

發明專利說明書

200526222

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：94103636

※申請日期：94.2.4

※IPC 分類：A61K 31/501,

C 07D 405/12, 311/32,

A61P 17/14

一、發明名稱：(中文/英文)

刺激毛髮生長的方法/METHOD OF STIMULATING HAIR GROWTH

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

華納-蘭伯特股份有限公司/WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

代表人：(中文/英文)

魯伯 J. 泰瑞佛/LUMB, J. TREVOR

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州莫理斯草原·塔伯爾路201號

201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950, USA

國籍：(中文/英文)

美國/USA

三、發明人：(共 2 人)

姓名：(中文/英文)

1. 多海帝 奈爾 S./DOHERTY, NIALl STEPHEN

2. 史密斯 丹尼斯 A./SMITH, DENNIS ALLEN

國籍：(中文/英文)

英國/Great Britain

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國; 2004,02,12; 60/544,116

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

發明領域

本發明係指涉使用一種化合物來促進頭髮生長、減緩
5 脫髮以及指涉含有該化合物的醫藥配方。

【先前技術】

發明背景

脫髮—或禿頭—是一個醫學上尚未能治癒的常見問題。儘管雄性激素和禿頭有關，但頭髮脫落如何發生的生理機制仍屬未知。然而，已知於飽受脫髮之苦的個體，頭髮的生長係有所改變。

頭髮並不是持續地生長，而是經歷多個包含有生長期、靜止期及脫落期之活動週期。人類頭皮通常含有
15 100,000到350,000根頭髮纖維或髮幹，該等頭髮纖維或髮幹係經歷三個不同階段的變態：

(a)在生長階段（生長期(anagen)），毛囊（亦即髮根）藉毛囊細胞的快速分裂且於合成角質蛋白（頭髮的最主要成分）的過程中分化而深入穿透真皮。於沒有禿頭的人類，該生
20 長階段可持續一到五年；

(b)過渡階段（退化期(catagen)）的特徵是有絲分裂的停止，且維持兩到三星期；以及

(c)在靜止階段（休止期(telogen)），頭髮被留在頭皮上高達12星期，直到被來自頭皮底下的新毛囊生長所取代。

於人類身上，該生長週期並不是同步的。一個體可能在該三階段的各階段當中都具有數以千計的毛囊。然而，大部分的毛囊係處於生長期。於健康的年輕人，生長期和休止期的比例可高達9比1。於脫髮之個體，該比例則降至2比1之低。

雄性禿是由針對雄性荷爾蒙循環經遺傳之易感性活化所引起。雄性禿是最常見的脫髮類型。它影響了——主要是具有高加索血統的——男人(50%)和女人(30%)。髮幹寬度與長度的逐漸變化係以一段長時間且隨著年齡增加（有些人過早）而發生。恆久毛(terminal hair)會逐漸變成短、細、無色的絨毛(vellus hair)。結果，男人在二十幾歲及女人在三十幾歲與四十幾歲的時候開始注意到他們的頭髮變得較纖細且較短。在男性，大部分的頭髮脫落發生在頭頂。女性所遭遇的頭髮稀疏係於整個頭皮。如上所討論者，生長期對休止期的比例係顯著地降低，導致較少之頭髮生長。

敏諾西代(Minoxidil)—鉀通道的開放劑—可促進頭髮生長。敏諾西代可在美國以商標Rogaine®在市面上購得。雖然敏諾西代作用的實際機制仍屬未知，但其對於頭髮生長週期的影響已有許多文獻可證實。敏諾西代促進毛囊的生長並增加毛囊處於生長期的時間（亦即增加生長期對休止期的比例）。

雖然敏諾西代可促進頭髮生長，但該生長對外貌的效用可能大不相同。舉例來說，Roenigk發表了一包含83個男性之臨床試驗的結果，該等男性係使用一含3%敏諾西代之

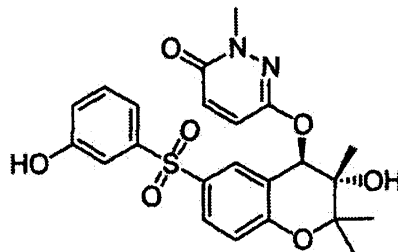
局部溶液達19個月的時間。頭髮生長發生在55%的個體身上。然而僅有20%的個體認為該生長對於外貌來說具有重大意義(Clin.Res., 33, No. 4, 914A, 1985)。Tosti報導在其實驗有18.1%的個體出現外貌上可接受的再生長現象
5 (Dermatologica, 173, No. 3, 136-138, 1986)。因此，此領域對於具有能在患有脫髮的病患身上造成較高比例之外貌上可接受的頭髮生長之能力的化合物存有需求。

【發明內容】

10

發明概要

根據本發明，已發現到一種用來促進頭髮生長的新穎方法。該方法係包含將一具下列化學式之化合物：



、其鹽類、其溶劑合物或其混攪物投予至一出現脫髮之哺乳動物。通常，該哺乳動物是一受脫髮，尤其是雄性禿之苦的人類。然而，該化合物可投予至任何可獲益於其頭髮生長受到刺激的哺乳動物身上。
15

本發明之又一具體例係指涉一局部配方，其含有一有效量的該化合物且混攪有一皮膚醫學上可接受的載劑。該
20 配方係施用至人類的頭皮達一段充足的時間以促進頭髮生長。

本發明之另一具體例係指涉一含有該化合物的醫藥配方，該配方係經包裝以用於零售且併有告知消費者如何使用該產品以刺激頭髮生長的使用指南。

5 【實施方式】

發明詳細說明

A) 定義

於本申請案全文，包括申請專利範圍所使用的下列用詞係具有以下所定義的意義，除非另外具體指明。除非用
10 來指明數目，否則複數與單數應視為可互換使用。

- a. 「哺乳動物」包括人類；靈長類，例如胭脂猴；同伴動物，例如狗、貓、沙鼠等等；以及家畜，例如牛、豬、馬、美洲駱駝和綿羊。
- b. 「促進頭髮生長」包括刺激整體髮量及/或長度的
15 增加。該種增加包括增多的髮幹（亦即毛囊）長度及/或增快的髮幹生長速度、增多的頭髮數目及/或頭髮變得濃密。一些或全部的上述最終結果可藉由延長或活化生長期-頭髮週期的生長階段-來達成，或是藉由縮短或延緩退化期或休止期來達成。
20 「促進頭髮生長」亦應視為包括防止、制止、減少、延緩及/或徹底改變頭髮脫落現象。
- c. 本文所使用之「脫髮」係包含部分或完全禿頭、掉髮及/或頭髮稀疏。
- d. 「治療或減緩脫髮」係指促進遭遇脫髮之哺乳動物

或被視為冒有遭遇脫髮的風險之哺乳動物的頭髮生長。

e. 「藥學上可接受的」意指適用於哺乳動物。

5 f. 任何時候提及「式I化合物」都應被瞭解到其包括該化合物的所有活性形式，其包括—舉例來說—該化合物的游離形式（譬如游離酸或鹼形式）且亦包括所有前驅藥、多晶形物、水合物、溶劑合物、互變異構物、立體異構物（譬如非對映鏡像異構物與鏡像異構物）及其類似物，以及所有藥學上可接受的鹽類和該等物理形式的混攪物，除非另有具體指明。所有該等形式皆說明於美國專利第5,912,244號，在此將其內容以參照方式併入。亦可瞭解到的是該化合物為任何適宜形式的適宜活性代謝物亦包括於本文中。

15 g. 「溶劑合物」係一化合物或其鹽類的一種結晶形式，其包含一或多個結晶溶劑分子，亦即含有以分子形式的溶劑相結合之式I化合物或其鹽類。「水合物」即是一種溶劑合物，其中該溶劑為水。

h. 「多晶形物」係一存在至少一種結晶形式之化合物或其鹽類，例如式I化合物或其鹽類。

20 i. 「藥學上可接受的鹽類」意圖指的是「藥學上可接受的酸式加成鹽」或「藥學上可接受的鹼式加成鹽」。「鹽類」意圖指的是「藥學上可接受的鹽類」或是適用於工業製程的鹽類，其可能非為藥學上可

接受者。

- j. 「藥學上可接受的酸式加成鹽」意圖適用於任何以式I表示的鹼性化合物或其中間物之無毒有機或無機的酸式加成鹽。可形成適宜鹽類的例示無機酸包括鹽酸、氫溴酸、硫酸和磷酸，以及酸性金屬鹽，例如正磷酸氫鈉和硫酸氫鉀。可形成適宜鹽類的例示有機酸包括單-、二-與三羧酸。舉例來說，該種酸的例子有乙酸、甘醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、延胡索酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯甲酸、羥基-苯甲酸、苯基乙酸、肉桂酸、水楊酸、2-苯氧基苯甲酸、p-甲苯磺酸以及諸如甲磺酸、2-羥基乙磺酸之磺酸。該種鹽類可以含水或實質上無水的形式存在。一般而言，該等化合物的酸式加成鹽係可溶於水與各種親水的有機溶劑中。
- k. 「藥學上可接受的鹼式加成鹽」意圖適用於任何以式I表示的化合物或其任何中間物之無毒有機或無機的鹼式加成鹽。可形成適宜鹽類的例示鹼包括鹼金屬或鹼土金屬的氫氧化物，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鈣、氫氧化鎂或氫氧化鋇；氨以及脂族、脂環族或芳族有機胺，例如甲胺、二甲胺、三甲胺和甲基吡啶。
- l. 「前驅藥」係指在活體內會快速轉換以生成具上式之原始化合物的化合物，舉例來說，藉由在血液中

水解。詳盡的討論係提供於T. Higuchi與V. Stella所著之"Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series 及 Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, 該二者係以參照方式併入本文。

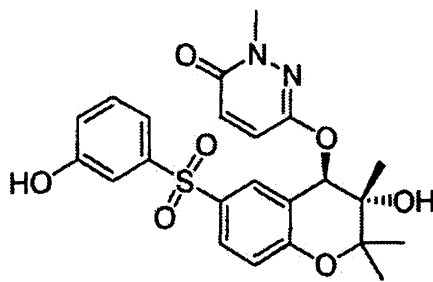
m. 「式I化合物」、「本發明之化合物」及「化合物」係可互換地使用於本申請案全文中且應被視作同義字。

10

B) 化合物

可用於本發明之化合物係(3S,4R)-3,4-二氫-4-(2,3-二氫-2-甲基-3-氧代嗒吡-6-基)氧代-3-羥基-6-(3-羥苯基)磺醯基-2,2,3-三甲基-2H-苯并[b]吡喃(下文稱作「化合物」)。

15 該化合物可以接下來的化學式表示：



此化合物及其製備方法係說明於美國專利第5,912,244號, 其內容在此以參照方式併入。'244專利的實施例7例示了一個製造此化合物的方法。

20 除了上述式I化合物之外, '244專利係揭示一大類的苯并吡喃衍生物。'244專利揭示該等化合物係為鉀通道開放劑

並展現平滑肌鬆弛劑之活性。'244專利亦揭示該等化合物可用來治療和平滑肌活動性或緊張性出現變化有關的疾病。該種病況的例子包括慢性阻塞性呼吸道疾病、氣喘、尿失禁、高血壓、心肌局部缺血、腦部缺氧、青光眼及男性型

5 禿髮(male pattern baldness)。

一個用來評估該等化合物作為鉀通道開放劑之效力的試驗係描述於'244專利申請案的第9欄，第3-41行。選定化合物的資料係描述於連接第30欄與第31欄的表格中。實施例7之產物（式I化合物）的資料並沒有被呈現。

10

C) 藥理學與醫藥用途

如上所述，式I化合物係鉀通道開放劑。已發現到此化合物，相較於其他的鉀通道開放劑，在促進頭髮生長上有令人意想不到的活性。此化合物可刺激毛囊生長、增加處於生長期的毛囊數目並增加毛囊停留在生長期的時間（亦即增加生長期對休止期的比例）。

該化合物可用來促進人類的頭髮生長。因此可用來減緩脫髮。為了減緩該個體的脫髮，該化合物必須被投予一足以促進頭髮生長的數量。該數量可依照欲治療的脫髮類型、病患脫髮的嚴重性、病患、脫髮持續的時間、投藥途徑和病患體內其他潛在疾病狀態之存在等等來變更。當全身性地投予時，該化合物通常於約0.1毫克/公斤/天至約100毫克/公斤/天之劑量範圍內展現其作用。重覆性的每日投藥係所欲的且可根據上述所列情況來變更。

該化合物可以各種途徑來投予。該化合物可以口服投予。亦可以非經腸（亦即經皮下、靜脈、肌肉內、腹膜內或經腦脊髓膜內）、經直腸，或局部地投予。

在一典型的具體例中，該化合物係局部地投予以促進
5 頭髮生長。該化合物通常會直接施加至頭皮，尤其施加至該等已無頭髮或頭髮稀疏的區域上。劑量可能會有所不同，但作為一般性的原則，該化合物係以0.01至10w/w%之量存在於皮膚醫學上可接受的載劑中，且該皮膚科製劑係以每日1至4次施加至受影響的區域。更典型的是，該化合物
10 係以1至3w/w%之量存在，且該化合物係施加每日一至二次。「皮膚醫學上可接受的」係指可施加至皮膚或頭髮的載劑，且該載劑可容許藥物擴散至作用位置。

在又一具體例中，該化合物亦可使用於尚未遭遇頭髮脫落但深信他們將冒著遭遇脫髮之風險的病患。該等病患
15 的例子包括該等將經歷伴有一習知會導致脫髮的藥物療法之癌症化療者。心裡正被禿頭想法所苦惱的年輕人，尤其是那些有禿頭家族史的年輕人，亦可受惠於該種預防性治療。該種預防性治療係包含於「促進頭髮生長」一詞當中。

最常見的脫髮類型係雄性禿。該病況亦常被稱作男性
20 型禿髮與女性型禿髮。該化合物可用來促進受該類脫髮之苦的個體之頭髮生長。

生長期掉髮(anagen effluvium)係歸咎於化學藥品或放射線（例如癌症的化學治療或放射性治療）之頭髮脫落。亦常被稱作「因藥物引起的」或「因放射線引起的」脫髮。

該化合物亦可用於該病況。

圓禿(alopecia areata)是一種自體免疫疾病，剛開始時在頭皮上一塊圓形區塊呈現頭髮脫落現象，可能演變成所有頭上頭髮的掉落—其名為全頭性脫髮(alopecia totalis)及
5 演變成所有頭上與身上的毛髮掉落—其名為全身性脫髮(alopecia universalis)。可將該化合物利用於該等類型的脫髮。

創傷型脫髮係毛囊受傷所導致，又通常稱作「疤痕禿(scarring alopecia)」。由心理所引起的脫髮係歸因於嚴重的情緒壓力。藉由引發生長期，該化合物對該等類型的脫髮
10 亦是有利的。因此，本發明不應被解讀成只限於治療雄性禿。該化合物可用來減緩任何類型的頭髮脫落現象。

該化合物可用來促進其他除了人類以外的哺乳動物之頭髮生長。舉例來說，該化合物可用於例如綿羊之農場動物，其中毛（頭髮）的生長將展現經濟上的效益。該化合物
15 亦可用來刺激例如狗、貓、沙鼠等等之同伴動物的毛髮生長。為獲得該效應所需的劑量將配合上述原則。同樣地，該化合物可視欲治療的動物種類使用通常用於獸醫應用的配方來投予。基於本申請案之揭示內容，該化合物用來促進頭髮生長的其他應用對熟習此藝者而言將變得極為明
20 顯，故應視作被申請專利範圍所涵蓋。

D) 配方

假定係所欲的話，該化合物可直接投予而不用任何載

劑。然而，為了便於投予，該化合物通常會和至少一藥學上可接受或美容上可接受的載劑（本文通稱為「載劑」）調配在一起。於本文中所使用之「載劑」一詞意指一或多個可相容的固體或液體填充劑、稀釋劑、載體或封囊用物質，
5 該等載劑係適用於投藥至一哺乳動物。於本文中所使用之「可相容的」一詞意指組成物的該等成分能夠以一種在平常使用情況下並不發生實質上會降低該組成物效力的交互作用之方式而如本文所述般和該化合物摻和以及彼此摻和。當然地，載劑必須要具備足夠高的純度且足夠低的毒性，
10 性，以使其適合用來投予至欲被治療的哺乳動物（較佳為人類）。載劑本身可以是惰性或可擁有自己的醫藥及/或美容效益。

該化合物可調配成任何一種適宜形式，舉例來說，口服、局部或非經腸投藥。可使用標準醫藥配方技術，例如
15 該等描述於 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. (1990) 中者。

視特定的投藥途徑而定，可使用本領域眾所周知的多種載劑。該等載劑包括固體或液體填充劑、稀釋劑、助水溶物、表面活性劑及封囊用物質。視需要選用並對使用於
20 本發明方法之化合物的活性無實質干擾之具有藥學上活性或美容上活性的材料可包括在內。連同使用於本發明方法之化合物一起運用的載劑量係足以提供一可實施份量的材料，以用於該化合物每單位劑量之投藥。用來製造使用於本發明方法之劑型的組成物和技術係描述於下列參考文獻

中：Modern Pharmaceutics, Chapters 9 and 10, Banker & Rhodes, eds. (1979)；Lieberman等人所著之Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets(1981)；以及Ansel所著之Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms.2nd Ed., (1976)。

- 5 通常，該化合物係局部投予。局部用組成物之載劑可有助於該化合物穿透進入皮膚以到達毛囊周圍環境。該種局部用組成物可為任何形式，舉例來說，包括溶液、油、乳霜、軟膏、凝膠、藥水、塗膏、洗髮精、停留並沖掉的頭髮潤絲精、乳液、清潔劑、保濕霜、噴灑劑、噴霧劑、
- 10 皮膚貼片及其類似物。

- 可使用多種本領域眾所週知用於局部施用之載劑材料來製備該配方，該等載劑材料例如有，舉例來說，水、醇類、蘆薈膠、尿囊素、甘油、維生素A油與維生素E油、礦物油、丙二醇及其類似物。以上所討論之文獻揭示多個可
- 15 用來製備該種局部用劑型之賦形劑。

- 該化合物亦可以微脂粒傳遞系統（例如單層小微脂粒、單層大微脂粒與多層微脂粒）的形式來局部投予。微脂粒可由多種磷脂質形成，例如膽固醇、硬脂胺或磷脂膽鹼。一個使用於本發明之方法用來局部傳遞該化合物的可
- 20 能配方係利用描述於例如Dowton 等人所發表之"Influence of Liposomal Composition on Topical Delivery of Encapsulated Cyclosporin A: I. An *in vitro* Study Using Hairless Mouse Skin", *S.T.P. Pharma Sciences*, Vol. 3, pp. 404- 407 (1993)；Wallach與Philippot, "New Type of Lipid

Vesicle: Novasome®", Liposome Technology, Vol. 1, pp. 141-156 (1993); 美國專利第4,911,928號以及美國專利第5,834,014號中之微脂粒。

- 用於全身性投藥的載劑包括，舉例來說，醣類、澱粉、纖維素及其衍生物、麥芽、明膠、滑石、硫酸鈣、蔬菜油、合成油、多元醇、藻酸、磷酸鹽緩衝溶液、乳化劑、等張食鹽水以及無致熱原的水。用於非經腸投藥的適宜載劑包括，舉例來說，丙二醇、油酸乙酯、吡咯啉酮、乙醇及芝麻油。
- 10 可使用各種口服劑型，包括例如錠劑、膠囊、顆粒及散裝粉末之固體形式。該等口服劑型係包含一有效量，通常為至少約5%的化合物。錠劑可被壓縮、以錠劑磨碎者、經包覆腸衣、經包覆糖衣、經包覆薄膜或經多次壓縮，並含有適宜的黏合劑、潤滑劑、稀釋劑、崩解劑、著色劑、
- 15 加味劑、引流劑及軟化劑。液體口服劑型包括水性溶液、乳劑、懸浮液、溶液及/或由非發泡顆粒所復原的懸浮液以及由發泡顆粒所復原的發泡配方，並含有適宜的溶劑、防腐劑、乳化劑、懸浮劑、稀釋劑、甜味劑、軟化劑、著色劑和加味劑。
- 20 口服投予組成物亦包括液態溶液、乳劑、懸浮液、粉末、顆粒、酏劑、酹劑、糖漿及其類似物。適用來製備該種組成物的載劑係本領域所眾所周知者。用於糖漿、酏劑、乳劑和懸浮液的典型載劑成份係包括乙醇、甘油、丙二醇、乙二醇、液態蔗糖、山梨醇和水。對懸浮液來說，典型的

懸浮劑包括甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、Avicel RC-591、黃耆膠和藻酸鈉；典型的濕潤劑包括卵磷脂和聚山梨醇酐脂肪酸酯八十；以及典型的防腐劑係包括羥苯甲酸甲酯和苯甲酸鈉。經口的液態組成物亦可含有一或多種如以上所

5 描述之諸如甜味劑、加味劑或色素的成分。

可用來達到使用於本發明方法之化合物之全身性傳遞的其他組成物係包括舌下、經頰及經鼻劑型。該種組成物通常包含一或多種的可溶性填充物質，例如蔗糖、山梨醇和甘露醇；以及黏合劑，例如阿拉伯膠、微晶纖維素、羧
10 甲基纖維素和羥丙基甲基纖維素。亦可包括以上所描述的助滑劑、潤滑劑、甜味劑、色素、抗氧化劑與加味劑。

上述之該等劑型可經包裝以供直接零售至消費者（亦即一產品或套組）。該產品會加以標示並以告知病患如何使用該產品來促進頭髮生長的方式包裝。該使用指南係包括
15 治療持續時間、給藥時間表、預防措施等等。該使用指南可以是圖片、書面說明或該等之組合的形式。該使用指南可以印在包裝側面、可夾在裡面或是任何適用於零售市場的其他訊息形式。

該式I化合物亦可如本領域所習知般地和任何惰性載
20 劑混合並運用在實驗室的試驗中，以測定該化合物於病患的血清、尿液等內的濃度。該化合物亦可作為一研究工具。

儘管已連同本發明之明確具體例來說明本發明，但可瞭解到本發明能再進一步地加以修改，而且本申請案係意

圖涵蓋本發明的任何更動、用途或改造，該等更動、用途或改造係通常遵循本發明之原理並包括該等脫逸出本揭示內容但係本發明相關領域之習知或慣常實務者。下列實施例和生物數據係呈現以進一步地例示本發明。無論如何，

5 本揭示內容不應被解讀來限制本發明。

E) 實施例

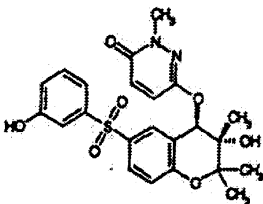
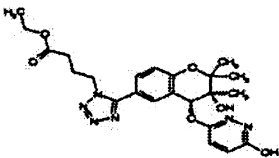
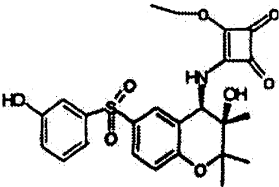
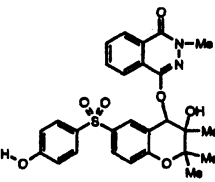
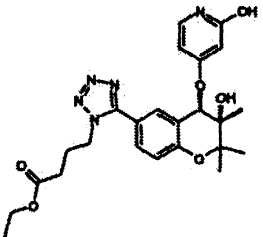
A) 休止期轉換試驗

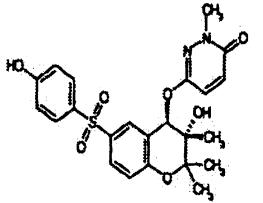
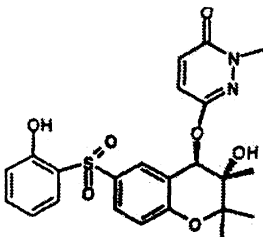
休止期轉換試驗係測量一化合物將毛髮生長週期處於
10 靜止階段（「休止期」）的小鼠轉換成毛髮生長週期活動階段（「生長期」）的潛力。此試驗是利用40天大的C3H/HeN小鼠的毛（亦即頭髮）係處於休止期之事實。該階段通常持續直到年齡為75天，在該時點，生長期會自然地發生在該等動物身上。在本試驗中，40天大的（大約）小鼠的選
15 定區域被剃掉、接觸測試試劑或是對照試劑，並測量毛髮生長速度的差異（亦即生長期之引發）。生長期的第一個徵兆是膚色變暗，因為毛囊內的黑色素細胞開始合成黑色素，準備用來製造經著色的毛髮。

測試化合物

20 作為研究計畫的一部份，以休止期轉換試驗來評估選定的鉀通道開放劑。所有的化合物先前已於文獻中被描述為鉀通道開放劑且皆以一共同的苯并吡喃核心為主（見美國專利第5,912,244號與第5,677,324號）。測試化合物係描述於以下之表A。

表 A

化合物	結構	文獻出處
#1 發明		美國專利 第5,912,244號 實施例7
#2		美國專利 第5,677,324號 實施例1
#3		美國專利 第5,912,244號 實施例2
#4		美國專利 第5,912,244號 實施例10
#5		美國專利 第5,677,324號 實施例1、實施例 2

#6		美國專利 第5,912,244號 實施例5
#7		美國專利 第5,912,244號 實施例8

該等化合物係挑選用來於休止期轉換試驗中測試，該測試係基於其在活體外作為鉀通道開放劑的活性。各化合物所具有之活性足以使熟習此藝者預期到該化合物會具有在相關的動物模式中展現活性的顯著潛力。

5 實驗流程：

雌性C3H/HeN小鼠、7周大（Charles River Laboratories, Raleigh, NC）係使用於本研究。在開始本研究之前，先將小鼠背側的毛夾緊。只有具有粉紅色皮膚—休止期的目視識別特徵—的小鼠被挑選包括於本研究中。

- 10 將測試化合物（來自表A）溶於由丙二醇(30%)與乙醇(70%)所組成的載體中。將溶於載劑的測試化合物或載體對照組（30/70的丙二醇/乙醇，除非另有指明）以 $20\mu\text{l}/\text{cm}^2$ 之體積局部施用至各測試組小鼠被夾起的背側區域（7-10隻小鼠）。藥物濃度係如以下表1-15中所示來變化。治療係施
- 15 以每日一次共5天。

- 觀察治療區域並以毛髮生長的徵兆對治療區域加以分級。毛髮生長反應係藉由紀錄每隻動物首次於治療區域上出現毛髮生長徵兆的日期來量化。生長期的第一個徵兆是膚色變暗，因為毛囊內的黑色素細胞開始合成黑色素。
- 20 量反應時間，即從開始治療到同一組50%的小鼠出現毛髮生長現象之間的天數。觀察該等小鼠35天或者更久。

結果

將自開始治療後到同一組50%的小鼠出現毛髮生長現

象之間的天數記錄為結果。表1-15記錄了該等實驗的結果。

就以在載體對照組的50%動物身上觀察到生長期的日期為基準，該等實驗所獲得的結果有相當大的差異。舉例而言，在實驗2中，第25天時在載體對照組的50%動物身上觀察到生長期。而在實驗11中，對照組花了56天才達到百分之五十。

基於此變化性，發明人推論到有一些實驗中止得太早了，也就是早於50%的測試動物出現毛髮生長現象的那一天。該等中止得過早的實驗和那些對照組已達到百分之五十的實驗不應以相同的方式來評估。

在該等提早中止的實驗當中，不能僅僅因為一化合物在實驗中止之前沒有引發生長期（亦即毛髮生長）就推論說該化合物不具活性。假使讓該實驗繼續進行至結束——也就是對照組達到百分之五十的那一天，該化合物可以比對照組更早引發生長期是很有可能的。

在那些儘管是提早中止但使用測試化合物仍有觀察到生長期的實驗，可以推論該化合物是具有活性的。亦可以基於化合物引發50%動物生長期的日期偵測兩個不同化合物效力的差別。因此，提早中止的實驗1、3、5、6、8、9、10和15應以該等註解來評估。

實驗 1

在本實驗中，以休止期轉換試驗來測試化合物#1。觀察到下列結果：

表 1

化合物 #1	
濃度	結果
1.0 w/v %	>35
載體	>35

本實驗中止得太早以致於得不到和結果有關的任何結論。

實驗 2

- 5 在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和化合物#6。得到下列結果：

表 2

化合物 #1	
濃度	結果
0.3 w/v %	11
1.0 w/v %	11
載體	25
化合物 #6	
濃度	結果
0.3 w/v %	18
1.0 w/v %	30

以化合物#1處理的小鼠比那些接受化合物#6的小鼠更早展現生長期的徵兆。

10

實驗 3

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和化合物#2。得到下列結果：

表 3

化合物 #1	
濃度	結果
0.1 w/v %	>35
0.3 w/v %	>35
1.0 w/v %	>35
載體	>35
化合物 #2	
濃度	結果
0.1 w/v %	>35
0.3 w/v %	>35
1.0 w/v %	>35
2.5 w/v %	>35

本實驗係提早中止，以致於不能推斷出任何有關於該等化合物之相對效力的結論。

實驗 4

- 5 在本實驗中，以休止期轉換試驗來測試化合物#1。觀察到下列結果：

表 4

化合物 #1	
濃度	結果
0.3 w/v %	26
1.0 w/v %	26
載體	>33

儘管本實驗提早中止，但各測試濃度的化合物#1皆有引發生長期。

實驗 5

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和化合物#6。得到下列結果：

表 5

化合物 #1	
濃度	結果
0.03 w/v %	>35
0.1 w/v %	>35
0.3 w/v %	>35
載體	>35
化合物 #6	
濃度	結果
0.03 w/v %	>35
0.1 w/v %	>35
0.3 w/v %	23

- 5 儘管本實驗提早中止，但最高測試濃度(0.3%)的化合物#6引發了生長期。

實驗 6

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和化合物#6。得到下列結果：

10

表 6

化合物 #1	
濃度	結果
0.003 w/v %	>35
0.03 w/v %	>35
0.3 w/v %	28
載體	>35
化合物 #6	

濃度	結果
0.003 w/v %	>35
0.03 w/v %	>35
0.3 w/v %	>35

儘管本實驗提早中止，化合物#1仍引發了生長期，但是直到第35天，還是看不到化合物#6有作用。

實驗 7

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和

5 #6。得到下列結果：

表 7

化合物 #1	
濃度	結果
0.003 w/v %	26
0.03 w/v %	24
0.3 w/v %	19
載體	29
化合物 #6	
濃度	結果
0.003 w/v %	31
0.03 w/v %	>33
0.3 w/v %	>33

本實驗被容許繼續進行到結束。所有測試濃度的化合物#1皆引發了生長期。化合物#6並沒有比對照組更早引發生長期，因此在本實驗中，化合物#6被推論為不具活性。

實驗 8

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1、化合物#3、化合物#4、化合物#5和化合物#7。得到下列結果：

表 8

化合物 #1	
濃度	結果
0.3 w/v% ¹	21
1.0 w/v % ¹	21
1.0 w/v %	18
載體 ¹	28
載體	>35
化合物 #3	
濃度	結果
0.3 w/v% ¹	>35
1.0 w/v % ¹	>35

化合物 #4	
濃度	結果
0.3 w/v% ¹	>35
1.0w/v% ¹	>35
化合物 #5	
濃度	結果
0.3 w/v% ¹	>35
1.0w/v% ¹	>35
化合物 #7	
濃度	結果
0.3 w/v% ¹	21
1.0w/v% ¹	21

¹ 溶劑系統含有 30 v/v% 聚乙二醇、30 v/v% 乙醇和 40 v/v% 經皮醇 (transcutanol)。

- 5 在本實驗中，使用了兩種不同的載體。一實驗使用含有經皮醇（一種助穿透劑）、乙醇和聚乙二醇的溶劑。另一種溶劑是聚乙二醇與乙醇之30:70混攪物。所有化合物皆以經皮醇、乙醇、聚乙二醇載體來製備且應該和以該載體處理的對照組相互比較。

實驗係持續一段足以使該經皮醇、乙醇、聚乙二醇對照組達到50%標準的時間。於此載體，所有測試劑量的化合物#1皆展現活性。化合物#3、化合物#4與化合物#5在該等實驗中皆不具活性。化合物#7在本實驗確實展現出活性。

5

實驗 9

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和化合物#7。得到下列結果：

表 9

化合物 #1	
濃度	結果
0.03 w/v %	>33
0.3 w/v %	>33
1.0 w/v %	>33
載體	>33
化合物 #7	
濃度	結果
0.03 w/v %	>33
0.3 w/v %	>33
1.0 w/v %	>33

本實驗結束得太早了，致使從結果得不到任何結論。

10

實驗 10

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1和化合物#7。得到下列結果：

表 10

化合物 #1	
濃度	結果

0.1 w/v %	>34
0.3 w/v %	>34
載體	>34
化合物 #7	
濃度	結果
0.1 w/v % ¹	>34
0.3 w/v % ¹	>34
0.1 w/v %	>34
0.3 w/v %	>34

¹ 溶劑系統含有 30 v/v% 聚乙二醇、30 v/v% 乙醇和 40 v/v% 經皮醇。

本實驗也是結束得過早，以致於從結果得不到任何結論。

實驗 11

5 在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1。得到下列結果：

表 11

化合物 #1	
濃度	結果
0.3 w/v %	25
載體	56

本實驗係進行一段足以讓對照組達到百分之五十的時間。化合物#1有引發生長期。

10

實驗 12

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1。得到下列結果：

表 12

化合物 #1	
濃度	結果
1.0 w/v %	39
載體	37

本實驗係進行一段足以讓對照組達到百分之五十的時間。在本實驗中，化合物#1並沒有引發生長期。

實驗 13

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1。得

5 到下列結果：

表 13

化合物 #1	
濃度	結果
1.0w/v%	14
載體	28

本實驗係進行一段足以讓對照組達到百分之五十的時間。化合物#1引發了生長期。

實驗 14

10 在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1。得到下列結果：

表 14

化合物 #1	
濃度	結果
1.0w/v%	25
載體	29

本實驗係進行一段足以讓對照組達到百分之五十的時

間。化合物#1有引發生長期。

實驗 15

在本實驗中，以休止期轉換試驗來評估化合物#1、化合物#6和化合物#7。得到下列結果：

5

表 15

化合物 # 1	
濃度	結果
0.3 w/v %	16
1.0w/v %	23
載體	>30
化合物 # 6	
濃度	結果
0.03w/v %	>30
0.3 w/v %	14
1.0 w/v %	>30
化合物 #7	
濃度	結果
0.03 w/v %	>30
0.3 w/v %	>30
1.0 w/v %	>30

本實驗被過早中止。儘管過早中止，兩個測試濃度的化合物#1均有引發生長期。化合物#7直到中止都沒有作用。化合物#6在施以0.3 w/v%-之濃度時引發了生長期。

總結

10 (3S,4R)-3,4-二氫-4-(2,3-二氫-2-甲基-3-氧代嗒咩-6-基)氧代-3-羥基-6-(3-羥苯基)磺醯基-2,2,3-三甲基-2H-苯并[b]吡喃（亦即化合物#1）係於15個不同場合，每日一劑共5天以休止期轉換試驗測試。有八組實驗過早被中止，使得結

果的評估變得複雜許多。於此模式中，相較於其他列於表A的鉀通道開放劑，化合物#1表現出最高的相對效力。此結果係出乎意料之外。以其作為鉀通道開放劑之活體外活性為基礎，並無任何根據可以用來預測該化合物會在休止期

5 轉換試驗展現出如此優異的活性。

【圖式簡單說明】

(無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

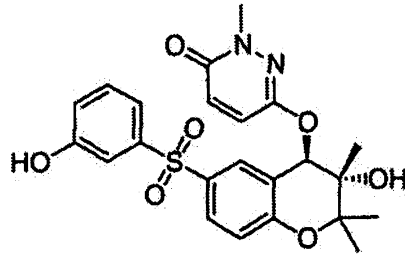
本發明係指涉(3S,4R)-3,4-二氫-4-(2,3-二氫-2-甲基-3-氧代嗒吡-6-基)氧代-3-羥基-6-(3-羥苯基)磺醯基-2,2,3-三甲基-2H-苯并[b]吡喃可用來促進頭髮生長及減緩脫髮之發現。

六、英文發明摘要：

The present invention is directed to the discovery that (3S,4R)-3,4-dihydro-4-(2,3-dihydro-2-methyl-3-oxopyridazin-6-yl)oxy-3-hydroxy-6-(3-hydroxyphenyl)sulphonyl-2,2,3-trimethyl-2H-benzo[b]pyran may be used to promote hair growth and alleviate alopecia.

十、申請專利範圍：

1. 一種具下列化學式之化合物：



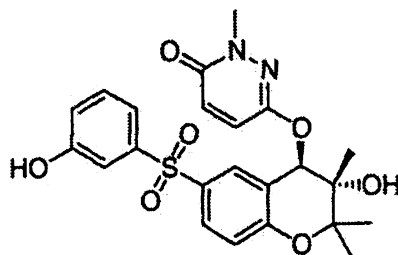
- 5 其藥學上可接受之鹽類或其溶劑合物的用途，該用途係用以製造一用於脫髮(alopecia)的醫藥品。

2. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該脫髮係選自於由下列所構成的群組：圓禿(alopecia areata)、生長期掉髮(anagen effluvium)、自發性頭髮脫落(self-induced hair loss)、休止期掉髮(telogen effluvium)、瘢痕禿(scarring alopecia)與雄性禿(androgenetic alopecia)。
- 10

3. 如申請專利範圍第1項之用途，其中該脫髮係雄性禿。

4. 如申請專利範圍第1至3項中任一項之用途，其中該醫藥品係局部性的。

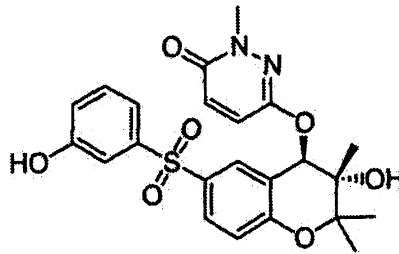
- 15 5. 一種具下列化學式之化合物：



、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑合物的用途，該用途係用以製造一用來促進頭髮生長的醫藥品。

6. 如申請專利範圍第5項之用途，其中該醫藥品係局部性的。

5 7. 一種局部性醫藥配方，其包含具下列化學式之化合物：

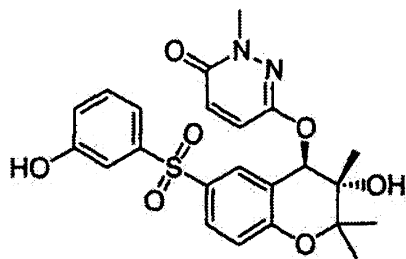


、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑合物，並混攪有至少一藥學上可接受的局部用載劑。

10 8. 一種產品，其包含經包裝以用於零售的如申請專利範圍第7項之醫藥配方以及說明如何使用該配方以治療脫髮的使用指南。

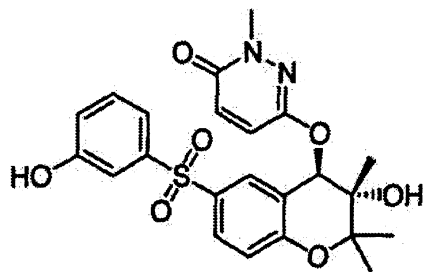
9. 一種產品，其包含經包裝以用於零售的如申請專利範圍第7項之醫藥配方以及說明如何使用該配方以促進頭髮生長的使用指南。

15 10. 一種具下列化學式之化合物：



、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑合物的用途，該用途係用以製造一用於雄性禿的局部用醫藥品。

11. 一種具下列化學式之化合物：



5

、其藥學上可接受之鹽類或其溶劑合物的用途，該用途係用以製造一用來引發生長期(anagen)的局部用醫藥品。

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)