

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5561956号
(P5561956)

(45) 発行日 平成26年7月30日(2014.7.30)

(24) 登録日 平成26年6月20日(2014.6.20)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/4166 (2006.01)	A 6 1 K	31/4166	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	

請求項の数 1 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-110112 (P2009-110112)
 (22) 出願日 平成21年4月28日 (2009.4.28)
 (65) 公開番号 特開2010-254656 (P2010-254656A)
 (43) 公開日 平成22年11月11日 (2010.11.11)
 審査請求日 平成24年4月13日 (2012.4.13)

(73) 特許権者 000001959
 株式会社 資生堂
 東京都中央区銀座7丁目5番5号
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100077517
 弁理士 石田 敬
 (74) 代理人 100087871
 弁理士 福本 積
 (74) 代理人 100087413
 弁理士 古賀 哲次
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100108903
 弁理士 中村 和広

最終頁に続く

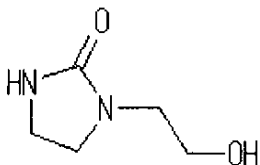
(54) 【発明の名称】 カルボキシアミド誘導体及び/またはその塩を活性成分とする SCCA-1 産生抑制剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の化合物、

【化 1】



1-(2-ヒドロキエチル)-2-イミダゾリジノン

10

を活性成分として含有する、SCCA-1 (Squamous Cell Carcinoma Antigen 1) 産生抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、カルボキシアミド誘導体及び/またはその塩を活性成分として含む、扁平上

20

皮細胞癌関連抗原 - 1 (Squamous Cell Carcinoma Antigen 1、以下「SCCA - 1 と称す」) 産生抑制剤に関する。

【背景技術】

【0002】

扁平上皮細胞癌関連抗原 (SCCA) は扁平上皮癌細胞で発見された抗原であり、子宮頸部、肺、食道、皮膚の扁平上皮細胞癌で高い血中濃度を示し、扁平上皮細胞癌の診断によく利用されている (非特許文献 1 : H. Kato et al. Cancer 40:1621-1628 (1977)、非特許文献 2 : N. Mino et al. Cancer 62: 730-734 (1988))。

【0003】

SCCA はまた、扁平上皮細胞癌のみならず、本発明者らの研究より、乾癬表皮の上層において発現の亢進が認められることでも知られる (非特許文献 3 : Takeda A. et al, J. Invest. Dermatol. (2002) 118(1), 147-154)。乾癬は罹患率の高い皮膚疾患の一つであり、表皮細胞の増殖・分化異常と炎症細胞浸潤を特徴とする慢性、再発性の炎症性不全角化症である。乾癬は遺伝的素因に種々の環境因子が加わって発症すると考えられる (非特許文献 4 : Hopso-Havu et al. British Journal of Dermatology (1983) 109, 77-85)。

10

【0004】

SCCA は染色体 18q21.3 上にタンデムに並んでいる二つの遺伝子 SCCA - 1 及び SCCA - 2 遺伝子によりコードされる。それらによりコードされるタンパク質、SCCA - 1 及び SCCA - 2 は共に分子量約 45,000 のタンパク質であり、非常に相同性が高いが、反応部位のアミノ酸配列が異なり、異なる機能を有していると考えられている (非特許文献 5 : Schick et al. J. Biol. Chem. (1997) 27213, 1849-55)。

20

【0005】

本発明者は SCCA - 1 や SCCA - 2 が関与する表皮の生理学的メカニズムの解明を目的とする研究を行ったところ、両 SCCA はともに細胞のアポトーシスを抑制する作用を有する抗アポトーシス因子であるという知見を得ている (特許文献 1 : 特開 2005 - 281140)。

【0006】

また本発明者は特に SCCA - 1 の発現を指標とする肌の感受性評価を目的とする研究を行ったところ、コントロールと比較して、アトピー性乾燥皮膚では 16 倍、露光部皮膚では 90 倍、花粉症アレルギー性皮膚では 232 倍、乾癬皮膚では 466 倍も SCCA - 1 の発現が亢進しているという知見も得ている (特願 2006 - 075024)。

30

【0007】

更に本発明者は、細胞増殖と SCCA、特に SCCA - 1 との関係について種々の検討を行ったところ、

- SCCA 高発現マウスにおいて細胞増殖が活性化されている、
- SCCA 高発現マウスにおいて表皮肥厚が見られる、
- SCCA - 1 高発現細胞株において、細胞増殖と SCCA - 1 発現量に相関性がある、及び
- SCCA ノックダウン細胞株において細胞増殖活性が低下する、という知見を得ている (特願 2007 - 279024 及び Journal of Cell Biology, 172(7), 983-990 (2006))。

40

【0008】

以上より、SCCA、特に SCCA - 1 の産生を有効に抑制する物質があれば細胞異常増殖に起因する疾患、並びに SCCA - 1 産生亢進に起因する疾患の予防及び / または治療に有用であると考えられる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0009】

【特許文献 1】特開 2005 - 281140

【非特許文献】

50

【 0 0 1 0 】

【非特許文献 1】Cancer 40:1621-1628 (1977)

【非特許文献 2】Cancer 62: 730-734 (1988)

【非特許文献 3】J. Invest. Dermatol. 118(1), 147-154(2002)

【非特許文献 4】British Journal of Dermatology 109, 77-85(1983)

【非特許文献 5】J. Biol. Chem. 27213, 1849-55(1997)

【非特許文献 6】Journal of Cell Biology, 172(7),983-990 (2006)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 1 1 】

本発明者は、細胞増殖と S C C A - 1 の関係に着目して、多種多様な薬物をスクリーニングした結果、所定のカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩が S C C A - 1 の産生を有意に抑制することを見出した。従って、本発明者は、当該カルボキシアミド誘導体及び/またはその塩は、その S C C A - 1 産生抑制作用に基づき細胞異常増殖に起因する疾患、並びに S C C A - 1 産生亢進に起因する疾患を予防及び/または治療するために極めて有用であると考え、本発明を完成するに至った。

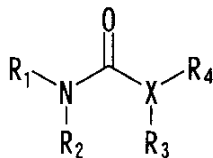
【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 2 】

本願は以下の発明を包含する：

[1] 下記の一般式 (I) の化合物、

【化 1】



(1)

(式中、X は C R₅ 又は N である、

R₁、R₄、R₅ はそれぞれ独立して水素原子、C₁ ~ C₄ のアルキル基又は 1 ~ 5 個のヒドロキシ基を持つ C₁ ~ C₆ のヒドロキシアルキル基であり、

R₂ 及び R₃ はそれぞれ独立して水素原子、C₁ ~ C₄ のアルキル基又は 1 ~ 5 個のヒドロキシ基を持つ C₁ ~ C₆ のヒドロキシアルキル基であるか、又はそれぞれ - (C H₂)_n - であってそれらが結合している原子及びカルボニル基と 5 ~ 6 員環を形成してよく、ここで n は 1 または 2 の整数を表す)、

アラントイン及びそれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも 1 種のカルボキシアミド誘導体を活性成分として含有する、S C C A - 1 (Squamous Cell Carcinoma Antigen 1) 産生抑制剤。

[2] [1] 前記カルボキシアミド誘導体が

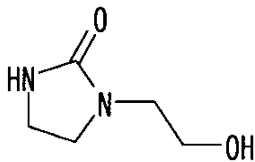
10

20

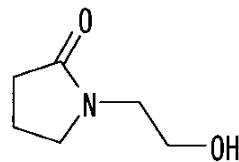
30

40

【化2】

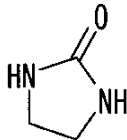


1-(2-ヒド'ロキシエチル)-2-イミダ'ゾリジン

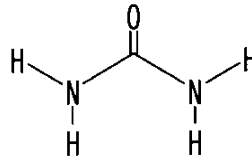


1-(2-ヒド'ロキシエチル)-2-ピ'ロリドン

10

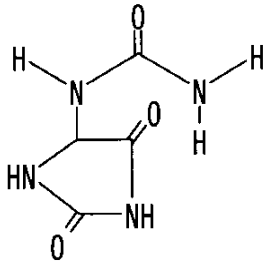


イミダ'ズ尿素



尿素

20



ア'デニン

のいずれか又はそれらの塩である、請求項1記載のSCCA-1産生抑制剤。

[3] [1]または[2]に記載のカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩を有効成分として含有する、細胞増殖異常に起因する疾患を予防及び/または治療するための医薬組成物。

30

[4] [1]または[2]に記載のカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩を有効成分として含有する、表皮肥厚を予防及び/または治療するための医薬組成物。

[5] [1]または[2]に記載のカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩を有効成分として含有する、基底細胞癌(basal cell carcinoma: BCC)、有棘細胞癌(squamous cell carcinoma: SCC)、Bowen病(Bowen's disease)、毛母腫(石灰化上皮腫、pilomatricoma)、脂漏性角化症(sebarrheic keratosis)、光線角化症(日光角化症、actinic keratosis, solar keratosis)など悪性腫瘍(carcinoma)および前癌状態、扁平苔癬様角化症(lichen planus-like keratosis)、良性苔癬様角化症(benign lichenoid keratosis)、軟線腺腫(acrochordon, cutaneous tag)、膿疱性乾癬(pustular psoriasis)、尋常性乾癬(psoriasis vulgaris)など乾癬(psoriasis)、色素性乾皮症(xeroderma pigmentosum: XP)、アトピー性皮膚炎(atopic dermatitis)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)、円形状全身性エリテマトーデス(discoid lupus erythematosus: DLE)などエリテマトーデス(erythematosus)、汗孔角化症(porokeratosis)、炎症性線状疣贅表皮母斑(inflammatory linear verrucous epidermal naevus: ILVEN)などの母斑や疣贅、肥厚(hyperplasia)を伴う良性角化症から成る群から選定される疾患を治療するための医薬組成物。

40

【図面の簡単な説明】

【0013】

50

【図1】細胞系における各種カルボキシアミド誘導体によるSCCA-1発現抑制効果を示す。

【図2】細胞系におけるアラントインによるSCCA-1発現抑制効果を示す。

【図3】細胞系における尿素によるSCCA-1発現抑制効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明に係るカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩は、SCCA-1の産生を抑制するのに極めて有用である。具体的には、カルボキシアミド誘導体をヒトケラチノサイトの培養中に培地に添加すると、有意にSCCA-1産生量が抑制されることを見出した。表皮細胞の増殖異常をきたし、且つSCCA-1発現が顕著に亢進している3次元皮膚モデルをカルボキシアミド誘導体含有培地で培養することで表皮肥厚を予防、改善できることも確認された。さらに、カルボキシアミド誘導体をヒト皮膚に連用塗布することで、塗布部におけるSCCA-1量が有意に低下することも確認された。

10

【0015】

更に本発明に係るカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩のヒト皮膚への効果を検討したところ、ヒト皮膚の表皮の肥厚亢進を抑制するのに有用であることが確認された。

【0016】

従って、本発明に係るカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩は、SCCA-1の産生を抑制することによって細胞の異常増殖に起因する疾患、例えば、基底細胞癌、有棘細胞癌、Bowen病、毛母腫（石灰化上皮腫）、脂漏性角化症、光線角化症（日光角化症）などの悪性腫瘍および前癌状態、扁平苔癬様角化症、良性苔癬様角化症、軟線腺腫、膿疱性乾癬、尋常性乾癬などの乾癬、色素性乾皮症、アトピー性皮膚炎、全身性エリテマトーデス、円形状全身性エリテマトーデスなどのエリテマトーデス、汗孔角化症、炎症性線状疣贅表皮母斑などの母斑や疣贅、肥厚を伴う良性角化症などを予防及び/または治療するために有用である。

20

【0017】

本発明に係る一般式(I)で示されるカルボキシアミド誘導体が公知の物質である場合、公知の方法により容易に合成することができ、または市販品を容易に購入することができ、またたとえ新規の化合物であっても、当業者であれば公知の方法により容易に合成することができるであろう。

30

【0018】

また、本発明に係る一般式(I)で示されるカルボキシアミド誘導体は公知の方法により無機塩又は有機塩とすることができる。本発明において用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩としては、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩としては、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。

【0019】

本発明のSCCA-1産生抑制剤及び医薬組成物は、カルボキシアミド誘導体及び/またはその塩、及び医薬的に許容され得る賦形剤及び/または担体を含んで成る。この医薬組成物には機能を発揮するのに有効な量のカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩が含有され、その含有量は、その医薬組成物の用途に応じて変わり得るであろうが、例えば医薬組成物全量中、0.001~20.0質量%が好ましく、さらに好ましくは、0.01~10.0質量%であり、特に好ましくは0.2~10.0質量%であろう。なおカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩が混合されて用いられる場合は、それらの総含有量の上限を20.0質量%以下にすることが好ましく、さらに好ましくは10.0質量%以下にすることであろう。

40

【0020】

本発明のSCCA-1産生抑制剤及び医薬組成物は、その用途に応じた様々な剤型をと

50

ってよく、例えば経口、例えば錠剤、コート錠、糖衣錠、ハードもしくはソフトゼラチンカプセル、溶液または懸濁物の形態で、または経腸、例えば坐剤の形態、または非経口、例えば注射液の形態、または外用、例えばパッチ剤、軟膏、クリームまたは乳液でも投与され得る。

【0021】

本発明のSCCA-1産生抑制剤及び医薬組成物は、活性成分と共に例えば、所望により、適宜無機または有機固体または液体の医薬的に許容され得る担体を含み得る。例えば、希釈剤（ラクトース、デキストロース、サッカロース、マンニトール、ソルビトール及びセルロース等）、滑沢剤（シリカ、タルク、ステアリン酸もしくはその塩、例えばステアリン酸マグネシウムもしくはステアリン酸カルシウム等）、及び/またはポリエチレングリコール等を含み得る。また錠剤は、結合剤（ケイ酸アルミニウムマグネシウム、スターチ、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース及び/またはポリビニルピロリドン等）、及び所望により崩壊剤（スターチ、寒天、アルギン酸もしくはその塩、及び/または発泡性混合物等）、吸収剤、着色剤、香味料及び/または甘味料等を含み得る。

10

【0022】

更に本発明のSCCA-1産生抑制剤及び医薬組成物は、保存剤、可溶化剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、香味剤、浸透圧を変化させるための塩、緩衝剤、コーティング剤、または抗酸化剤も含み得る。また本発明のSCCA-1産生抑制剤及び医薬組成物は、本発明に係るカルボキシアミド誘導体及び/またはその塩以外の追加の活性成分等の治療的に価値のある物質も更に含み得る。

20

【0023】

本発明のSCCA-1産生抑制剤及び医薬組成物の用法用量は広い範囲で変化させることができ、そしてそれは当業界において公知の方法で決定され得る。かかる用法用量は、投与経路、処置される症状、及び処置される患者を含むそれぞれに特定なケースで個々の要求に対して調整される。その投薬量は、その医薬品組成物の用途および剤形もしくは患者の体重および体表面積に応じて変わり得るであろうが、1日の投薬量0.1 μ g~1000mgが好ましく、さらに好ましくは100 μ g~1000mgが好ましい。これらを単回もしくは分割して投薬を行い、投薬方法は経口や注入で投与してもよく、塗布での投与でもよい。

【実施例1】

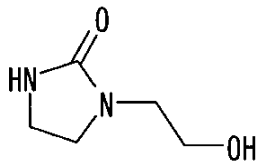
30

【0024】

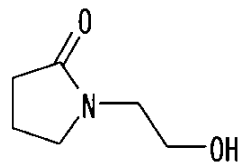
細胞系におけるカルボキシアミド誘導体によるSCCA-1発現抑制効果：

ヒトケラチノサイトを培養し、60~70%コンフルエント状態で各濃度のカルボキシアミド誘導体を添加した。使用したカルボキシアミド誘導体は以下のとおりである：

【化3】

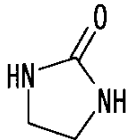


1-(2-ヒドロキシエチル)-2-イミダゾリジノン

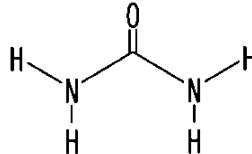


1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン

10

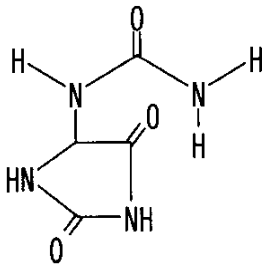


エチレン尿素



尿素

20



アラントイン

【0025】

24時間後にRNAを採取し、以下のプライマー/プローブを用いて、ABI PRISM 7900HT 配列検出装置 (Taqman PE) (Applied Biosystems) による定量PCR分析にかけ、SCCA遺伝子発現量を測定 (内部標準にはG3PDHを使用) した。

30

・ヒトSCCA1

フォワードプライマー 5'-GTGCTATCTGGAGTCCT-3' (配列番号1)

リバースプライマー 5'-CTGTTGTTGCCAGCAA-3' (配列番号2)

プローブ 5'-CATCACCTACTTCAACT-3' (配列番号3)

・ヒトG3PDH

フォワードプライマー 5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3' (配列番号4)

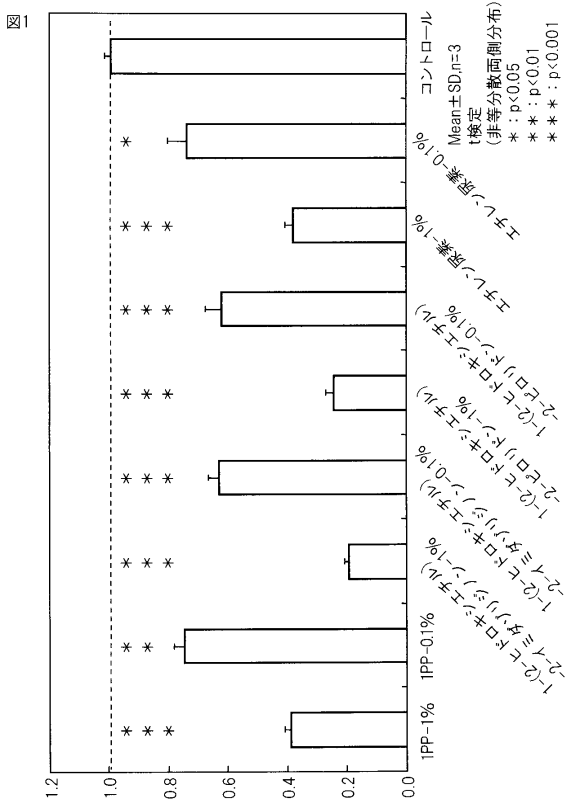
リバースプライマー 5'-GAAGATGGTGATGGGATTTTC-3' (配列番号5)

プローブ 5'-AGGCTGAGAACGGGAAGCTTGT-3' (配列番号6)

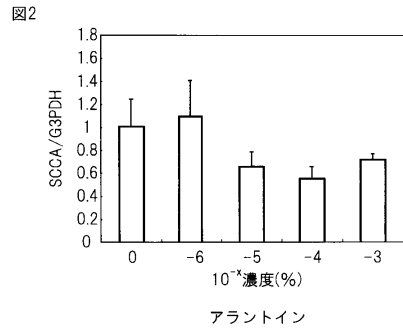
40

図1は化合物1-(2-ヒドロキシエチル)-2-イミダゾリジノン、1-(2-ヒドロキシエチル)-2-ピロリドン又はエチレン尿素を添加した場合の結果を示す。ネガティブコントロールでは薬剤を添加しておらず、またポジティブコントロールとしてはSCCA-1及びSCCA-2遺伝子発現抑制効果を有することのわかっている1-ピペリジンプロピオン酸(1-PP) (特願2008-903571)を添加した。図に示すとおり、用量依存的なSCCA-1遺伝子発現量の有意な減少が認められた。図2及び図3はアラントイン及び尿素をそれぞれ添加した場合の結果を示し、同様に用量依存的なSCCA-1遺伝子発現量の有意な減少が認められた。

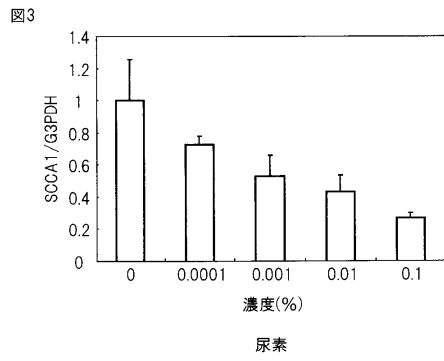
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



【 配列表 】

0005561956000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 37/08	(2006.01)	A 6 1 P 37/08	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 P 37/02	
C 0 7 D 207/26	(2006.01)	C 0 7 D 207/26	
C 0 7 D 207/27	(2006.01)	C 0 7 D 207/27	Z
C 0 7 D 233/34	(2006.01)	C 0 7 D 233/34	
C 0 7 D 233/40	(2006.01)	C 0 7 D 233/40	

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 金子 摩紀

神奈川県横浜市都筑区早濑2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター(新横浜)内

(72)発明者 蛭間 卓也

神奈川県横浜市都筑区早濑2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター(新横浜)内

(72)発明者 未継 勝

神奈川県横浜市都筑区早濑2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター(新横浜)内

(72)発明者 片桐 千華

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社資生堂 リサーチセンター(金沢八景)内

(72)発明者 飯田 年以

神奈川県横浜市都筑区早濑2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター(新横浜)内

(72)発明者 小野寺 智子

神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1 株式会社資生堂 リサーチセンター(金沢八景)内

審査官 田中 耕一郎

(56)参考文献 特開2008-303185(JP,A)

特開2008-303186(JP,A)

特開2008-303187(JP,A)

米国特許出願公開第2005/0031547(US,A1)

国際公開第2005/016329(WO,A1)

国際公開第2009/045443(WO,A1)

特開2007-279024(JP,A)

E.D.Danopoulos, et al., The Lancet, 1974, 1(7848), pp115-118

平尾哲二, バリア機能における角層コーニファイドエンベロープの重要性, 日本化粧品科学会誌, 2003年 9月30日, Vol. 27, No. 3, pp. 167-170

平尾哲二, et al., 炎症性皮膚疾患における未熟コーニファイドエンベロープ, 日本皮膚科学会雑誌, 2001年 2月25日, Vol. 111, No. 3, p. 529 (P-363)

CAJKOVAC M, et al., Influence of emulsoid vehicle on the release and activity of allan toin, Pharmazie, 1992年 1月, Vol. 47, No. 1, pp. 39-43

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - A 6 1 K 3 3 / 4 4

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I D S
(S T N)