

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-505295

(P2017-505295A)

(43) 公表日 平成29年2月16日(2017.2.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/49 (2006.01)	A 6 1 K 8/49	4 C 0 3 3
A 6 1 Q 19/00 (2006.01)	A 6 1 Q 19/00	4 C 0 8 3
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/426 (2006.01)	A 6 1 K 31/426	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 43 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-541420 (P2016-541420)	(71) 出願人	398042277
(86) (22) 出願日	平成26年11月21日 (2014.11.21)		バイエルスドルフ・アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月16日 (2016.8.16)		Beiersdorf AG
(86) 国際出願番号	PCT/EP2014/075319		ドイツ連邦共和国 ハンブルク・ウンナストラッセ 48
(87) 国際公開番号	W02015/090851		Unnastrasse 48, D-20253 Hamburg, Germany
(87) 国際公開日	平成27年6月25日 (2015.6.25)	(74) 代理人	100114890
(31) 優先権主張番号	102013226711.8		弁理士 アインゼル・フェリックス＝ラインハルト
(32) 優先日	平成25年12月19日 (2013.12.19)	(74) 代理人	100116403
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 前川 純一
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 敏感肌の予防及び治療のための、化粧品用又は皮膚用調製物におけるアルキルアミドチアゾールの使用

(57) 【要約】

敏感肌、掻痒刺激、乾燥肌、及びヒトの肌における炎症症状の予防及び治療のための、化粧品用又は皮膚用調製物中におけるアルキルアミドチアゾールの使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

敏感肌、掻痒刺激、乾燥肌、及びヒトの肌における炎症症状の予防及び治療のための、化粧品用又は皮膚用調製物におけるアルキルアミドチアゾールの使用。

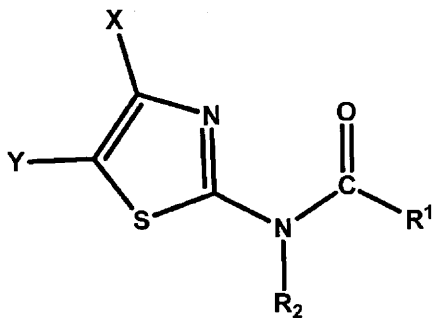
【請求項 2】

請求項 1 記載の使用であって、化粧品用又は皮膚用調製物におけるアルキルアミドチアゾールの含有率が、その都度、組成物の全質量に対して、0.000001 ~ 10.0 質量%、殊に 0.0001 ~ 3.0 質量%、とりわけ 0.001 ~ 1 質量%の範囲から選択されることを特徴とする、前記使用。

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の使用であって、1つ又は複数のアルキルアミドチアゾールが、一般式

【化 1】



の物質であり、ここで、

R¹、R²、X 及び Y は、異なっているか、部分的に同じであるか又は完全に同じであってよく、かつ互いに無関係に、次の意味を有してよい：

R¹は、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₈-シクロアルキル-アルキルヒドロキシ、-C₁~C₂₄-アルキルヒドロキシ（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアミン（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル-アルキル-ヒドロキシ（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキル-O-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキル-ホルホリノ、-C₁~C₂₄-アルキル-ピペリジノ、-C₁~C₂₄-アルキル-ピペラジノ、-C₁~C₂₄-アルキル-ピペラジノ-N-アルキルを意味し、

R²は、H、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₂₄-ヒドロキシアルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）を意味し、

X は、-H、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₂₄-アリアル（場合により、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CNで一置換又は多置換されたもの）、-C₁~C₂₄-ヘテロアリアル（場合により、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CNで一置換又は多置換されたもの）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）、-アリアル（場合により、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CNで一置換又は多置換されたもの）、-フェニル、-2,4-ジヒドロキシフェニル、-2,3-ジヒドロキシフェニル、-2,4-ジメトキシフェニル、-2,3-ジメトキシフェニルを意味し、

Y は、H、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線

10

20

30

40

50

状及び分岐状)、 $-C_1 \sim C_8$ -シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_{24}$ -アリール、 $-C_1 \sim C_{24}$ -ヘテロアリール、 $-C_1 \sim C_{24}$ -アルキルアリール(線状及び分岐状)、 $-C_1 \sim C_{24}$ -アルキルヘテロアリール(線状及び分岐状)、 $-$ アリール、 $-$ フェニル、 $-2,4$ -ジヒドロキシフェニル、 $-2,3$ -ジヒドロキシフェニル、 $-2,4$ -ジメトキシフェニル、 $-2,3$ -ジメトキシフェニル、 $-COO$ -アルキル、 $-COO$ -アルケニル、 $-COO$ -シクロアルキル、 $-COO$ -アリール、 $-COO$ -ヘテロアリールを意味し、

かつX、Yは、場合によっては、縮合芳香族化合物を意味してよく、ここで、X及びYは互いに、n個までの環形成原子を有する芳香族若しくは脂肪族の単素環式又は複素環式環系を形成してよく、かつ数字のnは、5~8の値をとってよく、かつそれぞれの環系はまた、n-1個までのアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、

10

アミノ基、ニトリル官能基、硫黄含有置換基、エステル基及び/又はエーテル基で置換されていてよく、ここで、アルキルアミドチアゾールは、遊離塩基としても、化粧品用及び皮膚用に使用可能な塩としても存在することができる、前記使用。

【請求項4】

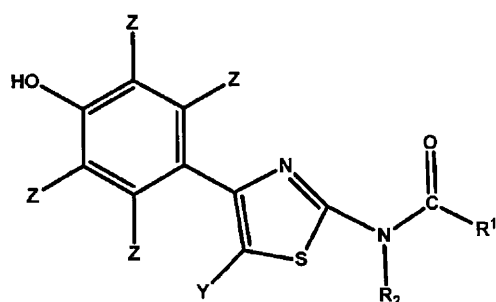
請求項1から3までのいずれか1項記載の使用であって、Xが、置換されたフェニル基の群から選択され、かつY、 R^1 及び R^2 が、請求項3において定義される特性を有してよいことを特徴とする、前記使用。

【請求項5】

請求項1から4までのいずれか1項記載の使用であって、Xが、置換されたフェニル基の群から選択され、殊に以下の構造：

20

【化2】



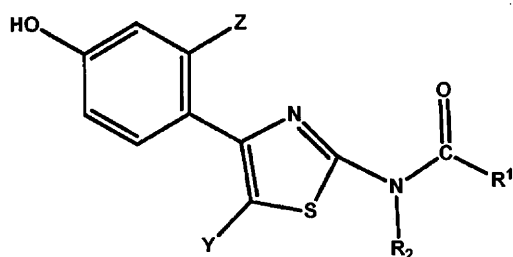
30

を有する物質の群から選択され、ここで、置換基(Z)は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、アセチルの群から選択されてよく、かつ同じであるか又は異なっていてよく、かつY、 R^1 及び R^2 は、請求項3において定義される特性を有してよいことを特徴とする、前記使用。

【請求項6】

請求項1から5までのいずれか1項記載の使用であって、1つ又は複数のアルキルアミドチアゾールが、以下の構造：

【化3】



40

を有し、ここで、置換基(Z)は、 $-H$ 、 $-OH$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OMe$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ の群から選択されてよく、かつY、 R^1 及び R^2 は、請求項3におい

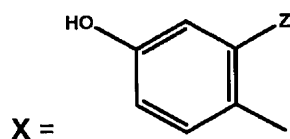
50

て定義される特性を有してよいことを特徴とする、前記使用。

【請求項 7】

請求項 1 から 6 までのいずれか 1 項記載の使用であって、1 つ又は複数のアルキルアミドチアゾールが、以下の構造：

【化 4】



Y = H、

R¹ = - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルケニル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₈ - シクロアルキル、- C₁ ~ C₈ - シクロアルキル - アルキルヒドロキシ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルヒドロキシ (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルアミン (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルアリアル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルアリアル - アルキル - ヒドロキシ (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルヘテロアリアル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - O - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - モルホリノ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペリジノ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ - N - アルキル、

R² = H、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、

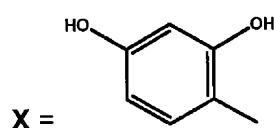
Z = - H、- OH、- F、- Cl、- Br、- I、- OMe、- NH₂、- CN、アセチル、

を有することを特徴とする、前記使用。

【請求項 8】

請求項 1 から 7 までのいずれか 1 項記載の有効成分の組合せであって、1 つ又は複数のアルキルアミドチアゾールが、以下の構造：

【化 5】



Y = H、

R¹ = - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルケニル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₈ - シクロアルキル、- C₁ ~ C₈ - シクロアルキル - アルキルヒドロキシ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルヒドロキシ (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルアミン (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルアリアル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルアリアル - アルキル - ヒドロキシ (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキルヘテロアリアル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - O - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - モルホリノ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペリジノ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ、- C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ - N - アルキル、

R² = H、

を有することを特徴とする、前記有効成分の組合せ。

【請求項 9】

請求項 1 から 8 までのいずれか 1 項記載の有効成分の組合せであって、1 つ又は複数のアルキルアミドチアゾールが、以下の構造：

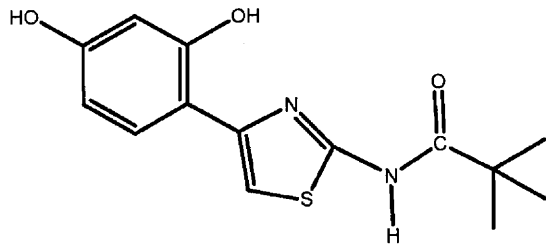
10

20

30

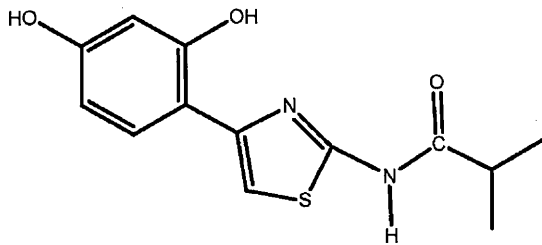
40

【化 6】



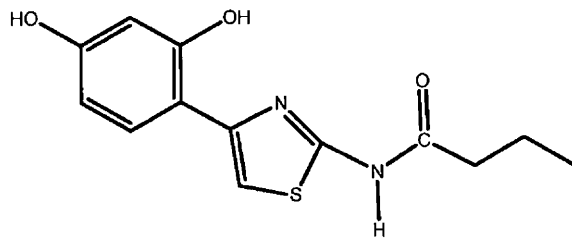
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)ピバルアミド

10



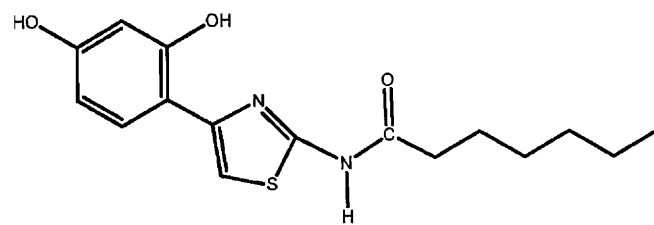
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)イソブチルアミド

20



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)ブチルアミド

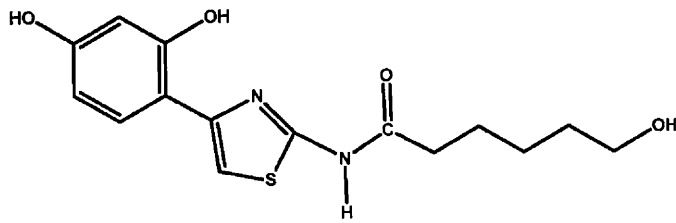
30



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)ヘプタンアミド

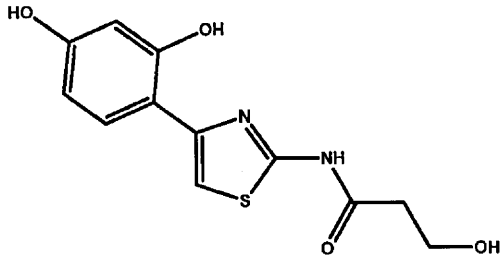
40

【化7】



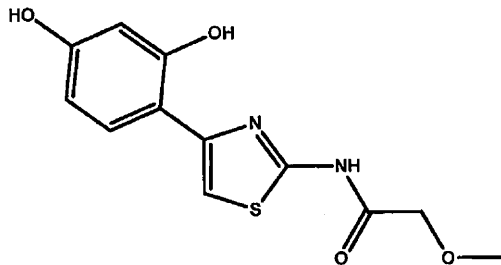
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-6-ヒドロキシ
ヘキサンアミド

10



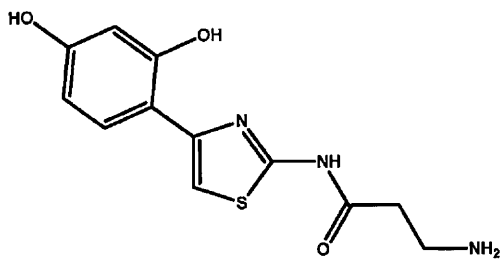
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-3-ヒドロキシ
プロパンアミド

20



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-2-メトキシ
アセトアミド

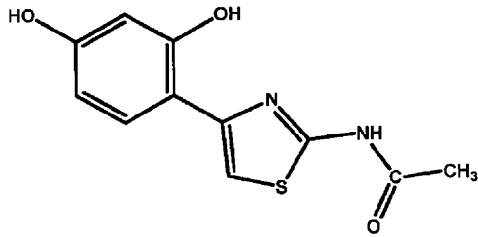
30



3-アミノ-N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)プロパン
アミド

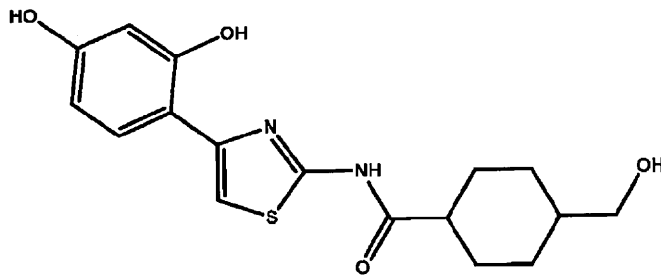
40

【化 8】



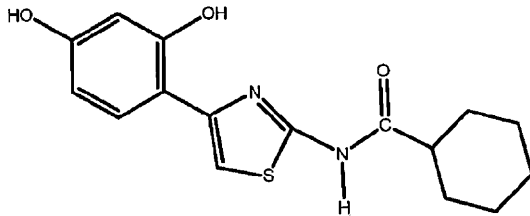
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

10



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

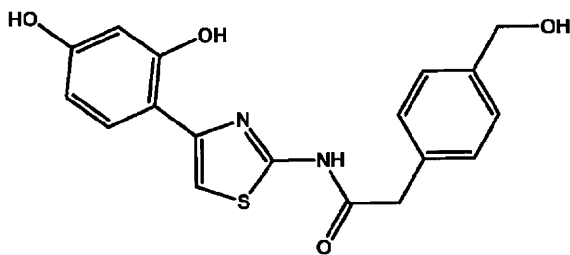
20



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

30

及び



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アセトアミド

40

を有する、前記有効成分の組合せ。

【請求項 10】

敏感肌、掻痒刺激、乾燥肌、及びヒトの肌における炎症症状の予防及び治療のための、請求項 1 から 9 までのいずれか 1 項記載のアルキルアミドチアゾール。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、敏感肌、掻痒刺激、及びヒトの肌における炎症症状の予防及び治療のための、化粧品用又は皮膚用調製物中でのアルキルアミドチアゾールの使用に関する。

【0002】

老化に伴う変化及び外因子（例えば、皮膚バリア障害、紫外光の影響、刺激物質又はアレルギー誘発物質、例えばシェービングによる機械的影響）は、皮膚炎につながる可能性がある。この出願の文脈における皮膚炎とは、ヒト又は動物において感覚的な不快感を引き起こし、かつ/又は乾燥した、赤らんだ及び/若しくは炎症を生じた皮膚の外見によって特徴付けられる肌のあらゆる変化を意味する。ここで、感覚的な不快感との用語は、当然の事ながら、痒み又は痛みといった状態も含む。皮膚炎は、殊に現象的に異なる肌の状態、つまり敏感肌、繊細な頭皮を含む繊細な肌、傷んだ肌、乾燥肌、アトピー肌及び乾癬肌、刺激肌、酒さ、炎症肌、及び糖尿病に際しての、そのつどより高い重症度で肌の発赤、いわゆる紅斑となって現れる肌の変化を含み得る。

10

【0003】

「敏感肌」の問題に見舞われる成人及び子供の数は増大しつつある。今では人口の50%までが敏感肌を有していると想定される（L. Misery et al., Ann. Dermatol, Venereol. 2005, 132, 425-429）。敏感肌とは、過敏性肌及び不耐性肌、それにアトピー肌といった、刺激に対する閾値が低下した肌を指す。敏感な、繊細な又は傷んだ肌を持つヒトの場合、「刺痛」（英語の「to sting」= 痛ませる、ヒリヒリさせる、苦しめる）と呼ばれる症状が観察され得る。「刺痛」又は「繊細な肌」との用語で関連付けられる典型的な厄介な症状が、肌の発赤、むず痒さ、緊張及びヒリヒリ感並びに掻痒刺激である。それらは、例えばマッサージ、界面活性剤の影響、例えば乳酸といった更なる化学物質の影響、暑さ、寒さ、乾燥状態、それに蒸し暑さといった天候の影響、例えば太陽の熱放射及び紫外線、又は心理的ストレスといった刺激を与える環境条件によって引き起こされ得る。

20

【0004】

同様に“繊細な”頭皮も、肌の発赤、むず痒さ、ヒリヒリ感及び掻痒刺激によって特徴付けられる。それらの引き金が、例えばセッケン、シャンプー又はその他のヘアケア剤、界面活性剤、高いカルキ濃度を有する硬水及び/又は機械的負荷である。頭皮の紅斑及び高度脂漏症（過剰な皮脂生成）並びに鱗屑が、前記の症状と頻繁に関連付けられている。

30

【0005】

工業国の人口の約10~20%においては、環境物質に対する肌及び粘膜のごく普通に現れる過敏性、それと共に、自然環境からの物質に対して即時型の過敏反応（アレルギー）を一段と発生し易くさせるアトピーが観察され、その割合は増加傾向にある。アトピーは、遺伝に因るものと推測されている。アトピーは、アトピー性皮膚炎となって現れうる。その際、皮膚バリアが損なわれ、しばしば皮膚に炎症が起こり、かつ痒みが生じる。

【0006】

太陽光線又は人工光線の紫外部が皮膚に及ぼす紅斑性の影響は、一般的に知られている。290nm未満の波長（いわゆるUV-C領域）を有する放射線が大気中のオゾン層により吸収される一方で、290nmから320nmまでの間の範囲の放射線、いわゆるUV-B領域は、紅斑、軽度の日焼け又はそれどころか多少とも強い火傷を招く。紅斑性の皮膚の外見はまた、ある特定の皮膚疾患又は皮膚のむら、例えば座瘡、細菌により誘発される皮膚の炎症、表皮反応、皮膚描記症、一般的な皮膚発疹、皮膚幼虫移行症、創傷丹毒、帯状疱疹、凍傷又は火傷の場合に付随症状として生じる。その際、肌の発赤の特別な形態が酒さである。それゆえ、抗炎症作用の調製物が、好ましくは、一般的に病気による肌の発赤及び特に酒さを鎮静させ、長期期間にわたって抑制し、かつ再発を実質的に防ぐことに用いられることができる。

40

【0007】

50

同様に、発赤及び掻痒刺激を伴う皮膚炎も、虫刺されにより引き起こされる。それゆえ、抗炎症作用剤は、例えば発赤、膨疹形成、掻痒刺激及び痛みを及ぼす皮膚の腫れといった、虫刺されによる続発症を鎮静させ、長期期間にわたって抑制し、かつ再発を防ぐことにも寄与し得る。

【0008】

紅斑はまた、幼児、それにも増して赤ん坊のおむつ領域において強く生じる（おむつ皮膚炎）。失禁、つまり特に老年期において顕著に表れる疾患も、湿気及び刺激物に継続的に曝された結果として、頻繁に紅斑及び肌の発赤を伴う（失禁皮膚炎）。

【0009】

たしかに、前記の技術領域においては、皮膚刺激低減作用を有する多数の有効成分が既に用いられているが、それでも、依然として代替物が追求されている。

10

【0010】

それゆえ、化粧品及び医薬品工業においては、皮膚刺激低減作用を有する薬剤の需要が常に存在する。ここで、相応する抗炎症作用剤の追求に際して留意されるべき点は、化粧品及び/又は医薬品中において使用される物質が、さらに続いて、

- 毒物学的に懸念がなく、
- 皮膚相容性が良好であり、
- 安定であり（殊に慣用の化粧品及び/又は医薬品配合物中において）、
- 好ましくは、臭いが弱く又は（実質的に）無臭であり、
- 好ましくは、無色であり、かつ変色せず、並びに
- 安価に製造可能（すなわち、標準方法を用いて、かつ/又は標準前駆体から出発して）

20

て）

でなければならないことである。

【0011】

上述の特性の1つ以上を十分な程度で有する適切な（有効）物質の追求は、一方では物質の化学構造と、他方ではその抗炎症活性及びその活性との間で明確な関連性が存在していないことから、当業者にとって困難である。さらに、抗炎症作用、毒物学的懸念、皮膚相容性及び/又は安定性の間で予見可能な関連性が存在しない。

【0012】

それゆえ、本発明の課題は、好ましくは前述の付随的な条件を1つ以上、特に有利には前述の条件を全て満たす抗炎症性有効成分を提供することであった。

30

【0013】

意想外にも、敏感肌、掻痒刺激、及びヒトの肌における炎症症状の予防及び治療のための、化粧品用又は皮膚用調製物中でのアルキルアミドチアゾールの使用が先行技術の欠点を排除することがわかった。

【0014】

有利には、本発明による化粧品用又は皮膚用調製物は、当該調製物の全質量に対して0.000001~10質量%、特に有利には0.0001~3質量%、極めて有利には0.001~1質量%のアルキルイミドチアゾールを含有する。

【0015】

本発明により使用される有効成分又は本発明により使用される有効成分の有効含有量を有する化粧品用若しくは局所皮膚用調製物が適用される場合、意想外にも、障害のある(defizitaer)、敏感な若しくは機能低下した皮膚状態、又は障害のある、敏感な若しくは機能低下した皮膚付属器の状態及び/又は炎症症状及び/又は掻痒刺激の有効な治療、或いは予防が可能である。

40

【0016】

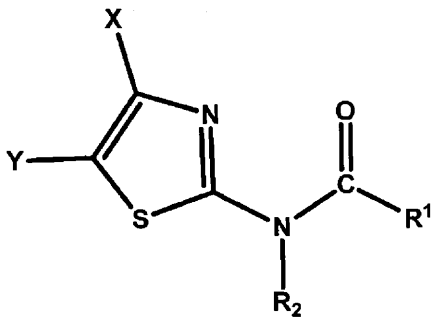
本発明により極めて好ましいのは、本発明により使用される有効成分又は本発明により使用される有効成分の有効含有量を有する化粧品用若しくは局所皮膚用調製物を、化粧品若しくは皮膚科学による不所望の皮膚状態の治療又は予防のために使用することである。

【0017】

50

本発明の意味における好ましいアルキルアミドチアゾールは、一般式

【化 1】



10

の物質であり、ここで、

R¹、R²、X及びYは、異なっているか、部分的に同じであるか又は完全に同じであってよく、かつ互いに無関係に、次の意味を有してよい：

R¹は、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₈-シクロアルキル-アルキルヒドロキシ、-C₁~C₂₄-アルキルヒドロキシ（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアミン（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル-アルキル-ヒドロキシ（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキル-O-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキル-モルホリノ、-C₁~C₂₄-アルキル-ピペリジノ、-C₁~C₂₄-アルキル-ピペラジノ、-C₁~C₂₄-アルキル-ピペラジノ-N-アルキルを意味し、

20

R²は、H、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₂₄-ヒドロキシアルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）を意味し、

Xは、-H、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₂₄-アリアル（場合により、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CNで一置換又は多置換されたもの）、-C₁~C₂₄-ヘテロアリアル（場合により、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CNで一置換又は多置換されたもの）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）、-アリアル（場合により、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CNで一置換又は多置換されたもの）、-フェニル、-2,4-ジヒドロキシフェニル、-2,3-ジヒドロキシフェニル、-2,4-ジメトキシフェニル、-2,3-ジメトキシフェニルを意味し、

30

Yは、H、-C₁~C₂₄-アルキル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルケニル（線状及び分岐状）、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₂₄-アリアル、-C₁~C₂₄-ヘテロアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルアリアル（線状及び分岐状）、-C₁~C₂₄-アルキルヘテロアリアル（線状及び分岐状）、-アリアル、-フェニル、-2,4-ジヒドロキシフェニル、-2,3-ジヒドロキシフェニル、-2,4-ジメトキシフェニル、-2,3-ジメトキシフェニル、-COO-アルキル、-COO-アルケニル、-COO-シクロアルキル、-COO-アリアル、-COO-ヘテロアリアルを意味し、

40

かつX、Yは、場合によっては、縮合芳香族化合物を意味してよく、

ここで、X及びYは互いに、n個までの環形成原子を有する芳香族若しくは脂肪族の単素環式又は複素環式環系を形成してよく、かつ数字のnは、5~8の値であってよく、かつそれぞれの環系はまた、n-1個までのアルキル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、

50

アミノ基、ニトリル官能基、硫黄含有置換基、エステル基及び/又はエーテル基で置換されていてもよい。

【0018】

上述のチアゾールは、遊離塩基としても、塩としても、例えばフッ化物、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、炭酸塩、アスコルビン酸塩、酢酸塩又はリン酸塩として、とりわけハロゲン塩、例えば塩化物及び臭化物として存在することができる。

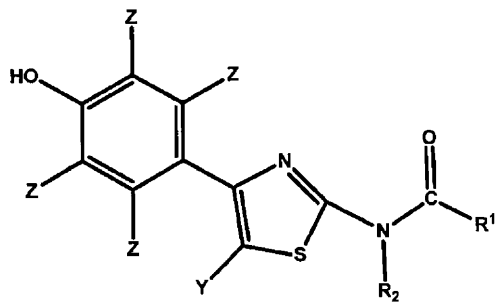
【0019】

好ましくは、Xは、置換されたフェニルの群から選択され、ここで、置換基(Z)は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CN、アセチルの群から選択されてよく、かつ同じであるか又は異なっていてよい。

10

【0020】

【化2】



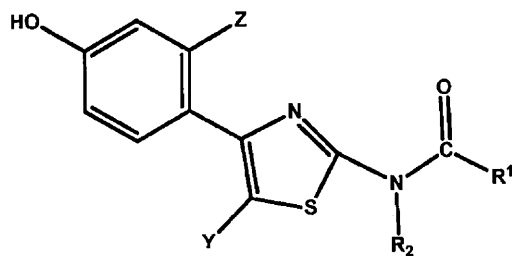
20

【0021】

特に好ましくは、Xは、1個以上のヒドロキシ基で置換されたフェニル基の群から選択され、ここで、置換基(Z)は、-H、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-OMe、-NH₂、-CN、アセチルの群から選択されてよく、かつY、R¹及びR²が、前で定義された特性を有していてよい、以下の一般構造が有利である。

【0022】

【化3】

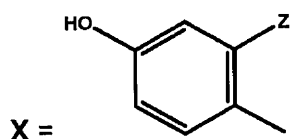


30

【0023】

好ましいのは、殊に

【化4】



40

Y = H、

R¹ = -C₁~C₂₄-アルキル(線状及び分岐状)、-C₁~C₂₄-アルケニル(線状及び分岐状)、-C₁~C₈-シクロアルキル、-C₁~C₈-シクロアルキル-アルキルヒドロキシ、-C₁~C₂₄-アルキルヒドロキシ(線状及び分岐状)、-C₁~C₂₄-アルキルアミン(線状及び分岐状)、-C₁~C₂₄-アルキルアリール(線状及び分岐状)、-C₁

50

~ C₂₄ - アルキルアリアル - アルキル - ヒドロキシ (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキルヘテロアリアル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - O - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - モルホリノ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペリジノ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ - N - アルキル、

R² = H、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、

Z = - H、 - OH、 - F、 - Cl、 - Br、 - I、 - OMe、 - NH₂、 - CN、アセチル、

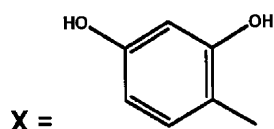
の化合物である。

【0024】

10

特に有利なのは、

【化5】



Y = H、

R¹ = - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルケニル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₈ - シクロアルキル、 - C₁ ~ C₈ - シクロアルキル - アルキルヒドロキシ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキルヒドロキシ (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキルアミン (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキルアリアル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキルアリアル - アルキル - ヒドロキシ (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキルヘテロアリアル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - O - C₁ ~ C₂₄ - アルキル (線状及び分岐状)、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - モルホリノ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペリジノ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ、 - C₁ ~ C₂₄ - アルキル - ピペラジノ - N - アルキル、

20

R² = H、

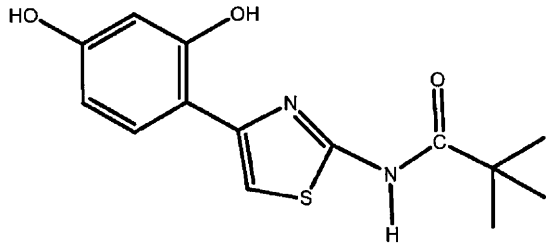
の化合物である。

【0025】

30

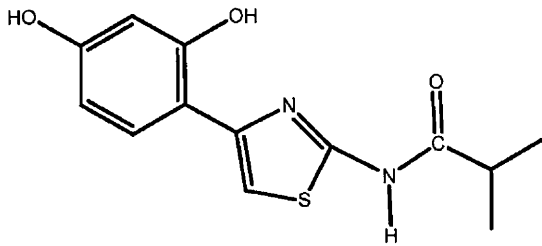
化合物

【化6】



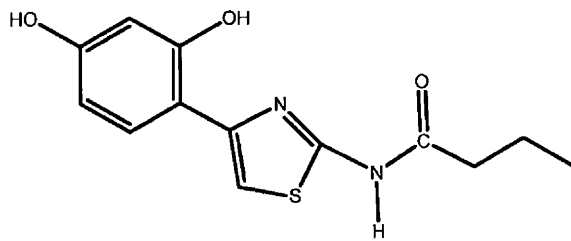
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)ピバルアミド

10



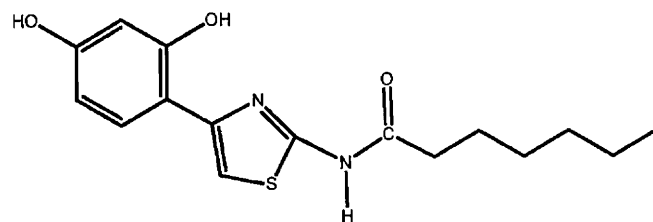
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)イソブチルアミド

20



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)ブチルアミド

30

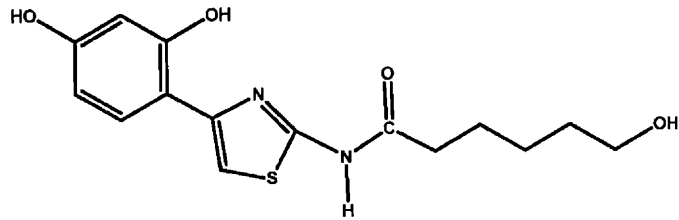


N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)ヘプタンアミド

40

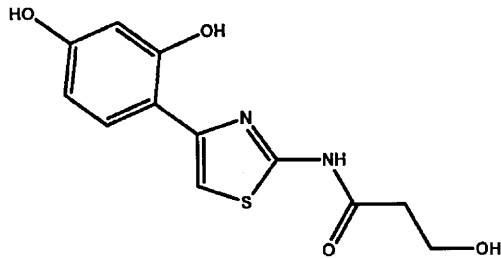
【0026】

【化 7】



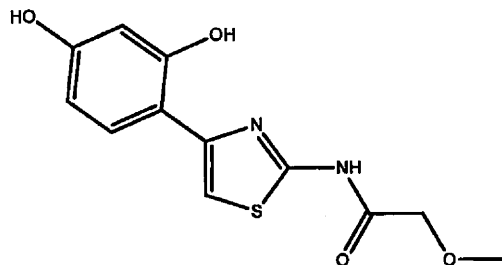
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-6-ヒドロキシ
ヘキサンアミド

10



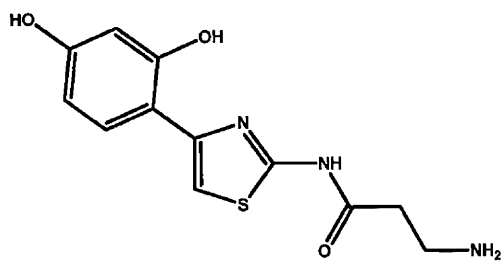
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-3-ヒドロキシ
プロパンアミド

20



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-2-メトキシ
アセトアミド

30

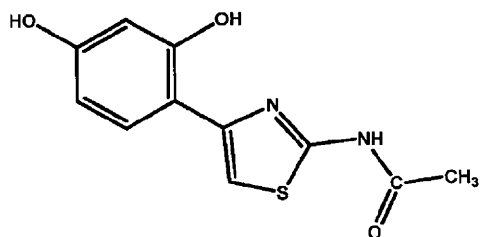


3-アミノ-N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)プロパン
アミド

40

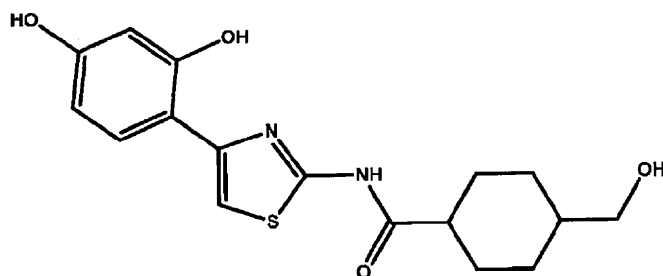
【 0 0 2 7 】

【化 8】



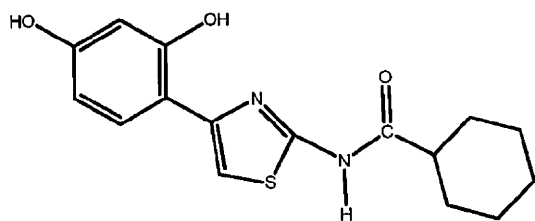
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)アセトアミド

10



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

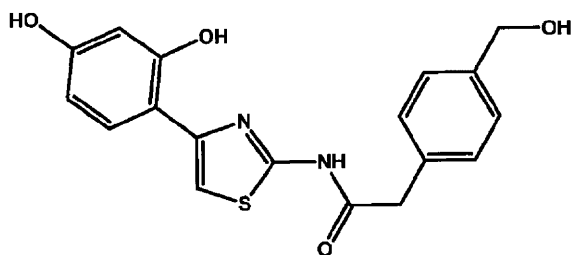
20



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)シクロヘキサンカルボキサミド

30

及び



N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アセトアミド

40

が本発明により有利なものである。

【0028】

本発明により使用される有効成分又は本発明により使用される有効成分の有効含有量を有する化粧品用若しくは局所皮膚用調製物による予防又は化粧品若しくは皮膚科学による

50

治療は、通常の仕方で、すなわち、本発明により使用される有効成分又は本発明により使用される有効成分の有効含有量を有する化粧品用若しくは局所皮膚用調製物を皮膚患部に塗布して行われる。

【0029】

好ましくは、本発明により使用される有効成分は、様々な形態で存在しうる慣用の化粧品用及び皮膚用調製物に添加することができる。したがって、それらは、例えば、溶液、油中水(W/O)型若しくは水中油(O/W)型エマルジョン、又は複合エマルジョン、例えば水中油中水(W/O/W)型若しくは油中水中油(O/W/O)型エマルジョン、ハイドロディスページョン(Hydrodispersion)、リポディスページョン(Lipodispersion)、ピッカリングエマルジョン(Pickering-Emulsion)、ゲル、固形スティック或いはエーロゾルであってもよい。

10

【0030】

本発明の意味における、例えば、クリーム、ローション、化粧品用乳液(kosmetische Milch)の形態の本発明によるエマルジョンが好ましく、かつ、かかるタイプの配合物のために通常使用される、例えば脂肪、油、ワックス及び/又はその他の脂肪体、並びに水及び1種以上の乳化剤を含有する。

【0031】

本発明の意味においては、本発明により使用される有効成分を、皮膚及び毛髪の洗浄のために、水性系又は界面活性剤調製物中に混合することが可能であり、かつ好ましい。

【0032】

当然の事ながら、要求の高い化粧品用組成物は通常、慣用の助剤及び添加剤なしでは不可能であることは当業者に公知である。このような助剤及び添加剤に含まれるのは、例えば、粘稠性付与剤、充填剤、香料、染料、乳化剤、付加的な有効成分、例えばビタミン又はタンパク質、光保護剤、安定剤、防虫剤、アルコール、水、塩、抗菌性作用、タンパク質分解性作用又は角質溶解性作用を示す物質などである。

20

【0033】

必要な変更を加えて、医薬品調製物の配合に相応の要件が適用される。

【0034】

本発明の意味における局所薬用組成物は、一般に、有効濃度で1種以上の薬品を含有する。簡潔に言えば、化粧品用途及び相応の製品と医薬品用途及び相応の製品との明確な区別には、ドイツ連邦共和国の法規定を参照されたい(例えば化粧品規則、食品規則及び薬品規則)。

30

【0035】

ここで同様に、既にその他の有効成分をその他の目的で含有する調製物に本発明により使用される有効成分を添加剤として加えることも好ましい。

【0036】

相応して、本発明の意味における化粧品用又は局所皮膚用組成物は、それらの構成に応じて、例えば、皮膚保護クリーム、クレンジングミルク、サンスクリーンローション、栄養クリーム、デイクリーム又はナイトクリームなどとして使用することができる。場合により、本発明による組成物を製薬学的配合物のベースとして使用することが可能であり、かつ好ましい。

40

【0037】

適用のために、化粧品用及び皮膚用調製物は、本発明により、化粧品にとって通常の方法で皮膚及び/又は毛髪に十分な量で塗布される。

【0038】

特に有利なのは、サンスクリーン剤の形態で存在する化粧品用及び皮膚用調製物である。好ましくは、これらは、付加的に少なくとも1種の更なるUV Aフィルター及び/又は少なくとも1種の更なるUV Bフィルター及び/又は少なくとも1種の無機顔料、有利には無機マイクロ顔料を含有してよい。

【0039】

50

化粧品及び皮膚用調製物は、本発明により、かかる調製物中において通常使用される化粧品用助剤、例えば、保存剤、殺菌剤、香料、発泡抑制物質、染料、着色効果を有する顔料、増粘剤、湿潤性物質及び/若しくは保湿性物質、脂肪、油、ワックス、又はその他の化粧品用若しくは皮膚用配合物の慣用成分、例えばアルコール、ポリオール、ポリマー、発泡安定剤、電解質、有機溶媒若しくはシリコーン誘導体を含むことがよい。

【0040】

慣用の酸化防止剤を付加的に含有することが一般的に有利である。本発明により、好適な酸化防止剤として、化粧品及び/若しくは皮膚適用に適した、又はそのために頻りに用いられる全ての酸化防止剤を使用することができる。

【0041】

調製物中における前述の酸化防止剤（1種以上の化合物）の量は、当該調製物の全質量に対して、好ましくは0.001～30質量%、特に有利には0.05～20質量%、殊に1～10質量%である。

【0042】

本発明の意味における化粧品用又は皮膚用調製物が、溶液又はエマルジョン又は分散液である場合には、溶媒として次のものを使用することができる：

- 水又は水溶液；
- 油、カプリン酸若しくはカプリル酸のトリグリセリド、好ましくはヒマシ油；
- 脂肪、ワックス及びその他の天然及び合成脂肪体、好ましくは脂肪酸と低炭素数のアルコールとの、例えばイソプロパノール、プロピレングリコール若しくはグリセロールとのエステル、又は脂肪アルコールと低炭素数のアルカン酸若しくは脂肪酸とのエステル；
- 低炭素数のアルコール、ジオール又はポリオール、並びにそれらのエーテル、好ましくはエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、エチレングリコールモノエチルエーテル若しくはエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル若しくはプロピレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル若しくはジエチレングリコールモノエチルエーテル及び類似の生成物。

【0043】

殊に、前述の溶媒の混合物が使用される。アルコール性溶媒の場合、水が更なる成分であってよい。

【0044】

本発明の意味における化粧品用又は皮膚用調製物が、溶液又はエマルジョン又は分散液である場合には、溶媒として次のものを使用することができる：

- 水又は水溶液；
- 油、カプリン酸若しくはカプリル酸のトリグリセリド、好ましくはヒマシ油；
- 脂肪、ワックス及びその他の天然及び合成脂肪体、好ましくは脂肪酸と低炭素数アルコールとの、例えばイソプロパノール、プロピレングリコール若しくはグリセロールとのエステル、又は脂肪アルコールと低炭素数のアルカン酸若しくは脂肪酸とのエステル；
- 低炭素数のアルコール、ジオール又はポリオール、並びにそれらのエーテル、好ましくはエタノール、イソプロパノール、プロピレングリコール、グリセロール、エチレングリコール、エチレングリコールモノエチルエーテル若しくはエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル若しくはプロピレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル若しくはジエチレングリコールモノエチルエーテル及び類似の生成物。

【0045】

殊に、前述の溶媒の混合物が使用される。アルコール性溶媒の場合、水が更なる成分であってよい。

10

20

30

40

50

【0046】

本発明の意味におけるエーロゾル容器から噴霧可能な化粧品用及び／又は皮膚用調製物の噴射剤として、慣用の公知の易揮発性で液化された噴射剤、例えば炭化水素（プロパン、ブタン、イソブタン）が適しており、これらは単独で又は互いに混合して用いることができる。それに圧縮空気を好ましくは使用することができる。

【0047】

当業者は当然の事ながら、エーロゾル薬剤の形態で本発明を実現するため基本的には適している、それ自体非毒性の噴射ガスが存在していることを知っているが、しかし、それにも関わらず、当該噴射ガス、殊にフルオロ炭化水素及びフルオロクロロ炭化水素（FCKW）は、環境又はその他の付随状況への影響が懸念されるので、省かれるべきである。

10

【0048】

本発明の意味における化粧品調製物は、ゲルとして存在してもよく、これらは、本発明による有効成分の有効含有量及びそのために通常使用される溶媒、有利には水のほかに、更に有機増粘剤、例えばアラビアゴム、ザンサンガム、アルギン酸ナトリウム、セルロース誘導体、好ましくはメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース若しくは無機増粘剤、例えば、ケイ酸アルミニウム、例えばベントナイト、又はポリエチレングリコールとステアリン酸ポリエチレングリコール若しくはジステアリン酸ポリエチレングリコールとの混合物を含有してよい。増粘剤は、ゲル中において、例えば、0.1～30質量%、有利には0.5～15質量%の量で含まれる。

20

【0049】

本発明により、本発明による組合せのほかに、更なる油溶性UV Aフィルター及び／若しくはUV Bフィルターを脂質相中で、並びに／又は更なる水溶液UV Aフィルター及び／若しくはUV Bフィルターを水相中で用いることが好ましい。

【0050】

好ましくは、光保護用配合物は、本発明により、UV B領域におけるUV線を吸収する更なる物質を含有してよく、ここで、皮膚を紫外線の全領域から保護する化粧品調製物を提供するために、フィルター物質の全量は、調製物の全質量に対して、例えば0.1～30質量%、好ましくは0.5～10質量%、殊に1～6質量%である。それらは、サンスクリーン剤として用いられることもできる。

30

【図面の簡単な説明】

【0051】

【図1】N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミドが低い濃度でもNF Bの活性化を妨げることを示す図

【図2】N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミドがPGE₂放出を薬理的ジクロフェナク標準品に匹敵する水準にまで減少させることを示す図

【図3】N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミドが高い濃度でも承認された薬理的基準にあることを示す図

40

【0052】

効果の立証：

核内因子 B (NF B) は、炎症の主要制御因子である。多数の炎症誘発性メディエーター（例えばサイトカイン及びケモカイン）の発現は、NF Bの制御のもとにある。それゆえ、NF Bの活性化の抑制は、炎症の進行を最小限にする重要なメカニズムである。NF B活性化の測定のために、Cell Culture Service GmbH社（Hamburg在）の市販のアッセイを用いた。この試験においては、炎症誘発性メディエーターTNF- α の添加によってNF Bを活性化した。本発明によるアルキルイミドチアゾールの添加は、適用量に依存してTNF- α 効果を妨げる。図1には、例示的に、N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミドの非常に僅かな濃度ですらTNF- α により誘起されるNF Bの活性化を妨

50

げることが示される。

【0053】

更なる実験においては、NF- κ B活性化の抑制が、実際に炎症誘発性メディエーターのその後の放出も軽減しているか否かを調べた。そのために、例示的に、2つの実験の結果を図にして記録した。ヒト皮膚線維芽細胞のポリ多糖(LPS)による培養によって、これらの細胞中で炎症誘発性プロスタグランジンE₂の形成を誘発し、かつ特異的ELISAによって細胞培養上清中の濃度を、LPSによる24時間培養及び本発明による物質の濃度上昇後に測定した。図2から読み取れるように、N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミドは非常に目立ってPGE₂の放出を薬理的ジクロフェナク標準品に匹敵する水準にまで減少させる。次の実験では、血中白血球からのインターロイキン(1)(IL-1)の放出を、LPSによる刺激及び本発明による物質を用いた同時培養(24時間)後に測定した。この場合もアルキルアミドチアゾール(ここでは、例示的にN-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミド)が非常に良好な抗炎症効果を示す。16.67 μ Mの濃度の場合、デキサメタゾン、すなわち超強力コルチコステロイド500 ngのときと同様の効果が達成される。つまり、アルキルアミドチアゾールの抗炎症作用水準は、そのために本発明による物質のより高い濃度が用いられなければならない場合であっても、承認された薬理的基準にある。

10

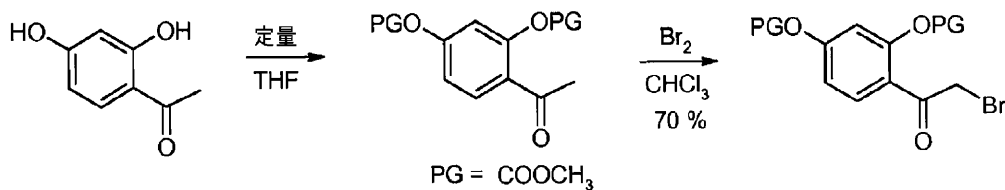
【0054】

例示的に選択したアルキルアミドチアゾールの合成手法：

2-プロモ-2',4'-ビス-メトキシカルボニルオキシ-アセトフェノン：

20

【化9】



30

Mitchell, David; Doecke, Christopher W.; Hay, Lynne A.; Koenig, Thomas M.; Wirth, David D. Tetrahedron Letters, 1995

【0055】

テトラヒドロフラン900 mlに2,4-ジヒドロキシアセトフェノン60 g(369ミリモル)及びトリエチルアミン(186 ml)を溶解した溶液を0℃に冷却し、かつテトラヒドロフラン400 mlに溶解したクロロギ酸メチルエステル93 mlをゆっくりと滴下した。白色沈殿物が形成した。室温で3時間攪拌した後、反応を終える(DC-コントロール)。沈殿物を吸引し、かつ十分にテトラヒドロフランで洗浄した。濾液を蒸発して乾燥物とし、酢酸エチルに取り、1NのHCl及びNaCl溶液(飽和)で洗浄し、かつ硫酸マグネシウム上で乾燥し、硫酸マグネシウムを濾過し、かつ酢酸エチルを回転蒸発器により濃縮した。2,4-ビス-メトキシカルボニルオキシ-アセトフェノン105 gを得た。¹H NMR(DMSO-d₆): 8.05(d, 1H), 7.38(d, 1H), 7.36(s, 1H), 3.86(d, 6H)。生成物を、更に洗浄することなく用いた。クロロホルム(1000 ml)に溶解した2,4-ビス-メトキシカルボニルオキシ-アセトフェノン105 gの溶液に、クロロホルム450 mlに溶解した臭素63 g(392ミリモル)を3時間にわたり滴下した。その後、反応体を更に15分間、室温で攪拌した。溶媒を蒸発した。残渣を、酢酸エチル/n-ヘキサン中で攪拌し、生じた沈殿物を吸引した。酢酸エチル/n-ヘキサンからの再結晶により、2-プロモ-2',4'-ビ

40

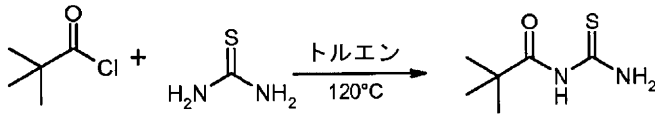
50

ス - メトキシカルボニルオキシ - アセトフェノン 100 g が得られた。¹H NMR (DMSO - D₆) : 8 . 1 1 (d , 1 H) , 7 . 4 2 (m , 2 H) , 4 . 8 7 (s , 2 H) , 3 . 8 7 (s , 3 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) p p m ; m . p . 7 3 ~ 7 4 。

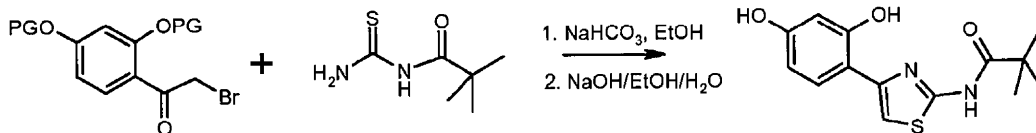
【 0 0 5 6 】

N - (4 - (2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) - ピバルアミド

：
【 化 1 0 】



10



【 0 0 5 7 】

チオ尿素 126 g (1 . 6 6 ミリモル) をトルエン (1 0 0 0 m l) に装入し、かつ塩化ピバロイル 100 g (8 2 9 ミリモル) を滴下した。反応溶液を還流させながら 3 時間煮沸し、その際、2 つの相が生じる。上相をデカンテーション分離し、かつ冷却した。沈殿析出した無色の針状結晶を吸引し、かつシクロヘキサンで洗浄し、かつ真空中で乾燥した。収率 : 6 4 g , ¹H NMR (DMSO - D₆) : 1 0 . 2 7 (s , 1 H) , 9 . 7 4 (s , 1 H) , 9 . 4 0 (s , 1 H) , 1 . 1 9 (s , 9 H) p p m 。

20

【 0 0 5 8 】

2 - ブロモ - 2 ' , 4 ' - ビス - メトキシカルボニルオキシ - アセトフェノン 107 . 7 g (3 1 0 ミリモル) を、N - ピバロイルチオ尿素 49 . 7 g (1 3 . 6 ミリモル) 及び NaHCO₃ 39 . 2 g (4 6 6 ミリモル) とエタノール 1 . 2 l 中で還流させながら 0 . 5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 2 5 0 m l に溶解した NaOH 50 . 6 g (1 . 2 7 モル) を混合した。室温で 3 0 分間攪拌した後、反応溶液を水 3 0 0 m l で取り、かつ 2 N の HCl で中和した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール / 水から再結晶した。チアゾール 80 g が得られた。¹H NMR (DMSO - D₆) : 1 1 . 7 7 (b s , 1 H) , 1 1 . 0 2 (b s , 1 H) , 9 . 4 7 (b s , 2 H) , 7 . 6 5 (d , 1 H) , 7 . 3 9 (s , 1 H) , 6 . 3 0 (s , 1 H) , 6 . 2 8 (d , 1 H) , 1 . 2 7 (s , 9 H) p p m ; m . p . : 2 5 7 ~ 2 5 9 。

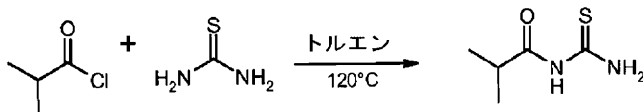
30

【 0 0 5 9 】

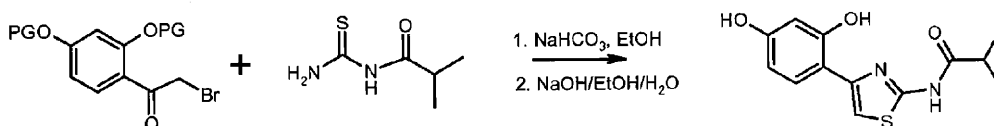
N - (4 - (2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) - イソブチルア

ミド :

【 化 1 1 】



40



【 0 0 6 0 】

50

チオ尿素 114 g (1.5 モル) をトルエン (800 ml) に装入し、かつ塩化イソブチリル 80 g (0.75 モル) を滴下した。反応溶液を還流させながら 3 時間煮沸し、その際、2 つの相が生じる。上相をデカンテーション分離し、かつ冷却した。沈殿析出した白色の結晶を吸引し、かつトルエンで洗浄し、かつ真空中で乾燥した。収率：62 g, ¹H NMR (DMSO-D₆) : 11.03 (bs, 1H), 9.66 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 2.72 (m, 1H), 1.03 (2, 6H) ppm。

【0061】

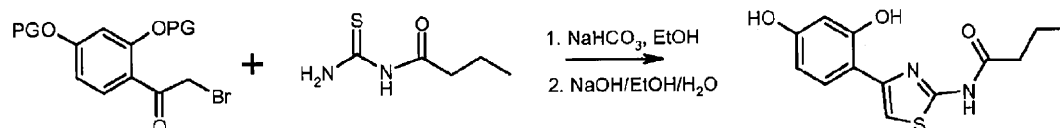
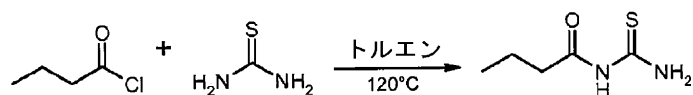
2-プロモ-2',4'-ビス-メトキシカルボニルオキシ-アセトフェノン 89 g (260 ミリモル) を、N-イソブチリルチオ尿素 37.5 g (260 ミリモル) 及び NaHCO₃ 32 g (380 ミリモル) とエタノール 1000 ml 中で還流させながら 0.5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 250 ml に溶解した NaOH 41 g (0.93 モル) を混合した。室温で 30 分間攪拌した後、反応溶液を水 300 ml で取り、かつ 2 N の HCl で pH = 3 に調節した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール/水から再結晶した。チアゾール 56 g が得られた。¹H NMR (DMSO-D₆) : 12.16 (bs, 1H), 10.88 (bs, 1H), 9.47 (bs, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.32 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 1.14 (d, 6H) ppm; m.p. : 243 ~ 245 。

【0062】

N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-ブチルアミド

:

【化12】



【0063】

チオ尿素 143 g (1.88 モル) をトルエン (1000 ml) に装入し、かつ n-塩化ブチリル 100 g (0.93 モル) を滴下した。反応溶液を還流させながら 3 時間煮沸し、その際、2 つの相が生じる。上相をデカンテーション分離し、かつ冷却した。沈殿析出した薄帯黄色の結晶を吸引し、かつトルエンで洗浄し、かつ真空中で乾燥した。収率：88 g, ¹H NMR (DMSO-D₆) : 11.03 (bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 9.33 (bs, 1H), 2.33 (t, 2H), 1.53 (m, 2H), 0.86 (t, 3H) ppm; m.p. : 115 ~ 188 。

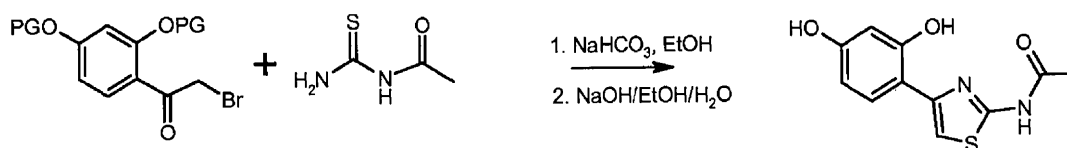
【0064】

2-プロモ-2',4'-ビス-メトキシカルボニルオキシ-アセトフェノン 92 g (265 ミリモル) を、N-ブチリルチオ尿素 38.75 g (265 ミリモル) 及び NaHCO₃ 34 g (397 ミリモル) とエタノール 900 ml 中で還流させながら 0.5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 300 ml に溶解した NaOH 37 g (0.93 モル) を混合した。室温で 30 分間攪拌した後、反応溶液を水 300 ml で取り、かつ 2 N の HCl で中和した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール/水から再結晶した。チアゾール 67 g が得られた。¹H NMR (DMSO-D₆) : 12.18 (bs, 1H), 10.89 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H), 7.65 (1 arom. H), 7.40 (s, 1H), 6.31 (2 arom. H), 2.43 (t, 2H), 1.64 (m, 2H), 0.91 (t, 3H) ppm; m.p. : 227 ~ 229 。

【 0 0 6 5 】

N - (4 - (2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) - アセトアミド

【 化 1 3 】



10

【 0 0 6 6 】

2 - ブロモ - 2', 4' - ビス - メトキシカルボニルオキシ - アセトフェノン 4.71 g (13.6ミリモル) を、N - アセチルチオ尿素 1.61 g (13.6ミリモル) 及び NaHCO₃ 1.72 g (20.4ミリモル) とエタノール 45 ml 中で還流させながら 0.5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 20 ml に溶解した NaOH 2.0 g (50ミリモル) を混合した。0 で 20 分間攪拌した後、反応溶液を水 30 ml で取り、かつ半濃縮 HCl で中和した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール/水から再結晶した。生成物 2.73 g が得られた。¹H NMR (DMSO - D₆) : 12.20 (b, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.28 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm; m.p. : 264 ~ 264。

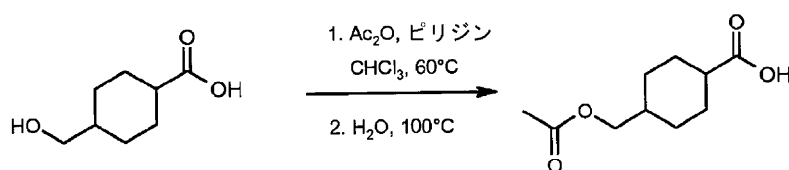
20

【 0 0 6 7 】

N - (4 - (2 , 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) - 4 - (ヒドロキシメチル) シクロヘキサンカルボキサミド :

【 0 0 6 8 】

【 化 1 4 】



30

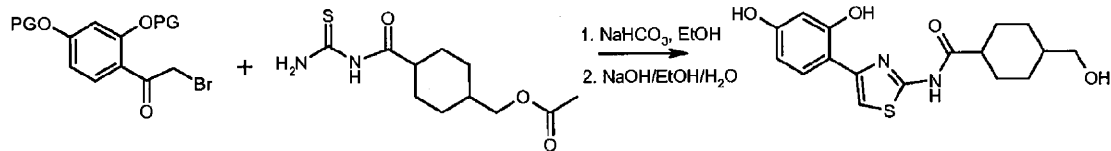
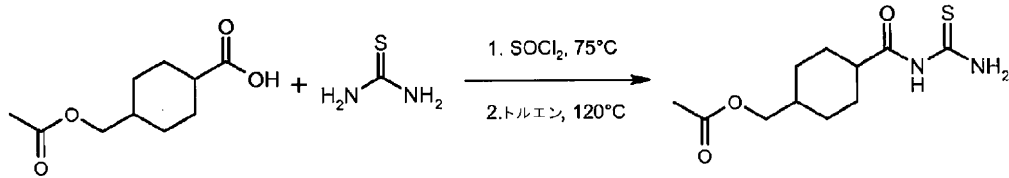
文献と同じように実施

BANYU Pharmaceutical Co., Ltd., EP2072519 A1, 2009

収率 : 96%, ¹H NMR (DMSO - D₆) : 12.03 (bs, 1H), 3.85, 3.82 (2x d, 2H), 2.50, 2.47 (2x m, 1H), 2.00 (s, 3H), 0.95 ~ 1.90 (m, 9H) ppm;

40

【化 15】



10

【0069】

4 - アセトキシメチルシクロヘキサンカルボン酸 95 g (0.47 モル) を塩化チオニル 350 ml 中で還流させながら 2 時間加熱した。過剰の塩化チオニルを真空中で除去した後、残渣をトルエン 1 l に取り、かつチオ尿素 71 g (0.94 モル) を添加した。反応溶液を還流させながら 3 時間煮沸し、引き続き高温濾過した。母液の冷却後、生じた白色の結晶を吸引し、トルエンで洗浄し、かつ真空中で乾燥した。収率：59 g, ¹H NMR (DMSO - D₆) : 11.03, 10.97 (2 x s, 1H), 9.64 (bs, 1H), 9.35 (bs, 1H), 3.93, 3.82 (2 x d, 2H), 2.61, 2.42 (2 x m, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.60 (m, 8H), 1.35, 0.94 (2 x m, 1H) ppm;

20

【0070】

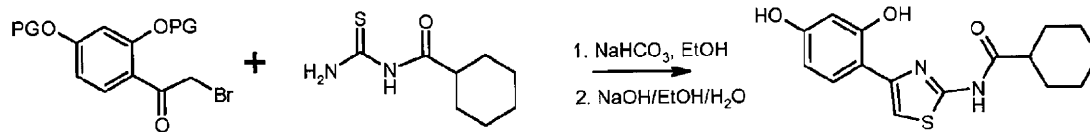
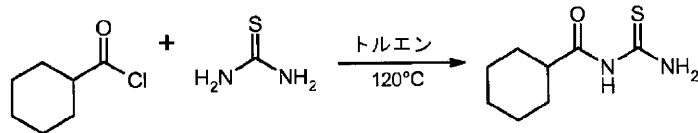
2 - ブロモ - 2', 4' - ビス - メトキシカルボニルオキシ - アセトフェノン 79 g (228 ミリモル) を、N - (4 - アセトキシメチルシクロヘキシルカルボニル) チオ尿素 59 g (228 ミリモル) 及び NaHCO₃ 29 g (340 ミリモル) とエタノール 1000 ml 中で還流させながら 0.5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 300 ml に溶解した NaOH 73 g (1.8 モル) を混合した。室温で 30 分間攪拌した後、反応溶液を水 300 ml で取り、かつ 2 N の HCl で pH = 3 に調節した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール / 水から再結晶した。チアゾール 47 g が得られた。¹H NMR (DMSO - D₆) : 12.15, 12.10 (2 x s, 1H), 10.96 (2 x s, 1H), 9.47 (br, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.40 (br, 1H), 3.32, 3.23 (2 x d, 2H), 2.65, 2.44 (2 x m, 1H), 1.90 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.50 (m, 5H), 0.94 (m, 1H) ppm; m.p. : 152 ~ 160。

30

【0071】

N - (4 - (2, 4 - ジヒドロキシフェニル) チアゾール - 2 - イル) - シクロヘキサンカルボキサミド :

【化 16】



10

【0072】

チオ尿素 5.2 g (0.68 モル) をトルエン (500 ml) に装入し、かつ塩化シクロヘキサノイル 5.0 g (0.34 モル) を滴下した。反応溶液を還流させながら 3 時間煮沸し、その際、2 つの相が生じる。上相をデカンテーション分離し、かつ冷却した。沈殿析出した結晶を吸引し、トルエンで洗浄し、かつメタノールから再結晶した。収率：3.5 g, ¹H NMR (DMSO-D₆): 10.98 (bs, 1H), 9.65 (bs, 1H), 9.32 (bs, 1H), 2.49 (t, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.61 (m, 1H), 1.18 (m, 5H) ppm;

20

【0073】

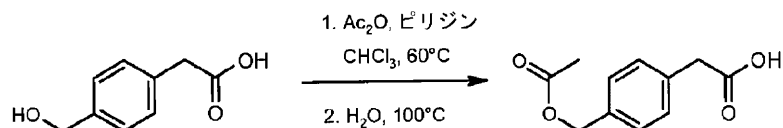
2-ブロモ-2',4'-ビス-メトキシカルボニルオキシ-アセトフェノン 9.2 g (26.5 ミリモル) を、N-シクロヘキサノイルチオ尿素 4.9 g (26.5 ミリモル) 及び NaHCO₃ 3.4 g (39.7 ミリモル) とエタノール 900 ml 中で還流させながら 0.5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 300 ml に溶解した NaOH 3.7 g (93.0 ミリモル) を混合した。室温で 30 分間攪拌した後、反応溶液を水 300 ml で取り、かつ 2 N の HCl で中和した。エタノールを回転蒸発器により実質的に除去した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール/水から再結晶した。チアゾール 7.0 g が得られた。¹H NMR (DMSO-D₆): 12.14 (bs, 1H), 11.00 (bs, 1H), 9.48 (bs, 1H), 7.64 (1 arom. H), 7.39 (s, 1H), 6.30 (2 arom. H), 2.49 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 3H) ppm; m.p.: 262 ~ 266 °C.

30

【0074】

N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-2-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)アセトアミド:

【化 17】



40

文献と同じように実施

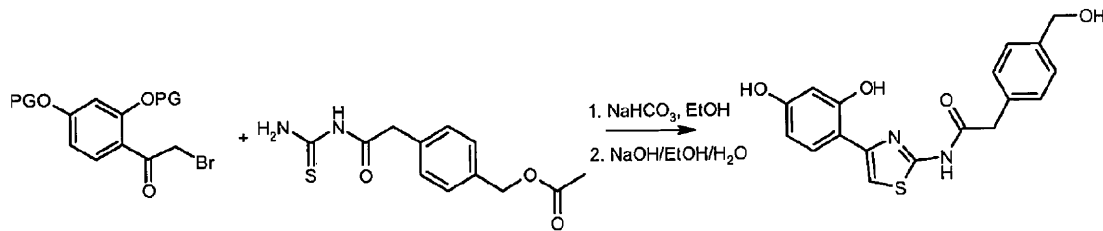
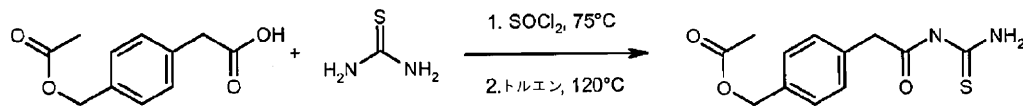
BANYU Pharmaceutical Co., Ltd., EP2072519 A1, 2009

収率：76%, ¹H NMR (DMSO-D₆): 12.31 (bs, 1H), 7.26 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 2.05 (s, 3H) ppm

50

m ;

【化 1 8】



10

【 0 0 7 5】

4 - アセトキシメチルフェニル酢酸 3 . 7 g (1 8 ミリモル) を塩化チオニル 4 0 m l 中で還流させながら 2 時間加熱した。過剰の塩化チオニルを真空中で除去した後、残渣をトルエン 7 0 m l に取り、かつチオ尿素 2 . 7 g (3 6 ミリモル) を添加した。反応溶液を還流させながら 3 時間煮沸し、引き続き溶媒を真空中で除去した。洗浄を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによってシクロヘキサン / 酢酸エステル 1 / 1 を用いて行った。収率 : 2 . 7 g , ^1H NMR (DMSO - D_6) : 1 1 . 2 9 (b s , 1 H) , 9 . 5 5 (b s , 1 H) , 9 . 4 0 (b s , 1 H) , 7 . 3 0 (m , 4 H) , 5 . 0 4 (s , 2 H) , 3 . 7 1 (s , 2 H) , 2 . 0 5 (s , 3 H) p p m ;

20

【 0 0 7 6】

2 - ブロモ - 2 ' , 4 ' - ビス - メトキシカルボニルオキシ - アセトフェノン 3 . 5 g (1 0 ミリモル) を、N - [2 - (4 - アセトキシメチルフェニル) アセチル] チオ尿素 2 . 7 g (1 0 ミリモル) 及び NaHCO_3 1 . 3 g (1 5 ミリモル) とエタノール 5 0 m l 中で還流させながら 0 . 5 時間煮沸した。反応溶液を冷却し、かつ水 2 0 m l に溶解した NaOH 4 . 0 g (0 . 1 モル) を混合した。6 0 で 2 時間攪拌した後、反応溶液を水 1 0 0 m l に取り、かつ 2 N の HCl で $\text{pH} = 3$ に調節した。生じた沈殿物を濾過分離し、かつエタノール / 水から再結晶した。チアゾール 1 . 3 g が得られた。 ^1H NMR (DMSO - D_6) : 1 2 . 4 4 (s , 1 H) , 1 0 . 8 0 (s , 1 H) , 9 . 4 8 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (d , 1 H) , 7 . 4 1 (s , 1 H) , 7 . 2 9 (m , 4 H) , 6 . 3 2 (m , 2 H) , 5 . 1 3 (t , 1 H) , 4 . 4 7 (d , 2 H) , 3 . 7 7 (s , 2 H) p p m ; m . p . : 2 5 4 ~ 2 5 6 。

30

【 0 0 7 7】

以下の例は、本発明を説明するためのものであるが、本発明を制限するものではない。全ての量の記載、割合及び百分率割合は、特に明記しない限り、調製物の質量及び全量又は全質量に関する。

40

【 0 0 7 8】

【表 1 - 1】

処方例
O/W-エマルジョン

処方例	1	2
化学名	質量%	質量%
ステアリン酸PEG-40	0,80	1,00
ステアリン酸グリセリル	2,50	3,00
安息香酸アルキル (C12-15)	2,00	2,50
カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド	2,00	2,50
セチルステアリルアルコール	3,00	3,00
シクロメチコン	2,00	2,00
炭酸ジカプリリル	-	2,00
オクチルドデカノール	1,00	-
トリイソステアリン	-	0,50
シアバター	2,00	-
ミリスチン酸オクチルドデシル	1,00	-
ジメチコン	1,00	1,00
グリセリン	7,50	5,00
メチルパラベン	0,20	-
フェノキシエタノール	0,40	0,50
プロピルパラベン	0,10	-
カプリル酸グリセリル	-	0,25
ペンチレングリコール	-	0,50
ブチレングリコール	1,00	-
アルギン酸エチルラウロイル	0,10	0,05
ソルビン酸カリウム	0,10	0,05
サリチル酸ナトリウム	0,01	0,02
カルボマー	0,15	0,10
ポリアクリル酸ナトリウム	-	0,20
ゼンサンガム	0,10	-
アクリレート / アクリル酸アルキル (C10-30) クロスポリマー	-	0,10
EDTA 三ナトリウム+水 (20%の 水溶液)	-	1,00

10

20

30

40

【 0 0 7 9 】

【表 1 - 2】

タピオカデンプン	-	1,00	
リン酸二デンプン	-	1,00	
オクテニルコハク酸デンプンアルミニウム	2,00	-	
アクリロニトリル-メタクリロニトリル-メチルメタクリレートコポリマー+イソペンタン+水酸化マグネシウム	1,00	-	
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミド	0,10	0,15	10
メトキシケイ皮酸エチルヘキシル	1,00	2,00	
ジエチルアミノヒドロキシベンゾイル安息香酸ヘキシル	0,50	1,00	
ホモサレート (サリチル酸 3, 3, 5-トリメチルシクロヘキシル)	2,00	2,00	
フェニルベンズイミダゾールスルホン酸	1,00	1,00	
二酸化チタン	-	1,00	20
グリセリルグルコシド	3,00	-	
短鎖ヒアルロン酸	-	0,10	
長鎖ヒアルロン酸	0,10	-	
4-ブチルレゾルシン	-	0,10	
モクレン樹皮エキス	0,10	-	
オクタデセン二酸	-	0,05	
葉酸	0,05	-	
カルニチン	-	0,2	30
クレアチン	0,10	-	
α -グルコシルルチン	-	0,01	
タウリン	0,20	-	
桑白皮エキス	-	0,05	
メタ重亜硫酸ナトリウム	0,10	-	
ジエチルヘキシルシリンジリデンマロネート	0,13	0,13	
水酸化ナトリウム	適量	適量	
3-メチル-5-フェニル-1-ペンタノール	0,10	-	
クマリン	-	0,05	40
エチルリナロール	0,01	-	
パルミチン酸アスコルビル	0,10	-	
香料	適量	適量	
水	ad 100	ad 100	

【 0 0 8 0 】

【表 2 - 1】

処方例	3	4
化学名	質量%	質量%
クエン酸ステアリン酸グリセリル	2,00	1,50
ベヘニルアルコール	1,50	1,00
安息香酸アルキル (C 1 2 - 1 5)	2,00	2,50
カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド	2,00	2,00
セチルアルコール	2,00	2,00
セチルステアリルアルコール	2,00	-
シクロペンタシロキサン	-	1,00
シクロメチコン	1,00	1,00
炭酸ジカプリリル	-	2,00
Paraffinum Liquidum (鉱物油)	1,00	-
オクチルドデカノール	-	2,00
パルミチン酸イソプロピル	1,50	-
ジメチコン	0,50	1,00
グリセリン	3,00	5,00
メチルパラベン	0,20	0,15
フェノキシエタノール	0,40	0,60
プロピルパラベン	0,10	-
メチルイソチアゾリノン	-	0,05
ピロクトンオラミン	0,10	-
安息香酸ナトリウム	0,10	0,10
カプリル酸グリセリル	-	0,50
エチルパラベン	0,10	-
カルボマー	0,20	-
ポリアクリル酸ナトリウム	-	0,40
ザンサンガム	0,10	-
アクリレート / アクリル酸アルキル (C 1 0 - 3 0)クロスポリマー	-	0,10
タピオカデンプン	0,50	-

10

20

30

【 0 0 8 1 】

40

【表 2 - 2】

ナイロン-12 (1, 8-ジアザシクロテトラデカン-2, 7-ジオンホモポリマー)	1,00	-
ポリメチルシルセスキオキサン	-	1,00
オクテニルコハク酸デンプンアルミニウム	-	1,00
N-(4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミド	0,25	0,15
N-(4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-ピバルアミド	0,10	0,10
N-(4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-ブチルアミド	0,01	0,25
N-(4-(2, 4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-シクロヘキサンカルボキサミド	0,20	0,10
グリシルヒザインフラタ根エキス	0,03	0,05
二酸化チタン	-	1,00
オクトクリレン	1,00	2,00
ビス-エチルヘキシルオキシフェノールメトキシフェニルトリアジン	1,00	1,00
メトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル	2,00	2,00
ホモサレート (サリチル酸3, 5, 5-トリメチルシクロヘキシル)	1,00	1,00
水酸化ナトリウム	q.s.	q.s.
EDTA 三ナトリウム	0,15	-
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-オクタヒドロ-2,3,8,8-テトラメチル-2-ナフチル)エタン-1-オン	0,1	-
ゲラニオール	-	0,05
ヘキシルシンナマル	0,10	-
香料	0,10	0,20
水	ad 100	ad 100

10

20

30

【 0 0 8 2 】

【表 3 - 1】

処方例	5	6
化学名		
ジステアリン酸ポリグリセリル-3-メチル グルコース	2,00	2,50
ステアリン酸ソルビタン	1,50	3,00
安息香酸アルキル (C12-15)	2,50	2,50
カプリル酸 / カプリン酸トリグリセリド	2,50	2,50
ステアリルアルコール	1,00	1,50
シクロメチコン	3,00	1,00
ミリスチン酸イソプロピル	-	2,50
パルミチン酸イソプロピル	2,00	-
ステアリン酸エチルヘキシル	-	1,50
ジメチコン	-	1,00
オレイン酸デシル	-	1,50
グリセリン	5,00	7,50
シアバター	2,00	-
スクアラン	0,50	-
安息香酸ナトリウム	0,10	0,10
メチルパラベン	0,20	0,20
フェノキシエタノール	0,40	0,40
プロピルパラベン	0,10	-
塩化ベンゼトニウム	-	0,10
カプリリルグリコール	-	0,20
エチルヘキシルグリセリン	-	0,20
ペンチレングリコール	-	0,10
カルボマー	0,15	0,10
アクリロイルジメチルタウリンアンモニウム / VPコポリマー	-	0,20

10

20

30

【 0 0 8 3 】

【表 3 - 2】

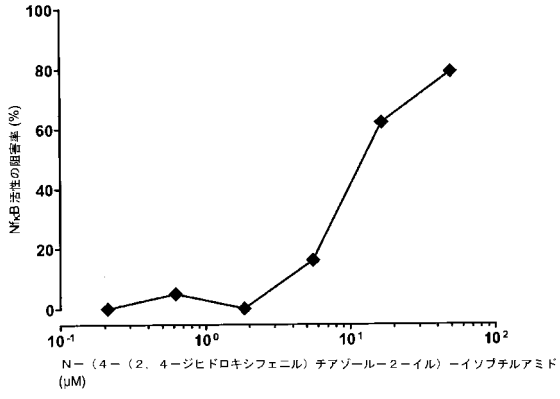
カラゲナン	0,10	-
EDTA三ナトリウム	-	1,00
タピオカデンプン	-	1,00
リン酸二デンプン	-	1,00
アクリロニトリル-メタクリロニトリル-メチルメタクリレートコポリマー+イソペンタン+水酸化マグネシウム	1,00	-
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-イソブチルアミド	0,01	0,25
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-ピパルアミド	0,20	0,10
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-ブチルアミド	0,25	0,15
N-(4-(2,4-ジヒドロキシフェニル)チアゾール-2-イル)-シクロヘキサンカルボキサミド	0,10	0,10
ジエチルアミノヒドロキシベンゾイル安息香酸ヘキシル	1,00	2,00
メトキシケイ皮酸エチルヘキシル	1,00	1,00
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	2,00	2,00
オクトクリレン	1,00	1,00
二酸化チタン	-	0,50
水酸化ナトリウム	適量	適量
ユビキノン	0,10	-
メタ重亜硫酸ナトリウム	-	0,15
BHT(t-ブチルヒドロキシトルエン)	0,10	-
酢酸リナリル	0,05	-
サリチル酸ヘキシル	-	0,05
サリチル酸ベンジル	0,10	-
香料	適量	適量
水	ad 100	ad 100

10

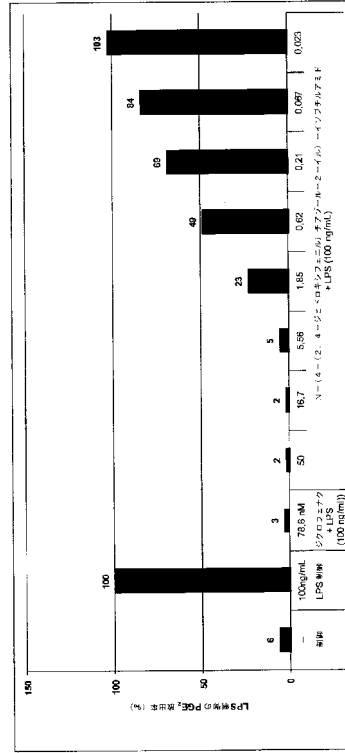
20

30

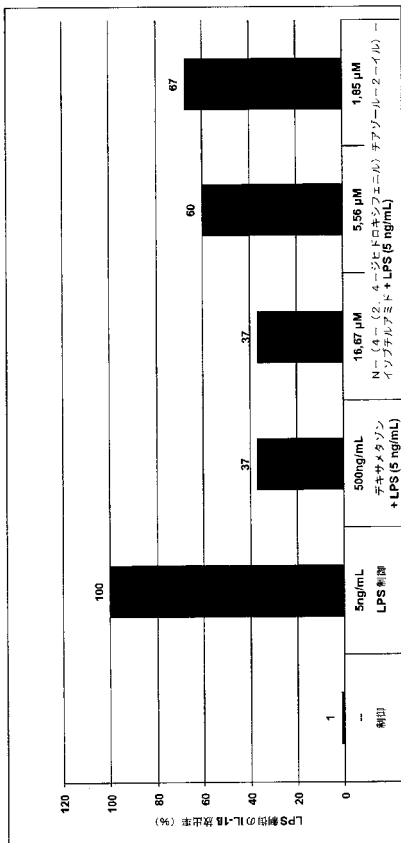
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/075319

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K8/49 A61Q19/00 A61K31/426 A61P17/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/041526 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 28 March 2013 (2013-03-28) the whole document	8-10
X	----- WO 2011/117034 A2 (BEIERSDORF AG [DE]; KOLBE LUDGER [DE]; SCHERNER CATHRIN [DE]) 29 September 2011 (2011-09-29) the whole document	8,10
A	----- WO 2013/041535 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 28 March 2013 (2013-03-28) the whole document	1-10
X,P	----- WO 2014/139759 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 18 September 2014 (2014-09-18) the whole document	8-10
	----- -/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 2 February 2015		Date of mailing of the international search report 11/02/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Donovan-Beermann, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2014/075319

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2014/139757 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 18 September 2014 (2014-09-18) the whole document	8-10
X,P	WO 2014/139758 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 18 September 2014 (2014-09-18) the whole document	8-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2014/075319
--

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-8, 10 (all part)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see additional sheet PCT/ISA/210

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

- Remark on Protest**
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/EP2014/075319
--

Continuation of Box II.2**Claims 1-8, 10 (all in part)**

Claims 1 and 10 are very broadly worded. Nevertheless, only 12 compounds are actually described, of which only one has been tested.

For the compounds of claim 9 the disclosure is therefore sufficient.

For other alkylamidothiazoles a person skilled in the art would have to undertake a complete programme or research in order to identify suitable compounds. This would require an unreasonable amount of work, and therefore the claimed subject matter fails to meet the requirements of PCT Article 5.

The applicant is advised that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subject matter that has not been searched. This also applies in cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II. However, after entry into the regional phase before the EPO an additional search may be carried out in the course of the examination (cf. EPO Guidelines, C-IV, 7.2) if the defects that led to the declaration under PCT Article 17(2) have been corrected.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2014/075319

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013041526 A1	28-03-2013	AU 2012311606 A1	20-02-2014
		CA 2848599 A1	28-03-2013
		CN 103906737 A	02-07-2014
		DE 102011083259 A1	28-03-2013
		EP 2758381 A1	30-07-2014
		JP 2014526535 A	06-10-2014
		KR 20140065471 A	29-05-2014
		US 2014121250 A1	01-05-2014
		WO 2013041526 A1	28-03-2013
		-----	-----
WO 2011117034 A2	29-09-2011	CN 103179947 A	26-06-2013
		DE 102010012594 A1	29-09-2011
		EP 2549979 A2	30-01-2013
		JP 2013530927 A	01-08-2013
		KR 20130010480 A	28-01-2013
		US 2013039870 A1	14-02-2013
		WO 2011117034 A2	29-09-2011
-----	-----	-----	-----
WO 2013041535 A1	28-03-2013	CN 103930409 A	16-07-2014
		DE 102011083271 A1	28-03-2013
		EP 2758383 A1	30-07-2014
		JP 2014526536 A	06-10-2014
		WO 2013041535 A1	28-03-2013
-----	-----	-----	-----
WO 2014139759 A1	18-09-2014	DE 102013204097 A1	30-10-2014
		WO 2014139759 A1	18-09-2014
-----	-----	-----	-----
WO 2014139757 A1	18-09-2014	DE 102013204081 A1	11-09-2014
		WO 2014139757 A1	18-09-2014
-----	-----	-----	-----
WO 2014139758 A1	18-09-2014	DE 102013204088 A1	11-09-2014
		WO 2014139758 A1	18-09-2014
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/075319

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. A61K8/49 A61Q19/00 A61K31/426 A61P17/00 ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) A61K A61Q		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2013/041526 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 28. März 2013 (2013-03-28) das ganze Dokument -----	8-10
X	WO 2011/117034 A2 (BEIERSDORF AG [DE]; KOLBE LUDGER [DE]; SCHERNER CATHRIN [DE]) 29. September 2011 (2011-09-29) das ganze Dokument -----	8,10
A	WO 2013/041535 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 28. März 2013 (2013-03-28) das ganze Dokument -----	1-10
X,P	WO 2014/139759 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 18. September 2014 (2014-09-18) das ganze Dokument ----- -/--	8-10
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. Februar 2015		11/02/2015
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Donovan-Beermann, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP2014/075319

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,P	WO 2014/139757 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 18. September 2014 (2014-09-18) das ganze Dokument	8-10
X,P	WO 2014/139758 A1 (BEIERSDORF AG [DE]) 18. September 2014 (2014-09-18) das ganze Dokument	8-10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2014/075319**Feld Nr. II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein internationaler Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr. _____
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche diese Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. Ansprüche Nr. **1-8, 10(alle teilweise)**
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, dass eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe BEIBLATT PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. _____
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefasst sind.

Feld Nr. III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Diese Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, dass diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung solcher Gebühren aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. _____
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Dieser internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfasst:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Der Anmelder hat die zusätzlichen Recherchegebühren unter Widerspruch entrichtet und die gegebenenfalls erforderliche Widerspruchsgebühr gezahlt.
- Die zusätzlichen Recherchegebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt, jedoch wurde die entsprechende Widerspruchsgebühr nicht innerhalb der in der Aufforderung angegebenen Frist entrichtet.
- Die Zahlung der zusätzlichen Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

Internationales Aktenzeichen PCT/ EP2014/ 075319

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld II.2

Ansprüche Nr.: 1-8, 10(alle teilweise)

Ansprüche 1 und 10 sind sehr breit gefächert. Nichtsdestoweniger sind nur 12 Verbindungen wirklich erläutert worden, wovon lediglich eine getestet worden ist.

Für die Verbindungen aus Anspruch 9 ist daher die Offenbarung ausreichend.

Für andere Alkylamidothiazole muss der Fachmann vielmehr ein komplettes Forschungsprogramm starten um geeignete Verbindungen zu finden. Dies mündet in einem unzumutbaren Aufwand und der beanspruchte Gegenstand genügt daher nicht den Vorgaben von Artikel 5 PCT.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, dass Patentansprüche auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, dass die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, dass der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäss Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt. Nach Eintritt in die regionale Phase vor dem EPA kann jedoch im Zuge der Prüfung eine weitere Recherche durchgeführt werden (Vgl. EPA-Richtlinien C-IV, 7.2), sollten die Mängel behoben sein, die zu der Erklärung gemäss Art. 17 (2) PCT geführt haben.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2014/075319

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2013041526 A1	28-03-2013	AU 2012311606 A1	20-02-2014
		CA 2848599 A1	28-03-2013
		CN 103906737 A	02-07-2014
		DE 102011083259 A1	28-03-2013
		EP 2758381 A1	30-07-2014
		JP 2014526535 A	06-10-2014
		KR 20140065471 A	29-05-2014
		US 2014121250 A1	01-05-2014
		WO 2013041526 A1	28-03-2013
		-----	-----
WO 2011117034 A2	29-09-2011	CN 103179947 A	26-06-2013
		DE 102010012594 A1	29-09-2011
		EP 2549979 A2	30-01-2013
		JP 2013530927 A	01-08-2013
		KR 20130010480 A	28-01-2013
		US 2013039870 A1	14-02-2013
		WO 2011117034 A2	29-09-2011
-----	-----	-----	-----
WO 2013041535 A1	28-03-2013	CN 103930409 A	16-07-2014
		DE 102011083271 A1	28-03-2013
		EP 2758383 A1	30-07-2014
		JP 2014526536 A	06-10-2014
		WO 2013041535 A1	28-03-2013
-----	-----	-----	-----
WO 2014139759 A1	18-09-2014	DE 102013204097 A1	30-10-2014
		WO 2014139759 A1	18-09-2014
-----	-----	-----	-----
WO 2014139757 A1	18-09-2014	DE 102013204081 A1	11-09-2014
		WO 2014139757 A1	18-09-2014
-----	-----	-----	-----
WO 2014139758 A1	18-09-2014	DE 102013204088 A1	11-09-2014
		WO 2014139758 A1	18-09-2014
-----	-----	-----	-----

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
C 0 7 D 277/46 (2006.01) C 0 7 D 277/46 C S P

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ

(74) 代理人 100135633

弁理士 二宮 浩康

(74) 代理人 100162880

弁理士 上島 類

(72) 発明者 ルートガー コルベ

ドイツ連邦共和国 ドーレン ヴュステンハーフェナー シュトラーセ 1 3

(72) 発明者 カトリン シェアナー

ドイツ連邦共和国 ノアダーシュテット ヴェーブスモーア 2

(72) 発明者 ウアズラ ヴェンゾッラ

ドイツ連邦共和国 ハンブルク クアト - ベーア - ヴェーク 1 7 2

(72) 発明者 トビアス マン

ドイツ連邦共和国 ハンブルク ブラームヴィッシュ 3 5

F ターム(参考) 4C033 AD15 AD17 AD20

4C083 AA112 AA122 AB032 AB242 AB352 AC022 AC072 AC112 AC122 AC172

AC212 AC302 AC312 AC332 AC342 AC402 AC422 AC472 AC482 AC532

AC692 AC712 AC792 AC842 AC852 AC861 AC862 AD092 AD152 AD172

AD202 AD242 AD302 AD332 AD352 AD642 DD33 EE12 EE13

4C086 AA01 AA03 BC82 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89 ZB11