンF2-アルファ受容体(FP-R)アゴニスト(酸の形態、または前駆体、特にエステルの形態)、例えばラタノプロスト、フルプロステノール、クロプロステノール、トラボプロストまたはピマトプロスト、プロスタグランジンE2受容体(EP1-R、EP2-R、EP3-R、EP4-R)アゴニスト(およびその前駆体、特にエステル)、例えば17-フェニルPGE2、ピプロストル(viprostol)、ブタプロスト、ミソプロストル、サルプロストン、16,16-ジメチルPGE2、11-デオキシ-PGE1または1-デオキシ-PGE1、プロスタサイクリン(IP)受容体アゴニストおよびその前駆体、特にエステル、例えばシカプロスト、イロプロスト、イソカルバサイクリンまたはベラプロスト、プロスタグランジンD2受容体アゴニストおよびその前駆体、特にエステル、例えばBW245C((4S)-(3-[(3R,S)-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)4-イミダゾリジンヘプタン酸)またはBW246C((4R)-(3-[(3R,S)-3-シクロヘキシル-3-イソプロピル]-2,5-ジオキソ)-4-イミダゾリジンヘプタン酸)、あるいはトロンボキサンA2(TP)受容体アゴニストおよびその前駆体、特にエステル、例えば1-BOP([1S-[1,2a(Z),3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-ヒドロキシ-4-[4-(ヨードフェノキシ)-1-ブテニル]-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプト-2-イル]-5-ヘプテン酸)などの少なくとも1種の化合物を含むことができる。

【0502】

本発明の組成物は、少なくとも1種の上記に定義の15-PGDH阻害剤と少なくとも1種のプロスタグランジンもしくはプロスタグランジン誘導体、例えば、特に塩の形態もしくは前駆体、特にエステル形態(例えばイソプロピルエステル)のPGF2 およびPGE2、これらの誘導体、例えば16,16-ジメチルPGE2、17-フェニルPGE2、16,16-ジメチルPGF2、17-フェニルPGF2 を含む2シリーズのプロスタグランジン、塩の形態もしくは前駆体、特にエステルの形態の、11-デオキシ-プロスタグランジンE1または1-デオキシ-プロスタグランジンE1などの1シリーズのプロスタグランジン、あるいはEP2および/またはEP4受容体、特にEP1175892に記載の非プロスタノ酸系アゴニストを含むことが有利である。

【0503】

10

20

30

40

50

15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤は、毛髪中でのプロスタグランジン合成に関わる酵素、すなわちプロスタグランジンシンターゼ(特に、プロスタグランジンエンドペルオキシドHシンターゼ、またはPGFシンターゼのPGHS-1もしくはCOX-1の合成)をほとんど阻害しない、またはまったく阻害しないことが好ましい。

【0504】

組成物中に、毛髪または体毛の健全さと活力に有益な他の活性薬剤が存在してもよい。

【0505】

毛髪の再成長を促進し、かつ/または毛髪損失を抑制するための他の活性化合物について具体的に挙げるができる。

【0506】

これらの化合物は、特に、EP648488に記載のリポキシゲナーゼ阻害剤、特にEP845700記載のブラジキニン阻害剤、上記に定義のプロスタグランジンおよびその誘導体、ならびにEP1175891およびEP1175890、W001/74307、W001/74313、W001/74314、W001/74315またはW001/72268に記載の非プロスタノ酸系プロスタグランジン類似物から選択することができる。

【0507】

本発明の組成物中に存在できる毛髪の成長を促進するための薬剤には、単独でまたは混合物としての、血管拡張薬、抗男性ホルモン物質、サイクロスポリンおよびその類似物、抗菌剤、レチノイドならびにトリテルペンが含まれる。

【0508】

カリウムチャンネルアゴニストなどの血管拡張薬には、ミノキシジル、および米国特許第3382247号、同5756092号、同5772990号、同5760043号、同5466694号、同5438058号および同4973474号に記載の化合物が含まれる。したがって、組成物中にクロマカリン、ニコランジルおよびジアキソジド(diaboxide)が存在することができる。

【0509】

使用できる抗男性ホルモン物質には、特に5 α -レダクターゼ阻害剤、例えばフィナステリドおよび米国特許第5516779号に記載の化合物、酢酸シプロステロン(cyprosterone acetate)および米国特許第5480913号に記載の化合物、フルタミド、および米国特許第5411981号、同5565467号および同4910226号に記載の化合物が含まれる。

【0510】

抗菌性化合物は、セレン誘導体、ケトコナゾール、トリクロカルバン、トリクロサン、ピリチオン亜鉛、イトラコナゾール、アシアチン酸、ヒノキチオール、ミピロシン(mipirocine)、およびEP680745に記載の化合物、クリニシンヒドロクロリド(clinycine hydrochloride)、過酸化ベンゾイルもしくは過酸化ベンジルならびにミノサイクリンから選択することができる。

【0511】

レチノイドはイソトレチノイン、アシトレチンおよびタザロテンから選択することができる。組成物中に存在する、毛髪の成長の促進および/または毛髪損失の抑制のための他の活性化合物は、アミネキシル(aminexil)およびその誘導体、6-O-[(9Z,12Z)-オクタデカ-9,12-ジエノイル]ヘキサピラノーゼ、塩化ベンザコニウム、塩化ベンゼトニウム、フェノール、エストラジオール、マレイン酸クロルフェニラミン、クロロフィリン誘導体、コレステロール、システイン、メチオニン、ベンジルニクトチナート(benzyl nictotinate)、メントール、ペパーミント油、パントテン酸カルシウム、パンテノール、レゾルシノール、タンパク質キナーゼC活性化因子、グリコシダーゼ阻害剤、グリコサミノグリカナーゼ阻害剤、ピログルタミン酸エステル、ヘキソサッカリドもしくはアシルヘキソサッカリド酸、置換アリアルエチレン、N-アシル化アミノ酸、用いられる用量でCOXに対して作用を及ぼさないフラボノイド、アスコマイシン誘導体および類似物、ヒスタミン拮抗薬、ウルソル酸などのトリテルペン、ならびに米国特許第5529769号、同5468888号および同5631282号に記載の化合物、サポニン、プロテオグリカナーゼ阻害剤、エストロゲンアゴニストおよび拮抗薬、擬似トリエン、サイトカインおよび成長因子促進剤、IL-1阻害剤もしく

10

20

30

40

50

はIL-6阻害剤、IL-10促進剤、TNF阻害剤、ビタミンD、ビタミンB12類似物などのビタミン、ならびにパントテノール、ヒドロキシ酸、ベンゾフェノンおよびヒダントインを含む群からも選択することができる。

【0512】

本発明の対象は、少なくとも1種の15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤または上記に定義の組成物を、皮膚および/または頭皮および/または皮膚付属物に施用することを特徴とする皮膚、爪、体毛および/または毛髪の色素沈着を促進するための化粧方法でもある。この組成物または15-PGDH阻害剤は、作用の部位に施用され、ある程度長い期間接触させたままにしておくことになる。施用は、数時間、数日、数週間もしくは数カ月間の定期もしくは不規則の間隔での繰り返すことができる。

10

【0513】

15-PGDH阻害剤は、組み合わせるのに提示された他の活性薬剤と同時に、あるいは経時的に逐次施用することができる。

【0514】

以下の実施例は、その範囲を制限することなく本発明を説明しようとするものである。これらの実施例においては、以下の図を参照されたい。

【0515】

(実施例1a)

色素沈着したメラニン形成細胞における、PGHS-1をコードし(対照、グリセルアルデヒド3-ホスファートデヒドロゲナーゼをコードしているmRNA)、15-PGDHをコードしている(対照、アクチンmRNA)mRNAの発現の実証。

20

【0516】

a-色素沈着した毛髪メラニン形成細胞の単離:

ヒトの頭皮バイオプシーを小片に切り刻んでディスペーゼ(dispase)の溶液(2.4U/ml、Boehringer Mannheim, GmbH, Germany)中に置き、+04 で18時間インキュベートする。次いで、断片をPBS中で洗浄する。上皮成分を、双眼拡大鏡のもとでピンセットを用いて真皮から分離する。次いで、毛包と表皮を分離するために、上皮性構造を顕微解剖し、次いで分別する。単離した毛髪をグループにまとめ、37 でトリプシンで5分間処理し、次いで、トリプシンを中和する(トリプシン中和系(TNS)、C41110、Promocell、Heidelberg、Germany)。得られた細胞懸濁液を、メラニン形成細胞の初代培養のための媒体(M2、Promocell、Heidelberg、Germany)中に播種する。6日間培養した後、2~3日ごとに媒体を更新する。10~20日後に、培養物はケラチノサイトとメラニン形成細胞からなる。培養物に0.05%~0.02%(重量/容積)トリプシン-EDTAを37 で3分間インキュベートすることによる、差次的(differential)トリプシン化によって、メラニン形成細胞を選択し、次いで、トリプシンをTNSで中和する。初代培養は若干の汚染性繊維芽細胞を含むことがある。後者は、25 µg/mlのゲネチシンで繰り返し処理することによって除去される。

30

【0517】

b-メッセンジャーRNAの抽出と精製:

メッセンジャーRNAを、異なる個体から採取した2つのサンプルから得た毛包メラニン形成細胞の2つの異なる培養物から抽出する。メッセンジャーRNA抽出(継代P3またはP4で実施、35mm皿、集密状態で)を、QuickPrepr mRNAキット(Pharmacia Biotech、Brussels、Belgium)のプロトコルに従い、その試薬を用いて実施する。

40

【0518】

検討した各サンプル(35mm径の皿の中で、集密状態での細胞培養)について、以下のプロトコルを適用する。

【0519】

細胞培養物の上澄みを除去し、800 µlの溶解バッファーで置換し、得られた溶解物を回収して1.5mlポリプロピレンマイクロチューブ(チューブ1)中に入れる。

【0520】

1mlオリゴ(dT-18)セルロースマイクロスフェアの懸濁液を1.5mlマイクロチューブ(チュー

50

ブ2)中に入れ、14000rpmで1分間遠心分離にかける。上澄みを除去する。次いで、チューブ1の内容物をチューブ2に入れ、チューブを3分間緩やかに攪拌して、ミクロスフェアを溶解物中で再懸濁させる。

【0521】

洗浄によって、汚染物からミクロスフェアに付着したポリA+RNAを単離する。チューブを14000rpmで1分間遠心分離にかけ、上澄みを除去し、1mlの洗浄用バッファー(高塩濃度バッファー)で置換する。ミクロスフェアを上記のようにして再懸濁させ、チューブを1分間緩やかに攪拌する。チューブを14000rpmで1分間遠心分離にかけ、上澄みを再度除去して1mlの低塩濃度のバッファーで置換する。

【0522】

低塩濃度バッファーでの合計5回の洗浄に続いて、高塩濃度バッファーでの3回の洗浄を行う。

【0523】

3回目の洗浄(ミクロスフェア+バッファー)の内容物を、1.5mlマイクロチューブ内に置かれた、底部にフィルターを有する微小カラム(microspin(商標)カラム)上に載せる。アセンブリ全体を14000rpmで1分間遠心分離にかける。微小カラムを回収して1.5mlマイクロチューブ内に置く。次いで、ポリA+メッセンジャーRNAを、予め65℃にしておいた合計0.4mlの最終容積の溶出バッファーで溶出させる。

【0524】

c-相補DNA(cDNA)ストランドの合成:

このステップはファーストストランドcDNA合成キット(Pharmacia Biotech、Brussels、Belgium)を用いて実施する。

【0525】

PCRの前に、得られた相補DNAサンプルを滅菌水中で1/10に希釈する。

【0526】

d-プライマーの選択、PCR(ポリメラーゼ連鎖反応)

合成の後、Genset SA、rue Robert et Sonia Delaunay、Parisによるクライアント所有の材料を用いて、当該の配列に特異的なプライマーを使用することとする。

【0527】

プライマーの第1の対は、遍在性タンパク質(グリセルアルデヒド3-ホスホデヒドロゲナーゼ)をコードしている配列とハイブリッド形成する。プライマーの他の2つの対は、プロスタグランジンHシンターゼ1および15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼをそれぞれコードしている配列とハイブリッド形成する。

【0528】

ヒトの -アクチン;ジェンバンク受入番号:NM_001101

センスプライマー:5'-ATGGATGATGATATCGCCGCGCT-3'

アンチセンスプライマー:5'-CGGACTCGTCATACTCCTGCTTG-3'

増幅断片:1095塩基対。

【0529】

プロスタグランジンHシンターゼ1(PGHS-1);ジェンバンク受入番号:S36271

センスプライマー:5'-CTCATAGGGGAGACCATCAAG-3'

アンチセンスプライマー:5'-CCTTCTCTCCTACGAGCTCCT-3'

増幅断片:451塩基対。

【0530】

ヒトの15-ヒドロキシプロスタグランジン(15-PGDH);ジェンバンク受入番号:NM_000860

センスプライマー:5'-TGCCAATGGATTGATAACACTCAT-3'

アンチセンスプライマー:5'-ACAGCAGTTTTTCATCTGGGATATG-3'

増幅断片:706塩基対。

【0531】

PCR反応はTakara Taq(商標)プロトコル(Takara Shuzo Co.,Ltd.Biomedical Group、Set

10

20

30

40

50

a 3-4-1、Otsu、Shiga、520-2193、Japan)によって実施する。ハイブリッド形成温度(THs)はそれぞれ54 (15-PGDH)および57 である(アクチン、GAPDHおよびPGHS-1);サイクル数=35。

【 0 5 3 2 】

1 μ lの相補DNAサンプルのそれぞれを反応に供する。

【 0 5 3 3 】

5 μ l (2.5 μ l+2.5 μ l)のプライマーの対を、40ng/ μ lで反応に供する。

【 0 5 3 4 】

95 度4' 1サイクル

94 度30"

THs 度1' 35サイクル

72 度1'

72 度7' 1サイクル

10

【 0 5 3 5 】

d-読取

1.1 アガロースゲルの調製

0.65gの寒天(分子生物学的に認証されたアガロース、Bio-Rad Laboratories、2000 Alfred Nobel Dr.,Hercules、CA94547、USA)を量り取る。

【 0 5 3 6 】

50mlの1xTAEバッファ(Amresco,Solon、Ohio 44139、USA)を加える。

20

【 0 5 3 7 】

懸濁液中のアガロースを沸騰させ、次いで1滴の臭化エチジウム(25 μ g)(Amresco,Solon、Ohio 44139、USA)を含むタンク中に導入する。

【 0 5 3 8 】

サンプルを沈着させるための「くし」をタンク的一端に置く。

【 0 5 3 9 】

30分間冷却後(室温)、20 μ lの得られたPCRを、10 μ lの分子量ラダー標準(Amplisize(商標)、分子定規、170-8200)、Bio-Radに沿って、個別にゲルのウェル中に入れる。

【 0 5 4 0 】

アセンブリ全体を、大過剰の1xTAEバッファ中に浸漬させて、100ボルトの電場に45分間かける。

30

【 0 5 4 1 】

ゲルを紫外線に曝露させた後、蛍光を用いて、得られた結果を観察することができる。

【 0 5 4 2 】

15-PGDHの発現の検討結果を図1に示す。

A. 供与体1からの毛髪メラニン形成細胞から誘導されたcDNAのソース。

B. 供与体2からの毛髪メラニン形成細胞から誘導されたcDNAのソース。

M. 塩基対(bp)での分子マーカーラダー。

A1、B1:15-PGDHの発現(706bp)

A2、B2:アクチンの発現(標準遺伝子)、(1096bp)。

40

【 0 5 4 3 】

PGHS-1の発現を示すゲルを図2に示す。

A. 供与体1からの毛髪メラニン形成細胞から誘導されたcDNAのソース。

B. 供与体2からの毛髪メラニン形成細胞から誘導されたcDNAのソース。

M. 塩基対(bp)での分子マーカーラダー。

A1、B1:PGHS-1の発現(451bp)

A2、B2:アクチンの発現(標準遺伝子)、(1096bp)。

【 0 5 4 4 】

(実施例2a)

培養物中での毛髪の皮膚乳頭繊維芽細胞における15-PGDH mRNAの発現の実証

50

1. 毛包の解体

志願したドナーのフェイスリフトに由来する毛包を、B.Bernard/O.Gaillardの01/17/97のFR2736721A1;01/28/98の米国特許第5712169A号に記載の方法によって解体する。

【0545】

単離された毛包を、抗生物質(Gibco参照番号15240-096)の1%(容積/容積)溶液で補充された20mlのGibco199培地(参照番号31153-018、Life Technologies、BP96、Cergy Pontoise Cedex)を含むペトリ皿中に浸漬させる。

【0546】

それぞれ1mlシリンジ(参照番号BS-01N、Terumo)に装着された、2本の針(参照番号NN-2516R、Terumo Europe N.V.Leuven、Belgium)を用いて毛包毛根から15の皮膚乳頭を拔出す。

10

【0547】

これらの15の乳頭を、2mlの先に使用した199培地を含み、20%のウシ胎仔血清(Gibco、参照番号10091-130)を含む35mm径のペトリ皿に載せる。次いで、皿を5%CO₂雰囲気の中に入れて、37°Cの恒温インキュベータ中に入れる。

【0548】

3週間インキュベートした後、予め媒体を置き換えることなく、第1の継代を実施する。媒体を取り除き、1mlのトリプシン溶液(Gibco、参照番号25050-022)をペトリ皿中に入れ、皿をインキュベータに戻して4分間置く。次いでトリプシン溶液中に再懸濁(顕微鏡的制御)させた細胞(乳頭繊維芽細胞)を、先に使用した199培地10ml(20%のウシ胎仔血清を含む)を含む15mlチューブ(参照番号Falcon、352097、Becton Dickinson、Chemin des sources、BP37、Meylan38241)に入れる。

20

【0549】

1500rpmで5分間遠心分離させた後、上澄みを取り除き、細胞ペレットを5mlの先に使用した199培地(ここでは10%のウシ胎仔血清を含む)に取る。

【0550】

細胞懸濁液を35mm径のペトリ皿に入れ、インキュベータ(37°C、5%のCO₂)中に戻す。

【0551】

同じ考え方で、続く継代P2、P3、P4を実施する。これらは、細胞の密集度が到達次第達成される。

30

【0552】

2. メッセンジャーRNAの抽出および精製

皮膚乳頭繊維芽細胞のメッセンジャーRNAの抽出(継代P3またはP4について実施、35mm皿、集密状態で)を、QuickPrep mRNAキット(Pharmacia Biotech、Brussels、Belgium)のプロトコルに従い、その試薬を用いて実施する。

【0553】

検討する各サンプル(35mm径の皿の中で、集密状態での細胞培養)について、以下のプロトコルを適用することにする。

【0554】

細胞培養上澄みを取り除き、800µlの溶解バッファーで置換し、得られた溶解物を回収して1.5mlポリプロピレンマイクロチューブ(チューブ1)中に入れる。

40

【0555】

1mlのオリゴ(dT-18)セルロースミクロスフェアの懸濁液を1.5mlマイクロチューブ(チューブ2)中に入れ、14000rpmで1分間遠心分離にかける。上澄みを取り除く。次いで、チューブ1の内容物をチューブ2中に入れ、ミクロスフェアを、チューブを3分間緩やかに攪拌して溶解物中で再懸濁させる。

【0556】

ミクロスフェアに付着させたポリA+RNAを、洗浄によって汚染物から単離する。チューブを14000rpmで1分間遠心分離にかけ、上澄みを除去し、1mlの洗浄用バッファー(高塩濃度バッファー)で置換する。ミクロスフェアを上記のようにして再懸濁させ、チューブを1

50

分間緩やかに攪拌する。チューブを14000rpmで1分間遠心分離にかけ、上澄みを再度1mlの低塩濃度で置換する。

【0557】

低塩濃度バッファーでの合計5回の洗浄に続いて、高塩濃度バッファーで3回洗浄する。

【0558】

3回目の洗浄(ミクロスフェア+バッファー)の内容物を、1.5mlマイクロチューブ内に置かれた、底部にフィルターを有する微小カラム(microspin(商標)カラム)上に載せる。アセンブリ全体を14000rpmで1分間遠心分離にかける。微小カラムを回収して1.5mlマイクロチューブ内に置く。次いで、ポリA+メッセンジャーRNAを、予め65℃にしておいた合計0.4mlの最終容積の溶出バッファーで溶出させる。

10

【0559】

3. メッセンジャーRNAの沈降

10µlのグリコーゲン溶液、40µlの2.5M酢酸カリウムおよび1mlの無水エタノールを-20℃で溶出液を含むチューブに入れる。チューブをドライアイス(-80℃)中に入れる。1時間後、チューブを4℃で、17500rpmで15分間遠心分離にかける。上澄みを注意深く除去し(mRNAは非常に小さいペレットを形成する)、-20℃で1mlの80%エタノール(エタノール/水;容積/容積)で置換する。チューブを、4℃で、17500rpmで15分間遠心分離にかけ、上澄みを完全に除去する。ペレットを8µlの滅菌蒸留水で取り出す。

【0560】

4. 相補DNA(cDNA)ストランドの合成

このステップはファーストストランドcDNA合成キット(Pharmacia Biotech、Brussels、Belgium)を用いて実施する。

20

【0561】

mRNAを含むチューブを65℃で10分間置き、次いで、氷の中に5分間置き、次いで以下のものを入れる。

逆転写酵素の懸濁液を含む5µlのバッファー化溶液、
1µlのオリゴdT(18)プライマー(0.8µg/mlで)、
1µlのジチオスレイトール水溶液(200nMで)。

【0562】

チューブを37℃で1時間インキュベートする。チューブを氷中に入れて反応を停止させる。

30

【0563】

5. プライマーの選択、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)

1µl(滅菌蒸留水中で1/10に希釈したもの)の得られた相補DNAを、バッファー化媒体中、特異性プライマーの対(40ng/mlの力価で)、Taqポリメラーゼおよびヌクレオチドの存在下で、供給業者のデータによって、ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)にかける。

【0564】

Genset SA, rue Robert et Sonia Delaunay, Parisによるクライアント所有の材料を用いて、使用する当該の配列に特異的なプライマーを合成によって得る。

【0565】

プライマーの第1の対は、遍在性タンパク質(β-アクチン)をコードしている配列とハイブリッド形成する。プライマーの第2の対は、15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼをコードしている配列とハイブリッド形成する。

40

【0566】

ヒトのβ-アクチン; ジェンバンク受入番号: NM_001101
センスプライマー-5'-ATGGATGATGATATCGCCGCGCT-3'
アンチセンスプライマー: 5'-CGGACTCGTCATACTCCTGCTTG-3'
増幅断片: 1096塩基対。

【0567】

ヒトの15-ヒドロキシプロスタグランジン(15-PGDH); ジェンバンク受入番号: NM_000860

50

センスプライマー:5'-TGCCAATGGATTGATAAACAACACTCAT-3'

アンチセンスプライマー:5'-ACAGCAGTTTTTCATCTGGGATATG-3'

増幅断片:706塩基対。

【0568】

PCR反応は、Takara Taq(商標)プロトコル(Takara Shuzo Co., Ltd.Biomedical Group, Seta 3-4-1, Otsu, Shiga, 520-2193, Japan)を適合させて実施する。プライマー(-アクチン;PGFS、15-PGHD)の対について、ハイブリッド形成温度は54 であり、サイクル数=35である。

【0569】

*ヌクレオチドのバッファー化溶液は、171 μ lの滅菌蒸留水と、キットからの24.5 μ lの10 \times バッファーと、キットからの20 μ lのヌクレオチド(dNTP)の混合物とを混合して調製する。

10

【0570】

以下のものを、PCRに適したマイクロチューブ中に入れる:

1 μ l(1/10に希釈の)の相補DNA、

43 μ lのヌクレオチドのバッファー化溶液*中の混合物、

5 μ l(2.5 μ l+2.5 μ l)の40ng/ μ lでのプライマーの対(反応で用いられる)、

50 μ lの鉱油。

【0571】

チューブをPCR装置に入れ、以下のサイクルでプログラムにかける。

20

95 度4' 1サイクル

94 度30"

54 度1' 35サイクル

72 度1'

72 度7' 1サイクル

【0572】

6. 読取

a. アガロースゲルの調製

0.65gの寒天(分子生物学的に認証されたアガロース、Bio-Rad Laboratories、2000 Alfred Nobel Dr.,Hercules、CA94547、USA)を量り取る。

30

【0573】

50mlの1 \times TAEバッファー(Amresco,Solon、Ohio44139、USA)を加える。

【0574】

懸濁液中のアガロースを沸騰させ、次いで1滴の臭化エチジウム(25 μ g)(Amresco,Solon、Ohio44139、USA)を含むタンク中に入れる。

【0575】

サンプルを沈着させるための「くし」をタンク的一端に置く。

【0576】

30分間(室温)冷却後、20 μ lのPCRで得られたものを、10 μ lの分子量標準(Amplisize(商標)、分子定規、170-8200、Bio-Rad Laboratories、2000 Alfred Nobel Dr.,Hercules、CA94547、USA)の混合物であるゲルのウェル中に個別に入れる。

40

【0577】

アセンブリ全体を、大過剰の1 \times TAEバッファー中に浸漬させて、100ボルトの電場に45分間かける。

【0578】

ゲルを紫外線に曝露させた後、蛍光を用いて、得られた結果を観察することができる。

予想されるアンプライマー重量。

アクチン=1096塩基対;15-PGDH=706塩基対;PGFS=1061塩基対。

【0579】

サンプル1、2および3は、ヒトの毛髪の皮膚乳頭繊維芽細胞の異なる培養物に由来する

50

。

【 0 5 8 0 】

15-ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼの発現の検討

15-PGDHは、706bpでの特徴的なMWのバンドで、様々なサンプルにおいて発現することに留意されたい。

【 0 5 8 1 】

(実施例3a)

皮膚乳頭繊維芽細胞からのクローニング

ポリA+メッセンジャーRNAを、毛髪の皮膚乳頭繊維芽細胞の培養物から抽出して精製し、次いで、実施例1と同様にして相補DNA(cDNA)を合成した。

【 0 5 8 2 】

制限酵素認識部位をコードしている配列をそれに加えたプライマーの対(Gensetによって合成)を、15-PGDH(ジェンバンク受入番号=NM_000860)のために選択した。

【 0 5 8 3 】

a)15-PGDHのためのプライマー

5'-G [GG GAT CC] A TGC ACG TGA ACG GCA AAG TG-3';センスプライマー-BamH1部位(鉤括弧内)

5'-T [CT CGA G] AG CTG TTC ATT GGG T-3';アンチセンスプライマー-XhoI部位(鉤括弧内部分)。

【 0 5 8 4 】

b)ポリメラーゼ連鎖反応(PCR)

以下のことを除いて大部分上記した15-PGDHのクローニングに用いたPCRプロトコルを反復する。

【 0 5 8 5 】

用いたTaqポリメラーゼは、供給業者のデータ(Pfu Turbo[®] DNA ポリメラーゼ)(Stratagene Cloning Systems、11011 North Torrey Pines Road、La Jolla、CA92037)による。

【 0 5 8 6 】

ハイブリッド形成温度59℃、伸長時間2分間、15-PGDHについて合計25サイクル、予想されるアンプライマー=815bp。

【 0 5 8 7 】

c)PCR産生物を、供給業者のデータ(Amersham Pharmacia Biotech、12 avenue des Tropiques、ZA Courtaboeuf、91944 Les Ulis)による制限酵素(BamHI;15-PGDHのためのXhoI)で消化し、次いで、個々に1.3%アガロースゲル(実施例1;6.読取参照)上で移動させる。

【 0 5 8 8 】

d)予想されたアンプライマー(ac参照)に相当するバンドを、メスを用いて切り出し(紫外線のもとで検出した後)、これらの切り出したバンドを、Wizard[®] PCR Preps DNA 精製システムキット(Promega Corporation、2800 Woods Hollow Road、Madison、WI53711-5399)の供給業者の推奨法によって精製する。

【 0 5 8 9 】

e)15-PGDH

Fast-Link(商標)のDNAライゲーションキット(Epicentre、1202 Ann Street、WI53713)の供給業者の指示に従って予め消化し(BamHI/XhoI)、精製したベクターpGEX4T3(Amersham Pharmacia Biotech、12 avenue des Tropiques、ZA Courtaboeuf、91944 Les Ulis)中へのライゲーションを実施する。

【 0 5 9 0 】

f)形質転換

BL21DE3plysタイプのコンピテント細菌を、コンストラクト(pGEX4T3/15-PGDH)での形質転換に使用する。この菌株はStratagene社から販売されている。形質転換を、例えば先に使用したFast-Link(商標)DNAライゲーションキットに記載のような、通常用いられるプロトコルによって実施する。100 µg/mlのアンピシリンを含む、ペトリ皿内で冷却したLB-寒

10

20

30

40

50

天媒体上のこれらの形質転換産生物の一部(L-2897、D'Abeau Chesne、BP701,38297 Saint Quentin Fallavier)Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297、Saint Quentin Fallavier)を、37℃で24時間沈着させ培養した後、感染した細菌(クローン)を選択する(白色コロニー)。

【0591】

g)15-PGDHの産生

「15-PGDH形質転換」ペトリ皿由来のコロニーをとり、250mlの100 µg/mlのアンプシリンを含むLB媒体(L-3022、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297、Saint Quentin Fallavier)に入れ、フラスコを、振とうさせながら37℃で16時間インキュベートする。

10

【0592】

16時間後、フラスコの内容物それぞれを、100 µg/mlアンプシリンを含む2.5lのLB媒体を入れたエルレンマイヤーフラスコ中に導入する。これら2つのエルレンマイヤーフラスコを、振とうしながら37℃で3~4時間インキュベートする(630nmで測定の光学密度が0.6~0.9となるまで)。

【0593】

イソプロピル β-D-チオガラクトピラノシド(IPTG)(16758、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297,Saint Quentin Fallavier)を、最終濃度が0.1mMとなるように加える。

【0594】

エルレンマイヤーフラスコを、振とうしながら常温(20~25℃)でさらに24時間インキュベートする。

20

【0595】

得られた培養物を、5000rpmで7分間遠心分離にかけ(250mlの画分で)、ペレットを、3mlのプロテアーゼ阻害剤の混合物(プロテアーゼ阻害剤カクテルセットI 539131、Calbiochem-Novabiochem Corporation、10394 Pacific Center Court、San Diego、CA92121)を含む10mMリン酸塩バッファー、pH=7.00(4℃)に取る。細菌懸濁液(ポリプロピレンチューブ中で40mlの画分に互いにグルーブ化されている)を氷の中で封鎖し、超音波(Vibra細胞20kHz、72434、Bioblock Scientific、Parc d'innovation、BP111,67403 Illkirch)にかけ、プローブを各チューブ中に15秒間浸漬させる(チューブ当たり15秒間の6ショック)。各チューブを4℃、16000rpmで1時間遠心分離にかける。

30

【0596】

h)15-PGDHの精製

上澄みを回収し、これを、供給業者の推奨法(Amersham Pharmacia Biotech、12 avenue des Tropiques、ZA Courtaboeuf、91944 Les Ulis)に従って、予め洗浄した1mlのGlutathione-Sepharose[®] 4B(1mlのGlutathione-Sepharose[®] 4B当たり40mlの上澄み)を入れたポリプロピレンチューブ中に入れる。

【0597】

チューブを回転型振とう器上に垂直に置き、室温(20~25℃)、10rpmで1時間回転させる。

40

【0598】

チューブを1000rpmで3分間遠心分離にかけ、上澄みを除去する。40mlの10mMリン酸塩バッファー、pH7.00を、それぞれのチューブに入れる。緩やかに攪拌後(反転させながら)、チューブを再度1000rpmで3分間遠心分離にかける。

【0599】

この操作を5回行う。6回目の洗浄を、40mlのリン酸塩バッファー化した生理食塩水、pH 7.2(PBS,Bio-Merieux S、69280 Marcy-1'Etoile)で実施する。遠心分離した後、上澄みを再度残す。

【0600】

i)15-PGDHの溶出

50

トロンピンプロテアーゼの懸濁液を、供給業者の推奨法(Amersham Pharmacia Biotech、12 avenue des Tropiques、ZA Courtaboeuf、91944 Les Ulis)によって、PBS中、1単位/ μ lで元に戻す(reconstitute)。

【0601】

950 μ lのPBSと、50 μ lの元に戻したトロンピン懸濁液を、1mlのGluthatione-Sepharose「4Bを入れた各チューブの中に導入する。チューブを、やや傾斜させた位置で、250rpmで16時間振とうさせる。16時間後、チューブを3000rpmで5分間遠心分離にかけ、上澄みを集める。

【0602】

タンパク質の量を、Bio-Rad DCタンパク質アッセイ手順(Bio-Rad Laboratories、2000 Alfred Nobel Dr.,Hercules、CA94547)に従って評価する。

10

【0603】

すなわち、15-PGDHについて、ml当たり0.2~5mg、最も一般的には1mg/mlのタンパク質が得られる。

【0604】

得られたタンパク質懸濁液を、最終タンパク質濃度が15-PGDHについて0.2mg/mlの力価となるように、10%グリセロールで相補したPBS、およびPBS中にそれぞれ希釈する。懸濁液を使用するときまで-80 で封じる。

【0605】

標準的な条件下で実施した電気泳動分析(SDS-Page)によって、得られたものの品質が実証されている。

20

【0606】

(実施例4a)

これらの酵素に対する分子の効果の評価と、15-PGDH阻害剤などの分子の特定のファミリーの特性評価

【0607】

a)15-PGDHテスト

得られた酵素は0.3mg/mlの濃度であり、これを-80 で封じる。この懸濁液を解凍して氷の中で保存する。

【0608】

0.1mMのジチオスレイトール(D5545、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297、Saint Quentin Fallavier)、1.5mMの-NAD(N6522、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297、Saint Quentin Fallavier)および50 μ MのプロスタグランジンE2(P4172、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297、Saint Quentin Fallavier)を含む100mMトリスバッファー、pH7.4を調製する。

30

【0609】

0.965mlのこのバッファー(予め37 にしておく)を、37 に温度制御した分光光度計(Perkin-Elmer、Lambda2)のキュベット中に入れる。測定波長を340nmに設定する。37 で0.035mlの酵素懸濁液をキュベット中に入れ、同時に記録する(340nmでの光学密度の増加)。

【0610】

最大反応速度を記録する。

40

【0611】

アッセイ値(分子)を対照値(分子を含まず)と比較し、結果を対照値に対する%として表す。

【0612】

分子AおよびBについて得られた結果は以下の通りである。

【0613】

【表 1】

50 μ Mで	阻害15-PGDH%
分子A	43
分子B	57

【0614】

(実施例1)

本発明で使用できる式(1)のフェニルフラン、フェニルチオフェンおよびフェニルピロール複素環化合物の例:

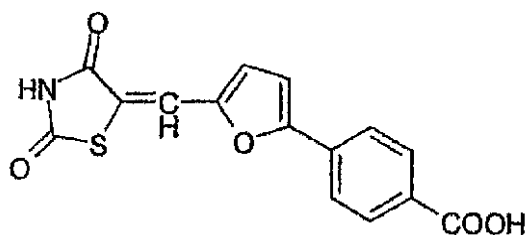
10

【0615】

化合物1: 4-{5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸、

【0616】

【化105】



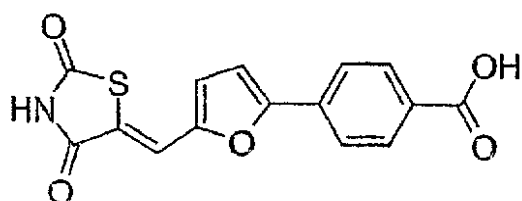
20

【0617】

より特に、化合物1a:

【0618】

【化106】



30

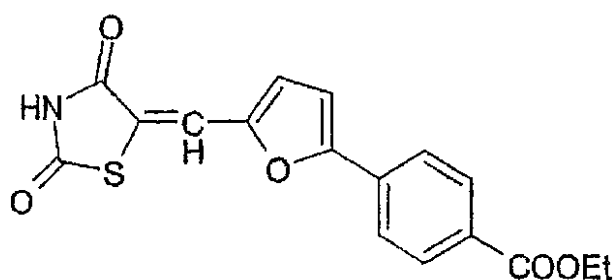
【0619】

化合物2: エチル4-(5-((2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル)-2-フリル}ベンゾエート

【0620】

【化107】

40



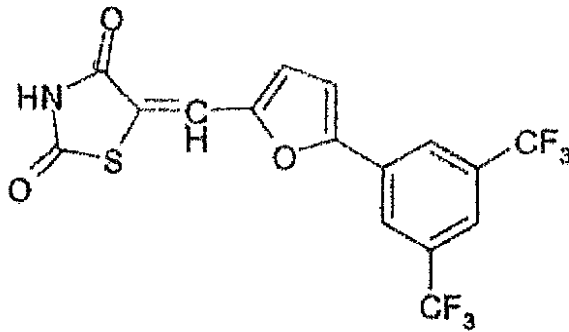
【0621】

50

化合物3:5-((5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}メチレン-1,3-チアゾリデン-2,4-ジオン

【0622】

【化108】



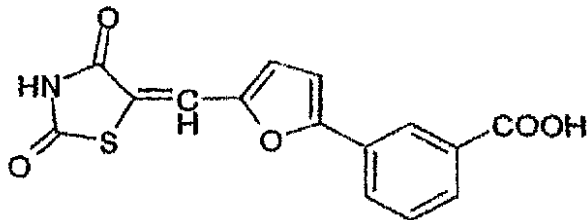
10

【0623】

化合物4:3-{5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸

【0624】

【化109】



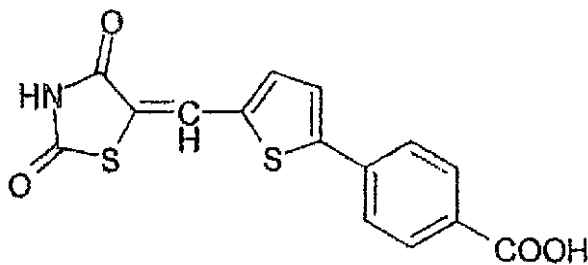
20

【0625】

化合物5:4-{5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-チオフィル}安息香酸

【0626】

【化110】



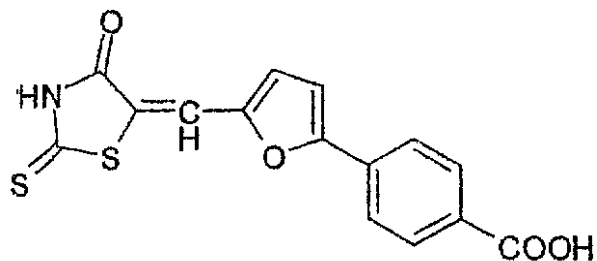
40

【0627】

化合物6:4{5-[(2-スルホ-4-オキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸

【0628】

【化111】



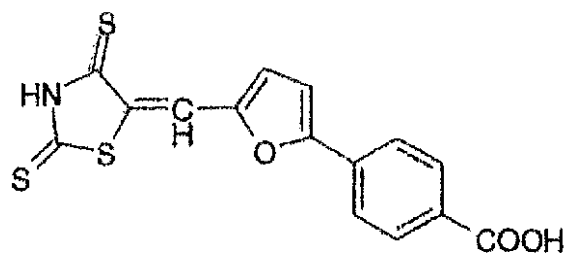
10

【0629】

化合物7:4-{5-[(2,4-ジスルホ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸

【0630】

【化112】



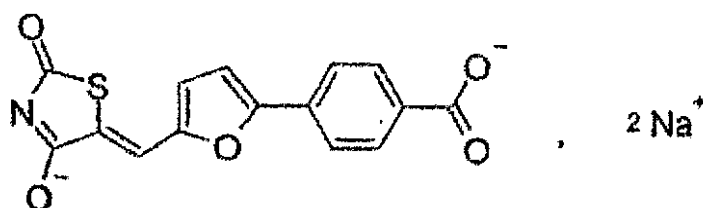
20

【0631】

化合物8:4-{5-[(2,4-ジスルホ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸二ナトリウム塩(Z異性体):

【0632】

【化113】



30

【0633】

式(1)の化合物は、4-{5-[(2,4-ジスルホ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸二ナトリウム塩、特にZの形態の異性体であることが有利である。

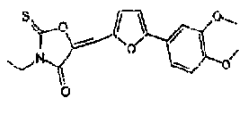
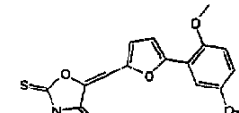
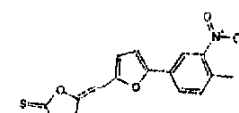
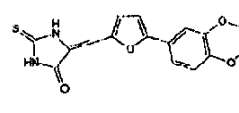
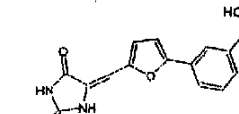
40

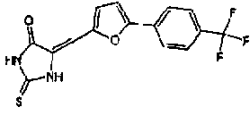
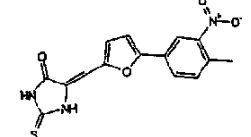
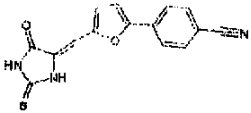
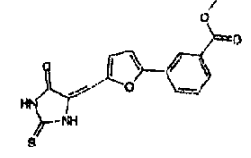
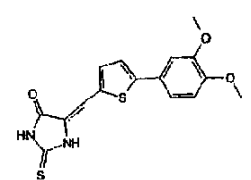
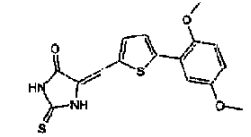
【0634】

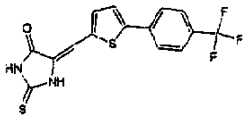
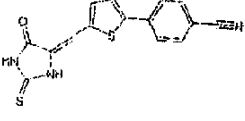
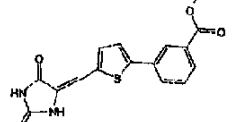
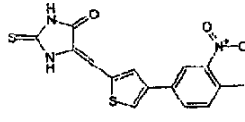
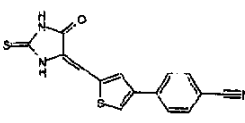
本発明で使用できる式(1)の他の化合物として、以下のものを挙げる事ができる。

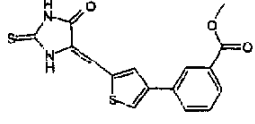
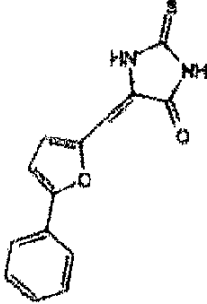
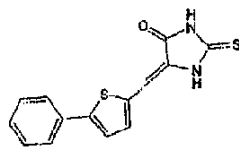
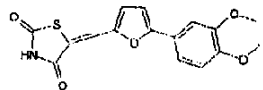
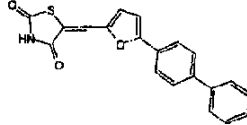
【0635】

【表 2】

複素環構造D	外観	LC [*] 純度	MS ^{**}	名称	
 Compound D1	小豆色粉末	93	M+H M+Na	5-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン]-3-エチル-2-チオキソオキサゾリジン-4-オン	10
 Compound D2	赤色粉末	100	M+Na	5-[5-(2,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン]-3-エチル-2-チオキソオキサゾリジン-4-オン	
 Compound D3	赤色粉末	100	M-H M+Na	3-エチル-5-[5-(4-メチル-3-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン]-2-チオキソオキサゾリジン-4-オン	20
複素環構造E	外観	LC [*] 純度	MS	名称	
 Compound E1	赤色粉末	91	M-H M+Na M-H	5-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン	30
 Compound E2	赤色ゴム	100	M+H M-H	5-[5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン	40

 <p>Compound E3</p>	オレンジ色固形物	100	M-H	2-チオキソ-5-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン]イミダゾリジン-4-オン	
 <p>Compound E4</p>	赤色粉末	73	M-H	5-[5-(4-メチル-3-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン	10
 <p>Compound E5</p>	茶色粉末	93	M-H	4-[5-(5-オキソ-2-チオキソイミダゾリン-4-イルイデンメチル)フラン-2-イル]ベンゾニトリル	20
 <p>Compound E6</p>	オレンジ色粉末	89	M+HM+NaM-H	3-[5-(5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イルイデンメチル)フラン-2-イル]安息香酸メチルエステル	
 <p>Compound E7</p>	茶色粉末	100	M-H	5-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン	30
 <p>Compound E8</p>	ゴールドレッド粉末	65	M-H	5-[5-(2,5-ジメトキシフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン	40

 <p>Compound E9</p>	オレンジ色粉末	90	M-H	2-チオキソ-5-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]イミダゾリジン-4-オン	10
 <p>Compound E10</p>	黒色粉末	66	M-H	4-[5-(5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イルイデンメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾニトリル	20
 <p>Compound E11</p>	茶色粉末	90	M-H	3-[5-(5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イルイデンメチル)チオフェン-2-イル]安息香酸メチルエステル	30
 <p>Compound E12</p>	オレンジ色粉末	64	M-H	5-[4-(4-メチル-3-ニトロフェニル)チオフェン-2-イル-メチレン]-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン	40
 <p>Compound E13</p>	黄色粉末	53	M-H	4-[5-(5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イルイデンメチル)チオフェン-3-イル]ベンゾニトリル	

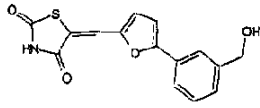
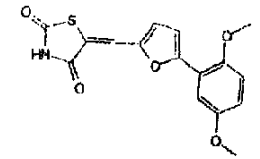
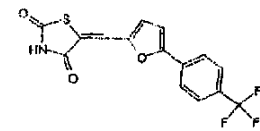
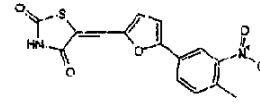
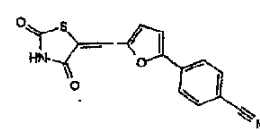
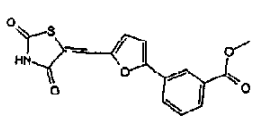
 <p>Compound E14</p>	黄色粉末	91	M-H	3-[5-(5-オキソ-2-チオキソイミダゾリジン-4-イリデンメチル)チオフエン-3-イル]安息香酸メチルエステル
 <p>Compound E15</p>	赤色ゴム	100	M-H	5-(5-フェニルフラン-2-イルメチレン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン
 <p>Compound E16</p>	オレンジ色固形物	81	M-H	5-(5-フェニルチオフエン-2-イルメチレン)-2-チオキソイミダゾリジン-4-オン
複素環構造F	外観	LC純度	MS	名称
 <p>Compound F1</p>	オレンジ色粉末	90	M-H	5-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン
 <p>Compound F2</p>	黄色粉末	88	M-H	5-(5-ビフェニル-4-イルフラン-2-イルメチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン

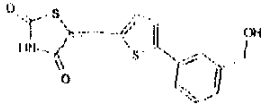
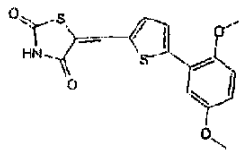
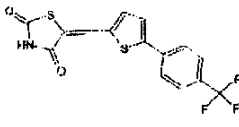
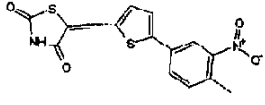
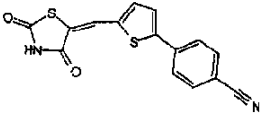
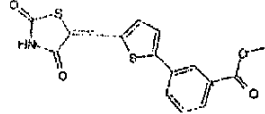
10

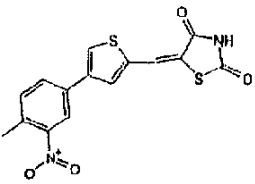
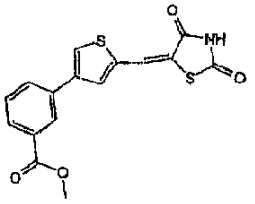
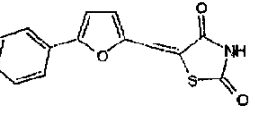
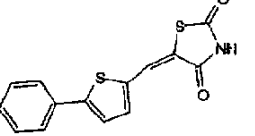
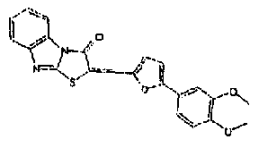
20

30

40

 <p>Compound F3</p>	黄色粉末	91	M-H	5-[5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	
 <p>Compound F4</p>	オレンジコットン	100.00	M-H	5-[5-(2,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	10
 <p>Compound F5</p>	黄色粉末	100	M-H	5-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)フラン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	20
 <p>Compound F6</p>	黄色粉末	69	M+NaM-H	5-[5-(4-メチル-3-ニトロフェニル)フラン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	
 <p>Compound F7</p>	茶色ゴム	100	M-H	4-[5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)フラン-2-イル]ベンゾニトリル	30
 <p>Compound F8</p>	黄色粉末	61	M-H	3-[5-(3,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)フラン-2-イル]安息香酸メチルエステル	40

 <p>Compound F9</p>	オレンジ色粉末	93	M-H	5-[5-(3-ヒドロキシメチルフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	10
 <p>Compound F10</p>	オレンジ色粉末	59	M-H	5-[5-(2,5-ジメトキシフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	20
 <p>Compound F11</p>	赤色固形物	100	M-H	5-[5-(4-トリフルオロメチルフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	30
 <p>Compound F12</p>	小豆色粉末	56	M-H	5-[5-(4-メチル-3-ニトロフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	40
 <p>Compound F13</p>	赤色粉末	41	M-H	4-[5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)チオフェン-2-イル]ベンゾニトリル	40
 <p>Compound F14</p>	赤色粉末	54	M-H	3-[5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)チオフェン-2-イル]安息香酸メチルエステル	40

 Compound F15	オレンジ色ゴム	50	M-H	5-[4(4-メチル-3-ニトロフェニル)チオフェン-2-イルメチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン	
 Compound F16	黄色粉末	59	M-H	3-[5-(2,4-ジオキソチアゾリジン-5-イリデンメチル)チオフェン-3-イル]安息香酸メチルエステル	10
 Compound F17	黄色フレーク	71	M-H	5-(5-フェニルフラン-2-イルメチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン	20
 Compound F18	黄色粉末	84	M-H	5-(5-フェニルチオフェン-2-イルメチレン)チアゾリジン-2,4-ジオン	
複素環構造G	外観	LC純度	MS	名称	30
 Compound G1	オレンジ色粉末	62	M+H	2-[5-(3,4-ジメトキシフェニル)フラン-2-イルメチレン]ベンゾ[4,5]イミダゾ[2,1-b]チアゾール-3-オン	

* LC:液体クロマトグラフィー

** MS:質量分析

【0636】

本発明による化合物は以下に述べる方法によって合成することができる。

【0637】

構造D、E、FまたはGの化合物を合成するための一般的手順：

これらの複素環構造はそれぞれ、3-エチル-2-チオキソ-4-オキサゾリジノン(CAS番号:10574-66-0、モル質量:145、構造D)、2-チオヒダントイン(CAS番号:503-87-7、モル質量:116、構造E)、2,4-チアゾリジンジオン(CAS番号:2295-31-0、モル質量:117、構造F)およびチアゾロ(2,3-b)ベンズイミダゾール-3(2H)-オン(CAS番号:3042-01-1、モル質量:190、構造G)に対応する。

【0638】

100mgのアルデヒド、1当量の構造D、E、FまたはGの複素環、20 μ lのピペリジンおよび1.5mlの無水エタノールを、Stem社のDiscoverマイクロ波照射のもとで、合成装置のPyrex(登録商標)反応チューブに入れる。

【0639】

チューブは攪拌子を備えており、これを、両端を押さえるストッパーで閉める。

【0640】

反応媒体を、Discover装置中で以下のパラメータによって照射する。

- 放出電力:250W
- 設定温度:150
- 照射時間:2分間
- 設定温度に到達するまでの最大時間:4分間。

10

【0641】

冷却後、反応媒体を焼結ガラスフィルターでろ過し、固形物を最少量の無水エタノールで洗浄し、次いで真空下で乾燥する。

収率:40~100%

【0642】

LC-UV-MSを用いて以下の条件でサンプルを分析する:

グラジエント:8分間でアセトニトリル10/水90からアセトニトリル90/水10へ

カラム:X-terra MS_C18 3.5 μ m³ × 50mm

流速:0.5ml/分

UV:290nm~450nmダイオードアレイ

MS:正および負の周囲圧力でのイオン化による電子スプレー

20

【0643】

例として化合物1、3、4および8のための反応スキームを以下に示す。

【0644】

(実施例I-1)

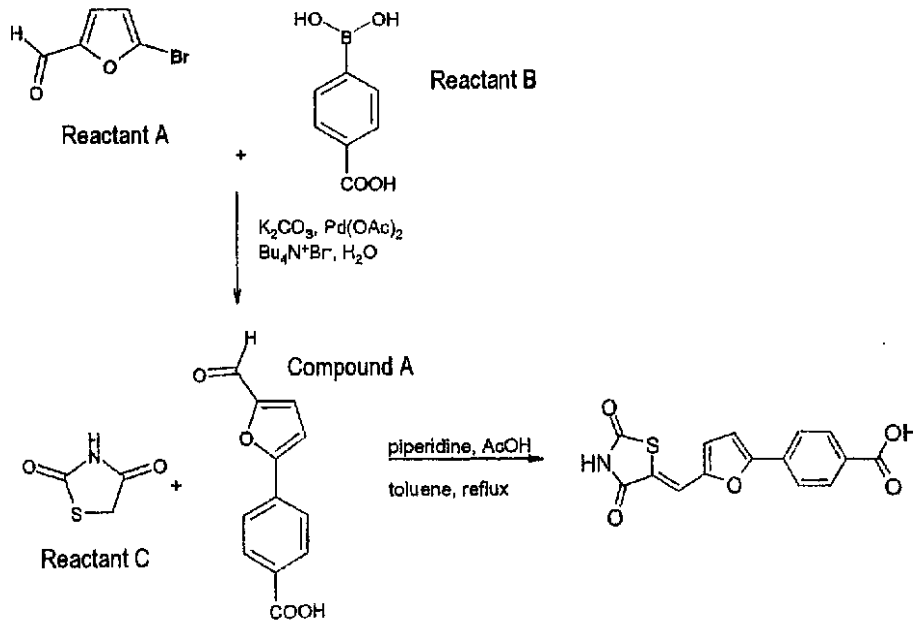
化合物1

4-{5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸の調製

30

【0645】

【化114】

Reaction scheme

【0646】

手順

段階1

1.99g(6.16ミリモル)のテトラブチルアンモニウムブロミドを、冷却系と磁気攪拌機を備えた50ml三口丸底フラスコ中の100mlの水に溶解し、次いで1.12g(6.7ミリモル)の4-カルボキシフェニルホウ素酸(反応物B)、1.08g(6.16ミリモル)の5-プロモ-2-フルアルデヒド(反応物A)、30mg(2モル%)の酢酸パラジウムおよび2.12g(15.4ミリモル)の炭酸カリウムを入れる。反応媒体を常温(20~25)で12時間放置する。続いて、混合物を酢酸エチル(50mlで3回)で洗浄する。35%塩酸溶液で水相を酸性化してpH=1~2にする。生成した黄色からベージュ色の固形物(化合物A)をろ別し、次いで水(20mlで3回)で濯いで、1.2gの五酸化リンの存在下で真空で乾燥する。反応収率は90%である。

30

【0647】

段階2

0.38g(3.25ミリモル)のチアゾリジン-2,4-ジオンを、ディーンアンドスターク(Dean and Stark)装置、温度計および磁気攪拌機を備えた50ml三口丸底フラスコ中の20mlのトルエンに溶解し、次いで、0.7g(3.25ミリモル)の上記黄色からベージュ色の固形物(化合物A)を入れる。0.15mlの酢酸と0.15mlのピペリジンを逐次加え、次いで混合物を5時間還流させる。黄色固形物が生成し、これをろ別し、次いでトルエン(20mlで2回)で濯ぐ。次いで生成物を、0.85gの真空下、五酸化リンの存在下で乾燥する。粗反応収率は78%である。

40

【0648】

分析

核磁気共鳴:得られたスペクトルは提案した構造と一致する。

【0649】

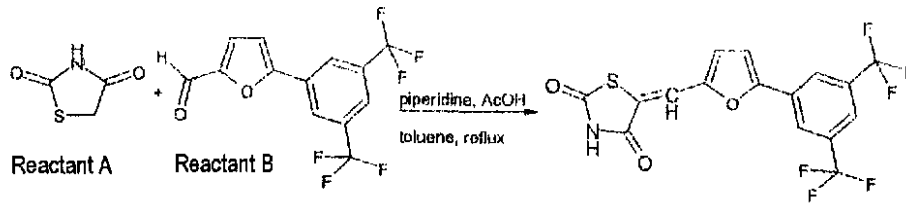
(実施例1-2)

化合物3

5-({5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フリル}-メチレン)-1,3-チアゾリジン-2,4ジオンの調製

【0650】

【化115】

Reaction scheme

【0651】

10

手順

0.38g(3.25ミリモル)のチアゾリジン-2,4-ジオン(反応物A)を、ディーンアンドスターク装置、温度計および磁気攪拌機を備えた50ml三口丸底フラスコ中の20mlのトルエンに溶解し、次いで、1g(3.25ミリモル)の5-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-フルアルデヒド(反応物B)を入れる。続いて、0.15mlの酢酸(AcOH)と0.15mlのピペリジンを加え、次いで混合物を5時間還流させる。反応の間に黄色固形物が生成した。これをろ別し、次いでトルエン(20mlで2回)で濯いで、0.86gの五酸化リン存在下で真空下で乾燥した。反応収率は65%である。

【0652】

20

分析

- 質量分析: 予想された分子、 $C_{16}H_7F_6NO_3S$ の準分子イオン(M-H)⁻が主に検出される。
- 核磁気共鳴: 得られたスペクトルは提案した構造と一致する。

【0653】

(実施例1-3)

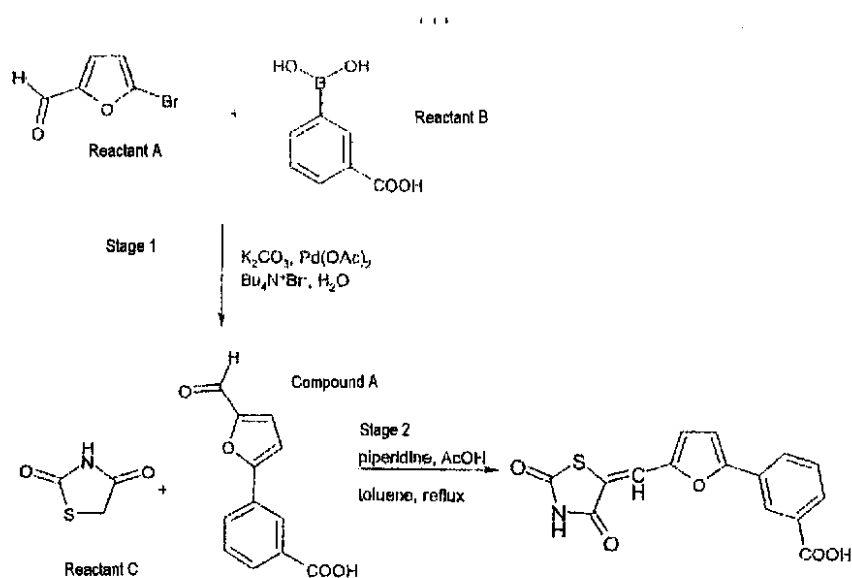
化合物4

3-(5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イルデン)メチル]-2-フリル)安息香酸の調製

【0654】

【化116】

30

Reaction scheme

40

【0655】

手順

50

段階1

1.99g(6.16ミリモル)のテトラブチルアンモニウムブロミドを、冷却系および磁気攪拌機を備えた50ml三口丸底フラスコ中の100mlの水に溶解し、次いで、1.12g(6.7ミリモル)の3-カルボキシフェニルホウ素酸(反応物B)、1.08g(6.16ミリモル)の5-プロモ-2-フルアルデヒド(反応物A)、30mg(2モル%)の酢酸パラジウムおよび2.12g(15.4ミリモル)の炭酸カリウムを入れる。反応媒体を常温(20~25)で12時間放置する。続いて混合物を酢酸エチル(50mlで3回)で洗浄する。35%塩酸水溶液で水相を酸性化してpH=1~2にする。生成したピンク-ベージュ色の固形物(化合物A)をろ別し、次いで水(20mlで3回)で濯ぎ、1.1gの五酸化リンの存在下で、真空下で乾燥する。得られた反応収率は82%である。

【0656】

10

段階2

0.542g(4.62ミリモル)のチアゾリジン-2,4-ジオンを、ディーンアンドスターク装置、温度計および磁気攪拌機を備えた50ml三口丸底フラスコ中の20mlのトルエンに溶解し、次いで1g(4.62ミリモル)の上記生成のピンクからベージュ色の固形物(化合物A)を入れる。0.15mlの酢酸(AcOH)と0.15mlのピペリジンを続いて加え、次いで混合物を5時間還流する。黄色固形物の生成が認められ、この固形物をろ別し、次いでトルエン(20mlで2回)で濯ぐ。続いて、固形物を100mlの水中に分散させる。次いで、生成物が完全に溶解するまで2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、次いでpHが1~2に達するまで、1N塩酸水溶液で酸性化を行う。生成した褐色の固形物をろ別し、次いで水(50mlで2回)で洗浄し、0.86gの五酸化リンで真空下で乾燥する。収率は63%である。

【0657】

20

分析

核磁気共鳴:得られたスペクトルは提案した構造と一致する。

【0658】

(実施例1-4)

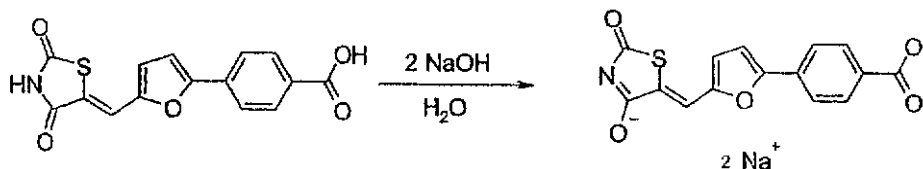
化合物8

3-{5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸二ナトリウム塩の調製

【0659】

【化117】

30

Reaction scheme

【0660】

40

手順

15gの3-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸を500mlの水酸化ナトリウム水溶液(2当量)中に溶解する。この溶液を50mlのジクロロメタンで2回洗浄し、次いで部分的に濃縮する。次いで、この溶液をアセトン中に入れる。それによって、3-[5-[(2,4-ジオキソ-1,3-チアゾリジン-5-イリデン)メチル]-2-フリル}安息香酸二ナトリウム塩に相当する11gの橙色から黄色の沈殿物がZの形態で得られる。

【0661】

分析

核磁気共鳴:得られたスペクトルは提案した構造と一致する。

【0662】

50

(実施例1-5)

式(1)の化合物の15-PGDHについての特異的阻害特性の実証

【0663】

1)15-PGDHに対するテスト

実施例4aと同様にしてアッセイを実施する。

【0664】

アッセイ値(化合物(1)を含む)を対照値(化合物(1)を含まない)と比較する。示された結果は、化合物(1)が、その濃度で15-PGDHの酵素活性の50%を阻害する濃度(IC₅₀dhと称する)を表す。

【0665】

2)PGFSに対するテスト

FR A-02/05067と同様に、適当な媒体中の0.5mg/mlの濃度の懸濁液でPGFシクターゼ酵素が得られ、これを-80℃で封じる。テストで必要なため、この懸濁液を解凍して氷の中で保存する。

【0666】

さらに、20μMの9.10-フェナントレンキノン*(P2896、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297,Saint Quentin Fallavier)と100μMのβ-NAPDH(N1630、Sigma-Aldrich、L'isle D'Abeau Chesne、BP701,38297、Saint Quentin Fallavier)を含む100mMトリスバッファー、pH=6.5を、褐色の瓶(光を遮断)の中で調製する。

*1mMの力価を有するストック溶液を無水エタノール中で調製して40℃にする。生成物が溶解しやすいように、フラスコを超音波タンク中に置く。

【0667】

0.950mlのこのバッファー(予め37℃にしておく)を、37℃に温度制御した分光光度計(Perkin-Elmer、Lambda 2)のキュベット中に入れ、その測定波長を340nmに設定する。0.05mlの酵素懸濁液を37℃でキュベットに入れ、同時に記録する(340nmでの光学密度の減少に対応する)。最大反応速度を記録する。

【0668】

アッセイ値(化合物(1)を含む)を対照値(化合物(1)を含まない)と比較する。示された結果は、化合物(1)が、その濃度でPGFSの酵素活性の50%を阻害する濃度(IC₅₀fsと称する)を表す。

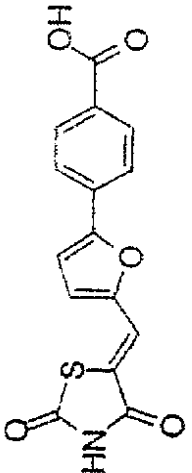
【0669】

10

20

30

【表 3】

PGFSの阻害 IC ₅₀ fs(μM)	4
15-PGDHの阻害 IC ₅₀ dh(μM)	0.3
構造	
化合物	1

10

20

30

【0670】

この表から、化合物1のIC₅₀fs/IC₅₀dh比が13より大きいことは明らかである。したがって、化合物1は15-PGDHに関して明らかに阻害活性を有している、特に、PGFSに関して選択的である。

【0671】

40

(実施例1-6)

細胞モデルでの、15-PGDHに関する特異的阻害の効果の実証

本検討は、細胞モデルで、実施例1の化合物を評価することを目的とする。この検討によって、サイトゾル中への活性成分(active principle)の浸透を判断することが可能になり、また、簡単な反応媒体より複雑な実験条件下での、15-PGDHの選択的阻害剤としての有効性を判断することも可能になる。

【0672】

材料および方法

D-2. 5%CO₂雰囲気下37 °Cでの、RPMI 1640媒体+10%ウシ胎仔血清+2mMのL-グルタミン+抗生物質中でのU397(CRL-1593 American タイプ細胞収集物)の培養

50

D-1. RPMI 1640媒体+10%ウシ胎仔血清+2mMのグルタミン+抗生物質+10nMのPMA(ホルボール12ミリスレート13アセテート)中でのU937(1×10^6 細胞/mL)の懸濁液の調製;96-ウェルのプレートへの、テストウェル当たり200 μ Lのこの懸濁液の導入(分子当たり、およびテストする濃度+対応する対照当たり3ウェル);5%CO₂雰囲気下37 °Cで36時間のインキュベーション。

D-0. 上澄みの除去(細胞がウェルの底部に付着している:顕微鏡でのモニター下で)、各ウェルへの、100 μ LのRPMI 1640+2mMのL-グルタミン+10ngのリポ多糖類(LPS)(絶対対照を除く)+所望の濃度のテストする分子(この場合、5および25 μ M)の導入。5%CO₂雰囲気下37 °Cで6時間のインキュベーション。

【0673】

テストする分子のストック溶液はジメチルスルホキシド中で25mMである。

【0674】

すべてのウェルは同じ量の最終DMSO量を含む。

【0675】

酵素イムノアッセイキット(Cayman、ref:516011)を用いた、様々な条件下で細胞(50 μ L)によって分泌されたPGF₂ の量の直接評価(分子または対照)。

【0676】

【表4】

以下の結果はLPS対照%として

基準分子(5 μ M)	対照の%
化合物1:	+76 \pm 20
化合物8:	+44 \pm 16

【0677】

これによって、本発明による化合物は、細胞環境において15-PGDHの選択的阻害剤であり、プロスタグランジンを保護することが確認される。

【0678】

以下の組成物は、化粧品または薬剤分野で一般に用いられる通常の技術によって得られる。

【0679】

(実施例1-7)

ヘアローション

- 化合物1 0.80g
- プロピレングリコール 10.00g
- イソプロピルアルコール 100.00gまでの十分量

【0680】

このローションを、施用当たり1mlの割合で、毎日1または2回頭皮に施用し、活性成分が浸透するように頭皮を軽くマッサージする。続いて毛髪の上部を外気で乾燥させる。

【0681】

(実施例1-8)

ヘアローション

- 化合物2 1.00g
- プロピレングリコール 30.00g
- エチルアルコール 40.00g
- 水 100.00gまでの十分量

【0682】

このローションを、施用当たり1mlの割合で、毎日1または2回頭皮に施用し、活性成分

10

20

30

40

50

が浸透するように頭皮を軽くマッサージする。続いて毛髪の上部を外気で乾燥させる。

【0683】

(実施例I-9)

ヘアローション

- 化合物1 1g
- エチルアルコール 40.00g
- NaOH 十分量(*)
- 水 100.00gまでの十分量

(*)フェニル環(R₁)が担持する酸官能基を中和するのに十分な量

【0684】

10

このローションを、施用当たり1mlの割合で、毎日1または2回頭皮に施用し、活性成分が浸透するように頭皮を軽くマッサージする。

【0685】

(実施例I-10)

ヘアローション

- 化合物8 1g
- エチルアルコール 40.00g
- プロピレングリコール 30.00g
- 水 100.00gまでの十分量

【0686】

20

(実施例I-11)

ワックス/水マスカラ

- 蜜蝋 6.00%
- パラフィンワックス 13.00%
- 水素化ホホバオイル 2.00%
- 水溶性膜形成ポリマー 3.00%
- トリエタノールアミンステアリン酸 8.00%
- 化合物5 1.00%
- 黒色色素 5.00%
- 保存剤 十分量
- 水 100.00%までの十分量

30

【0687】

従来のマスカラと同様にして、このマスカラをマスカラブラシで睫毛に塗布する。

【0688】

(実施例I-12)

ヘアローション

- 化合物8 0.10g
- ラタノプロスト 0.10g
- プロピレングリコール 30.00g
- エチルアルコール 40.00g
- 水 100.00gまでの十分量

40

【0689】

(実施例I-13)

ヘアローション

- 化合物8 1%
- エチルアルコール 49.5%
- 水 100%までの十分量

【0690】

このローションを、施用当たり1mlの割合で、毎日1または2回頭皮に施用し、活性成分が浸透するように頭皮を軽くマッサージする。続いて毛髪の上部を外気で乾燥させる。

50

【0691】

(実施例5a)

メラニン形成細胞菌株MeWoへの15-PGDH阻害剤の選択の効果(PGF₂ の保護)

手順

D=0

- Mewoメラニン形成細胞(American タイプ細胞収集物、HTB-65)のアンブルを、DMEM媒体(Gibco)+10%ウシ胎仔血清+2mMのL-グルタミン+1%の抗生物質(Gibco)の中で増幅させる(75cm² フラスコ、Costar)。集密させたあとに、これらの細胞(48時間~72時間)を、ml当たり600000細胞の割合でトリプシン(通常細胞培養で用いられる手順によって)を作用させた後、この同じ培地中で再懸濁させる。

- 200 μlのこの懸濁液を、96-ウェルプレート(Costar)のn×6ウェルに入れる(nはアッセイの合計数である。すなわち2濃度でx分子)。プレートを5%CO₂雰囲気下、37 °Cのインキュベータに入れる。

D=1

- 評価する活性薬剤の1000×ストック溶液のDMSO中での調製(すなわち5および25mM)。

- 先に調製した培養物(96-ウェルプレート)から上澄みを除去し、100 μl/ウェルの37 °Cに予熱したDMEM媒体+添加剤(上記参照)で濯ぐ。

- 0.1 μlのDMSO(対照)もしくは0.1 μlの評価する活性薬剤のストック溶液を含む100 μl/ウェルのDMEM媒体(+添加剤)の導入(分子当たり、濃度当たり6個のアッセイウェルがある)。

【0692】

実際には、テストする活性薬剤(および濃度当たり)のそれぞれについて1mlの溶液を調製する。したがって、1mlの媒体+1 μlのDMSO(対照)もしくは1000×ストック溶液となる。

- プレートを再度、5%CO₂雰囲気下、37 °Cのインキュベータに4時間入れ、次いで、50 μlの各上澄み(種々のアッセイの)について、酵素抗体キット(供給業者の推奨法による(PGF₂、EIAキット、参照番号516011、Cayman))によって、PGF₂ アッセイを実施する。

【0693】

【表5】

結果(対照条件下で測定したPGF₂ αの量の%として)

分子	5 μ M	25 μ M
PhCL28A	43%	147%
実施例Iの化合物1a	67%	51%
実施例Iの化合物8	78%	64%

【0694】

これらの結果は、15-PGDH阻害剤の選択によって、対照条件と比較して、PGF₂ が維持される結果となっていることを示す。

【0695】

したがって、メラニン形成に対するその作用についてプロスタグランジンを説明する限りにおいて、これらの活性薬剤は色素沈着に有利である。

【0696】

(実施例II)

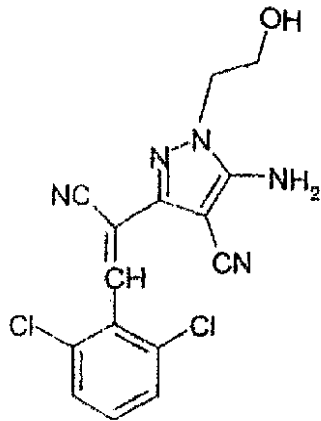
本発明で使用できるピラゾール化合物の例として以下の化合物を挙げることができ、

【0697】

化合物1

【0698】

【化118】



10

【0699】

より特に、化合物1a(二重結合に関してZ位の環)である。

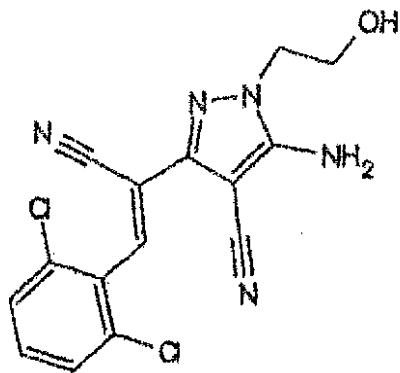
【0700】

化合物1a

【0701】

【化119】

20



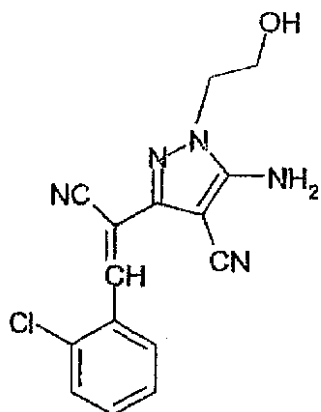
30

【0702】

化合物2

【0703】

【化120】



40

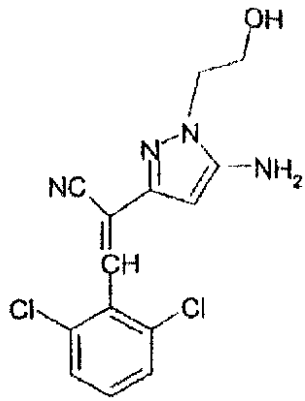
【0704】

化合物3

50

【 0 7 0 5 】

【 化 1 2 1 】



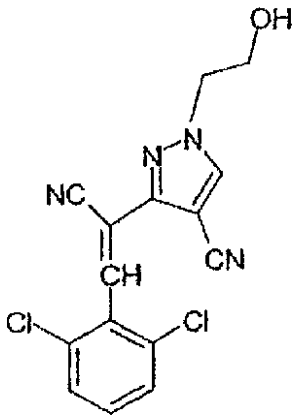
10

【 0 7 0 6 】

化合物4

【 0 7 0 7 】

【 化 1 2 2 】



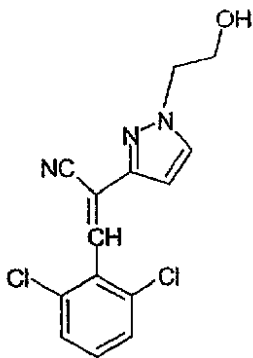
20

【 0 7 0 8 】

化合物5

【 0 7 0 9 】

【 化 1 2 3 】



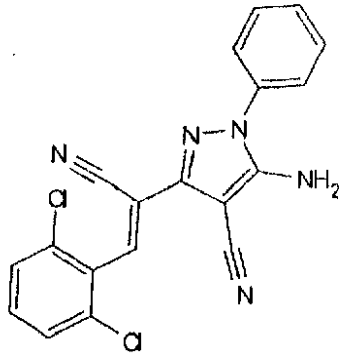
40

【 0 7 1 0 】

化合物6

【 0 7 1 1 】

【化124】



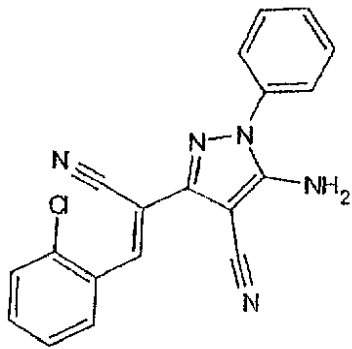
10

【0712】

化合物7

【0713】

【化125】



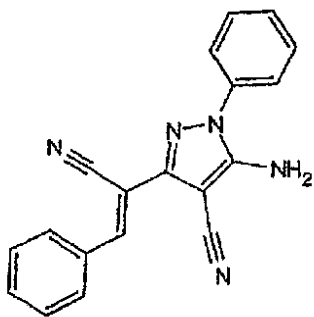
20

【0714】

化合物8

【0715】

【化126】



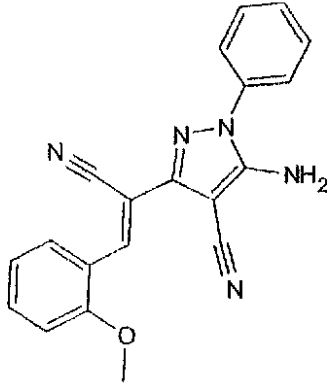
40

【0716】

化合物9

【0717】

【化127】



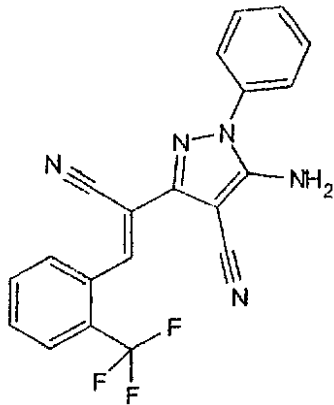
10

【0718】

化合物10

【0719】

【化128】



20

【0720】

式(I)および(III)の新規のピラゾール化合物として化合物11を挙げることができる。

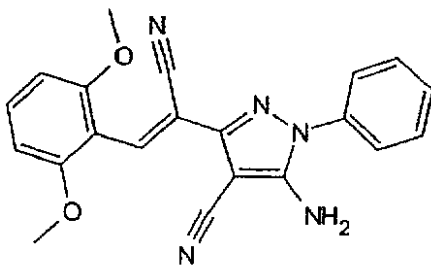
30

【0721】

化合物11

【0722】

【化129】



40

【0723】

(実施例II-1)

5-アミノ-3-[1-シアノ-2-(2,6-ジメトキシフェニル)ビニル]-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(化合物11)の合成の手順

1g(4.48ミリモル)の5-アミノ-4-シアノ-1-フェニル-3-ピラゾールアセトニトリルを、丸底フラスコ中のアルゴン雰囲気下の15mlのトルエンに懸濁し、ディーンアンドスターク

50

装置の上に置く。0.744g(1当量)の2,6-ジメトキシベンズアルデヒドと0.030mLのピペリジンを混合物に加える。反応媒体を終夜還流させ、次いで常温に戻す。白色の沈殿物が生成し、これをろ別してトルエンで洗浄する。ろ液を乾燥するまで濃縮し、15分間攪拌しながら、エタノール中に溶解させる。懸濁液をろ過し、ろ液を乾燥するまで濃縮する。残渣を先に得た沈殿物と一緒にし、シリカゲル(溶離液:98/2ジクロロメタン/メタノール)で精製する。619mgの生成物を37%の収率で得る。

【0724】

分析:

質量分析:(ESI+/-:CH₃OH/H₂O中):372(MH)⁺、394(MNa)⁺、743(2MH)⁺、765(2MNa)⁺、370(M-H)⁻;

核磁気共鳴:¹H(400MHz;DMSO-d₆) ppm:3.85(s,6H,OCH₃(13)およびOCH₃(9));6.78(d,2H,H(10)およびH(12));6.95(s,2H,NH₂(3));7.42から7.57(m,6H,H(2')からH(6')およびH(11));7.86(s,1H,H(7))

元素分析

理論値:C 67.91%; H 4.61%; N 18.86%; O 8.62%

分析値:C 67.30%; H 4.46%; N 18.88%; O 8.96%

【0725】

(実施例11-2)

実施例11の化合物の15-PGDHについての特異的阻害特性の実証

1)15-PGDHに対するテスト

手順は実施例1-5に記載のものと同様である。

【0726】

アッセイ値(テストした化合物を含む)を対照値(化合物が存在しない)と比較する。示された結果は、その濃度で化合物(1)が15-PGDHの酵素活性の50%を阻害する濃度(IC_{50dh}と称する)を表す。

【0727】

2)PGFシンターゼに対するテスト

手順は実施例1-6に記載のものと同様である。

【0728】

アッセイ値(テストした化合物を含む)を対照値(化合物が存在しない)と比較する。示された結果は、その濃度で化合物(1)がPGFSの酵素活性の50%を阻害する濃度(IC_{50fs}と称する)を表す。

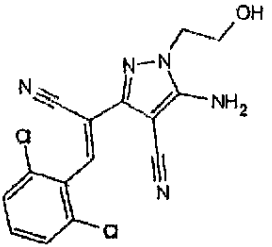
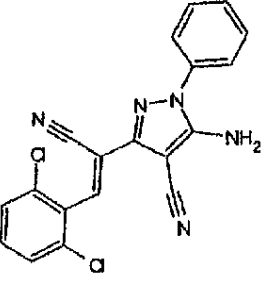
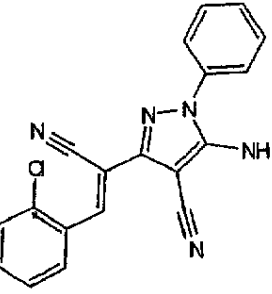
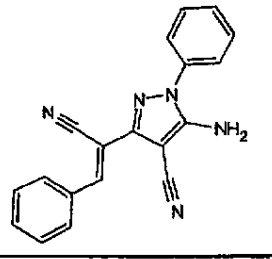
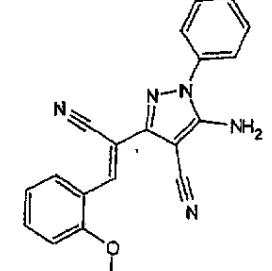
【0729】

10

20

30

【表6】

化合物	構造	15-PGDH の阻害 IC _{50dh} μM	PGFS シターゼ の阻害 IC _{50fs} μM	選択性
1a		3	> 50	> 16.6
6		0.8	> 50	> 62
7		3	> 50	> 16
8		50	> 75	> 1.5
9		5	> 50	> 10

【0730】

この表から、化合物1a、6、7、8および9についてのIC_{50fs}/IC_{50dh}比は、>161.56であることがわかる。したがって、化合物1a、6、7、8および9、特に1a、6、7および9は、PGFシターゼと比較して15-PGDHに対する選択的阻害活性を有する。

【0731】

(実施例III)

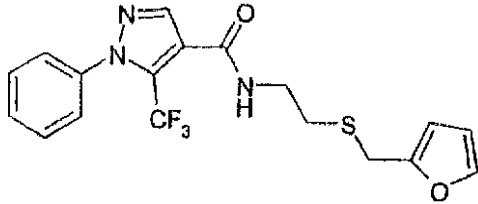
本発明で利用できるピラゾール化合物の例

【0732】

化合物1

【0733】

【化130】



(1)

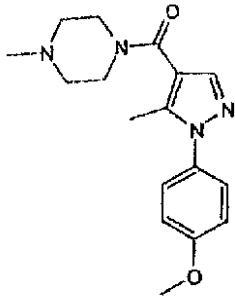
10

【0734】

化合物2

【0735】

【化131】



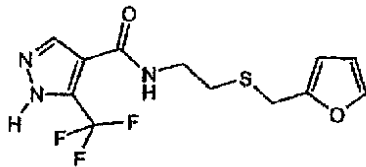
20

【0736】

化合物3

【0737】

【化132】



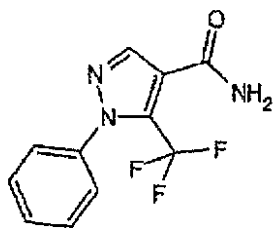
30

【0738】

化合物4

【0739】

【化133】



40

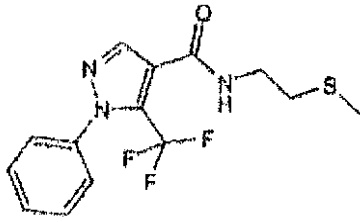
【0740】

化合物5

50

【 0 7 4 1 】

【 化 1 3 4 】



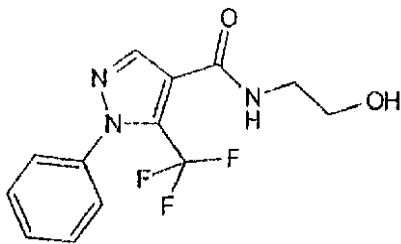
10

【 0 7 4 2 】

化合物6

【 0 7 4 3 】

【 化 1 3 5 】



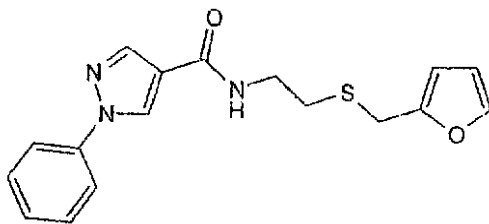
20

【 0 7 4 4 】

化合物7

【 0 7 4 5 】

【 化 1 3 6 】



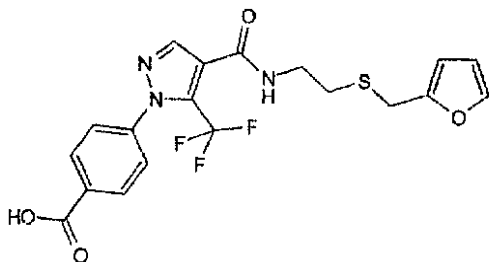
30

【 0 7 4 6 】

化合物8

【 0 7 4 7 】

【 化 1 3 7 】



40

【 0 7 4 8 】

実施例IIIの化合物3、5、6、7および8の合成の例を以下に示す。

【 0 7 4 9 】

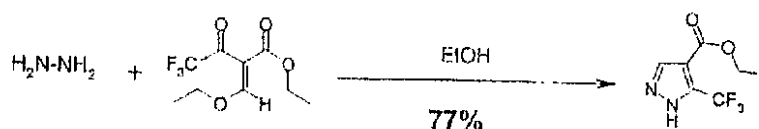
化合物3の合成

エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩の合成

50

【 0 7 5 0 】

【 化 1 3 8 】



【 0 7 5 1 】

反応物:

エチル-2-(エトキシメチレン-4,4,4-トリフルオロ)-3-オキソブチラート

C₉H₁₁F₃O₄ MW:240.18 m=4.49g 18.71ミリモル/1当量ヒドラジン(1Mテトラヒドロフラン)H₄N₂ V=18.71ml 18.71ミリモル/1当量

エタノール

V=25ml。

10

【 0 7 5 2 】

手順:

アルゴンの雰囲気下で、磁気攪拌機で攪拌しながら、1Mヒドラジン溶液(THF)を、100ml三口の反応器中の25mlのエタノールに加える。懸濁液を-15 (CCl₄/N₂浴)に冷却し、オキシブチラートを、ヒドラジンに30分間にわたって滴下する。

【 0 7 5 3 】

常温で2時間30分後、薄層クロマトグラフィーでは何も変化が認められないので、反応媒体をエタノール(EtOH)の還流下で16時間加熱する。反応媒体が常温に戻ったら、次いで溶媒を留去させ、得られた固形物を10mlのペンタンで2回洗浄し、焼結ガラスフィルターでろ過する。

20

【 0 7 5 4 】

次いで3gの結晶性の白色固形物を回収する(収率:77%)。

【 0 7 5 5 】

分析:

ベージュ色固形物;得られた構造は合致している(¹H NMR)(¹³C NMR)。

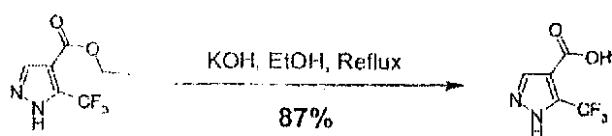
【 0 7 5 6 】

5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成

30

【 0 7 5 7 】

【 化 1 3 9 】



【 0 7 5 8 】

反応物:

エチル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩

C₇H₇N₂O₂F₃ MW:208.14 m=2.97g 14.3ミリモル/1当量

水酸化ナトリウム HNaO MW:39.99 m=5.71g 142ミリモル/10当量

エタノール

V=30ml。

40

【 0 7 5 9 】

手順:

ピラゾールを、磁気攪拌機で攪拌しながら、250ml反応器中のエタノールに溶解する。常温で15分後、1.2N水酸化ナトリウム溶液(120mlの水)を加える。次いで反応媒体を18時間還流させる。

50

【0760】

続いて、溶液を10 に戻し、次いで1N HClで酸性化する。減圧下で、エタノールのすべてと水の2/3とを蒸発させた後、生成した白色の沈殿物を、焼結ガラスフィルターでろ過して回収し、水で洗浄し、次いで高真空で乾燥する。

【0761】

得られた微細な白色の粉末(2.30g)を特性評価すると、予想された生成物に対応している(収率:87%)。

【0762】

分析:

白色固形物;得られた構造は合致している(^1H NMR)(^{13}C NMR)。

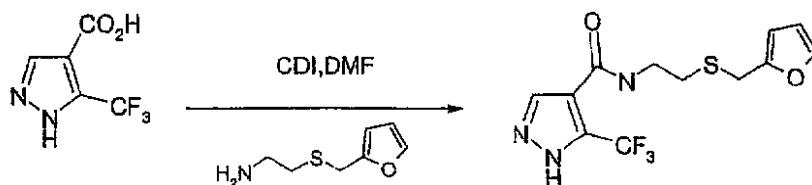
10

【0763】

N-{2-[(2-フリルメチル)チオ]エチル}-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成

【0764】

【化140】



20

【0765】

反応物:

- ・ 5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸
 $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ MW:180.08 m=0.80g 4.44ミリモル/1当量
- ・ カルボニルジイミダゾール(CDI)
 $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ MW:162.15 m=0.815g 5.39ミリモル/1.4当量
- ・ 2-(フルフリルチオ)エチルアミン
 $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$ MW:157.234 m=3.22g 21.9ミリモル/4.6当量

30

ジメチルホルムアミド V=10ml

【0766】

手順:

ピラゾールを、窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、100ml反応器中のDMFに溶解する。次いでCDIを一括して迅速に加え、攪拌しながら混合物を約45分間保持する。難溶性の生成物が観察される。次いでシリンジを用いてアミンを迅速に滴下する。終夜攪拌した後、反応媒体を100mlの氷/水混合物中に注ぐ。生成した白色沈殿物をろ過して回収し、ろ液を酢酸エチル(2×25ml)で抽出する。有機相を沈殿物に加え、乾燥するまで濃縮させる。

40

【0767】

次いで、この粗製混合物をシリカゲル(フラッシュクロマトグラフィー、3/1ヘキサン/酢酸エチルで溶出、1%アンモニア水溶液)上でクロマトグラフにかける。次いで、予想された生成物(CH_2Cl_2 /1% NH_3 でRf:0.45)に相当する画分を単離し、乾燥するまで濃縮させる。得られたオイルを2mlのエタノール中に取り、100mlの氷/水混合物中に注ぐ。得られた沈殿物を焼結ガラスフィルターによるろ過によって回収し、乾燥するまで濃縮させる。

【0768】

402mgの白色固形物が得られる(収率:30%)。

【0769】

分析:

50

白色固形物

^1H NMR: (DMSO); 7.93(s, 1H, CHピラゾール)、7.26(s, 1H, CHフリル)、7.19(m, 2H, NH+ CONH)、6.10(d, 2H, Hフリル)、3.61(, 2H, CH₂)、3.37(q, 2H, CH₂)、2.43(t, 2H, CH₂)。

^{13}C NMR: (DMSO/CDCl₃); 158.43(CONH)、143.1(CH)、111.4(2CH)、108.7(CH)、39.3(CH₂)、32.1(CH₂)、28.8(CH₂)。

チューブ中の化合物の量が少ないため第四級炭素は認められず。

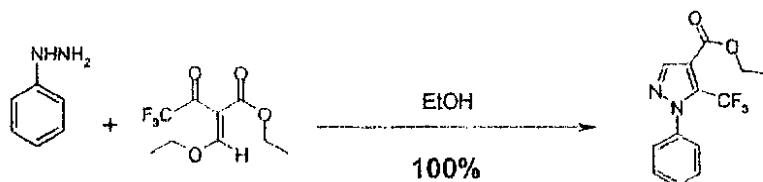
【0770】

化合物5および6の合成

エチル5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩の合成

【0771】

【化141】



【0772】

反応物:

エチル-2-(エトキシメチレン-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブチラート

$\text{C}_9\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_4$ MW: 240.18 m=15.00g 62ミリモル/1当量

フェニルヒドラジン $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ MW: 108.14 m=6.38g 60ミリモル/1.1当量

エタノール

V=500ml

【0773】

手順:

フェニルヒドラジンを、アルゴン雰囲気中で磁気攪拌機で攪拌しながら、1l三口反応器中の500ml無水エタノールに懸濁させる。溶液を-15 (CCl₄/N₂浴)に冷却し、オキソブチラートを、45分間にわたってヒドラジンに滴下する。常温で4時間後、溶液を乾燥するまで濃縮させる。得られた黄色粉末をペンタンで洗浄し、真空下で乾燥して18.5gの白色固形物が単離される(収率:100%超)。

【0774】

分析:

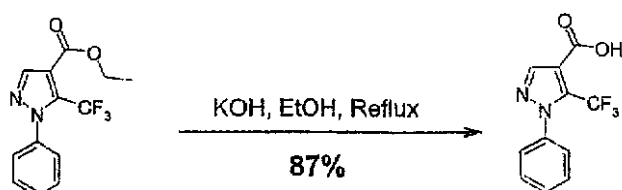
白色固形物;得られた構造は合致している(^1H NMR)(^{13}C NMR)。

【0775】

エチル-5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩の合成

【0776】

【化142】



【0777】

反応物:

・ エチル-5-トリフルオロメチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸塩

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3$ MW: 418.37 m=18.5g 65ミリモル/1当量

10

20

30

40

50

- ・ 水酸化カリウム (85%) HKO MW:56.11 m=6.43g 97.5ミリモル/1.5当量
- ・ エタノール V=150ml

【0778】

手順:

ピラゾールを、磁気攪拌機で攪拌しながら、250ml 反応器中の水酸化カリウムのエタノール溶液に加える。常温で15分後、反応媒体を3時間還流させる。温度が常温に戻ったら、その溶液を600mlの水に加える。混合物を250mlのエーテルで3回洗浄する。水相を、37% HClでpH=1になるまで酸性化させる。残留するエタノールを蒸発させると、溶液中に黄色沈殿物が現れる。沈殿物を焼結ガラスフィルターでろ過し、水で洗浄し、高真空で72時間乾燥させる。

10

【0779】

14.5gの黄色粉末が得られる(収率:87%)。

【0780】

分析:

黄色固形物;得られた構造は合致している(^1H NMR)(^{13}C NMR)。

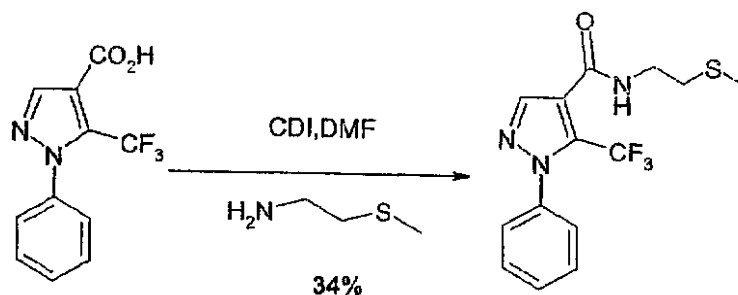
【0781】

N-(2-メチルチオエチル)-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物5)の合成

【0782】

【化143】

20



30

【0783】

反応物:

- ・ 1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールカルボン酸
C₁₀H₈N₂O₂ MW:188.19 m=1.20g 4.71ミリモル/1当量
- ・ カルボニルジイミダゾール(CDI)
C₇H₆N₄O MW:162.15 m=0.88g 5.42ミリモル/1.15当量
- ・ 2-チオメチルエチルアミン
C₃H₉NS MW:91.18 m=2.00g 21.97ミリモル/4.7当量
- ・ DMF V=8.3ml

【0784】

手順:

ピラゾールを、窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、反応器中のDMFに溶解させる。次いで、CDIを一括して迅速に加え、攪拌しながら混合物を約20分間保持する。次いでアミンをシリンジで迅速に滴下する。3時間攪拌後、TLCで反応をモニターすると、出発物質が完全に消失したことが示される。

40

【0785】

次いで反応媒体を80mlの水/水混合物中に注ぐ。次いで、15分間攪拌して生成した白色の沈殿物を焼結ガラスフィルターでろ過して回収し、吸引して乾燥させる。次いで得られたオレンジ色の固形物を50mlのエチルエーテルに取り、水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。焼結ガラスフィルターでろ過した後、部分的な真空下で蒸発させて0.8gの

50

黄色固形物を得る。再度50mlのジクロロメタンを取った後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、生成物をシリカ上でクロマトグラフにかけ(溶出:7/3ヘキサン/酢酸エチル)、次いでトルエンで再結晶化させて、530mgの白色固形物(収率:34%)を得る。NMRで特性評価すると、これは一水和物の形態である(1.6ppmでピーク)。

【0786】

分析:

白色固形物

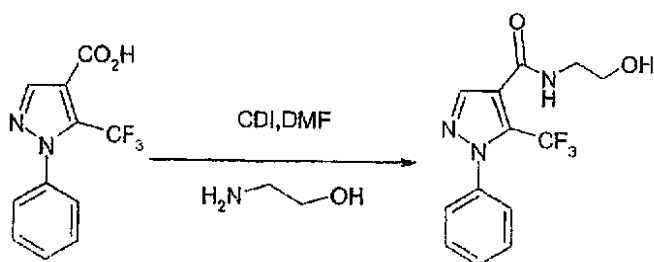
^1H NMR: (CDCl_3); 7.93(s, 1H, Hピラゾール)、7.52~7.32(m, 5H, H芳香族) 6.35(m, 1H, NH)、3.68(q, 2H, CH_2)、2.72(t, 2H, CH_2)、2.15(s, 3H, CH_3)、 ^{13}C NMR: (CDCl_3); 161.7(CO-NH)、140.0(CH芳香族) 139.6(C芳香族)、130.3(CH芳香族)、129.8(C)、129.6(2 CH芳香族)、126.2(2 CH芳香族)、121.2(C)、119(非可視, CF_3)、38.3(CH_2)、34.0(CH_2)、15.2(CH_3)。 10

【0787】

N-(2-ヒドロキシエチル)-1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミド(化合物6)の合成

【0788】

【化144】



20

【0789】

反応物:

- ・ 1-フェニル-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾールカルボン酸
 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ MW:188.19 m=0.83g 4.41ミリモル/1当量
- ・ カルボニルジイミダゾール(CDI)
 $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ MW:162.15 m=0.82g 5.05ミリモル/1.15当量
- ・ 2-エタノールアミン $\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}$ MW:61.08 m=1.34g 20.5ミリモル/4.7当量
- ・ DMF V=10ml。

30

【0790】

手順:

ピラゾールを、窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、反応器中のDMFに溶解する。次いで、CDIを一括して迅速に加え、混合物を攪拌しながら約20分間保持する。次いでアミンをシリンジで迅速に滴下する。3時間攪拌後、TLCで反応をモニターすると、出発物質が完全に消失したことが示される。

【0791】

次いで反応媒体を75mlの水/水混合物中に注ぐ。次いで、15分間攪拌して生成した白色の沈殿物を焼結ガラスフィルターでろ過して回収し、吸引して乾燥する。得られたオレンジ色の固形物を50mlのジクロロメタンに取り、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。焼結ガラスフィルターでろ過した後、部分真空で蒸発させて1.1gの黄色固形物を得る。 40

【0792】

後者を最少量のトルエンに溶解させる。しかし、生成物是一部溶媒に溶解していることが判明する。したがって、生成物を冷却状態で再結晶化させ、それによって470mgの白色固形物(収率:33%)が生成する。0.5分子の水を随伴する誘導体の形態であることが特性評価される。

【0793】

分析:

50

白色固形物

^1H NMR: (CDCl_3); 7.93(s, 1H, Hピラゾール)、7.60 ~ 7.20(m, 5H, H芳香族) 6.48(m, 1H, NH)、3.85(t, 2H, CH_2)、3.63(t, 2H, CH_2)、2.00(広幅s, 2H, OH+ H_2O)。

^{13}C NMR: (CDCl_3); 162.4(CO-NH)、140.0(CH芳香族) 139.4(C芳香族)、130.4(CH芳香族)、130.3(C)、129.6(2 CH芳香族)、126.2(2 CH芳香族)、121.1(C)、119.8(q, CF_3)。

【0794】

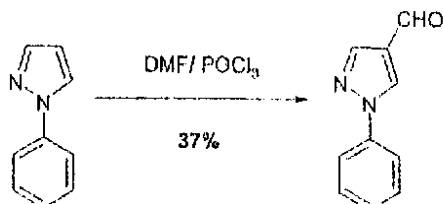
化合物7の合成

1-フェニル-1H-ピラゾールカルボアルデヒドの合成

【0795】

【化145】

10



【0796】

反応物:

1-フェニル-1H-ピラゾール

$\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$ [75-05-8] MW:41.05 V=39.9ml 77ミリモル/1当量

DMF $\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$ [64-17-5] MW:46.06 V=1.1l

オキシ塩化リン[7803-49-8] Mw:33.03 V=100ml

1.63ミリモル/2.13当量

【0797】

手順:(Vilsmeier-型のホルミル化反応)

窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、100ml反応器に10mlのDMFを仕込み、これを直ちに氷/水浴で0℃に冷却する。シリンジでオキシ塩化リンを12分間で滴下する。0℃で1時間後、1-フェニルピラゾール(10mlのDMF中)の溶液を、シリンジで急速に滴下して2分間で加える。さらに0℃で5分間後、混合物を15分間で常温に戻し、次いで100℃で2時間30分置く。TLC(9/1ヘキサン/酢酸(EtOAc):Rf:0.35)によって出発物質の完全な消失が観察される。常温に戻ったら、反応媒体をフードの下で注意深く20gの氷冷水に加える。

30

【0798】

18時間攪拌した後、混合物を250mlの酢酸エチルで2回抽出する。一緒にした有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、焼結ガラスフィルターでろ過し、乾燥するまで蒸発させ、次いで残渣を、焼結ガラスフィルター上のシリカのパッチでろ過する(溶出:高純度ヘキサン、8/2ヘキサン/ CH_2Cl_2 、1/1ヘキサン/ CH_2Cl_2 、100% CH_2Cl_2)。高度に塩素化された画分によって1.17gの黄色オイルの単離が可能となり、これをヘキサン中に溶解させると自然に結晶化する。ヘキサンに取った第2の画分(1/1ヘキサン/ CH_2Cl_2 で溶出させる)も、固形物の単離が可能となる。固形物を一緒にして10mlのヘキサンで3回洗浄し、それによって2.21gの白色固形物を得る(収率37%)。

40

【0799】

分析:

白色固形物

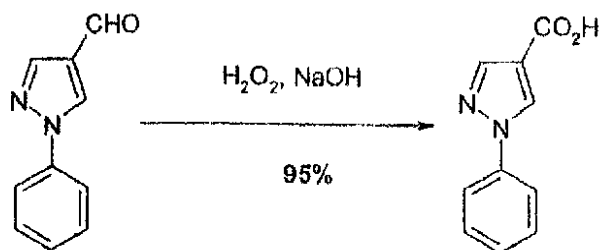
TLC:(高純度ジクロロメタン):Rf:0.05(UV)、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR。

【0800】

1-フェニル-1H-ピラゾールカルボン酸の合成

【0801】

【化146】



【0802】

10

反応物:

- ・ 1-フェニル-1H-ピラゾールカルボアルデヒド
 $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ MW:172.18 m=2.12g 12.31ミリモル/1当量
- ・ H_2O_2 (30%水溶液) H_2O_2 MW:34.01 m=8.02g 70.6ミリモル/6.1当量
- ・ 水酸化ナトリウム HNaO MW:40.0 m=1.04g 26ミリモル/2.1当量

【0803】

手順:

水酸化ナトリウムを、窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、100ml三口反応器中の20mlの水に溶解する。次いで、ピラゾールを一段階で加える。45~50 の温度でも難溶性の生成物が観察される。過酸化水素を6分割して懸濁液に50分間にわたって加える。50 で5時間後、TLCでモニターすると、基質のかなりの部分が残留していることが認められる。10mlの1N NaOH(0.4gのNaOH)と5gの過酸化水素水溶液を加える。50 でさらに1時間攪拌後、不溶性の生成物は完全に消失し、TLCによるモニターによって出発物質が完全に消費されたことが観察される(可視化:ジニトロフェニルヒドラジン)。

20

【0804】

反応媒体を常温に戻し、次いで150mlの水/2N HCl混合物(2/1)を加える。30分間攪拌後、生成した白色沈殿物を、ブフナー漏斗を通してろ過し、水で3回洗浄する。250mlの酢酸エチル中に再溶解させた後、 MgSO_4 で乾燥し、次いで乾燥するまで蒸発し、2.25gの白色生成物が単離される(収率:96%)。

【0805】

30

分析:

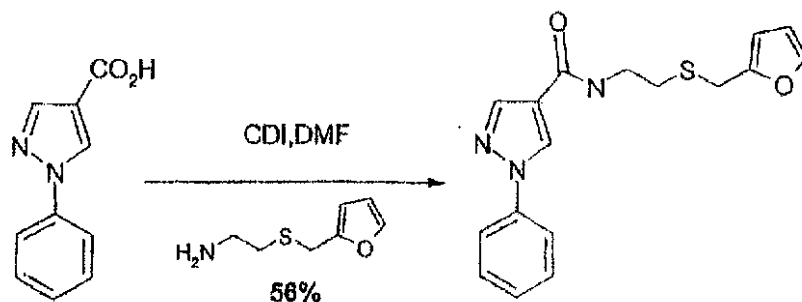
白色固形物;得られた構造は合致している(^1H NMR)(^{13}C NMR)。

【0806】

N-{2-[(2-フリルメチル)チオ]エチル}-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボキシアミドの合成

【0807】

【化147】



40

【0808】

反応物:

- ・ 1-フェニル-1H-ピラゾールカルボン酸

50

$C_{10}H_8N_2O_2$ MW:188.19 m=0.83g 4.41ミリモル/1当量
カルボニルジイミダゾール(CDI)

$C_7H_6N_4O$ MW:162.15 m= 0.82g 5.05ミリモル/1.15当量

・ 2-(フルフリルチオ)エチルアミン

$C_7H_{11}NOS$ MW:157.234 m=3.23g 20.5ミリモル/4.7当量

・ DMF V=10ml

【0809】

手順:

ピラゾールを、窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、反応器中のDMFに溶解する。次いでCDIを一括して迅速に加え、混合物を攪拌しながら約20分間保持する。次いでアミンをシリンジで迅速に滴下する。3時間30分攪拌後、TLCで反応をモニターすると、出発物質が完全に消失したことが示される。

10

【0810】

次いで反応媒体を80mlの水/水混合物中に注ぐ。次いで、15分間攪拌して生成した白色沈殿物を焼結ガラスフィルターでろ過して回収し、吸引して乾燥する。得られたオレンジ色の固形物を50mlのジクロロメタンに取り、水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させる。焼結ガラスフィルターでろ過し、部分真空下で蒸発させた後、0.8gの黄色固形物を得る。

【0811】

後者をシリカ上でクロマトグラフにかけ(溶出:7/3ヘキサン/酢酸エチル)、次いでトルエンから再結晶化させる。

20

【0812】

0.80gのベージュ色固形物が回収される(収率:56%)。0.5分子の水を随伴する化合物の形態であることが特性評価される。

【0813】

分析:

ベージュ色固形物

TLC(3/7ヘキサン/EtOAc):Rf=0.70。

1H NMR:($CDCl_3$); 8.38(s, 1H, CH)、7.95(s, 1H, CH)、7.72(m, 2H, H芳香族)、7.45(m, 2H, H芳香族)、7.36(m, 2H)、6.31(m, 3H, 2CH+ NH)、3.78(s, 2H, S- CH_2)、3.60(q, 2H, N- CH_2)、2.78(t, 2H, CH_2 -S)。

30

^{13}C NMR:($CDCl_3$); 162.5(CO)、151.6(C)、14.5(CH)、139.7(2 CH)、139.4(C)、129.8(CH)、128.6(CH)、127.6(CH)、120.3(C)、119.7(CH)、110.8(CH)、108.1(CH)、38.2(CH_2)、31.8(CH_2)、28.2(CH_2)。

【0814】

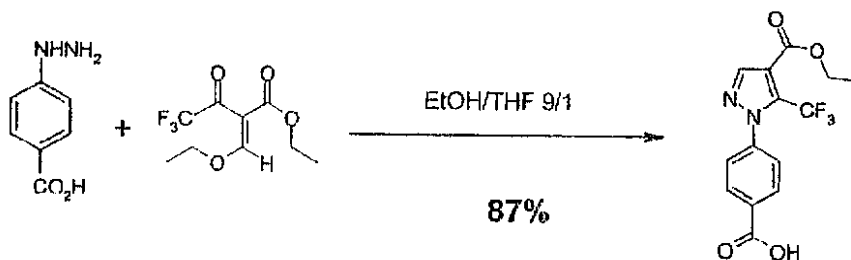
化合物8の合成

4-[4-(エトキシカルボニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸の合成

【0815】

【化148】

40



【0816】

反応物:

50

エチル2-(エトキシメチレン-4,4,4-トリフルオロ)-3-オキソブチレート

$C_9H_{11}F_3O_4$ MW:240.18 m=6.50g 27.07ミリモル/1当量

4-ヒドラジノ安息香酸 $C_7H_8N_2O_2$ MW:152.17 m=4.12g 27.07ミリモル/1当量

エタノール V=90ml

THF V=10ml

【0817】

手順:

ヒドラジノ安息香酸を、アルゴン雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、250ml三口反応器中の90mlの無水エタノールに懸濁する。10mlのTHFを加えて反応物の溶解を促進させるようにする(成功せず)。懸濁液を-15 (CCl₄/N₂浴)に冷却し、30分間でオキソブチレートをヒドラジンに滴下する。常温で2時間30分後、溶液は完全に透明になった(254nmのUVでの、ピラゾールの特徴的な可視化によるTLCによって、単一のスポットが認められる)。次いで溶媒を蒸発させ、得られた黄色固形物を20mlのペンタンで2回洗浄し、焼結ガラスフィルターでろ過する。得られた黄色粉末を真空下で乾燥し、7.70gのベージュ色の固形物が単離される(収率:87%)。

10

【0818】

分析:

ベージュ色固形物;得られた構造は合致している(TLC、¹H NMR、¹³C NMR)。

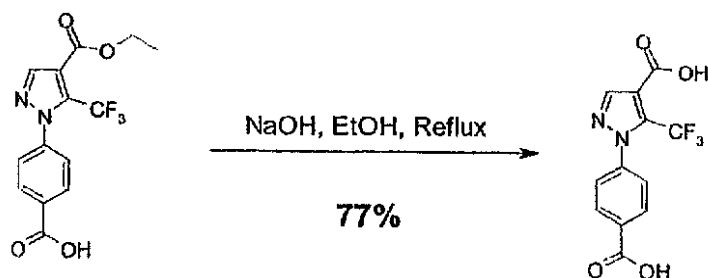
【0819】

1-(4-カルボキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸の合成

20

【0820】

【化149】



30

【0821】

反応物:

4-[4-(エトキシカルボニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル]安息香酸

$C_{14}H_{11}N_2O_4F_3$ MW:328.24 m=3.25g 9.9ミリモル/1当量

水酸化ナトリウム HNaO MW:39.99 m=1.38g 150ミリモル/15当量

エタノール V=30ml

【0822】

手順:

ピラゾールを、磁気攪拌機で攪拌しながら、100ml反応器(冷却系付き)中のエタノールに溶解する。常温で15分間後、水酸化ナトリウム溶液(50mlの水に1.38g)を加える。反応媒体を常温で5分間攪拌し、次いで13時間還流させる。

40

【0823】

次いで混合物を常温に戻し、3N HCl溶液で酸性化する。次いで得られた白色沈殿物を焼結ガラスフィルターでろ過し、水で濯ぎ、次いでロータリーエバポレータ、次いで乾燥用ポンプで乾燥させる。

【0824】

2.03gの固形物を得る。(収率:77%)。

【0825】

50

分析:

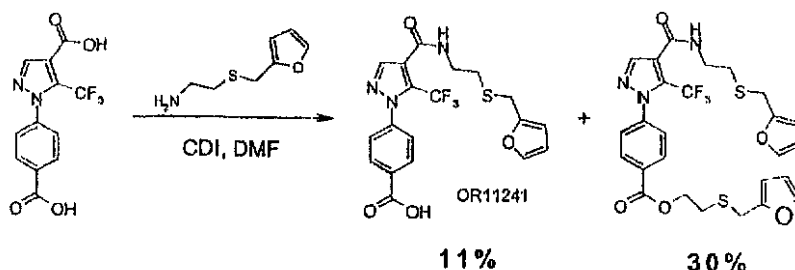
白色固形物;得られた構造は合致している(^1H NMR)(^{13}C NMR)。

【0826】

4-{4-[(2-[(2-フリルメチル)-チオ]エチル)アミノ]カルボニル}-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-1-イル}安息香酸の合成

【0827】

【化150】



10

【0828】

反応物:

- ・ 1-(4-カルボキシフェニル)-5-トリフルオロメチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸

$\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ MW:268.19 m=1.03g 3.04ミリモル/1当量

- ・ カルボニルジイミダゾール(CDI)

$\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ MW:162.15 m=0.81g 5.0ミリモル/1.3当量

2-(フルフリルチオ)エチルアミン

$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NOS}$ MW:157.23 m=2.25g 14.3ミリモル/4.7当量

DMF

V=12ml

20

【0829】

手順:

ピラゾールを、窒素雰囲気下で磁気攪拌機で攪拌しながら、反応器中のDMFに溶解する。次いで、CDIを一括して迅速に加え、攪拌しながら混合物を約30分間保持する。次いでアミンをシリンジで迅速に滴下する。終夜攪拌後、TLCで反応をモニターすると、出発物質が完全に消失したことが示される。

30

【0830】

次いで、反応媒体を100mlの氷/水混合物中に注ぐ。生成した白色沈殿物を15分間攪拌後、焼結ガラスフィルターでろ過して回収し、吸引して乾燥させる。次いで得られた白色固形物を分析して(TLC、NMR)、2つの生成物を特定する。次いでこの粗製混合物をシリカゲル上でクロマトグラフにかける(フラッシュクロマトグラフィー、ヘキサン/酢酸エチル2/1、次いで1%のギ酸で1/1での溶出)。

【0831】

第1の画分(高純度 CH_2Cl_2 、1% HCO_2H でRf:0.65)は140mgの予想された生成物(収率11%)を含む。合成した他の化合物からの類推によって、NMRでこの特定を行った。

40

【0832】

第2の画分(Rf:0.48)は2つのアミド官能基を有する生成物500mgを含む(30%収率)。

【0833】

分析:

白色固形物;得られた構造は合致している(^1H NMR; ^{13}C NMR)。

【0834】

(実施例IV)

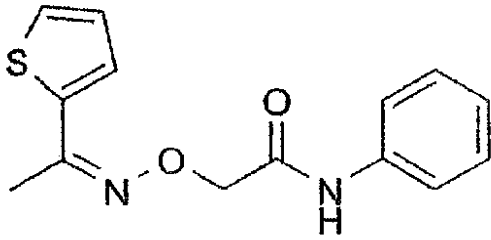
本発明で使用できる2-アルキルリデンアミノオキシアセトアミド化合物の例:

【0835】

50

化合物1:N-フェニル-2-({[(1Z)-1-チエン-2-イルエチリデン]-アミノ}オキシ)アセトアミド

【0836】
【化151】

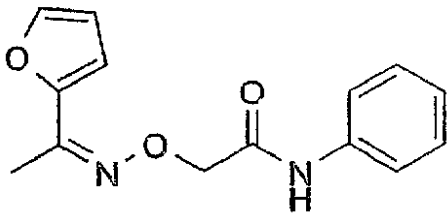


10

【0837】

化合物2:2-({[(1Z)-1-(フリル)エチリデン]アミノ}オキシ)-N-フェニルアセトアミド

【0838】
【化152】

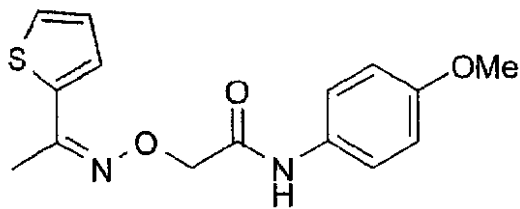


20

【0839】

化合物3:N-(4-メトキシフェニル)-2-({[(1Z)-1-チエン-2-イルエチリデン]アミノ}オキシ)アセトアミド

【0840】
【化153】

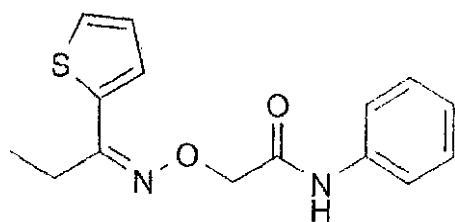


30

【0841】

化合物4:N-フェニル-2-({[(1Z)-1-チエン-2-イルプロピリデン]アミノ}オキシ)アセトアミド

【0842】
【化154】

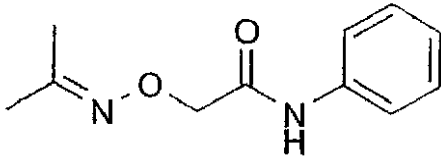


40

【0843】

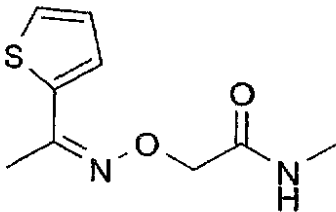
50

化合物5:2-{{(1-メチルエチリデン)アミノ}オキシ}-N-フェニルアセトアミド
 【0844】
 【化155】



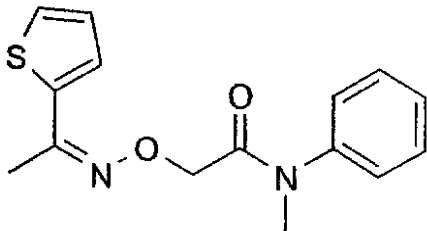
10

【0845】
 化合物6:N-メチル-2-({[(1Z)-1-チエン-2-イルエチリデン]-アミノ}オキシ)アセトアミド
 【0846】
 【化156】



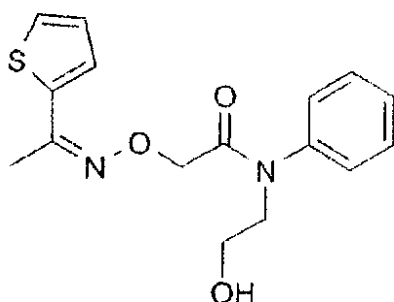
20

【0847】
 化合物7:7N-メチル-N-フェニル-2-({[(1Z)-1-チエン-2-イルエチリデン]アミノ}オキシ)アセトアミド
 【0848】
 【化157】



30

【0849】
 化合物8:N-(2-ヒドロキシエチル)-N-フェニル-2-({[(1Z)-1-チエン-2-イルエチリデン]アミノ}オキシ)アセトアミド
 【0850】
 【化158】



40

【0851】

50

化粧品化合物は、実施例 I から IV の化合物または本出願明細書で言及したものを用いて、実施例 I-7 から I-13 に記載の方法によって調製することができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/415 (2006.01)	A 6 1 K	31/415
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4166 (2006.01)	A 6 1 K	31/4166
A 6 1 K	31/557 (2006.01)	A 6 1 K	31/557
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 K	9/113 (2006.01)	A 6 1 K	9/113
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	9/51 (2006.01)	A 6 1 K	9/51

(72)発明者 ステファン・コム
 フランス・F - 7 5 0 1 5 ・パリ・アヴニュ・ドゥ・ラ・ポルテ・ドゥ・ラ・プライン・5

審査官 関 景輔

(56)参考文献 特開昭62-500872(JP,A)
 特表平09-504421(JP,A)
 TAI,H.H. et al, Prostaglandin catabolizing enzymes, Prostaglandins Other Lipid Mediat
 , 2002年, Vol.68-69, p.483-93
 CAMP,R. et al, The catabolism of prostaglandins by rat skin, Biochemical Journal, 19
 80年, Vol.186, No.1, p.153-60

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/49
 A61K 8/06
 A61K 8/11
 A61K 9/113
 A61K 9/48
 A61K 9/51
 A61K 31/415
 A61K 31/4166
 A61K 31/427
 A61K 31/505
 A61K 31/517
 A61K 31/557
 A61K 45/00
 A61P 17/00
 A61P 43/00
 A61Q 1/10
 A61Q 5/10
 CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)