

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2017年5月4日(04.05.2017)



(10) 国際公開番号

WO 2017/072984 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/405 (2006.01) A61P 21/04 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2016/003044

(22) 国際出願日: 2016年6月24日(24.06.2016)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2015-213280 2015年10月29日(29.10.2015) JP

(71) 出願人: 株式会社東北テクノアーチ (TOHOKU TECHNO ARCH CO., LTD.) [JP/JP]; 〒9800845 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉468番地 Miyagi (JP). 大日本住友製薬株式会社 (SUMITOMO DAINIPPON PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 阿部 高明 (ABE, Takaaki); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平2丁目1番1号国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 堀口 昌邦 (HORIGU-

CHI, Masakuni); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 松本 裕司 (MATSUMOTO, Yuji); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 永安 麻衣子 (NAGAYASU, Maiko); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 村上 恵一 (MURAKAMI, Keiichi); 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

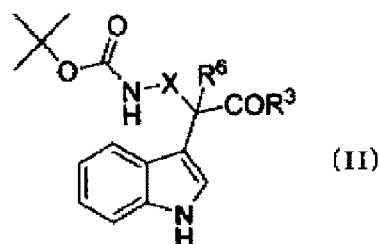
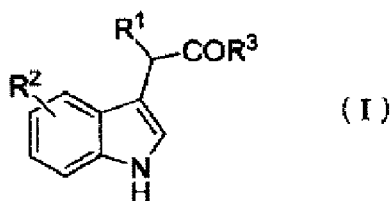
(74) 代理人: 廣田 雅紀 (HIROTA, Masanori); 〒1070052 東京都港区赤坂二丁目2番19号アドレシビル6階 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DE, 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,

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR AMYOTROPHIC DISORDERS

(54) 発明の名称: 筋萎縮性疾患治療剤



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a novel therapeutic agent and treatment method for amyotrophic disorders, more specifically, a therapeutic agent and treatment method for neurogenic atrophy disorders such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and for myogenic atrophy disorders such as sarcopenia and disuse atrophy. Provided is a therapeutic agent for amyotrophic disorders that includes compounds represented by general formula (I), general formula (II), and general formula (III), and one or more compounds selected from the group consisting of pharmaceutically acceptable salts of the abovementioned compounds when R³ represents OH.

(57) 要約: 本発明は、新規な筋萎縮性疾患の治療剤及び治療方法、より詳しくは、神経原性筋萎縮性障害である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 等、並びに筋原性筋萎縮性障害であるサルコペニア、廃用性筋萎縮等の治療剤及び治療方法を提供することを課題とする。下記的一般式 (I)、一般式 (II)、及び、一般式 (III) で表される化合物、並びに、R³がOHのときそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される1種又は2種以上を含有するものを、筋萎縮性疾患治療剤とする。



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, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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,

規則 4.17 に規定する申立て:

- 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関する申立て (規則 4.17(v))

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：筋萎縮性疾患治療剤

技術分野

[0001] 本発明は筋萎縮を抑制するための治療剤及び医薬組成物に関する。より詳しくは神経原性筋萎縮性障害である筋萎縮性側索硬化症（ALS）等、並びに筋原性筋萎縮性障害であるサルコペニア、廃用性筋萎縮等の治療剤及び医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 骨格筋は身体各部の運動や姿勢保持に関わる組織であり、脳から脊髄前角細胞に投射する上位運動ニューロン及び脊髄前角細胞から筋組織に投射する下位運動ニューロンからなる運動神経によって支配されている。骨格筋の筋組織は筋原線維を内包する多数の筋線維の束として構成されている。

[0003] 筋萎縮とは筋原線維の減少による筋線維の萎縮であり、筋萎縮によって病的な筋力低下が生じる。筋萎縮を伴う疾患はその原因から2種類に大別することができる。すなわち、運動神経の障害に基づく筋萎縮性疾患（神経原性筋萎縮性疾患）と、筋組織自体の障害に基づく筋萎縮性疾患（筋原性筋萎縮性疾患）である。

[0004] 神経原性筋萎縮性疾患として代表的なものに、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群等がある。このうち、ALSは神経原性筋萎縮性疾患の中でも比較的罹患率の高い疾患であるが、その発症原因は未だ不明であり、症状として全身の著しい筋萎縮を引き起こし、運動障害、構音障害、嚥下困難、呼吸不全等をきたす予後不良の疾患であり、現在本邦で使用されるALS治療薬リルゾールの効果も症状進行を数か月遅らせる程度にとどまっており、有効な治療法は存在しない。さらに、他の神経原性筋萎縮性疾患についても有効な治療法が存在しないのが現状であることから、これらの神経原性筋萎縮疾患に対する有効な治療剤が切望されている。

[0005] また、筋原性筋萎縮性疾患としては、筋ジストロフィーや先天性ミオパチー、遠位性ミオパチー等の遺伝性筋疾患に加えて、加齢性筋萎縮（サルコペニア）や、病気や寝たきり等の活動低下に起因する廃用性筋萎縮などといった非遺伝性の筋疾患も存在する。特に、高齢化社会の急速な進展に伴い、サルコペニアや廃用性筋萎縮の増加が見込まれることから、それらの筋萎縮性疾患に対する有効な治療法が求められているが、現在のところ根本的な治療法は存在しない。そのため、筋原性筋萎縮疾患に対する有効な治療剤が切望されている。

[0006] 特許文献1には、エリスロポエチン産生促進効果等を有するインドール酢酸誘導体等が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2014／080640号

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、新規な筋萎縮性疾患の治療剤及び治療方法を提供することにある。より詳しくは、神経原性筋萎縮性障害である筋萎縮性側索硬化症（ALS）等、並びに筋原性筋萎縮性障害であるサルコペニア、廃用性筋萎縮等の治療剤及び治療方法を提供することにある。

課題を解決するための手段

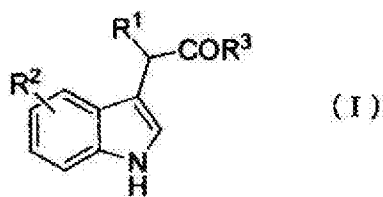
[0009] 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、下記式で表される化合物及びその製薬学的に許容される塩（以下必要に応じ「本発明化合物」と略称することがある。）が種々の筋萎縮性疾患に対する優れた改善効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明は、以下の通りである。

〔1〕一般式（I）：

[0011]

[化1]



[式中、 R^1 はベンゼン環が非置換若しくは炭素数1～7のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシル基、フッ素原子及び／又は塩素原子で置換されたベンゾイルメチル基、非置換若しくはフッ素原子で置換された鎖状又は分枝状の炭素数4～6のアルキル基、又はフェニル基若しくはシクロペンチル基が置換したメチレン又はエチレンを表し、前記フェニル基はさらに1以上のフェニル基で置換されていてもよく；

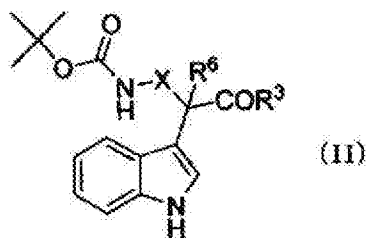
R^2 はインドールの4、5、6、及び／又は7位に置換する水素、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシル基、フッ素原子、塩素原子からなる群から選択され；

R^3 はOH、 OR^4 、 NHR^4 及び NR^4R^5 のいずれか一つから選ばれる基であり；

R^4 及び R^5 は同一又は異なって、置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基である。]

一般式 (II)：

[0012] [化2]



[式中、 R^6 は水素又はメチル基であり；

Xは炭素数4～6のアルキレン基、若しくは炭素数4のエーテル基であり；

R^3 はOH、 OR^4 、 NHR^4 及び NR^4R^5 のいずれか一つから選ばれる基で

あり；

R^4 及び R^5 は同一又は異なって、置換若しくは非置換の炭素数 1～4 のアルキル基である。］、及び

一般式 (III)：

[0013] [化3]



〔式中、Aはインドール若しくはナフタレンを表し、Aがインドールのとき、インドールの3位及び5位に、それぞれ酢酸基及び R^7O が置換されており、Aがナフタレンのとき、ナフタレンの1位及び7位に、それぞれ酢酸基及び R^7O が置換されており、 R^7 は炭素数1～5のアルキル基又はベンジル基を表し、該ベンジル基のベンゼン環は1又は2以上の炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のアルコキシ基で置換されていてもよく、 R^3 はOH、 OR^4 、 NHR^4 及び NR^4R^5 のいずれか一つから選ばれる基であり、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基である。〕で表される化合物、並びに、 R^3 がOHのときそれらの医薬的に許容される塩からなる群（以下、これらを総称して「本件化合物群」ということがある）から選択される1種又は2種以上の化合物を含む、筋萎縮性疾患治療剤。

[0014] [2] 化合物が式(1)で表される化合物である、[1]に記載の治療剤。

[0015] [3] R^1 が、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同種又は異種の1～5個の基で置換されたベンゼン環を有するベンゾイルメチル基である、[2]に記載の治療剤。

[0016] [4] R^2 が水素である、[2]又は[3]に記載の治療剤。

[0017] [5] R^3 がOHである、[1]～[4]のいずれか一項に記載の治療剤。

[0018] [6] 化合物が以下の化合物から選択される、[1]に記載の治療剤：

4-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-（1H-インドール-3-イル）-4-オキソブタン酸（実施例1）、

4-（4-フルオロフェニル）-2-（1H-インドール-3-イル）-4-オキソブタン酸（実施例2）、

4-（4-クロロフェニル）-2-（1H-インドール-3-イル）-4-オキソブタン酸（実施例3）。

[0019] [7] 筋萎縮性疾患が、神経原性筋萎縮性疾患又は筋原性筋萎縮性疾患である、[1]～[6]のいずれか一項に記載の治療剤。

[0020] [8] 神経原性筋萎縮性疾患が、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症、又はシャルコー・マリー・トゥース病である、[7]に記載の治療剤。

[0021] [9] 筋原性筋萎縮性疾患が、進行性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、先天性ミオパチー、代謝性ミオパチー、遠位性ミオパチー、炎症性ミオパチー、加齢性筋萎縮（サルコペニア）、バーンス症候群、又は廃用性筋萎縮である、[7]に記載の治療剤。

[0022] また本発明の実施の他の形態として、本件化合物群から選択される1種又は2種以上の化合物を、筋萎縮性疾患の治療を必要とする患者に投与することにより、筋萎縮性疾患を治療する方法や、筋萎縮性疾患の治療剤として使用するための、本件化合物群から選択される1種又は2種以上の化合物や、筋萎縮性疾患の治療における使用のための、本件化合物群から選択される1種又は2種以上の化合物や、筋萎縮性疾患の治療剤を製造するための、本件化合物群から選択される1種又は2種以上の化合物の使用を挙げることができる。

発明の効果

[0023] 本発明化合物は、種々の筋萎縮性疾患に対する優れた改善効果を有する。

具体的には、筋萎縮性疾患における筋力低下及び筋萎縮進行等を抑制し、そ

れによって患者の運動障害、構音障害、嚥下困難、呼吸障害等といった筋萎縮に基づく症状を改善することができる。

図面の簡単な説明

[0024] [図1]グルタチオン合成阻害薬L-ブチオニン（S，R）スルホキシイミン（BSO）で処理したALS患者由来線維芽細胞を、実施例1の化合物存在下で培養し、細胞生存率を解析した結果を示す図である。縦軸はBSO及び化合物の両方が非存在の条件で培養したALS患者由来線維芽細胞（図中のcontrol群）の生存率を1とした場合の相対比を示し、それぞれの値は各群3例の平均値±標準誤差を示す。BSOとDMSOを添加した群（図中のDMSO群）を対照としたDunnett型多重比較検定において、図中の**はP値が0.01未満、図中の***はP値が0.001未満であることを示す。

[図2]BSOで処理したALS患者由来線維芽細胞を、実施例1の化合物存在下で培養し、細胞生存率（左図）及び細胞傷害の度合い（右図）を解析した結果を示す図である。縦軸はBSO及び化合物の両方が非存在の条件で培養したALS患者由来線維芽細胞（図中のcontrol群）における細胞生存率、及び細胞障害の度合い（LDH値）を1とした場合の相対比を示し、それぞれの値は各群5例の平均値±標準誤差を示す。BSOとDMSOを添加した群（図中のDMSO群）を対照としたDunnett型多重比較検定において、図中の**はP値が0.01未満、図中の***はP値が0.001未満であることを示す。

[図3]wobblerマウスに対して、実施例1の化合物（150mg/kg）、若しくは溶媒である0.5%メチルセルロース水溶液を1日1回経口投与し、投与開始日から16日後に行ったロータロッド試験の結果を示す図である。縦軸は、各群においてロータロッド歩行時間が300秒を超えた動物の出現率（%）を表す。

発明を実施するための形態

[0025] 本発明化合物は、筋萎縮性疾患に対する予防及び治療効果を有する。かか

る筋萎縮性疾患としては、筋萎縮を伴う疾患であれば特に制限されず、具体的には神経原性筋萎縮性疾患として筋萎縮性側索硬化症（ALS）、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症、シャルコー・マリー・トゥース病等が挙げられ；筋原性筋萎縮性疾患として進行性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、先天性ミオパチー、代謝性ミオパチー、遠位性ミオパチー、炎症性ミオパチー、加齢性筋萎縮（サルコペニア）、バーズ症候群、廃用性筋萎縮等が挙げられる。

[0026] 本発明において、「予防」とは、疾患を発症していない健常人に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者）に対して本発明の有効成分を投与する行為である。

[0027] 本発明の筋萎縮性疾患治療剤は、必要に応じて、薬学的に許容される通常の担体、結合剤、安定化剤、賦形剤、希釈剤、pH緩衝剤、崩壊剤、等張剤、添加剤、被覆剤、可溶化剤、潤滑剤、滑走剤、溶解補助剤、滑沢剤、風味剤、甘味剤、溶剤、ゲル化剤、栄養剤等の配合成分がさらに添加されたものを例示することができる。かかる配合成分としては、具体的に、水、生理食塩水、動物性脂肪及び油、植物油、乳糖、デンプン、ゼラチン、結晶性セルロース、ガム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアノレキレングリコール、ポリピニルアノレコーノレ、グリセリンを例示することができる。

[0028] 本発明の筋萎縮性疾患治療剤の投与形態としては、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で投与する経口投与や、溶液、乳剤、懸濁液等の剤型を注射、スプレー剤等の剤型で鼻孔内投与、又はパップ剤やテープ剤等の剤型で経皮投与する非経口投与を挙げることができる。

[0029] 本発明の筋萎縮性疾患治療剤の投与量は、年齢、体重、性別、症状、薬剤への感受性等に応じて適宜決定される。通常、1日量として、体重1kg当たり約0.01mg～5000mgの投与量の範囲で、好ましくは体重1k

g 当たり約 0.1 mg ~ 3000 mg の投与量の範囲で、より好ましくは体重 1 kg 当たり約 1 mg ~ 300 mg の投与量の範囲で、1 日あたり単回又は複数回（例えば、2 ~ 4 回）に分けて投与されるが、症状の改善の状況に応じて投与量を調節してよい。

[0030] 本発明の筋萎縮性疾患治療剤としては、本件化合物群から選択される 1 種又は 2 種以上の化合物を有効成分として含有するものであれば特に制限されるものではなく、本件化合物群に含まれる化合物群の詳細な説明は以下に示す。

[0031] 本発明の一態様において、上記一般式 (I) における R¹ は、ベンゼン環が非置換若しくは炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、炭素数 1 ~ 7 のアルコキシル基、フッ素原子及び／又は塩素原子で置換されたベンゾイルメチル基である。かかるベンゾイルメチル基のベンゼン環は、置換されていてもよく、置換されたものとしては、ベンゼン環上に 1 ~ 5 個の炭素数 1 ~ 7 のアルキル基、1 ~ 5 個の炭素数 1 ~ 7 のアルコキシル基、1 ~ 5 個のフッ素原子、又は 1 ~ 5 個の塩素原子、若しくは炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシル基、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同種又は異種の 1 ~ 5 個の基を有するベンゾイルメチル基等を挙げることができる。

[0032] 上記炭素数 1 ~ 7 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、3,3-ジメチルブチル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、

2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、n-ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、2-メチルヘキシル基、3-メチルヘキシル基、4-メチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、2-エチルペンチル基、3-エチルペンチル基、4, 4-ジメチルペンチル基、1-プロピルブチル基等を挙げることができる。

[0033] 上記炭素数1～7のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペントキシ基、1-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、3-メチルブトキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、n-ヘキシルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1-エチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1-エチル-1-メチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、n-ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、2-メチルヘキシルオキシ基、3-メチルヘキシルオキシ基、4-メチルヘキシルオキシ基、5-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、2-エチルペンチルオキシ基、3-エチルペンチルオキシ基、4, 4-ジメチルペンチルオキシ基、1-プロピルブトキシ基等を挙げることができる。

[0034] 本発明の他の態様において、上記一般式(1)におけるR¹は、非置換若し

くはフッ素原子で置換された鎖状又は分枝状の炭素数4～6のアルキル基である。非置換若しくはフッ素原子で置換された鎖状又は分枝状の炭素数4～6のアルキル基としては、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、1-エチルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基及びこれらのフッ素化体を挙げることができ、好ましくは1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、5-メチルペンチル基、3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブチル基、4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペンチル基、5, 5, 6, 6, 6-ペンタフルオロヘキシル基であり、より好ましくは2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、及び4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペンチル基であり、最も好ましくは4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペンチル基である。

[0035] 本発明の他の態様において、上記一般式(1)におけるR¹は、フェニル基若しくはシクロペンチル基が置換したメチレン又はエチレンであり、前記フェニル基はさらに1又は2以上のフェニル基で置換されていてもよい。フェニル基若しくはシクロペンチル基が置換したメチレン又はエチレンとは、ベンジル基、2-フェネチル基、シクロペンチルメチル基又は2-シクロペンチルエチル基である。1又は2以上のフェニル基が置換したベンジル基又は2-フェネチル基としては、3-フェニルベンジル基、4-フェニルベンジル基、3, 5-ジフェニルベンジル基、2-(1, 1'-ビフェニル-3-

イル)－エチル基、2－(1, 1'－ビフェニル－4－イル)－エチル基、及び2－(3, 5－ジフェニルフェニル)－エチル基を挙げることができる。上記一般式(1)における R^1 としては、2－フェネエチル基、シクロペンチルメチル基、2－シクロペンチルエチル基及び2－(1, 1'－ビフェニル－3－イル)－エチル基を好適に例示することができる。

[0036] 上記一般式(1)における R^2 は、インドール骨格の4, 5, 6, 7位に置換していてもよい基であり、それぞれの置換位置に一つ又は複数置換していてもよい。 R^2 としては、水素、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシル基、フッ素原子、塩素原子を挙げることができる。炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*－ブチル基、イソブチル基、*sec*－ブチル基、*tert*－ブチル基を挙げることができ、炭素数1～7のアルコキシル基としては、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*－ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*－ブトキシ基、*tert*－ブトキシ基、*n*－ペントキシ基、1－メチルブトキシ基、2－メチルブトキシ基、3－メチルブトキシ基、1－エチルプロポキシ基、1, 1－ジメチルプロポキシ基、1, 2－ジメチルプロポキシ基、2, 2－ジメチルプロポキシ基、*n*－ヘキシルオキシ基、1－メチルペンチルオキシ基、2－メチルペンチルオキシ基、3－メチルペンチルオキシ基、4－メチルペンチルオキシ基、1, 1－ジメチルブトキシ基、1, 2－ジメチルブトキシ基、1, 3－ジメチルブトキシ基、2, 2－ジメチルブトキシ基、2, 3－ジメチルブトキシ基、3, 3－ジメチルブトキシ基、1, 1, 2－トリメチルプロポキシ基、1－エチルブトキシ基、2－エチルブトキシ基、1－エチル－1－メチルプロポキシ基、1－エチル－2－メチルプロポキシ基、*n*－ヘプチルオキシ基、1－メチルヘキシルオキシ基、2－メチルヘキシルオキシ基、3－メチルヘキシルオキシ基、4－メチルヘキシルオキシ基、5－メチルヘキシルオキシ基、1－エチルペンチルオキシ基、2－エチルペンチルオキシ基、3－エチルペンチルオキシ基、4, 4－ジメチルペンチルオキシ基、1－プロピルブトキシ基等を挙げること

ができ、好ましくは水素、エトキシ基、フッ素原子、塩素原子である。

[0037] 上記一般式 (I) における R^4 及び R^5 は、同一又は異なって置換若しくは非置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である。置換若しくは非置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、 R^4 と R^5 が窒素と一緒にあったピロリジンや、これらのメトキシ基、フェニル基、フッ素原子及び塩素原子により置換されたものを挙げることができ、好ましくは、メチル基、モノクロロメチル基、エチル基、2-メトキシエチル基、2, 2, 2-トリクロロエチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メトキシエチル基、イソプロピル基、ヘキサフルオロイソプロピル基、及びピロリジンであり、より好ましくは、メチル基及びエチル基である。

[0038] 上記一般式 (I) における R^1 が 4-クロロベンゾイルメチル基であり、 R^2 が水素であり、かつ R^3 が OH のとき、一般式 (I) で表させる化合物は、後述する表 1 中の化合物 # 2 を表し、上記一般式 (I) における R^1 が 4-フルオロベンゾイルメチル基であり、 R^2 が水素であり、かつ R^3 が OH のとき、一般式 (I) で表させる化合物は、後述する表 1 中の化合物 # 4 を表し、上記一般式 (I) における R^1 が 2, 4-ジフルオロベンゾイルメチル基であり、 R^2 が水素であり、かつ R^3 が OH のとき、一般式 (I) で表させる化合物は、後述する表 1 中の化合物 # 5 を表し、上記一般式 (I) における R^1 が 4, 4, 5, 5, 5-ペンタフルオロペンチル基であり、 R^2 が水素であり、かつ R^3 が OH のとき、一般式 (I) で表させる化合物は、後述する表 1 中の化合物 # 21 を表し、上記一般式 (I) における R^1 が 2-シクロペンチルエチル基であり、 R^2 が水素であり、かつ R^3 が OH のとき、一般式 (I) で表させる化合物は、後述する表 1 中の化合物 # 24 を表す。これら化合物の他、一般式 (I) で表される化合物の中で具体的なものとしては、後述する表 1 中の化合物 # 2、4、5、及び 20 や、後述する表 1 中の化合物 # 17 ~ 19 や、後述する表 1 中の化合物 # 22 及び 23 や、後述する表 1 中の化合

物 # 25 を挙げることができる。

[0039] 上記一般式 (II) における X は、炭素数 4 ~ 6 の直鎖のアルキレン基、即ちブチレンー (CH_2)₄ー、ペンチレンー (CH_2)₅ー、ヘキシレンー (CH_2)₆ー、又は炭素数 4 のエーテル基であり、炭素数 4 のエーテル基としては、メチレンー Oープロピレン基、エチレンー Oーエチレン基、プロピレンー Oーメチレン基を挙げることができ、ブチレン、ヘキシレン及びエチレンー Oーエチレン基が好ましい。

[0040] 上記一般式 (II) における R⁴ 及び R⁵ は、同一又は異なって置換若しくは非置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基である。置換若しくは非置換の炭素数 1 ~ 4 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、nーブチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、R⁴ と R⁵ が窒素と一緒にあったピロリジンや、これらのメトキシ基、フェニル基、フッ素原子及び塩素原子により置換されたものを挙げることができ、好ましくは、メチル基、モノクロロメチル基、エチル基、2, 2, 2ートリクロロメチル基、1ーフェニルエチル基、2ーフェニルエチル基、メトキシエチル基、イソプロピル基、ヘキサフルオロイソプロピル基、及びピロリジンであり、より好ましくはメチル基及びエチル基である。

[0041] 上記一般式 (II) における X がブチレンであり、R⁶ が水素であり、かつ R³ が OH のとき、一般式 (II) で表させる化合物は、後述する表 1 中の化合物 # 15 を表す。化合物 # 15 の他、一般式 (II) で表される化合物の中で具体的なものとしては、後述する表 1 中の化合物 # 13 や、後述する表 1 中の化合物 # 14 を挙げることができる。

[0042] 上記一般式 (III) における R⁷ は、炭素数 1 ~ 5 のアルキル基又はベンジル基である。鎖状又は分枝状の炭素数 1 ~ 5 のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、nーブチル基、イソブチル基、secーブチル基、tertーブチル基、nーペンチル基、1ーメチルブチル基、2ーメチルブチル基、3ーメチルブチル基、1ーエチルプロピル基、1, 1ージメチルプロピル基、1, 2ージメチルプロピル基、及び 2, 2

ージメチルプロピル基を挙げることができる。また、前記ベンジル基のベンゼン環は1又は2以上の炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のアルコキシ基で置換されていてもよい。炭素数1～3のアルキル基としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、及びイソプロピル基を挙げることができる、炭素数1～3のアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、及びイソプロポキシ基を挙げることができる。上記一般式(I II)における R^7 は、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基、*n*-ブチル基、*n*-ペンチル基、及び3, 5-ジメトキシベンジル基であり、より好ましくは3, 5-ジメトキシベンジル基である。

[0043] 上記一般式(III)において R^4 及び R^5 は、同一又は異なって置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基である。置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、 R^4 と R^5 が窒素と一緒にあったピロリジンや、これらのメトキシ基、フェニル基、フッ素原子及び塩素原子により置換されたものを挙げることができる、好ましくは、メチル基、モノクロロメチル基、エチル基、2, 2, 2-トリクロロメチル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、メトキシエチル基、イソプロピル基、ヘキサフルオロイソプロピル基、及びピロリジンであり、より好ましくはメチル基及びエチル基である。

[0044] 上記一般式(III)におけるAがインドールであり、 R^7 が3, 5-ジメトキシベンジル基であり、かつ R^3 がOHのとき、一般式(III)で表させる化合物は、後述する表1中の化合物#35を表す。化合物#35の他、一般式(II)で表される化合物の中で具体的なものとしては、後述する表1中の化合物#36～38や、後述する表1中の化合物#33及び34を挙げることができる。

[0045] 本件化合物群から選択される化合物が不斉炭素原子及び軸不斉に係わる不斉点をもつとき、かかる化合物は、考えられ得るすべての光学異性体を含み、それら光学異性体は任意の比で使用することができる。例えば、ある光学

活性化合物は、エナンチオマーでもラセミでも任意の割合のエナンチオマー混合物でも使用することができ、不斉点が複数存在するときは、任意の割合のジアステレオマー混合物で使用してもよい。

[0046] 本件化合物群における医薬的に許容される塩には、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から生成された金属塩や、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、リジン、プロカイン等から生成された有機塩などが含まれる。

[0047] 本発明化合物は、例えば前記の特許文献1に記載の方法で製造することができる。具体的には、例えば、以下の化合物を製造することができる。

[0048]

[表1-1]

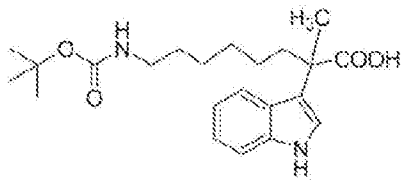
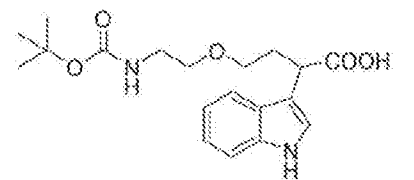
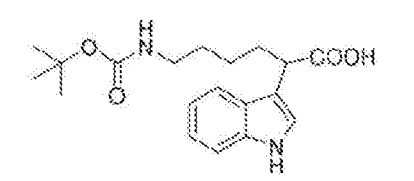
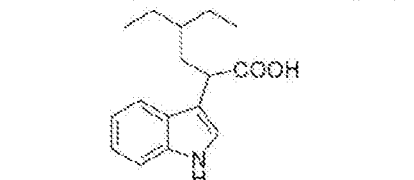
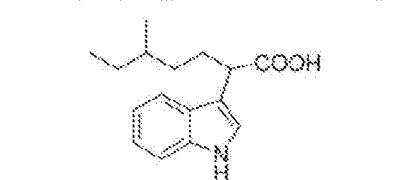
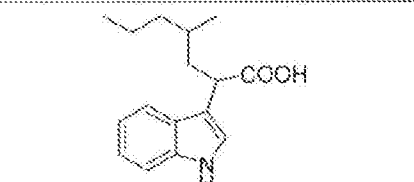
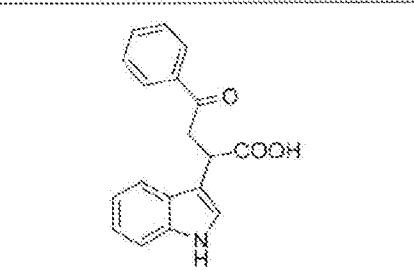
表1：製造することができる例示化合物

化合物番号	化合物名	構造
# 1	4-フェニル-2-(4-クロロ-1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	
# 2	4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	
# 4	4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	
# 5	4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	
# 6	4-(2,4-ジメチルフェニル)-2-(1-プロピル-1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	

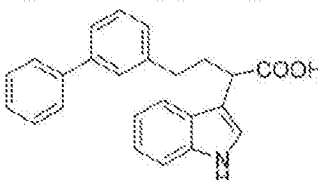
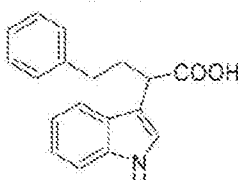
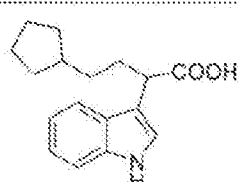
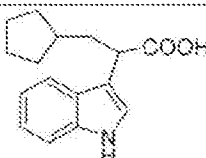
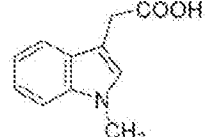
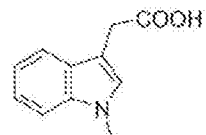
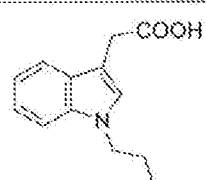
[表1-2]

# 7	4-フェニル-2-(1H-5-エトキシインドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	
# 8	α -2-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-エチル-3-インドール酢酸	
# 9	α -2-(1-アセチル-4-ピペリジニル)-メチル-3-インドール酢酸	
# 10	α -[N-(1-アセチルピロリジン-2-カルボニル)-4-アミノブチル]-3-インドール酢酸	
# 11	α -[N-(1-アセチルピロリジン-2-カルボニル)-2-(2-アミノエトキシ)-1-エチル]-3-インドール酢酸	
# 12	α -(N-tert-ブトキシカルボニル-6-アミノ-1-ヘキシル)- α -(1-ナフチル)-酢酸	

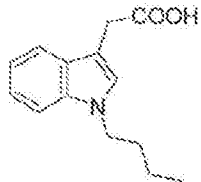
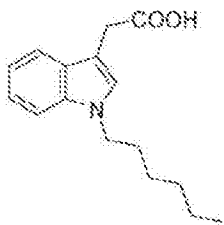
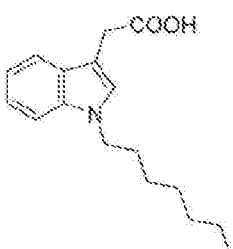
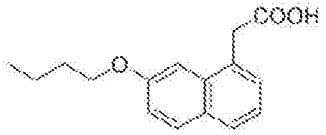
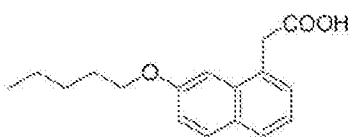
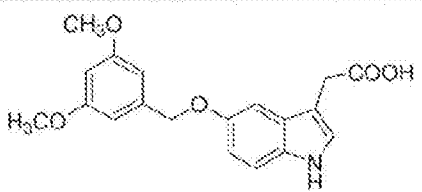
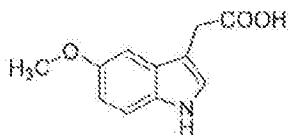
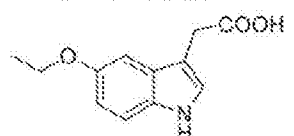
[表1-3]

#13	α -(N-tert-ブトキシカルボニル-6-アミノ-1-ヘキシル)- α -メチル-3-インドール酢酸	
#14	α -[2-(N-tert-ブトキシカルボニル-2-アミノエトキシ)-1-エチル]-3-インドール酢酸	
#15	α -(N-tert-ブトキシカルボニル-4-アミノ-1-ブチル)-3-インドール酢酸	
#17	α -(2-エチル-1-ブチル)-3-インドール酢酸	
#18	α -(3-メチル-1-ペンチル)-3-インドール酢酸	
#19	α -(2-メチル-1-ペンチル)-3-インドール酢酸	
#20	4-フェニル-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸	

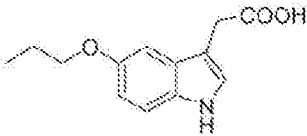
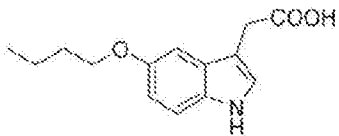
[表1-4]

# 2 1	α -(4,4,5,5,5-ペンタフルオロ-1-ペンチル)-3-インドール酢酸	
# 2 2	α -[2-(1,1'-ビフェニル-3-イル)-1-エチル]-3-インドール酢酸	
# 2 3	α -(2-フェニル-1-エチル)-3-インドール酢酸	
# 2 4	α -(2-シクロペンチル-1-エチル)-3-インドール酢酸	
# 2 5	α -シクロペンチルメチル-3-インドール酢酸	
# 2 6	N-メチル-3-インドール酢酸	
# 2 7	N-エチル-3-インドール酢酸	
# 2 8	N-プロピル-3-インドール酢酸	

[表1-5]

#29	N-ブチル-3-インドール酢酸	
#30	N-ヘキシル-3-インドール酢酸	
#31	N-ヘプチル-3-インドール酢酸	
#33	α -(7-ブトキシ-1-ナフトレニル)-酢酸	
#34	α -(7-ペントキシ-1-ナフトレニル)-酢酸	
#35	5-(3,5-ジメトキシベンジルオキシ)-3-インドール酢酸	
#36	5-メトキシ-3-インドール酢酸	
#37	5-エトキシ-3-インドール酢酸	

[表1-6]

# 3 8	5-(1-プロポキシ)-3-イン ドール酢酸	
# 3 9	5-(1-ブトキシ)-3-インド ール酢酸	

実施例

[0049] 以下に本発明を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例及び実施例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

[0050] 明細書の記載を簡略化するために参考例、実施例及び実施例中の表において以下に示すような略号を用いることもある。略号としては、DMSO-d₆ は、重ジメチルスルホキシドを意味する。NMR に用いられる記号としては、s は一重線、d は二重線、dd は二重の二重線、m は多重線、b r s は幅広一重線、J は結合定数を意味する。

[0051] 参考例 1

トランス-4-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸の製造

氷冷したマレイン酸無水物 (2.58 g) のジクロロメタン (26 mL) 溶液に、塩化アルミニウム (7.71 g) を加え、1,3-ジフルオロベンゼン (3.00 g) を滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を、氷冷した 1 mol/L 塩酸 (150 mL) に注ぎ、10% メタノール含有クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、表題化合物 (5.16 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.23 (1H, brs), 7.96-7.90 (1H, m), 7.57 (1H, dd, J = 15.6, 3.4 Hz), 7.50-7.44 (1H, m), 7.30-7.25 (1H, m), 6.

62 (1H, d, J = 15.6 Hz)

[0052] 参考例 2

トランス-4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-2-ブテン酸の製造

氷冷したフルオロベンゼン (3.0 g) のジクロロメタン (30 mL) 溶液にマレイン酸無水物 (3.1 g) と塩化アルミニウム (9.1 g) を加えた後、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を氷水に注いだ後、濃塩酸を加えて溶液のpHを1とした。クロロホルムと水を加えて分液抽出し、得られた有機層を100 mL 塩酸、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮し、表題化合物 (4.8 g) を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.19 (1H, brs), 8.13 (2H, dd, J = 8.8, 5.5 Hz), 7.88 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.42-7.37 (2H, m), 6.68 (1H, d, J = 15.4 Hz)

[0053] 実施例 1

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸 (#5) の製造

参考例1の化合物 (1.16 g) のトルエン (12 mL) 溶液にインドール (0.703 g) を加えた後、3時間、加熱還流した。室温まで冷却後、析出した固体をろ取り、トルエンとヘキサンで洗浄し粗生成物を得た。粗生成物をアセトン/水を用いて再結晶した。得られた固体をろ取り、アセトンと水で洗浄後、乾燥し、表題化合物 (1.39 g) を得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.23 (1H, brs), 11.02 (1H, brs), 8.01-7.95 (1H, m), 7.63 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.46-7.40 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.27-7.22 (2H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 7.02-6.98 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 10.6, 4.1 Hz), 3.94-3.84 (1H, m), 3.32-3.26 (1H, m)

[0054] 実施例 2

4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4

ーオキシブタン酸（＃４）の製造

８０℃の参考例２（５００ｍｇ）のトルエン（１０ｍＬ）溶液にインドール（３１７ｍｇ）を加えた後、１時間、加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、析出した固体をろ取り、トルエンとヘキサンで洗浄し、粗生成物を得た。粗生成物をアセトン／水を用いて、再結晶した。得られた固体をろ取り、アセトンで洗浄後、乾燥し、表題化合物（２５０ｍｇ）を得た。

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.17 (1H, brs), 11.02 (1H, brs), 8.15–8.11 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.39–7.33 (4H, m), 7.11–7.06 (1H, m), 7.03–6.98 (1H, m), 4.33 (1H, dd, J = 10.7, 3.9 Hz), 4.03 (1H, dd, J = 18.1, 10.7 Hz), 3.36–3.29 (1H, m)

[0055] 実施例 3

４－（４－クロロフェニル）－２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－４－オキシブタン酸（＃２）の製造

表題化合物は、Journal of the Chemical Society of Pakistan, 1985, 263–272に記載の方法に従って合成した。

[0056] 試験例 1 : A L S 患者由来線維芽細胞の酸化ストレスによる細胞死に対する抑制効果

A L S 患者由来線維芽細胞を用い、グルタチオン合成阻害薬Ｌ－ブチオニン（S, R）スルホキシイミン（BSO）で処理することによって生じる細胞死に対する本発明化合物の抑制効果を確認することができる。

（方法 1）

９６穴細胞培養プレートに１ウェルあたり 6.4×10^3 個の A L S 患者由来線維芽細胞を、１％の F B S を含む D M E M 培地を用いて播種した。細胞播種の１日後に B S O を $100 \mu\text{mol/L}$ となるように培養液中に混和した。B S O 存在下で１日間培養した後、実施例 1 の化合物を 1、3、10 又は $30 \mu\text{mol/L}$ となるように培養液中に混和した。化合物存在下でさらに２日間培養した後、各ウェルの生細胞数を Cell Counting Kit-8（同仁化学研究所社製）を用いて測定し、細胞生存率を算出した。ここにおいて、酸化

ストレス負荷のコントロールとして、BSOと化合物の両方が非添加であって、それぞれの溶媒である蒸留水及びDMSOを添加したウェルを用い；また被験化合物の効果のコントロールとして、BSOとDMSOを添加したウェルを用いた。

(結果1)

実施例1の化合物は、 $100\mu\text{mol/L}$ のBSOによって誘導される細胞死を、 10 及び $30\mu\text{mol/L}$ で統計学的に有意に抑制した(図1)。この結果から、本発明化合物がALS患者で酸化ストレスによる細胞への傷害を抑制することにより、その病態が改善される可能性が示唆された。

[0057] (方法2)

96穴細胞培養プレートに1ウェルあたり 3.0×10^3 個のALS患者由来線維芽細胞を、1%のFBSを含むDMEM(低グルコース)培地を用いて播種した。細胞播種の1日後に、BSOを $500\mu\text{mol/L}$ となるように培養液中に混和した。BSO存在下で1日間培養した後、実施例1の化合物を 0.1 、 0.3 、 1 、 3 又は $10\mu\text{mol/L}$ となるように培養液中に混和した。化合物存在下でさらに3日間培養した後、各ウェルの生細胞数をCell Counting Kit-8(同仁化学研究所社製)を用いて測定し、細胞生存率を算出した。また、LDH Cytotoxicity Detection Kit(タカラバイオ株式会社製)を用いて、細胞障害の度合いを測定した。ここにおいて、酸化ストレス負荷のコントロールとして、BSOと化合物の両方が非添加であって、それぞれの溶媒である蒸留水及びDMSOを添加したウェルを用い；また被験化合物の効果のコントロールとして、BSOとDMSOを添加したウェルを用いた。

(結果2)

実施例1の化合物は、 $500\mu\text{mol/L}$ のBSOによって誘導される細胞生存率の低下及び細胞障害を、 0.1 、 0.3 、 1 、 3 及び $10\mu\text{mol/L}$ で統計学的に有意に抑制した(図2)。この結果から、本発明化合物がALS患者で酸化ストレスによる細胞への傷害を抑制することにより、その

病態が改善される可能性が示唆された。

[0058] 試験例 2 : A L S 以外の筋萎縮性疾患患者由来線維芽細胞の酸化ストレスによる細胞死に対する抑制効果

A L S 以外の各筋萎縮性疾患の患者由来線維芽細胞を用い、上記と同じ又は上記に準ずる方法により、各種の筋萎縮性疾患患者由来線維芽細胞の酸化ストレスによる細胞死に対する本発明化合物の抑制効果を確認することができる。

[0059] 試験例 3 : 筋萎縮性疾患患者由来の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell;

iPS細胞) を用いた病態関連フェノタイプの改善効果

筋萎縮性疾患患者由来の人工多能性幹細胞 (induced pluripotent stem cell; iPS細胞) を用い、参考文献 (例えば、Science Translational Medicine 4: 145ra104, 2012. 等) の方法に記載された試験方法又はそれに準ずる方法により、筋萎縮性疾患の病態に関連すると考えられる細胞のフェノタイプに対する本発明化合物の効果を確認することができる。

[0060] 試験例 4 : A L S 動物モデル (wobblerマウス) の症状進行抑制効果

wobblerマウスは進行性の前肢の筋萎縮、筋屈曲収縮を示し、それによる歩行障害、運動障害が認められる動物であり、A L S の病態を反映した動物モデルとして用いられている。したがって、wobblerマウスを用い、参考文献 (例えば、Brain Research 1019: 226-236, 2004. 等) に記載された試験方法又はそれに準ずる方法により、動物モデルが示す A L S 様症状に対する本発明化合物の改善効果を確認することができる。そこで、wobblerマウスの A L S 様症状に対する本発明化合物の効果を検討するため、ロータロッド歩行時間を指標とした評価を行った。

(方法)

4 週齢のwobblerマウスに対して、実施例 1 の化合物 (150 mg / kg)、若しくは対照として、溶媒である 0.5 %メチルセルロース水溶液を 1 日 1 回、10 mL / kg の割合で経口投与した。投与開始日から 16 日後に、

動物を10回転／分の回転速度に設定したマウス用ロータロッド（室町機械株式会社製）に乗せて歩行させ、落下するまでの時間を測定した（ロータロッド試験）。ロータロッド歩行時間の測定は3回行い、1回の測定時間の上限は300秒とした。なお、300秒を超えても落下しなかった場合には、300秒を超えたことを記録した。

（結果）

投与開始日から16日後のロータロッド試験において、歩行時間が300秒を超えた動物の出現率（％）は、実施例1の化合物を投与した群（ $n = 14$ ）では86％、一方、対照群（ $n = 14$ ）では43％であり（図3）、実施例1の化合物を投与した群において、歩行時間が300秒を超えた動物の出現率が有意に増加した（ $P = 0.018$ 、カイ二乗検定）。この結果から、本発明化合物がALS患者の病態を改善する可能性が示唆された。

[0061] 試験例5：廃用性筋萎縮動物モデルの筋力改善効果

参考文献（Journal of Applied Physiology 106: 2049-2059, 2009.、Journal of Physiological Sciences 61: 537-546, 2011. 等）に記載されたギブス固定による廃用性筋萎縮等の筋原性筋萎縮性疾患の動物モデルと試験方法又はそれに準ずる方法により、動物モデルが示す廃用性筋萎縮様症状に対する本発明化合物の改善効果を確認することができる。

より具体的には、マウスの片方ないし両方の後肢を伸展ないし屈曲した状態でギブスにより固定し、その状態で1日から2か月程度飼育した後にギブスを取り外し、トレッドミル装置を用いてマウスの歩行機能を測定する。その際、化合物をギブス固定後から投与することにより、廃用性筋萎縮に対する化合物の効果を確認することができる。

上記試験において、ギブス処置方法、投与方法、評価指標等の条件は適宜変更可能である。例えば行動薬理試験に加えて、試験終了後の動物組織を用いた生化学的検討の実施も可能である。また、上記の参考文献が引用する参考文献に記載の試験方法、さらにそれら試験方法を適宜条件変更した試験方法も用いることができる。

[0062] 試験例 6：神経原性筋萎縮動物モデルの筋力改善効果

参考文献（The FASEB Journal 26: 2986-2999, 2012. 等）に記載された坐骨神経切除による神経原性筋萎縮動物モデルと試験方法又はそれに準ずる方法により、動物モデルが示す神経原性筋萎縮様症状に対する本発明化合物の改善効果を確認することができる。

[0063] 試験例 7：筋原性筋萎縮動物モデルの筋力改善効果

参考文献（The Journal of Physiology 589: 4759-4776, 2011. 等）に記載されたデキサメタゾン投与による筋原性筋萎縮動物モデルと試験方法又はそれに準ずる方法により、動物モデルが示す筋原性筋萎縮様症状に対する本発明化合物の改善効果を確認することができる。

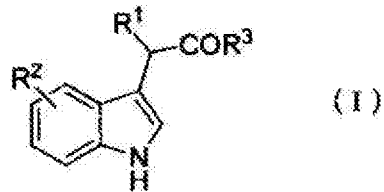
産業上の利用可能性

[0064] 本発明化合物は、筋萎縮を抑制するための治療剤、より詳しくは神経原性筋萎縮性障害である筋萎縮性側索硬化症（ALS）等、並びに筋原性筋萎縮性障害であるサルコペニア、廃用性筋萎縮等の治療剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) :

[化1]



[式中、 R^1 はベンゼン環が非置換若しくは炭素数1～7のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシル基、フッ素原子及び／又は塩素原子で置換されたベンゾイルメチル基、非置換若しくはフッ素原子で置換された鎖状又は分枝状の炭素数4～6のアルキル基、又はフェニル基若しくはシクロペンチル基が置換したメチレン又はエチレンを表し、前記フェニル基はさらに1以上のフェニル基で置換されていてもよく；

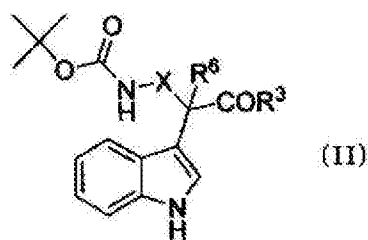
R^2 はインドールの4、5、6、及び／又は7位に置換する水素、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～7のアルコキシル基、フッ素原子、塩素原子からなる群から選択され；

R^3 はOH、OR⁴、NHR⁴及びNR⁴R⁵のいずれか一つから選ばれる基であり；

R^4 及び R^5 は同一又は異なって、置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基である。]、

一般式 (II) :

[化2]



[式中、 R^6 は水素又はメチル基であり；

X は炭素数4～6のアルキレン基、若しくは炭素数4のエーテル基であり；

R^3 はOH、OR⁴、NHR⁴及びNR⁴R⁵のいずれか一つから選ばれる基であり；

R^4 及び R^5 は同一又は異なって、置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基である。]、及び

一般式 (III)：

[化3]



[式中、 A はインドール若しくはナフタレンを表し、 A がインドールするとき、インドールの3位及び5位に、それぞれ酢酸基及び R^7O が置換されており、 A がナフタレンするとき、ナフタレンの1位及び7位に、それぞれ酢酸基及び R^7O が置換されており、 R^7 は炭素数1～5のアルキル基又はベンジル基を表し、該ベンジル基のベンゼン環は1又は2以上の炭素数1～3のアルキル基又は炭素数1～3のアルコキシ基で置換されていてもよく、 R^3 はOH、OR⁴、NHR⁴及びNR⁴R⁵のいずれか一つから選ばれる基であり、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって、置換若しくは非置換の炭素数1～4のアルキル基である。]で表される化合物、並びに、 R^3 がOHのときそれらの医薬的に許容される塩からなる群から選択される1種又は2種以上の化合物を含む、筋萎縮性疾患治療剤。

[請求項2] 化合物が式 (I) で表される化合物である、請求項1に記載の治療剤。

[請求項3] R^1 が、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、フッ素原子及び塩素原子からなる群から選ばれる同種又は異種の

1～5個の基で置換されたベンゼン環を有するベンゾイルメチル基である、請求項2に記載の治療剤。

[請求項4] R^2 が水素である、請求項2又は3に記載の治療剤。

[請求項5] R^3 がOHである、請求項1～4のいずれか一項に記載の治療剤。

[請求項6] 化合物が以下の化合物から選択される、請求項1に記載の治療剤：

4-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸、

4-(4-フルオロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸、

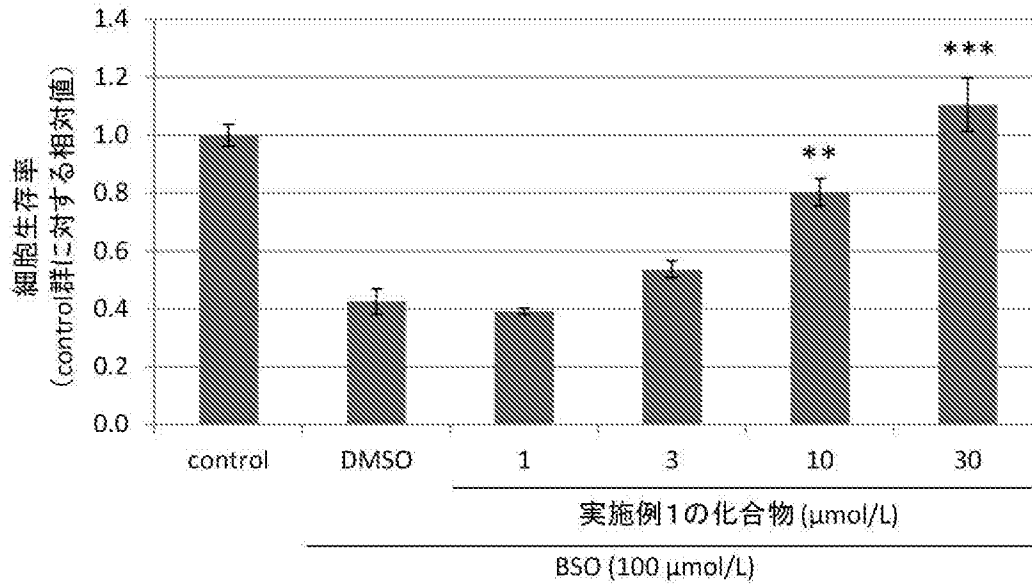
4-(4-クロロフェニル)-2-(1H-インドール-3-イル)-4-オキソブタン酸。

[請求項7] 筋萎縮性疾患が、神経原性筋萎縮性疾患又は筋原性筋萎縮性疾患である、請求項1～6のいずれか一項に記載の治療剤。

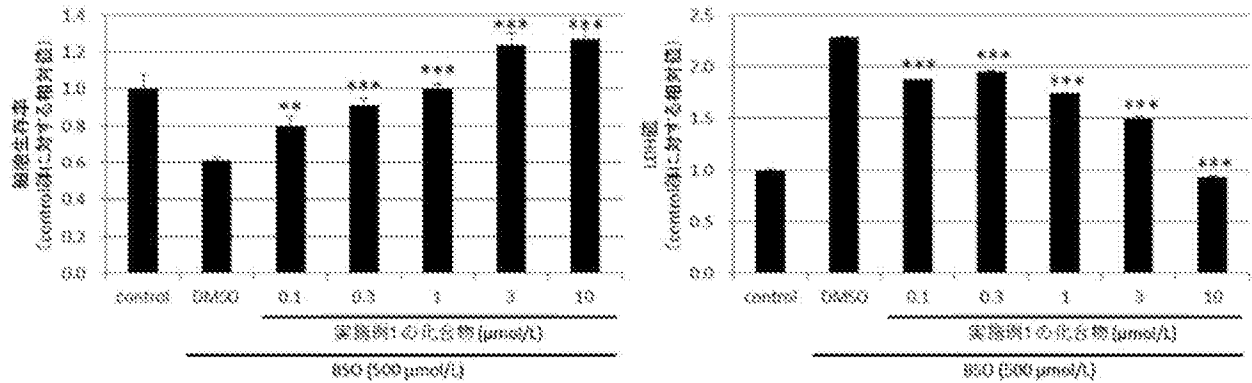
[請求項8] 神経原性筋萎縮性疾患が、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、脊髄性筋萎縮症、球脊髄性筋萎縮症、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、重症筋無力症、又はシャルコー・マリー・トゥース病である、請求項7に記載の治療剤。

[請求項9] 筋原性筋萎縮性疾患が、進行性筋ジストロフィー、筋強直性ジストロフィー、先天性ミオパチー、代謝性ミオパチー、遠位性ミオパチー、炎症性ミオパチー、加齢性筋萎縮(サルコペニア)、バース症候群、又は廃用性筋萎縮である、請求項7に記載の治療剤。

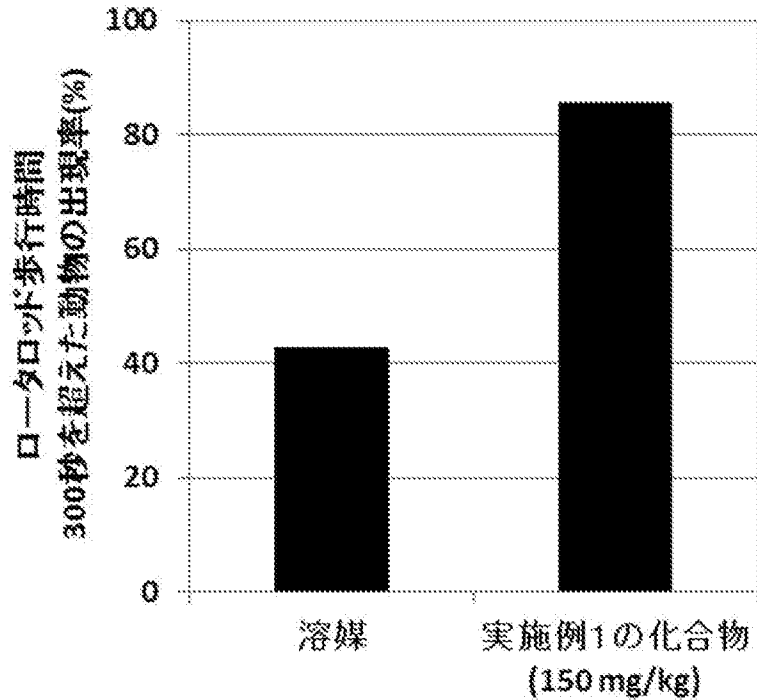
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/003044

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/405(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i,
A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i

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)

A61K31/405, A61K31/192, A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00

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)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CApus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	WO 2014/080640 A1 (Tohoku University), 30 May 2014 (30.05.2014), claims; paragraph [0070]; examples & US 2015/0353489 A1 claims; paragraph [0049]; examples & EP 2923700 A1	1-7, 9 1-8
Y A	Kota SATO et al., "ALS Model Mouse ni Okeru Teisanso Stress Sensor no Kino Ijo", The 55th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology Program Shorokushu, 2014, 576, entire text	1-8 9
Y A	ZHANG Z. et al, Hypoxia Inducible Factor-1 as a Target for Neurodegenerative Diseases, Current Medicinal Chemistry, 2011, Vol.18, 4335-4343, Scheme 2, paragraph of 'CONCLUSION'	1-8 9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ 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
12 August 2016 (12.08.16)

Date of mailing of the international search report
30 August 2016 (30.08.16)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/003044

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	PETRI Susanne et al., The lipophilic metal chelators DP-109 and DP-460 are neuroprotective in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis, Journal of Neurochemistry, 2007, Vol.102, 991-1000, page 998, left column, 4th paragraph to right column, 2nd paragraph	1-8 9
A	WO 2014/154925 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTGACIONES CIENTIFICAS(CSIC)), 02 October 2014 (02.10.2014), entire text (Family: none)	1-9
X A	Mitochonic acid 5(MA5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases, Internet:<URL:http://www.sassappa.co.jp/online/abstract/tmp/1/236/html/0102360309>, 2015.06.26, abstract	1-7, 9 8
X A	Mitochonic acid 5(MA5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases, Internet:<URL:http://www.journal.med.tohoku.ac.jp/2363/236_225.pdf>, 2015.06.26, abstract	1-7, 9 8
X A	SUZUKI Takehiro et al, Mitochonic acid 5(MA5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases, Tohoku J. Exp. Med, 2015.07.01, Vol.236(3), 225-232, abstract	1-7, 9 8
P, A	JP 2015-189670 A (Tohoku University), 02 November 2015 (02.11.2015), entire text (Family: none)	1-9

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/405(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i, A61P21/00(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/405, A61K31/192, A61P21/00, A61P21/04, A61P25/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), Cplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	WO 2014/080640 A1（国立大学法人東北大学）2014.05.30, 特許請求の範囲、段落 [0070]、実施例 & US 2015/0353489 A1（特許請求の範囲、段落 [0049]、実施例） & EP 2923700 A1	1-7, 9
Y		1-8
Y	佐藤 恒太ら, A L Sモデルマウスにおける低酸素ストレスセンサーの機能異常, 第55回日本神経学会学術大会プログラム・抄録集, 2014, 576, 全文	1-8
A		9

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12.08.2016

国際調査報告の発送日

30.08.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

磯部 洋一郎

4 C

4 4 3 2

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	ZHANG Z. et al, Hypoxia Inducible Factor-1 as a Target for Neurodegenerative Diseases, Current Medicinal Chemistry, 2011,	1-8
A	Vol.18, 4335-4343, Scheme 2、「CONCLUSION」の項	9
Y	PETRI Susanne et al., The lipophilic metal chelators DP-109 and DP-460 are neuroprotective in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis, Journal of Neurochemistry, 2007,	1-8
A	Vol.102, 991-1000, 第998頁左欄第4段落－右欄第2段落	9
A	WO 2014/154925 A1 (CONSEJO SUPERIOR DE INVESTGACIONES CIENTIFICAS(CSIC)) 2014.10.02, 全文 (ファミリーなし)	1-9
X	Mitochonic acid 5(MA5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases, インターネット :	1-7, 9
A	<URL:http://www.sassappa.co.jp/online/abstract/tmp/1/236/html /0102360309>, 2015.06.26, 要約	8
X	Mitochonic acid 5(MA5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases, インターネット :	1-7, 9
A	<URL:http://www.journal.med.tohoku.ac.jp/2363/236_225.pdf>, 2015.06.26, 要約	8
X	SUZUKI Takehiro et al, Mitochonic acid 5(MA5), a Derivative of the Plant Hormone Indole-3-Acetic Acid, Improves Survival of Fibroblasts from Patients with Mitochondrial Diseases, Tohoku J. Exp. Med, 2015.07.01, Vol.236(3), 225-232, 要約	1-7, 9
A		8
P A	JP 2015-189670 A (国立大学法人東北大学) 2015.11.02, 全文 (ファミリーなし)	1-9