

(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
2022年6月30日(30.06.2022)



(10) 国際公開番号

WO 2022/138700 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 8/42 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01) A61Q 19/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)

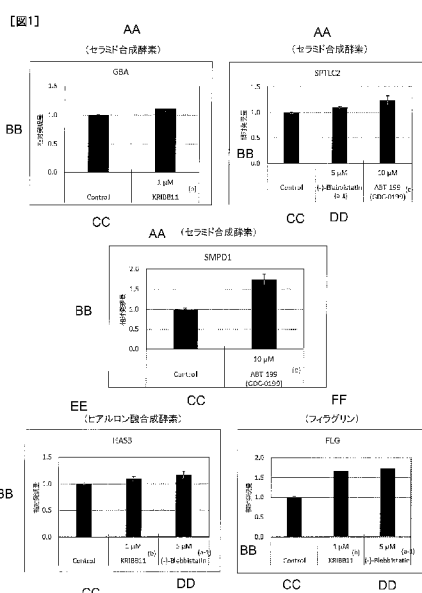
(72) 発明者: 佐原 俊矢 (SAHARA, Shunya); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 和木田 夏輝 (WAKITA, Natsuki); 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 ピアス株式会社内 Osaka (JP). 宇田 純輝 (UDA, Junki); 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 ピアス株式会社内 Osaka (JP). 岩井 美樹 (IWAI, Miki); 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 ピアス株式会社内 Osaka (JP). 今村 翼 (IMAMURA, Tsubasa); 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 ピアス株式会社内 Osaka (JP). 仲尾次 浩一 (NAKAOJI, Koichi); 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 ピアス株式会社内 Osaka (JP). 濱田 和彦 (HAMADA, Kazuhiko); 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 ピアス株式会社内 Osaka (JP). 前田 明人 (MAEDA, Akito); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 金田 安史 (KANEDA, Yasufumi); 〒5650871 大阪府吹田市

(21) 国際出願番号: PCT/JP2021/047502
(22) 国際出願日: 2021年12月22日(22.12.2021)
(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 2020-214234 2020年12月23日(23.12.2020) JP

(71) 出願人: ピアス株式会社 (PIAS CORPORATION) [JP/JP]; 〒5310072 大阪府大阪市北区豊崎3丁目19番3号 Osaka (JP). 国立大学法人大阪大学 (OSAKA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒5650871 大阪府吹田市山田丘1番1号 Osaka (JP).

(54) Title: ATOPIC SKIN DISEASE AMELIORATING AGENT, EXTERNAL AGENT FOR SKIN, AND COSMETIC

(54) 発明の名称: アトピー性皮膚疾患改善剤、皮膚外用剤、及び、化粧品



(57) Abstract: Provided are an atopic skin disease ameliorating agent, an external agent for skin and a cosmetic, each containing at least one member selected from a group consisting of a plurality of compounds having a specific molecular structure.

(57) 要約: 特定の分子構造を有する複数の化合物群より選択された少なくとも1種を含む、アトピー性皮膚疾患改善剤、皮膚外用剤、及び、化粧品を提供する。

AA (Ceramide synthase)
BB Relative expression amount
CC Control
DD (-)-Blebbistatin
EE (Hyaluronic acid synthase)
FF (Filaggrin)



山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 玉井 克人 (TAMAI, Katsuto); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP). 堤 康央 (TSUTSUMI, Yasuo); 〒5650871 大阪府吹田市山田丘 1 番 1 号 国立大学法人大阪大学内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人 藤本 パートナーズ (FUJIMOTO & PARTNERS); 〒5420081 大阪府大阪市中央区南船場 1 丁目 1 5 番 1 4 号 堺筋稲畑ビル 2 階 Osaka (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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

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：

アトピー性皮膚疾患改善剤、皮膚外用剤、及び、化粧品

関連出願の相互参照

[0001] 本願は、日本国特願2020-214234号の優先権を主張し、該出願が引用によって本願明細書の記載に組み込まれる。

技術分野

[0002] 本発明は、アトピー性皮膚疾患改善剤、皮膚外用剤、及び、化粧品に関する。

[0003] アトピー性皮膚疾患は、かゆみを伴う湿疹が悪化及び改善を繰り返す慢性疾患であり、様々な原因が複雑に影響し合って発症すると考えられている。アトピー性皮膚疾患は、例えば、アレルギー反応を誘発する脂質メディエーターが産生されることによって、悪化すると考えられている。しかしながら、アトピー性皮膚疾患が悪化する原因はこれだけではないと考えられている。

[0004] 従来、上記のごときアトピー性皮膚疾患を改善するための様々なアトピー性皮膚疾患改善剤が知られている。

[0005] この種のアトピー性皮膚疾患改善剤としては、例えば、ドコサヘキサエン酸（DHA）及び／又はエイコサペンタエン酸（EPA）含有軟膏剤と、タクロリムス軟膏剤とを含むものが知られている（特許文献1）。

[0006] 特許文献1に記載のアトピー性皮膚疾患改善剤は、アレルギー反応を誘発する脂質メディエーターの1種であるロイコトリエンB4の産生を抑制できることから、アトピー性皮膚疾患の症状を改善できる。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：日本国特開2017-197471号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

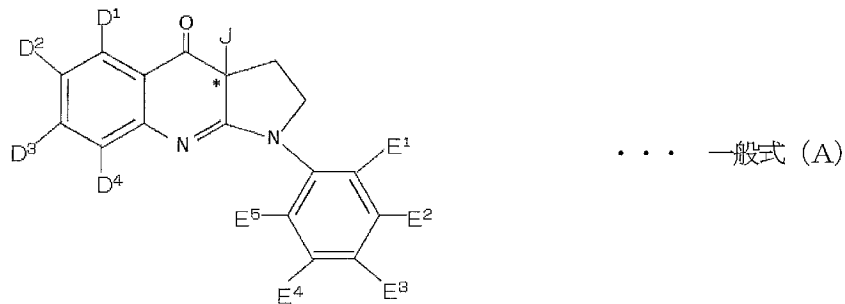
[0008] しかしながら、アトピー性皮膚疾患を改善できる製剤については、未だ十分に検討されているとはいえない。

[0009] そこで、本発明は、アトピー性皮膚疾患を改善できるアトピー性皮膚疾患改善剤、皮膚外用剤、及び、化粧品を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

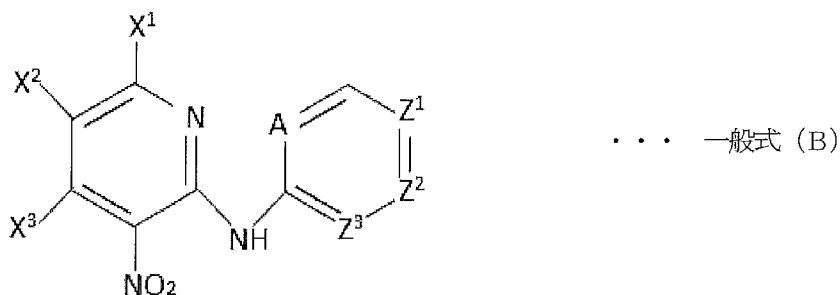
[0010] 本発明に係るアトピー性皮膚疾患改善剤は、下記一般式（A）で表される化合物、下記一般式（B）で表される化合物、下記一般式（C）で表される化合物、下記式（D）で表される化合物、及び、下記式（E）で表される化合物からなる群より選択された少なくとも1種を含むことを特徴とする。

[化1]



(ただし、一般式（A）において、D¹乃至D⁴は、それぞれ独立してH、C H₃、又はNO₂であり、E¹乃至E⁵は、それぞれ独立してH、OH、NH₂、又はNO₂であり、Jは、OH、H、又は安息香酸エステル基であり、*は、S又はRのいずれの鏡像異性体となってもよい結合を示す。)

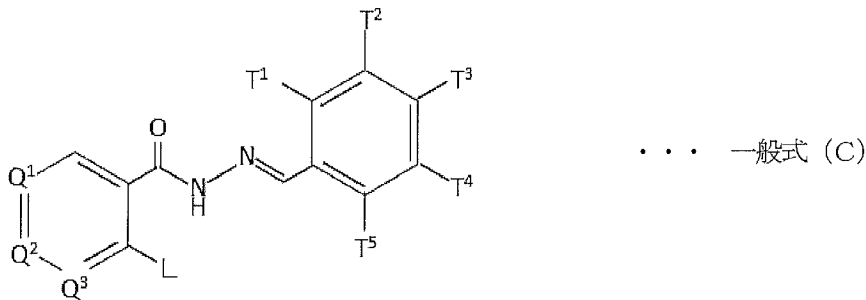
[化2]



(ただし、一般式（B）において、X¹、X²、及びX³は、それぞれ独立して

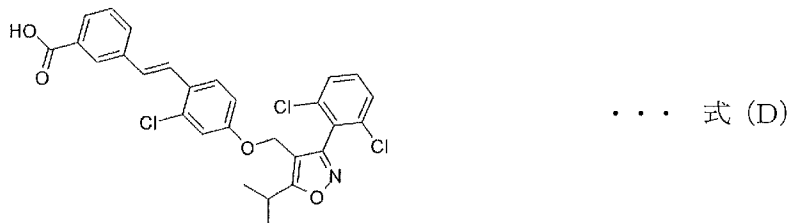
H、NH₂、NO₂、又は、NH-Gであり、前記Gは、CH₃、ピリジニル基、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、モノハロゲン化フェニル基、又は、安息香酸エステル基であり、Aは、CH、CNO₂、又はNであり、Z¹、Z²、及びZ³は、それぞれ独立してCH、CR若しくはNであり、前記RがOCH₃、Cl、Br、NO₂、NHCOCH₃であるか、又は、前記CRが互いに隣り合う場合にR同士で五員環又は六員環を形成してもよく、前記五員環は、炭素原子と2つの窒素原子で環が形成された複素環であり、前記六員環は、炭素原子で環が形成されたベンゼン環である。)

[化3]

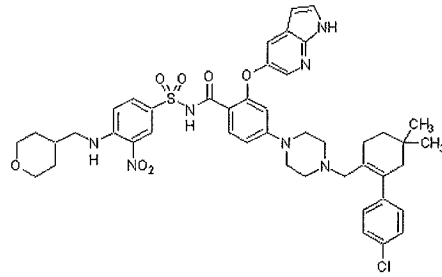


(ただし、一般式 (C) において、Lは、OH又はOCH₃であり、Q¹、Q²、及びQ³は、それぞれ独立して、CH又はCR'であり、前記CR'が互いに隣り合う場合にR'同士で六員環を形成しており、前記六員環は、炭素原子で環が形成されたベンゼン環であり、T¹乃至T⁵は、それぞれ独立してH、OH、又はOCH₃である。)

[化4]



[化5]



... 式 (E)

[0011] 本発明に係る皮膚外用剤、及び、化粧品は、上記のアトピー性皮膚疾患改善剤を含む。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]表皮角化細胞のバリア機能関連因子の発現に関する評価試験結果 (in vitro試験) を表すグラフ。

[図2]表皮角化細胞のバリア機能関連因子 (Filaggrin) の発現に関する評価試験結果 (in vitro試験) を表すグラフ。

[図3]表皮角化細胞のバリア機能関連因子 (GBA) の発現に関する評価試験結果 (in vitro試験) を表すグラフ。

[図4]表皮角化細胞のバリア機能関連因子 (SPLTC2) の発現に関する評価試験結果 (in vitro試験) を表すグラフ。

[図5]表皮角化細胞のバリア機能関連因子 (SMPD1) の発現に関する評価試験結果 (in vitro試験) を表すグラフ。

[図6]表皮角化細胞のバリア機能関連因子 (HAS3) の発現に関する評価試験結果 (in vitro試験) を表すグラフ。

[図7]フィラグリタンパク質が免疫染色処理された組織観察像を表す写真。

[図8]マウスにおける病変部の外観を表す写真。

[図9](-)-Blebbistatinなどを適用したマウスの病変部の組織観察像を表す写真。

[図10]表皮肥厚の測定結果を表すグラフ。

[図11]アトピー性皮膚疾患に対する有効性の評価試験結果 (in vivo試験) を表すグラフ。

[図12](S)-(-)-Blebbistatin 0-Benzoateを使った場合のアトピー性皮膚疾患に対する有効性の評価試験結果 (in vivo試験) を表すグラフ。

[図13]フィラグリンタンパク質が免疫染色処理された組織観察像を表す写真。

[図14](S)-(-)-Blebbistatin 0-Benzoateなどを適用したマウスの病変部の組織観察像を表す写真。

[図15]血中IgE濃度への(S)-(-)-Blebbistatin 0-Benzoateによる影響を表すグラフ。

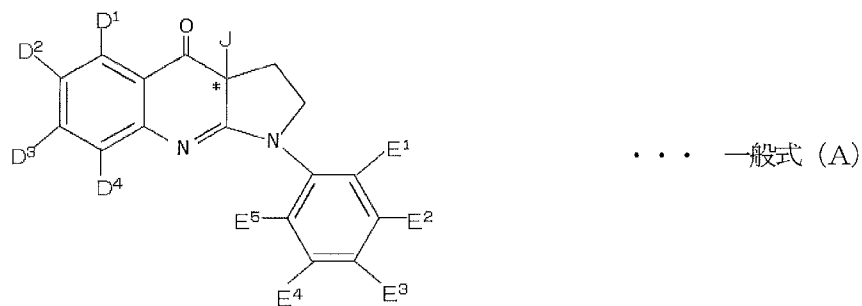
発明を実施するための形態

[0013] 本発明に係るアトピー性皮膚疾患改善剤、皮膚外用剤、及び、化粧品（以下、単に組成物ともいう）の一実施形態について以下に説明する。

[0014] 本実施形態の組成物は、下記一般式（A）で表される化合物、下記一般式（B）で表される化合物、下記式（C）で表される化合物、下記式（D）で表される化合物、及び、下記式（E）で表される化合物からなる群より選択された少なくとも1種を含む。

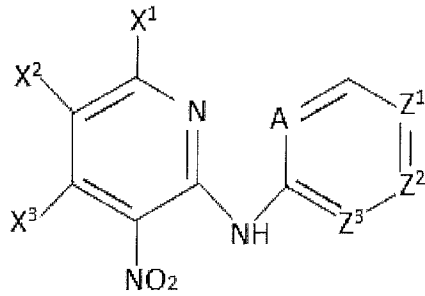
本実施形態の組成物は、上述した化合物の少なくとも1種を含むため、アトピー性皮膚疾患を改善できる。

[0015] [化6]



(ただし、一般式（A）において、D¹乃至D⁴は、それぞれ独立してH、C H₃、又はNO₂であり、E¹乃至E⁵は、それぞれ独立してH、OH、NH₂、又はNO₂であり、Jは、OH、H、又は安息香酸エステル基であり、*は、S又はRのいずれの鏡像異性体となってもよい結合を示す。)

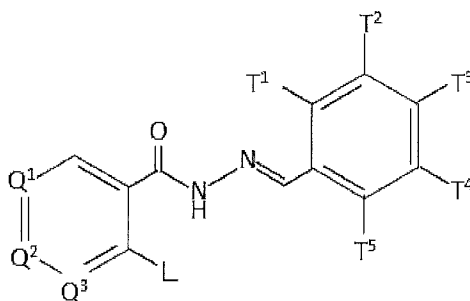
[化7]



... 一般式 (B)

(ただし、一般式 (B) において、X¹、X²、及びX³は、それぞれ独立して H、NH₂、NO₂、又は、NH-G であり、前記Gは、CH₃、ピリジニル基、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、モノハロゲン化フェニル基、又は、安息香酸エステル基であり、Aは、CH、CNO₂、又はNであり、Z¹、Z²、及びZ³は、それぞれ独立してCH、CR若しくはNであり且つ前記RがOCH₃、Cl、Br、NO₂、NHCOCH₃であるか、又は、前記CRが互いに隣り合う場合に五員環又は六員環を形成し、前記五員環が、炭素原子と2つの窒素原子で環が形成された複素環であり、前記六員環が、炭素原子で環が形成されたベンゼン環である。)

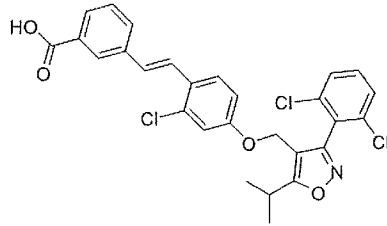
[化8]



... 一般式 (C)

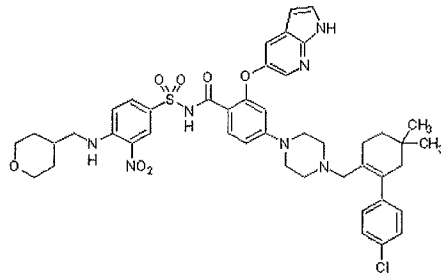
(ただし、一般式 (C) において、Lは、OH又はOCH₃であり、Q¹、Q²、及びQ³は、それぞれ独立して、CH、又は、CR' であり且つ前記CR' が互いに隣り合う場合に六員環を形成しており、前記六員環が、炭素原子で環が形成されたベンゼン環であり、T¹乃至T⁵は、それぞれ独立してH、OH、又はOCH₃である。)

[化9]



・・・ 式 (D)

[化10]



・・・ 式 (E)

[0016] 一般式 (A) で表される化合物において、 D^1 及び D^4 がいずれも H であり、 D^2 及び D^3 のうち一方が CH_3 又は NO_2 であり他方が H であることが好ましい。

一般式 (A) で表される化合物において、 E^1 乃至 E^5 のすべてが H であるか、又は、 E^1 乃至 E^5 のうち E^2 又は E^3 のいずれか一方が OH、 NH_2 若しくは NO_2 であり且つその他が H であることが好ましい。

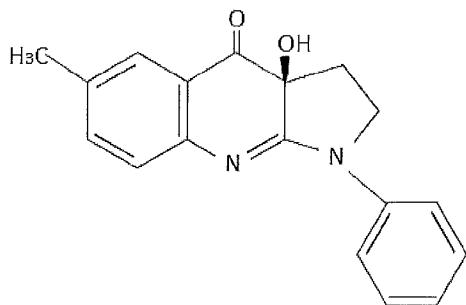
一般式 (A) で表される化合物において、J が安息香酸エステル基 (式 (A-7) 参照)、H、又は、OH であることが好ましい。

一般式 (A) で表される化合物は、*における結合について鏡像異性体のうち S 体であることが好ましい。

[0017] 一般式 (A) で表される化合物は、下記の式 (A-1) ~ (A-18) のいずれかで表される化合物であることがより好ましい。これにより、アトピー性皮膚疾患をより改善できるという利点がある。

[0018] 式 (A-1) で表される化合物は、(-)-Blebbistatin と称される化合物である。化合物名は、(3aS)-3a-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-4-one である。CAS番号は、856925-71-8 である。

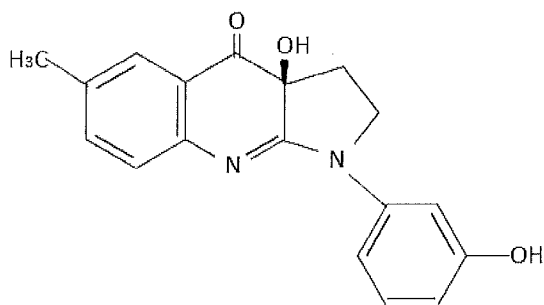
[化11]



... 式(A-1)

[0019] 式(A-2)で表される化合物は、(S)-3'-hydroxy Blebbistatinと称される化合物である。化合物名は、(3aS)-3a-hydroxy-1-(3-hydroxyphenyl)-6-methyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-4-oneである。CAS番号は、2097136-42-8である。

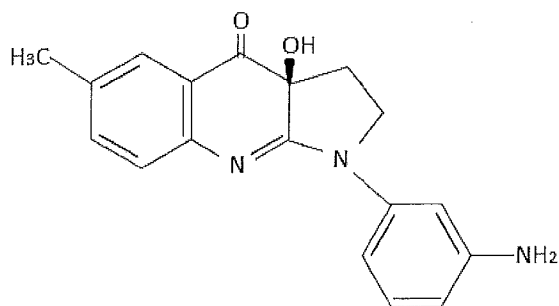
[化12]



... 式(A-2)

[0020] 式(A-3)で表される化合物は、(S)-3'-amino Blebbistatinと称される化合物である。化合物名は、(3aS)-1-(3-aminophenyl)-3a-hydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-4-oneである。CAS番号は、2097141-18-7である。

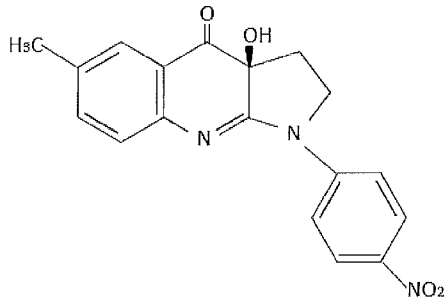
[化13]



... 式(A-3)

[0021] 式(A-4)で表される化合物は、(S)-4'-nitro-Blebbistatinと称される化合物である。化合物名は、(3aS)-3a-hydroxy-6-methyl-1-(4-nitrophenyl)-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-4-oneである。CAS番号は、1621326-32-6である。

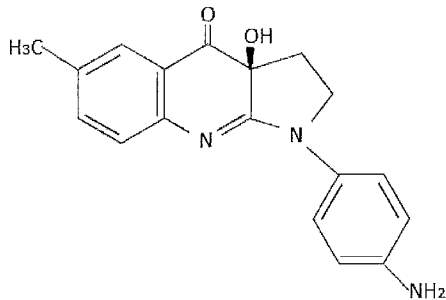
[化14]



... 式(A-4)

[0022] 式(A-5)で表される化合物は、para-amino-Blebbistatinと称される化合物である。化合物名は、(3aS)-1-(4-aminophenyl)-3a-hydroxy-6-methyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-4-oneである。CAS番号は、2097734-03-5である。

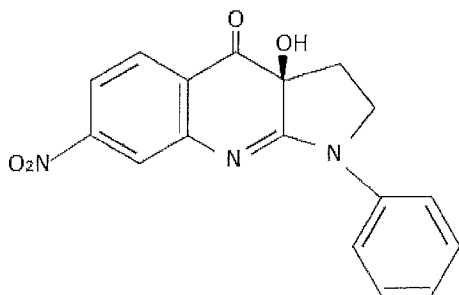
[化15]



... 式(A-5)

[0023] 式(A-6)で表される化合物は、(S)-nitro-Blebbistatinと称される化合物である。化合物名は、(3aS)-3a-hydroxy-7-nitro-1-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-4-oneである。CAS番号は、856925-75-2である。

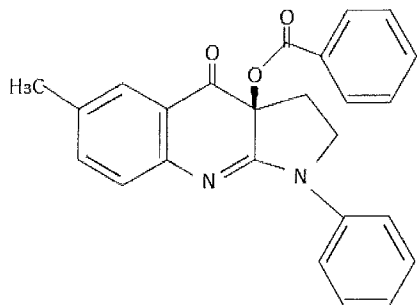
[化16]



... 式 (A-6)

[0024] 式 (A-7) で表される化合物は、(S)-(-)-Blebbistatin 0-Benzoateと称される化合物である。化合物名は、[(3aS)-6-methyl-4-oxo-1-phenyl-2,3-dihydropyrrolo[2,3-b]quinolin-3a-yl] benzoateである。CAS番号は、1217832-61-5である。

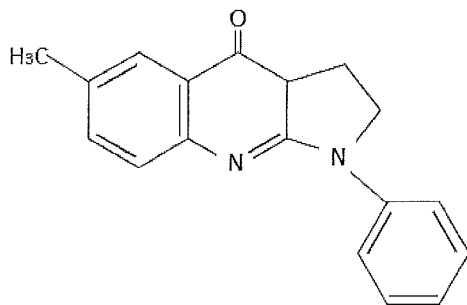
[化17]



... 式 (A-7)

[0025] 式 (A-8) で表される化合物は、Deoxy Blebbistatinと称される化合物である。化合物名は、6-methyl-1-phenyl-3,3a-dihydro-2H-pyrrolo[2,3-b]quinolin-4-oneである。CAS番号は、856925-72-9である。

[化18]



... 式 (A-8)

[0026] 一般式 (B) で表される化合物において、X¹がH又はNH-Gであること

が好ましい。X¹がNH-Gである場合のNH-Gは、NH-CH₃であることがより好ましい。

一般式(B)で表される化合物において、X²及びX³がそれぞれ独立してH、NO₂、若しくはNH₂であることが好ましい。

一般式(B)で表される化合物において、AがCHであることが好ましい。

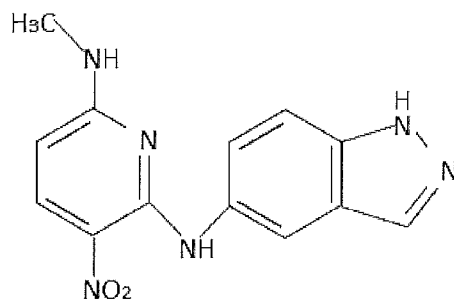
一般式(B)で表される化合物において、Z¹乃至Z³のうち2つが五員環又は六員環を形成しているか、又は、Z¹乃至Z³がそれぞれ独立してCH又はCRであることが好ましい。

一般式(B)で表される化合物において、X¹乃至X³のうち少なくとも1つがNH-Gであり、且つ、Z¹乃至Z³のうち2つが五員環又は六員環を形成しているか、又は、Z¹乃至Z³のうち2つがCHであり且つ1つがCRであることが好ましい。

[0027] 一般式(B)で表される化合物は、下記の式(B-1)～式(B-18)のいずれかで表される化合物であることがより好ましい。これにより、アトピー性皮膚疾患をより改善できるという利点がある。

[0028] 一般式(B-1)で表される化合物は、KRIBB11と称される化合物である。化合物名は、2-N-(1H-indazol-5-yl)-6-N-methyl-3-nitropyridine-2,6-diamineである。CAS番号は、342639-96-7である。

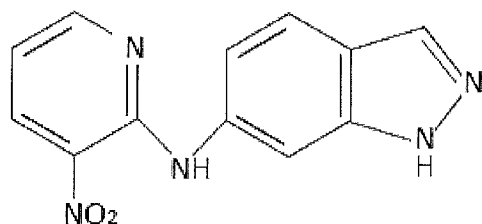
[化19]



・・・ 式(B-1)

[0029] 式(B-2)で表される化合物は、Z86253669と称される化合物である。化合物名は、N-(3-nitropyridin-2-yl)-1H-indazol-6-amineである。

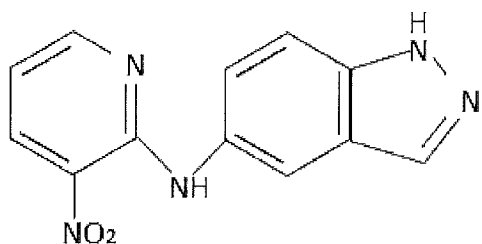
[化20]



... 式(B-2)

[0030] 式(B-3)で表される化合物は、Z86332512と称される化合物である。化合物名は、N-(3-nitropyridin-2-yl)-1H-indazol-5-amineである。

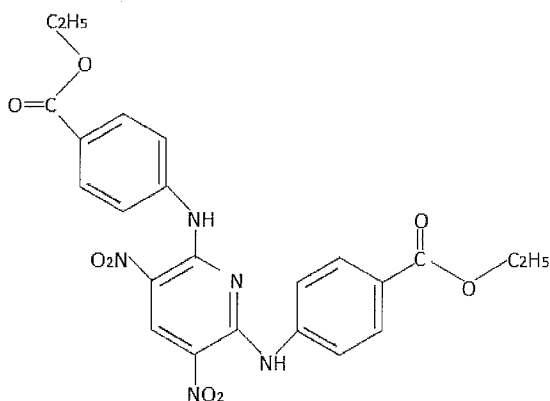
[化21]



... 式(B-3)

[0031] 式(B-4)で表される化合物は、STK067130と称される化合物である。化合物名は、Diethyl 4,4'-[(3,5-dinitropyridine-2,6-diyl)diimino]dibenzoateである。

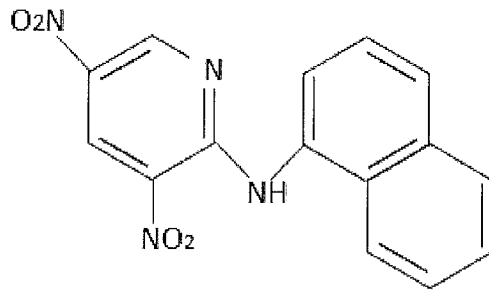
[化22]



... 式(B-4)

[0032] 式(B-5)で表される化合物は、STK372678と称される化合物である。化合物名は、(3,5-Dinitro(2-pyridyl))naphthylamineである。

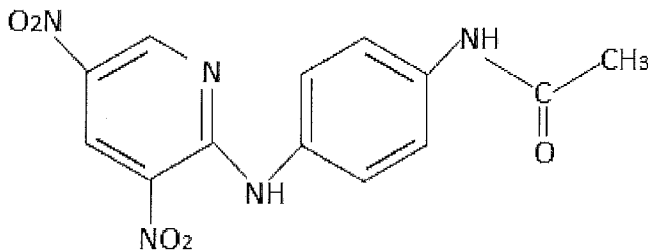
[化23]



... 式 (B-5)

[0033] 式 (B-6) で表される化合物の化合物名は、N-{4-[(3,5-Dinitropyridin-2-yl)amino]phenyl}acetamideである。

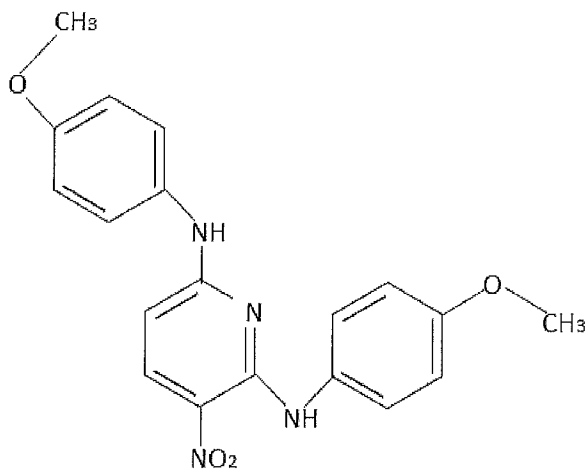
[化24]



... 式 (B-6)

[0034] 式 (B-7) で表される化合物の化合物名は、2-N,6-N-Bis(4-methoxyphenyl)-3-nitropyridine-2,6-diamineである。

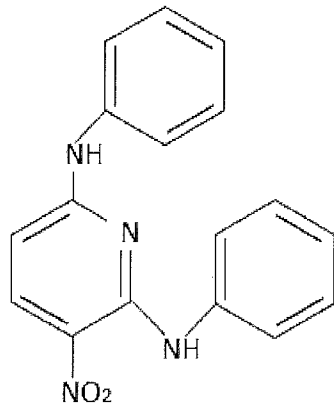
[化25]



... 式 (B-7)

[0035] 式 (B-8) で表される化合物の化合物名は、3-Nitro-N2,N6-diphenylpyridine-2,6-diamineである。

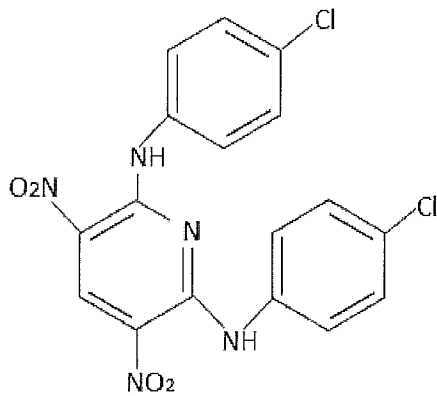
[化26]



... 式(B-8)

[0036] 式(B-9)で表される化合物の化合物名は、2-N,6-N-Bis(4-chlorophenyl)-3,5-dinitropyridine-2,6-diamineである。

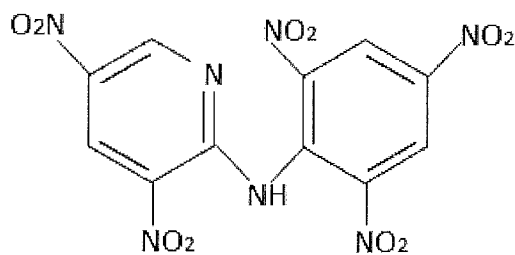
[化27]



... 式(B-9)

[0037] 式(B-10)で表される化合物の化合物名は、3,5-Dinitro-N-(2,4,6-trinitrophenyl)pyridin-2-amineである。

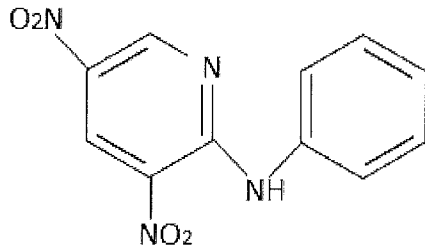
[化28]



... 式(B-10)

[0038] 式(B-11)で表される化合物の化合物名は、3,5-Dinitro-N-phenylpyridin-2-amineである。

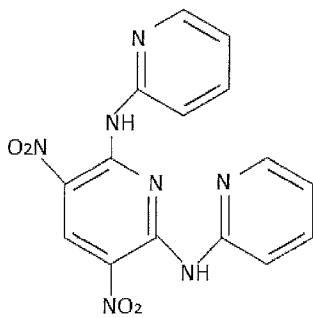
[化29]



... 式 (B-11)

[0039] 式 (B-12) で表される化合物の化合物名は、3,5-Dinitro-2-N,6-N-dipyridin-2-ylpyridine-2,6-diamineである。

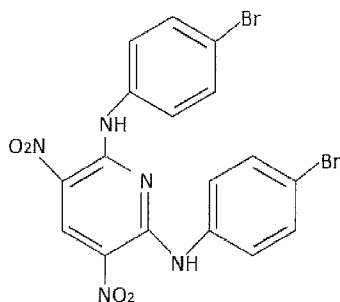
[化30]



... 式 (B-12)

[0040] 式 (B-13) で表される化合物の化合物名は、2-N,6-N-Bis(4-bromophenyl)-3,5-dinitropyridine-2,6-diamineである。

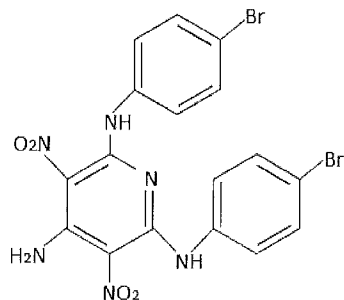
[化31]



... 式 (B-13)

[0041] 式 (B-14) で表される化合物の化合物名は、2-N,6-N-Bis(4-bromophenyl)-3,5-dinitropyridine-2,4,6-triamineである。

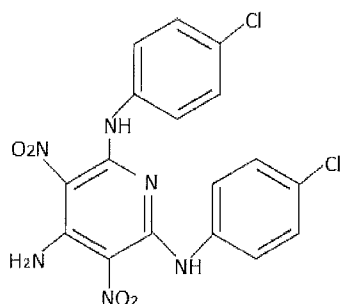
[化32]



... 式 (B-14)

[0042] 式 (B-15) で表される化合物の化合物名は、N2,N6-Bis(4-chlorophenyl)-3,5-dinitro-2,4,6-pyridinetriamineである。

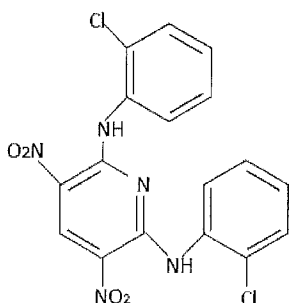
[化33]



... 式 (B-15)

[0043] 式 (B-16) で表される化合物の化合物名は、(2-Chlorophenyl){6-[(2-chlorophenyl)amino]-3,5-dinitro(2-pyridyl)}amineである。

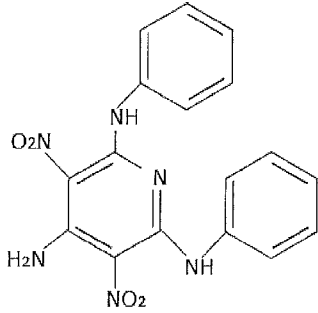
[化34]



... 式 (B-16)

[0044] 式 (B-17) で表される化合物の化合物名は、3,5-Dinitro-2-N,6-N-diphenylpyridine-2,4,6-triamineである。

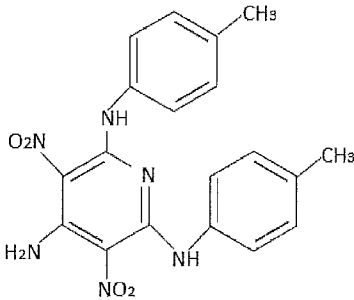
[化35]



... 式 (B-17)

[0045] 式 (B-18) で表される化合物の化合物名は、2-N,6-N-Bis(4-methylphenyl)-3,5-dinitropyridine-2,4,6-triamineである。

[化36]



... 式 (B-18)

[0046] 一般式 (C) で表される化合物において、 Q^1 乃至 Q^3 のうち1つがCHであり、且つ、隣り合う2つがCR' であってベンゼン環を形成しているか、又は、 Q^1 乃至 Q^3 のすべてがCHであることが好ましい。

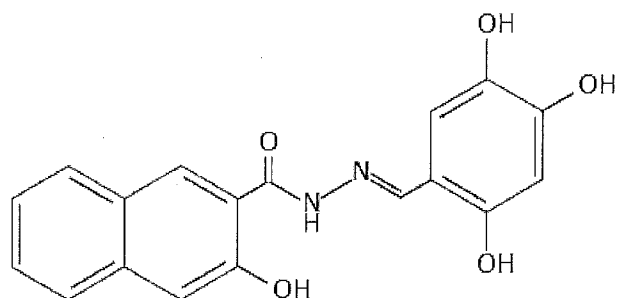
一般式 (C) で表される化合物において、LがOHであることが好ましい。

一般式 (C) で表される化合物において、 T^1 乃至 T^5 のうち2つ若しくは3つがOH又はOCH₃ であり且つその他がHであることが好ましい。

[0047] 一般式 (C) で表される化合物は、下記の式 (C-1) ~ 式 (C-5) のいずれかで表される化合物であることがより好ましい。これにより、アトピー性皮膚疾患をより改善できるという利点がある。

[0048] 式 (C-1) で表される化合物は、Dyngo-4aと称される化合物である。化合物名は、3-hydroxy-N-[(Z)-(2,4,5-trihydroxyphenyl)methylideneamino]naphthalene-2-carboxamideである。CAS番号は、1256493-34-1である。

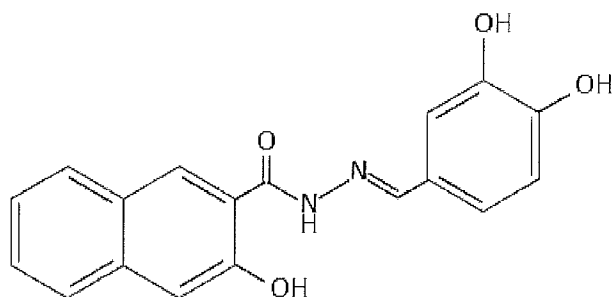
[化37]



... 式 (C-1)

[0049] 式 (C-2) で表される化合物は、Dynasoreと称される化合物である。化合物名は、N-[(3,4-dihydroxyphenyl)methylideneamino]-3-hydroxynaphthalene-2-carboxamideである。CAS番号は、304448-55-3である。

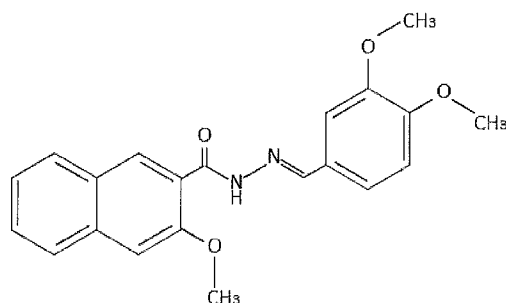
[化38]



... 式 (C-2)

[0050] 式 (C-3) で表される化合物の化合物名は、3-Methoxy-N'-(3,4-dimethoxybenzylidene)-2-naphthohydrazideである。

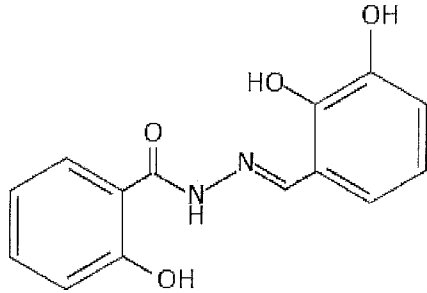
[化39]



... 式 (C-3)

[0051] 式 (C-4) で表される化合物の化合物名は、Pyrocatechol-1-carbaldehyde salicyloylhydrazoneである。CAS番号は、92071-89-1である。

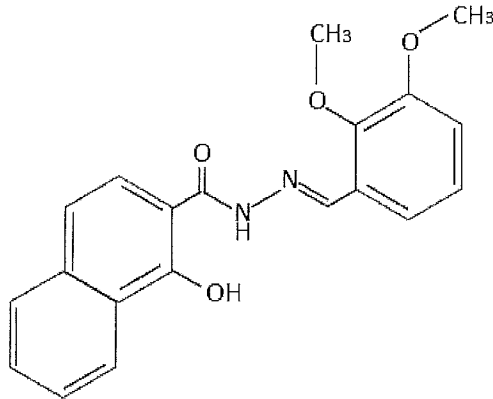
[化40]



... 式 (C-4)

[0052] 式 (C-5) で表される化合物の化合物名は、N-[(Z)-(2,3-Dimethoxyphenyl)methylideneamino]-1-hydroxynaphthalene-2-carboxamideである。

[化41]



... 式 (C-5)

[0053] 式 (D) で表される化合物は、GW 4064と称される化合物である。化合物名は、3-[(E)-2-[2-chloro-4-[[3-(2,6-dichlorophenyl)-5-propan-2-yl-1,2-oxazol-4-yl]methoxy]phenyl]ethenyl]benzoic acidである。CAS番号は、278779-30-9である。

[0054] 式 (E) で表される化合物は、Venetoclax (ABT-199, GDC-0199)と称される化合物である。化合物名は、4-[4-[[2-(4-chlorophenyl)-4,4-dimethylcyclohexen-1-yl]methyl]piperazin-1-yl]-N-[3-nitro-4-(oxan-4-ylmethylamino)phenyl]sulfonyl-2-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yloxy)benzamideである。CAS番号は、1257044-40-8である。

[0055] 上記の化合物としては、市販されている製品を用いることができる。上記の化合物としては、例えばTargetmol社、Cayman Chemical社、Toronto Resea

rch Chemicals社などの製品を用いることができる。

[0056] 本実施形態の組成物において、上述した化合物の総量の濃度は、例えば0.001質量%以上5質量%以下であってもよく、0.01質量%以上2.0質量%以下であることがより好ましい。

上記の含有濃度であることによって、アトピー性皮膚疾患をより改善できるという利点がある。

[0057] 上記の組成物は、通常、水を含み、上記の成分の他に、増粘剤、界面活性剤、防腐剤などをさらに含んでもよい。

[0058] 本実施形態の組成物の性状は、特に限定されないが、例えば液状である。本実施形態の組成物は、固形状であってもよい。

[0059] 本実施形態の組成物は、一般的な方法によって製造できる。

例えば、配合する各成分を混合し、攪拌することによって上記組成物を製造できる。攪拌するための装置としては、一般的なものを使用できる。必要に応じて、加温しつつ攪拌してもよい。

[0060] 上記の組成物は、皮膚外用剤（経皮投与剤）又は化粧品であることが好ましい。斯かる皮膚外用剤又は化粧品は、通常、皮膚に塗布されて使用される。上記の皮膚外用剤又は化粧品は、例えば、顔の皮膚、首の皮膚、四肢の皮膚、頭皮、毛髪、また、鼻孔・唇・耳・生殖器・肛門などにおける粘膜に塗布されて使用されてもよい。また、上記の皮膚外用剤又は化粧品は、入浴剤の用途で使用されてもよく、皮膚貼付剤の用途で使用されてもよい。

[0061] 本実施形態の組成物は、世界各国の薬事に関する法律で規定される化粧品、医薬部外品、医薬品等の分類には必ずしも拘束されない。

[0062] 本明細書によって開示される事項は、以下のものを含む。

(1)

上記の一般式(A)で表される化合物、上記の一般式(B)で表される化合物、上記の一般式(C)で表される化合物、上記の式(D)で表される化合物、及び、上記の式(E)で表される化合物からなる群より選択された少なくとも1種を含む、アトピー性皮膚疾患改善剤。

(2)

上記の一般式 (A) で表される化合物において、 D^1 及び D^4 がいずれも H であり、 D^2 及び D^3 のうち一方が CH_3 又は NO_2 であり他方が H である、上記 (1) に記載のアトピー性皮膚疾患改善剤。

(3)

上記の一般式 (A) で表される化合物において、 E^1 乃至 E^5 のすべてが H であるか、若しくは E^1 乃至 E^5 のうち E^2 又は E^3 のいずれか一方が OH、 NH_2 若しくは NO_2 であり且つその他が H である、上記 (1) 又は (2) に記載のアトピー性皮膚疾患改善剤。

(4)

上記の一般式 (A) で表される化合物において、J が安息香酸エステル基、H、若しくは OH である、上記 (1) 乃至 (3) のいずれかに記載のアトピー性皮膚疾患改善剤。

(5)

上記の一般式 (A) で表される化合物が、上記の一般式 (A-1) で表される化合物、上記の一般式 (A-4) で表される化合物、上記の一般式 (A-5) で表される化合物、上記の一般式 (A-7) で表される化合物、及び、上記の一般式 (A-8) で表される化合物からなる群より選択される少なくとも 1 種である、上記 (1) 乃至 (4) のいずれかに記載のアトピー性皮膚疾患改善剤。

(6)

上記の一般式 (B) で表される化合物において、

X^1 が H 又は $NH-G$ であり、 X^1 が $NH-G$ である場合の $NH-G$ は、 $NH-CH_3$ であり、

X^2 及び X^3 がそれぞれ独立して H、 NO_2 、若しくは NH_2 であり、A が C H であり、

Z^1 乃至 Z^3 のうち 2 つが五員環又は六員環を形成しているか、又は、 Z^1 乃至 Z^3 がそれぞれ独立して CH 又は CR であり、

X¹乃至X³のうち少なくとも1つがNH-Gであり、且つ、Z¹乃至Z³のうち2つが五員環又は六員環を形成しているか、又は、Z¹乃至Z³のうち2つがCHであり且つ1つがCRである、上記(1)乃至(5)のいずれかに記載のアトピー性皮膚疾患改善剤。

(7)

上記の一般式(C)で表される化合物において、

Q¹乃至Q³のうち1つがCHであり、且つ、隣り合う2つがCR'であってベンゼン環を形成しているか、又は、Q¹乃至Q³のすべてがCHであり、LがOHであり、

T¹乃至T⁵のうち2つ若しくは3つがOH又はOCH₃であり且つそのほかHである、上記(1)乃至(6)のいずれかに記載のアトピー性皮膚疾患改善剤。

(8)

上記(1)乃至(7)のいずれかに記載されたアトピー性皮膚疾患改善剤の含有成分と同じ成分を含む、皮膚外用剤。

(9)

上記(1)乃至(7)のいずれかに記載されたアトピー性皮膚疾患改善剤の含有成分と同じ成分を含む、化粧品。

[0063] 本発明の組成物は、上記例示の通りであるが、本発明は、上記例示の実施形態に限定されるものではない。また、本発明では、一般の皮膚外用組成物や経口投与用組成物などにおいて採用される種々の形態を、本発明の効果を損ねない範囲で採用することができる。

実施例

[0064] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

[0065] (試験例1~9)

以下に示す各成分を溶媒(ジメチルスルホキシド、プロピレングリコール、水など)に溶解させることによって、各試験例の組成物(例えば、皮膚外

用剤として使用可能)を製造した。

(a) 上記一般式 (A) で表される化合物

(a-1) 上記式 (A-1) で表される化合物 ((-)-Blebbistatin)

(a-4) 上記式 (A-4) で表される化合物 ((S)-4'-nitro-Blebbistatin)

(a-5) 上記式 (A-5) で表される化合物 (para-amino-Blebbistatin)

(a-7) 上記式 (A-7) で表される化合物 ((S)-(-)-Blebbistatin 0-Benzoyl)

(a-8) 上記式 (A-8) で表される化合物 (Deoxy Blebbistatin)

(b) 上記式 (B-1) で表される化合物 (KRIBB11)

(c) 上記式 (C-1) で表される化合物 (Dyngo-4a)

(d) 上記式 (D) で表される化合物 (GW-4064)

(e) 上記式 (E) で表される化合物 (ABT-199)

なお、濃度は、都度、1 μ M、5 μ M、10 μ Mなどに設定した。

[0066] <表皮角化細胞のバリア機能関連因子の発現に関する評価 (in vitro 試験) >

以下の表皮角化細胞のバリア機能関連因子の発現に与える影響を調べた。

(セラミド合成酵素)

・ β -グルコセレブロシダーゼ (GBA) の遺伝子、

・ セラミド合成の律速酵素であるセリンパルミトイルトランスフェラーゼ

(SPT) のサブユニットである SPTLC2 遺伝子、

・ スフィンゴミエリンをセラミドに加水分解する酵素である酸性スフィンゴミエリナーゼ (SMPD1) の遺伝子

(ヒアルロン酸合成酵素)

・ HAS3

(バリア機能関連タンパク質)

・ 角質層の細胞を構成する主要なタンパク質フィラグリン (Filaggrin)

rin) の遺伝子

[0067] <各化合物の性能評価 (in vitro 試験)>

in vitro 試験の詳細は、以下の通りである。

正常ヒト表皮角化細胞 (NHEK クラボウ社製) を 6×10^4 個 / 12 ウェルプレートに播種し、 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ の環境下において 24 時間培養した。その後、培養培地を取り除き、各化合物を含む培地に交換し、続いて 37°C 、 $5\% \text{CO}_2$ の環境下において 24 時間培養した。さらに、製品名「Pure Link RNA Mini kit」(INVITROGEN 社製) の取扱説明書に従って、細胞から total RNA を精製し、製品名「ReverTra Ace™ qPCR RT Master Mix」(TOYOBO 社製) を用いて cDNA に逆転写した。この cDNA をリアルタイム PCR 法によって増幅することにより、バリア機能関連因子の mRNA 発現量を定量評価した。内部標準補正として GAPDH を使用した。

なお、各化合物は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解してストックを作製し、その後、 $1 \sim 10 \mu\text{M}$ 濃度となるように培地に溶解させた。その際、細胞毒性が出ない濃度 (1% 以下) となるように DMSO を希釈した。

[0068] 上記の in vitro 試験の結果をグラフ化したものを図 1、並びに、図 2～図 6 に示す。

図 1 から把握されるように、上記の (a-1)、(b)、及び、(e) の各化合物によって、アトピー性皮膚疾患の改善に強く関連する、皮膚バリア機能関連因子の発現が亢進された。

また、図 2～図 6 から把握されるように、上記の (a-4)、(a-5)、(a-7)、(a-8)、(c)、及び、(d) の各化合物によって、アトピー性皮膚疾患の改善に強く関連する、皮膚バリア機能関連因子の発現が亢進された。

[0069] <アトピー性皮膚疾患に対する有効性の評価 (in vivo 試験)>

1-1. 病態モデルマウスの作製

マウスとして NC/NgaTndCr1j 10 週齢メスを使用した。各

群につき10個体を使用した。ダニ抗原軟膏を各マウスに、週2回、合計6回塗布することによって、アトピー性皮膚疾患モデルマウスを作製した。即ち、0日目から20日目までダニ抗原軟膏を病態モデルマウスに塗布することによって、皮膚炎モデルを作製した。

1-2. 皮膚炎スコア化

20日目から30日目にかけては病態モデルマウスにダニ抗原軟膏を塗らず、各化合物を含むペーストを毎日塗布して皮膚炎の推移を観察した。

ペーストは、プロピレングリコール（PG）に各化合物を溶解させ、その後、ワセリンと混合して、各化合物が0.5質量%濃度となるようにそれぞれ調製した。1日あたり100mgのペーストを塗布した。なお、ポジティブコントロールとしてタクロリムス軟膏（医薬品）を用い、ネガティブコントロールとして、化合物を配合せずPGに置き換えたペースト（プロピレングリコールとワセリンとの混合物）を用いた。

塗布した部位は、背部及び耳介部であった。特定の日における皮膚炎の状態をスコア化した。

1-3. スコア基準

下記の各項目を4段階で評価し、スコア化した（0：無症状、1：軽度、2：中等度、3：重度）。

- ・ 背部の発赤、出血
- ・ 背部の痂皮形成、乾燥
- ・ 耳介部の浮腫
- ・ 耳介部の擦傷、組織欠損

スコアが小さくなるほど、皮膚疾患（皮膚炎）が改善していることを示す。

1-4. 病変部組織の状態観察

最終日（30日目）に背部の皮膚組織を採取した。採取した試料を、10質量%濃度の中性緩衝ホルマリン溶液で固定処理した。続いて、パラフィン包埋ブロックを作製することによって病変部の組織切片を作製した。ヘマト

キシリン・エオジン染色（HE染色）、さらに抗F i l a g g r i n抗体を用いた免疫染色を行い、光学顕微鏡を用いて病変部組織の状態を観察した。観察像を図7に示す。上記の（a-1）の化合物（(-)-Blebbistatin）の塗布によって、表皮の細胞が抗フィラグリン抗体によって強く染色されたことが観察された。

フィラグリンは、皮膚のバリア機能に重要な役割を果たすタンパク質であることが知られている。また、アトピー性皮膚炎の皮膚では、フィラグリン量の低下が起こることが知られている。上記の結果では、上記の（a-1）の化合物によって、in vitro試験及びin vivo試験の両方において表皮細胞におけるフィラグリンの発現が上昇することを確認できた。これにより、皮膚炎が改善したと考えられる。上記の（a-1）の化合物によって、表皮のフィラグリン量が増え、これに伴ってバリア機能が改善し、皮膚炎の症状が抑えられたと考えられる。

[0070] 上記の i n v i v o試験の最終日（30日目）に、病態モデルマウスの皮膚の様子を撮影した写真を図8に示す。

[0071] 上記の1-4.における病変部の組織観察像（ヘマトキシリン・エオジン染色）の写真を図9に示す。また、病変部の表皮肥厚の測定結果を表したグラフを図10に示す。

上記の病変部の組織観察の結果から把握されるように、上記の（a）の化合物によって、アトピー性皮膚疾患が改善された。具体的には、皮膚の切片画像から、表皮の肥厚化の改善や痂皮の減少が観察された。また、背部の写真から、耳介部の浮腫や出血の改善、組織損傷のないことが観察できた。

[0072] 上記の i n v i v o試験の結果（1-3. スコア化の結果 合計スコア）をグラフ化したものを図11に示す。グラフにおける横軸は、各化合物を含むペーストを塗布し始めてからの日数を表す。

図11から把握されるように、上記の（a-1）、（b）～（e）の各化合物によって、アトピー性皮膚疾患が改善された。

[0073] 続いて、上記の（a-7）の化合物（(S)-(-)-Blebbistatin O-Benzoate）を

使用して以下の実験を行った。上述した *in vivo* 試験の試験方法と類似するが、一部異なるため、詳しい試験方法を以下に説明する。

[0074] <アトピー性皮膚疾患に対する有効性の評価 (*in vivo* 試験) >

2-1. 病態モデルマウスの作製

マウスとして NC/Nga-slc 8 週齢メスを使用した。各群につき 8 個体を使用した。ダニ抗原を各マウスの耳介部に、週 2 回、合計 5 回投与することによって、アトピー性皮膚疾患モデルマウスを作製した。即ち、0 日目から 14 日目までダニ抗原を病態モデルマウスに投与することによって、皮膚炎モデルを作製した。モデル作製後、各群の耳介部厚及び耳介部皮膚症状スコアの平均値がなるべく均等になるように、層別割付法を用いて群分けした。

2-2. 皮膚炎スコア化

15 日目から 35 日目にかけては、病態モデルマウスにダニ抗原を投与せず、各化合物を毎日塗布して皮膚炎の推移を観察した。

(a-7) の化合物をアセトン：メタノールに溶解し、0.5 質量%濃度となるように調製し、1 日あたり 20 μ L を塗布した。なお、ポジティブコントロールとしてタクロリムス (0.1 質量%濃度) を用い、一方、ネガティブコントロールとして、化合物を配合しないアセトン：メタノール溶液を用いた。塗布した部位は、耳介部であった。特定の日における皮膚炎の状態をスコア化した。

2-3. スコア基準

耳介部における下記の各項目を 4 段階で評価し、スコア化した (0 : 無症状、1 : 軽度、2 : 中等度、3 : 重度)。

- ・発赤・紅潮
- ・痂皮・表皮剥離
- ・出血・血塊
- ・硬化

スコアが小さくなるほど、皮膚疾患 (皮膚炎) が改善していることを示す

。

2-4. 病変部組織の状態観察

最終日（35日目）に耳介部の皮膚組織を採取した。採取した試料を、10質量%濃度の中性緩衝ホルマリン溶液で固定処理した。続いて、パラフィン包埋ブロックを作製することによって病変部の組織切片を作製した。ヘマトキシリン・エオジン染色（HE染色）、さらに抗Filaggrin抗体を用いた免疫染色を行い、顕微鏡を用いて病変部組織の状態を観察した。

2-5. 血中IgE濃度の測定

最終日（35日目）に血液を採取した。採取した試料を30分以上室温で静置してから遠心分離を行い、血清を採取した。血清はマウスIgE測定キット（ヤマサ醤油社製）を用いてIgE濃度を測定した。

[0075] 上記(a-7)の化合物((S)-(-)-Blebbistatin 0-Benzoate)について、上述した*in vivo*試験の結果(2-3. スコア化の結果 合計スコア)をグラフ化したものを図12に示す。グラフにおける横軸は、各化合物を含む液体を塗布し始めてからの日数を表す。

上記の2-4. における病変部の組織観察写真(抗Filaggrin抗体を用いた免疫染色)を図13に示す。

上記の2-4. における病変部の組織観察写真(ヘマトキシリン・エオジン染色)を図14に示す。

上記の2-5. における結果のグラフを図15に示す。

図12~図15からも把握されるように、上記の(a-7)の化合物によっても、上記の(a-1)の化合物と同様に、アトピー性皮膚疾患が改善された。

[0076] 以上のように、本実施形態のアトピー性皮膚疾患改善剤(皮膚外用剤、化粧品)は、アトピー性皮膚疾患を十分に改善させることができた。

産業上の利用可能性

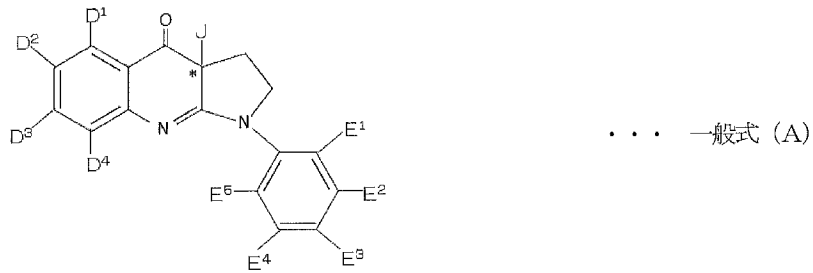
[0077] 本発明のアトピー性皮膚疾患改善剤は、例えば、皮膚外用剤又は化粧料の用途で使用できる。本発明の皮膚外用剤、化粧料は、例えば、乾燥肌を予防軽減するため、炎症性の肌荒れを予防軽減するために、皮膚に適用されて使

用される。本発明の皮膚外用剤は、例えば直接角質層に塗布され、化粧品等の用途で好適に使用される。

請求の範囲

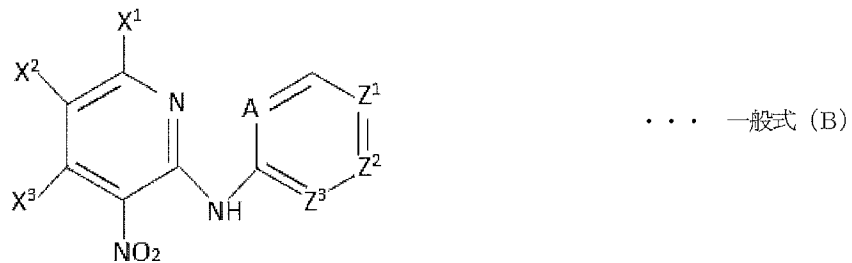
[請求項1] 下記一般式（A）で表される化合物、下記一般式（B）で表される化合物、下記一般式（C）で表される化合物、下記式（D）で表される化合物、及び、下記式（E）で表される化合物からなる群より選択された少なくとも1種を含む、アトピー性皮膚疾患改善剤。

[化1]



(ただし、一般式（A）において、 D^1 乃至 D^4 は、それぞれ独立してH、 CH_3 、又は NO_2 であり、 E^1 乃至 E^5 は、それぞれ独立してH、OH、 NH_2 、又は NO_2 であり、Jは、OH、H、又は安息香酸エステル基であり、*は、S又はRのいずれの鏡像異性体となってもよい結合を示す。)

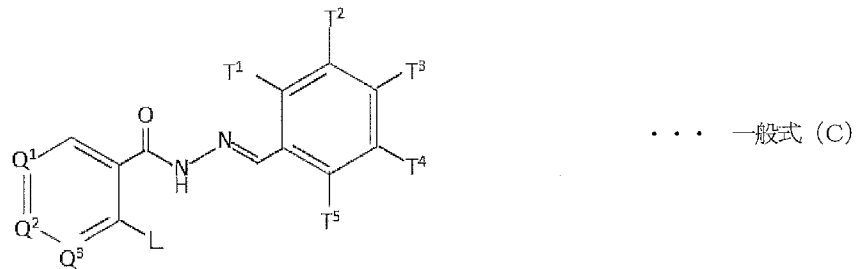
[化2]



(ただし、一般式（B）において、 X^1 、 X^2 、及び X^3 は、それぞれ独立してH、 NH_2 、 NO_2 、又は、 $NH-G$ であり、前記Gは、 CH_3 、ピリジニル基、フェニル基、メチルフェニル基、メトキシフェニル基、エトキシフェニル基、モノハロゲン化フェニル基、又は、安息香酸エステル基であり、Aは、CH、 CNO_2 、又はNであり、 Z^1 、 Z^2 、及び Z^3 は、それぞれ独立してCH、CR若しくはNであり

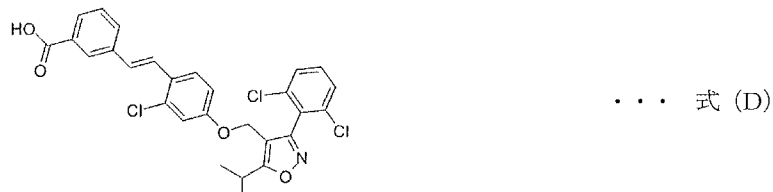
、前記RがOCH₃、Cl、Br、NO₂、NHCOCH₃であるか、又は、前記CRが互いに隣り合う場合にR同士で五員環又は六員環を形成してもよく、前記五員環は、炭素原子と2つの窒素原子で環が形成された複素環であり、前記六員環は、炭素原子で環が形成されたベンゼン環である。)

[化3]

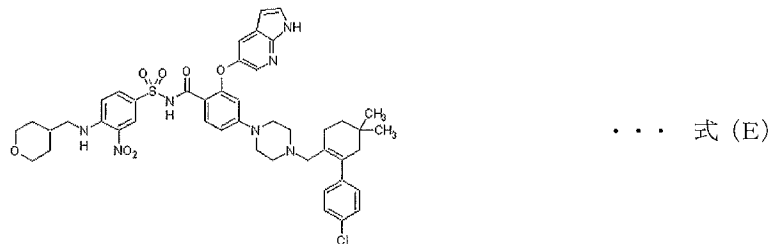


(ただし、一般式 (C) において、Lは、OH又はOCH₃であり、Q¹、Q²、及びQ³は、それぞれ独立して、CH又はCR'であり、前記CR'が互いに隣り合う場合にR'同士で六員環を形成しており、前記六員環は、炭素原子で環が形成されたベンゼン環であり、T¹乃至T⁵は、それぞれ独立してH、OH、又はOCH₃である。)

[化4]



[化5]



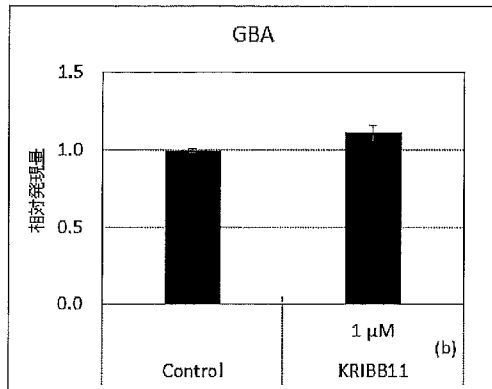
[請求項2]

請求項1に記載されたアトピー性皮膚疾患改善剤を含む、皮膚外用剤。

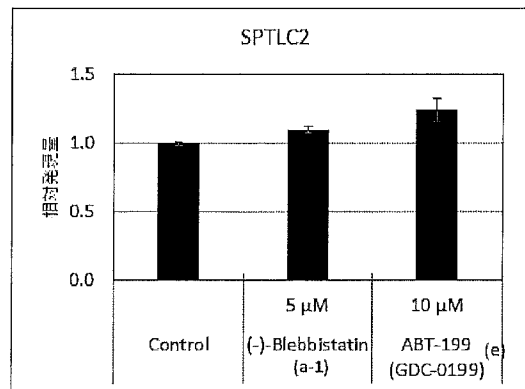
[請求項3] 請求項 1 に記載されたアトピー性皮膚疾患改善剤を含む、化粧品。

[図1]

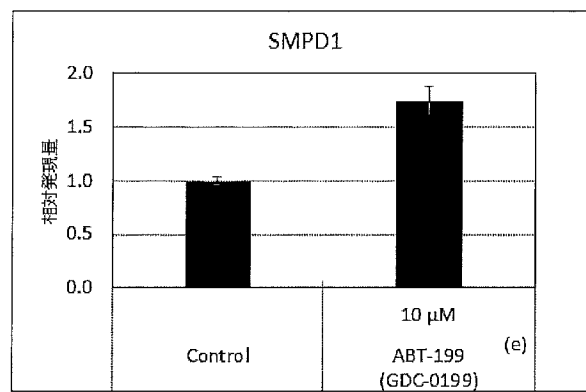
(セラミド合成酵素)



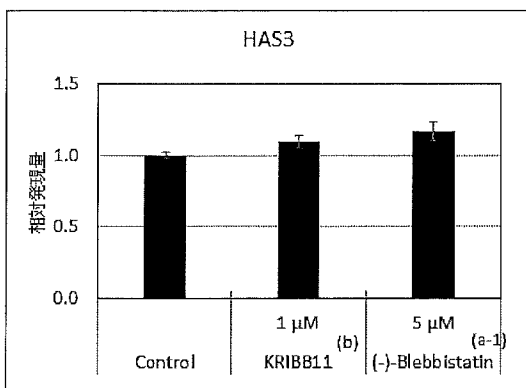
(セラミド合成酵素)



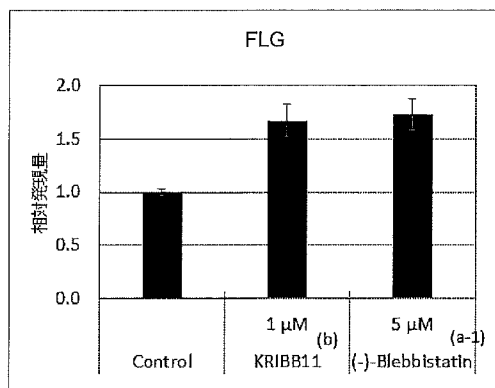
(セラミド合成酵素)



(ヒアルロン酸合成酵素)

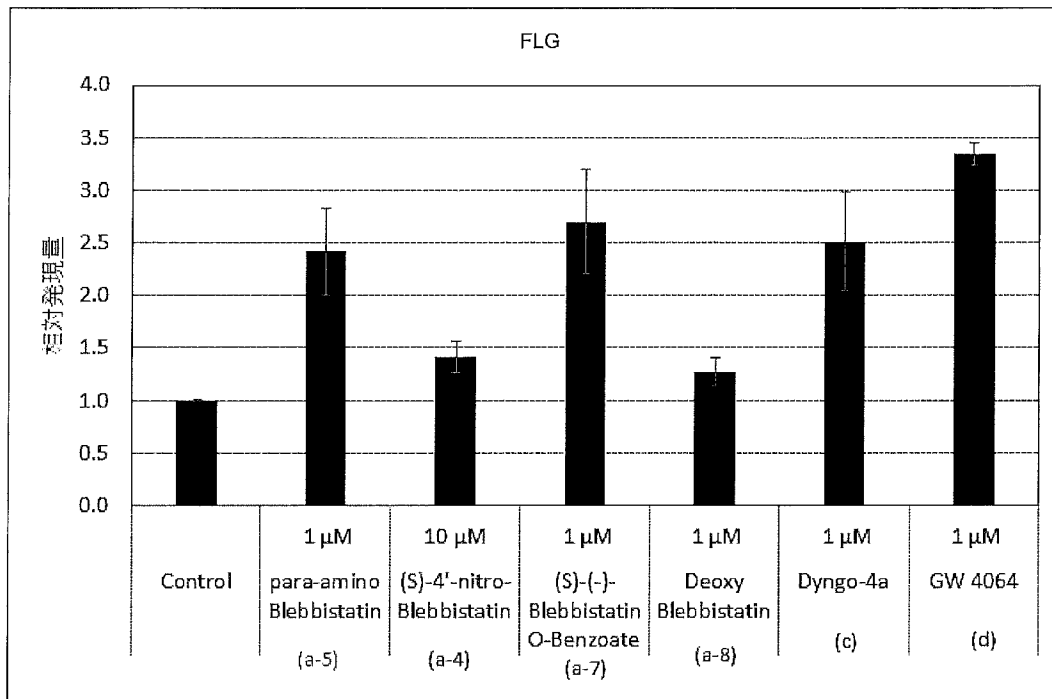


(フィラグリン)



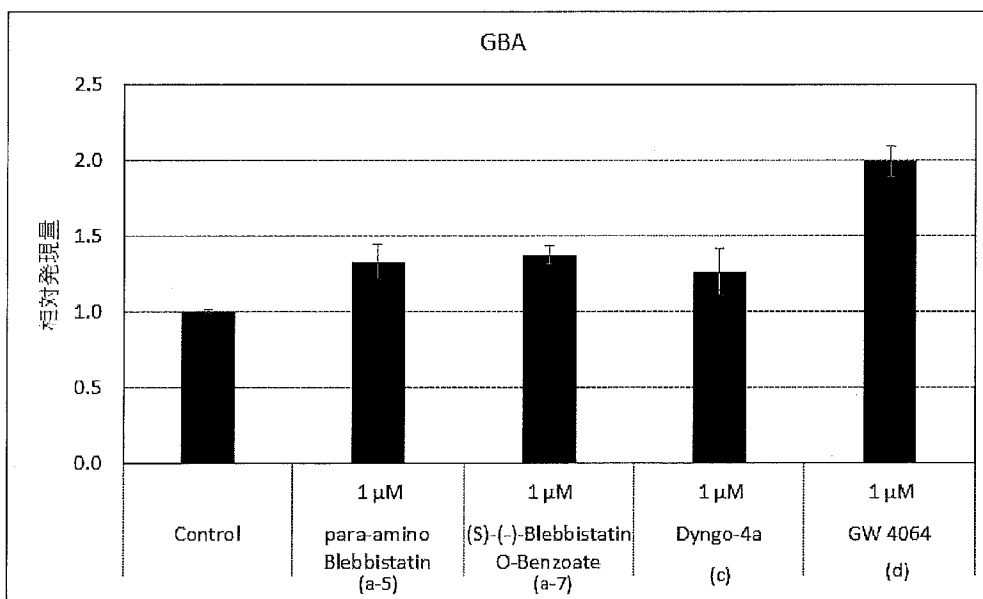
[図2]

(フィラグリン)



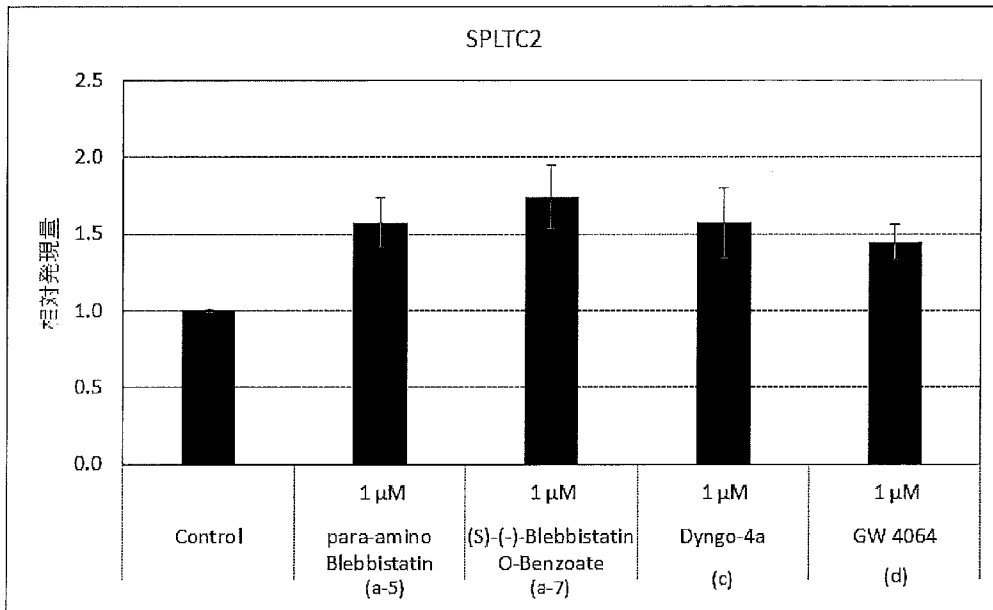
[図3]

(セラミド合成酵素)



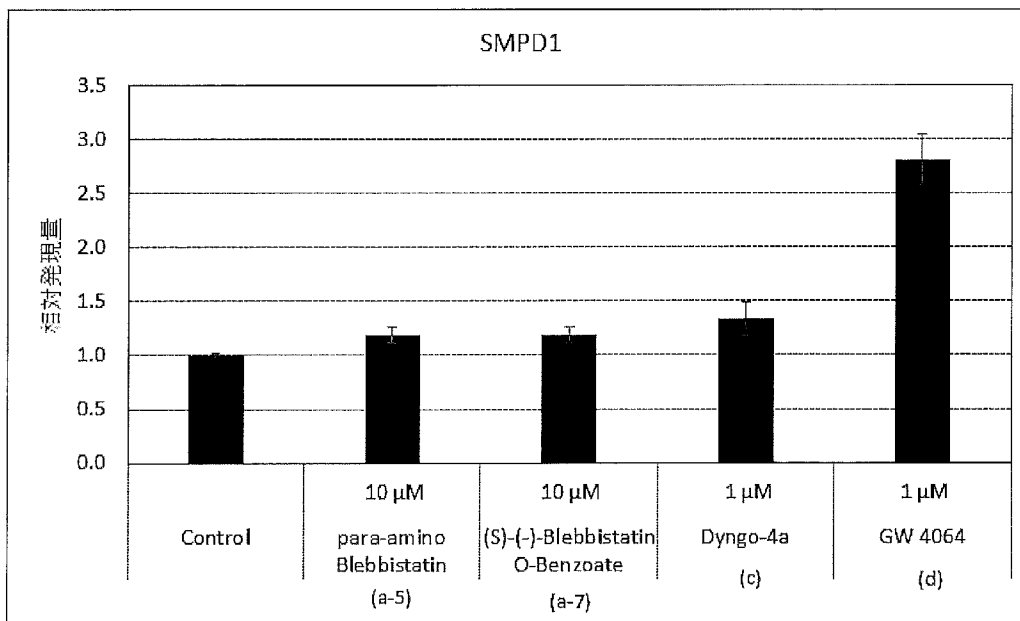
[図4]

(セラミド合成酵素)



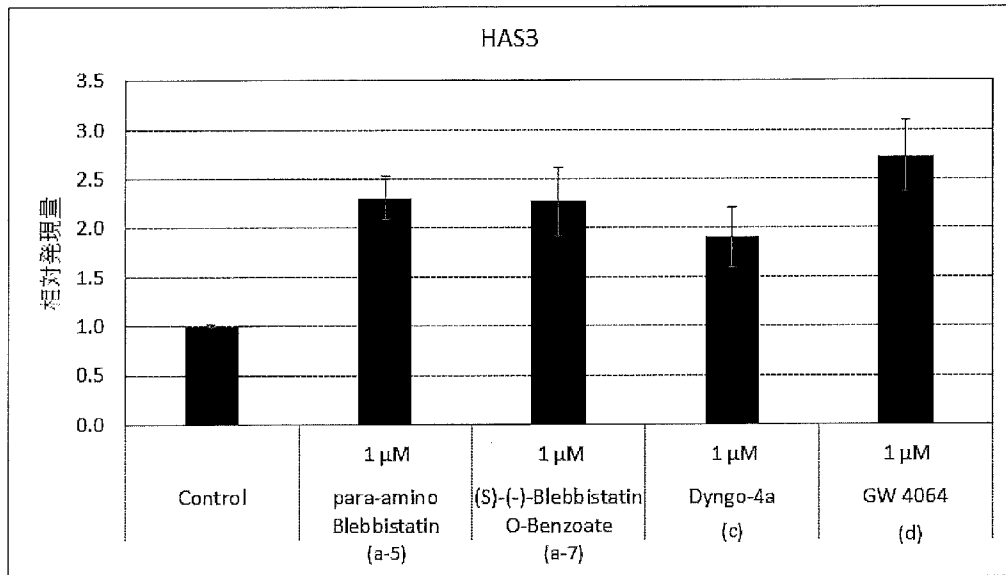
[図5]

(セラミド合成酵素)

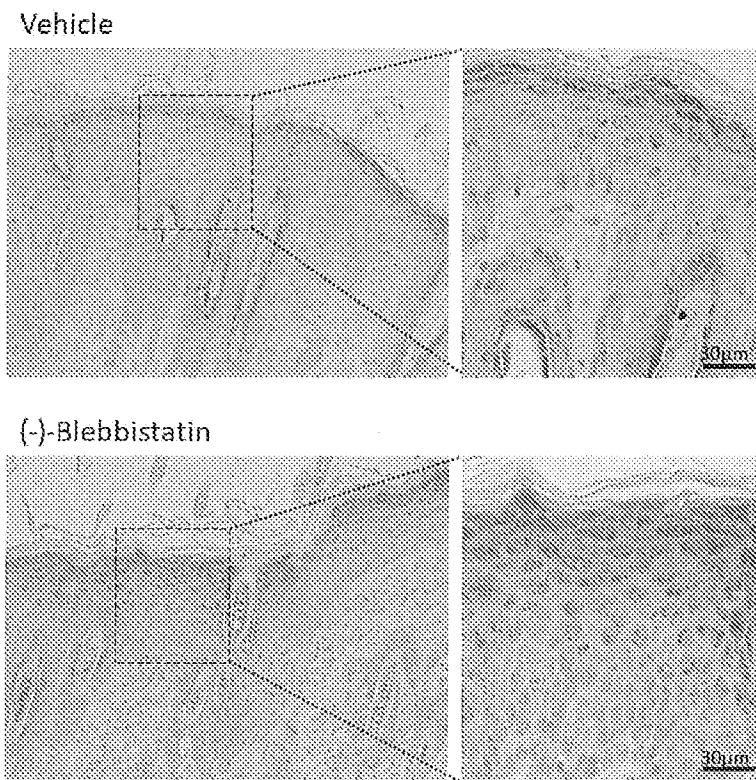


[図6]

(ヒアルロン酸合成酵素)

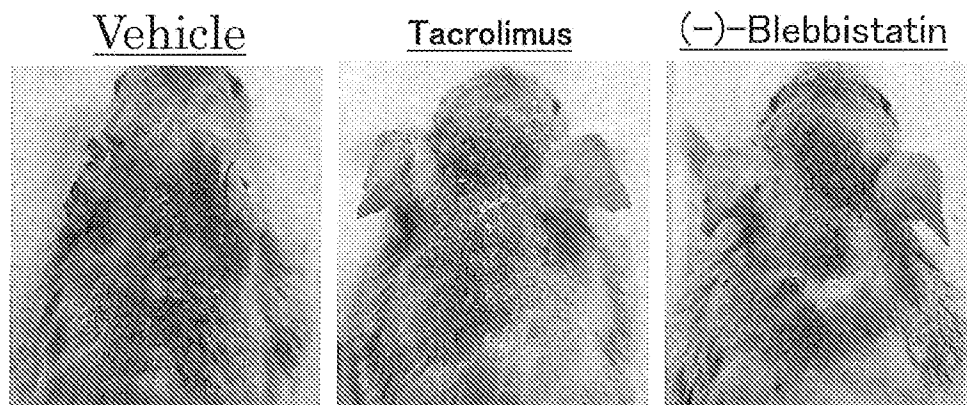


[図7]

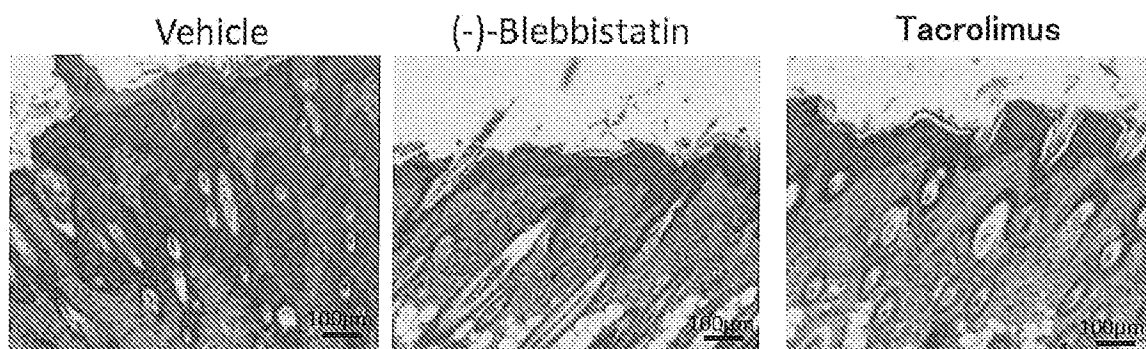


[図8]

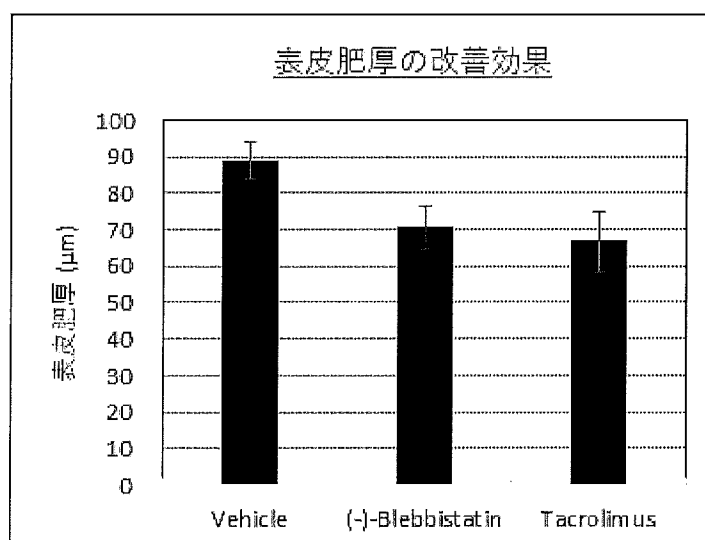
最終日(30日目)の病変部の写真



[図9]

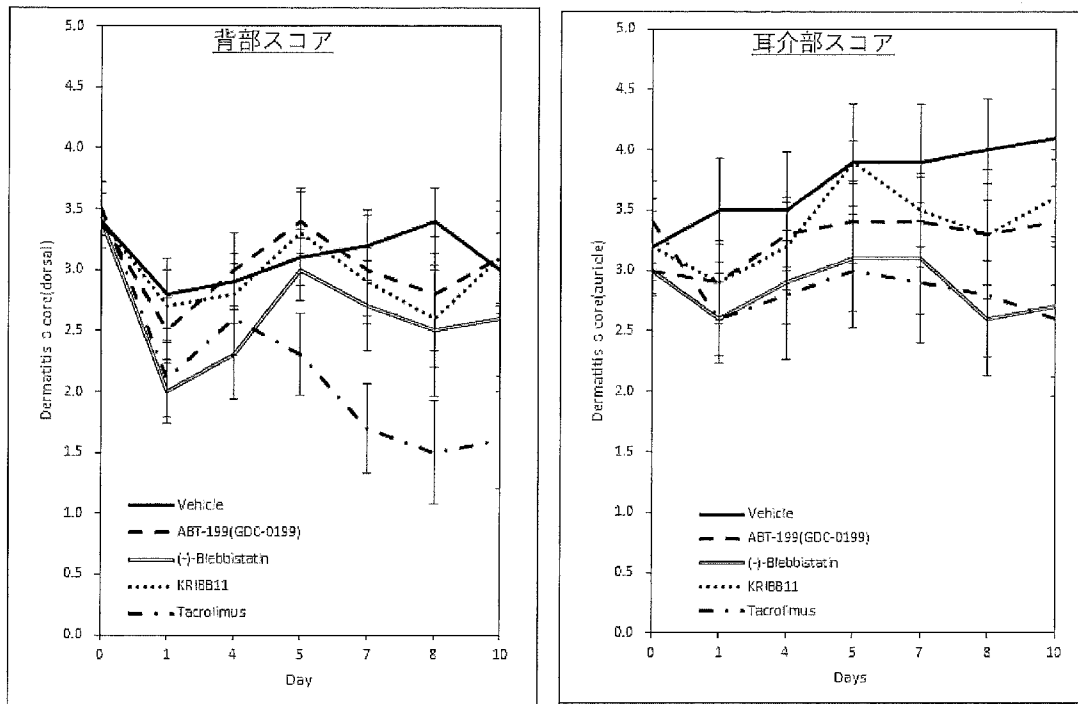


[図10]

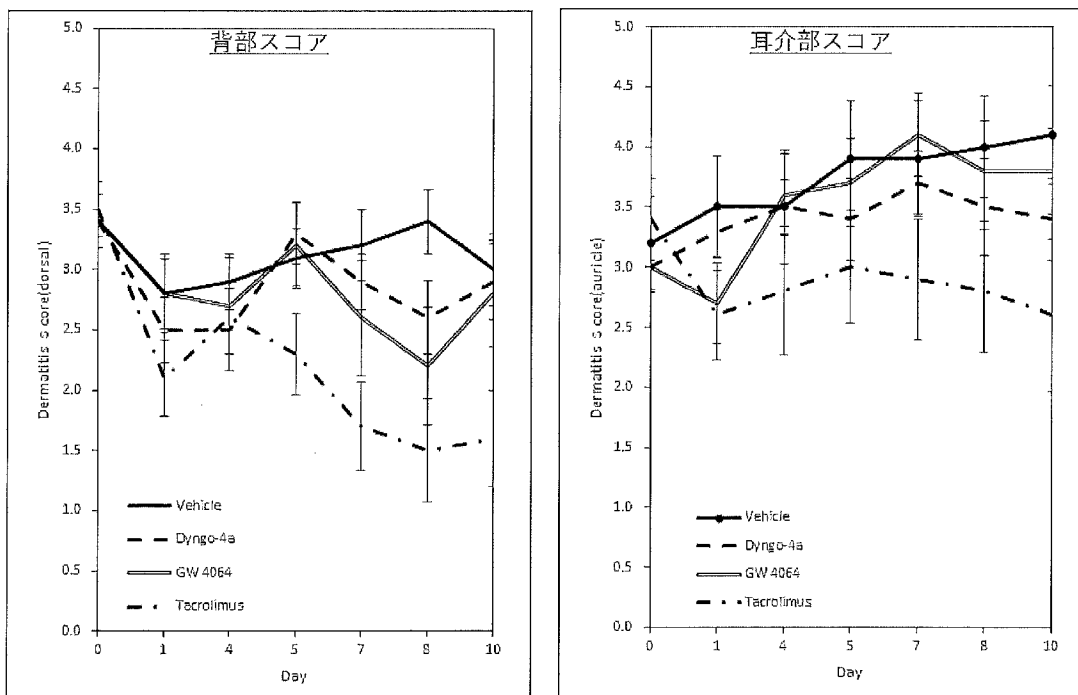


[図11]

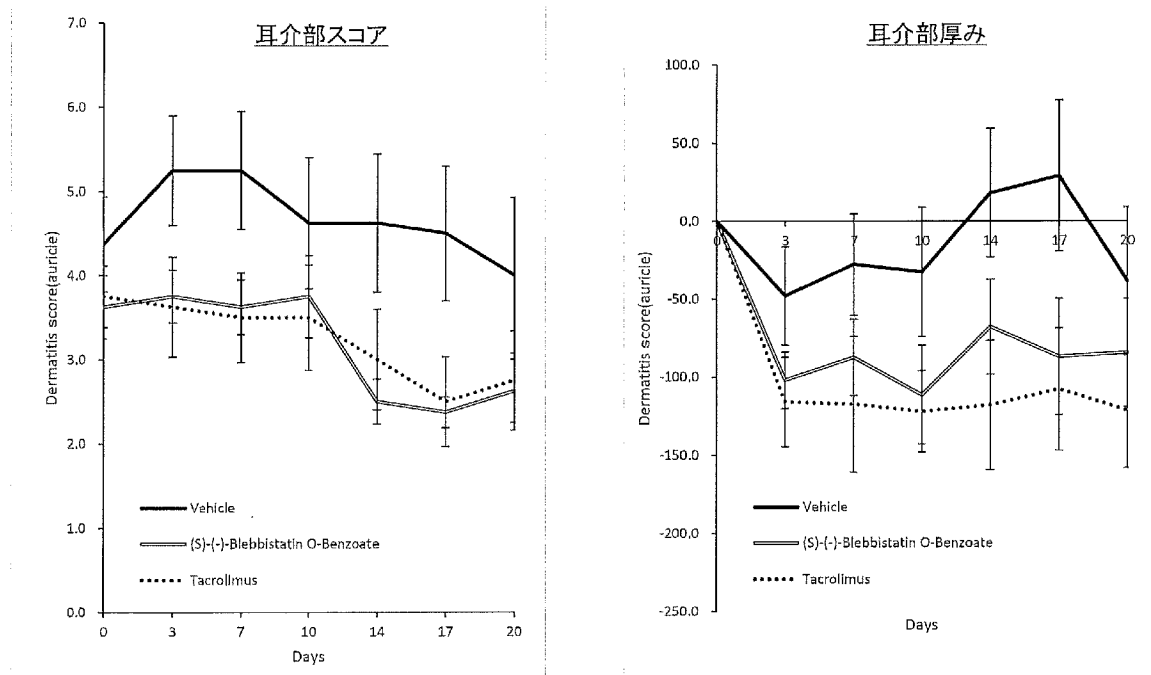
ABT-199、(-)-Blebbistatin、KRIBB11 の評価結果



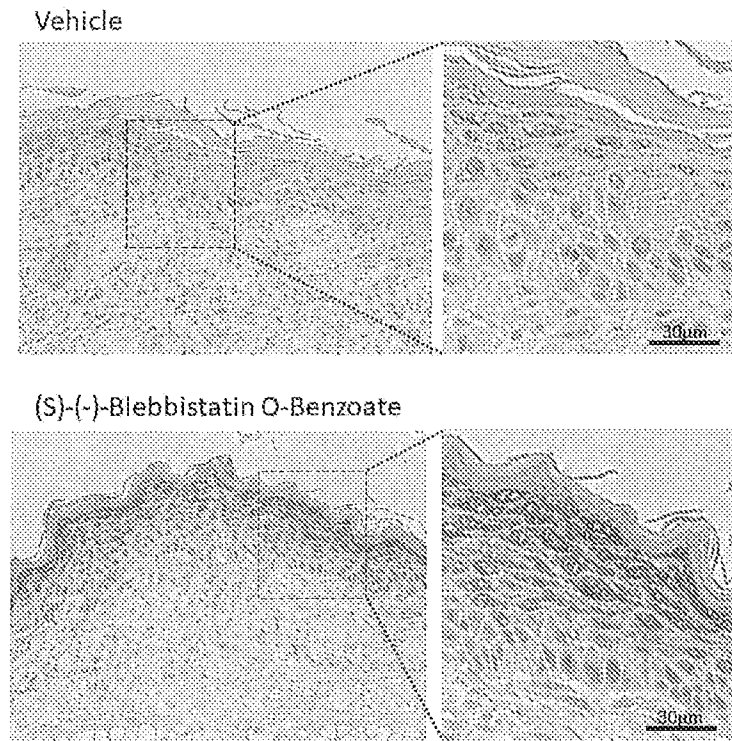
Dyngo-4a、GW 4064 の評価結果



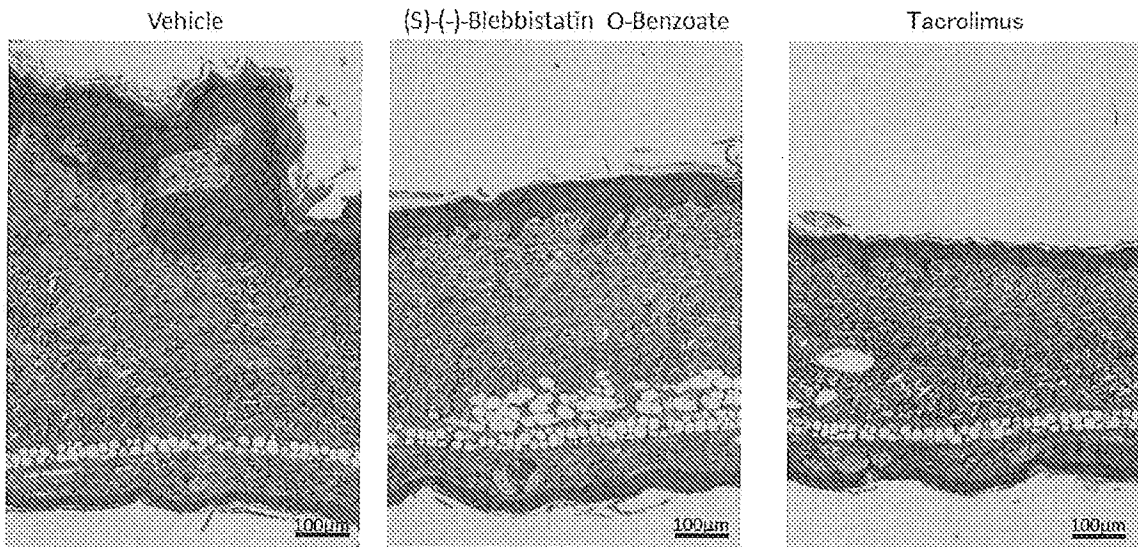
[図12]



[図13]

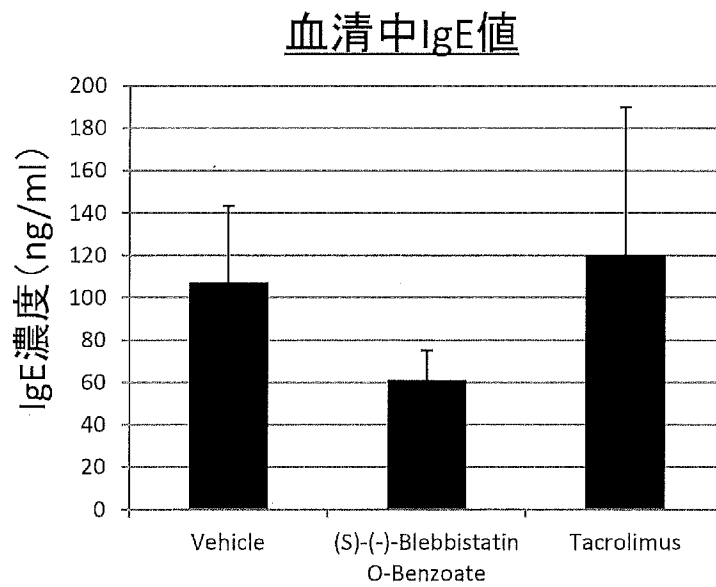


[図14]



[図15]

血中IgE濃度



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/047502

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<p>A61K 31/437(2006.01)i; A61K 8/42(2006.01)i; A61K 8/49(2006.01)i; A61K 31/166(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i FI: A61K31/437; A61K31/4439; A61K31/44; A61K31/166; A61P17/00; A61P37/08; A61K8/42; A61K8/49; A61Q19/00</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/437; A61K8/42; A61K8/49; A61K31/166; A61K31/44; A61K31/4439; A61P17/00; A61P37/08; A61Q19/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2022 Registered utility model specifications of Japan 1996-2022 Published registered utility model applications of Japan 1994-2022		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY/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	CN 102940631 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 27 February 2013 (2013-02-27) claims, example 7	2, 3
X	US 2017/0226095 A1 (ABIVAX) 10 August 2017 (2017-08-10) claims, examples, in particular, compounds 28, 106, paragraph [1475], example 24	2, 3
X	US 2010/0075923 A1 (HUANG, Jung-San) 25 March 2010 (2010-03-25) claims, paragraphs [0022], [0025], [0037], examples	2, 3
A	JP 2008-500991 A (7TM PHARMA A/S) 17 January 2008 (2008-01-17) claims, examples	1-3
A	WO 2020/198537 A1 (ESCIENT PHARMACEUTICALS, INC.) 01 October 2020 (2020-10-01) claims, examples	1-3
A	JP 2017-532285 A (BUCK INSTITUTE FOR RESEARCH ON AGING) 02 November 2017 (2017-11-02) claims, paragraph [0026], fig. 26, 27, example 9	1-3
<input 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 25 March 2022		Date of mailing of the international search report 05 April 2022
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

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:

In claims 1-3, the invention-specifying matters of compounds contained in an atopic skin disease ameliorating agent are expressed as options.

(Invention 1)

An invention, in which the aforementioned compound is a compound represented by general formula (A) that is the first option, among the inventions in claims 1-3 has the special technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound represented by general formula (A)”, and is thus classified as invention 1.

(Invention 2)

An invention, in which the aforementioned compound is a compound represented by general formula (B) that is the second option, among the inventions in claims 1-3 shares, with invention 1, the common technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound having two 6-membered aromatic rings”.

However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of document A (JP 2001-354567 A: see claims and examples 1-8) and document B (JP 7-118151 A: see claims and examples 1-3) cited in the partial research report, and thus cannot be said to be a special technical feature. Moreover, there are no other same or corresponding special technical features between these inventions.

Therefore, the invention in which the aforementioned compound is a compound represented by general formula (B) cannot be classified as invention 1.

In addition, said invention has the special technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound represented by general formula (B)”, and is thus classified as invention 2.

(Invention 3)

An invention, in which the aforementioned compound is a compound represented by general formula (C) that is the third option or formula (E) that is the fifth option, among the inventions in claims 1-3 shares, with inventions 1 and 2, the common technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound having two 6-membered aromatic rings”.

However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents A and B, and thus cannot be said to be a special technical feature. Moreover, there are no other same or corresponding special technical features between these inventions.

Therefore, the invention in which the aforementioned compound is a compound represented by general formula (C) or formula (E) cannot be classified as either invention 1 or invention 2.

In addition, said invention has the special technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound represented by general formula (C) or formula (E)”, and is thus classified as invention 3.

(Invention 4)

An invention, in which the aforementioned compound is a compound represented by formula (D) that is the fourth option, among the inventions in claims 1-3 shares, with inventions 1-3, the common technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound having two 6-membered aromatic rings”.

However, said technical feature does not make a contribution over the prior art in light of the disclosures of documents A and B, and thus cannot be said to be a special technical feature. Moreover, there are no other same or corresponding special technical features between these inventions.

Therefore, the invention in which the aforementioned compound is a compound represented by formula (D) cannot be classified as any of inventions 1-3.

In addition, said invention has the special technical feature of an “atopic skin disease ameliorating agent containing a compound represented by formula (D)”, and is thus classified as invention 4.

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

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
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/047502

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 102940631 A	27 February 2013	(Family: none)	
US 2017/0226095 A1	10 August 2017	JP 2012-529495 A WO 2010/143170 A2 EP 2440547 A2 KR 10-2012-0054585 A CN 102625804 A	
US 2010/0075923 A1	25 March 2010	WO 2010/033507 A1 EP 2341913 A1 CN 102159219 A	
JP 2008-500991 A	17 January 2008	US 2011/0269763 A1 claims, examples WO 2005/115382 A1 EP 1758571 A1 CA 2568742 A1 KR 10-2007-0044404 A CN 1980664 A	
WO 2020/198537 A1	01 October 2020	US 2021/0032213 A1	
JP 2017-532285 A	02 November 2017	US 2016/0339019 A1 claims, paragraphs [0053], [0054], fig. 26, 27, example 9 WO 2015/116740 A1 EP 3099380 A1 AU 2015211021 A1 CA 2939121 A1 KR 10-2016-0117519 A CN 106163557 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/437(2006.01)i; A61K 8/42(2006.01)i; A61K 8/49(2006.01)i; A61K 31/166(2006.01)i; A61K 31/44(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i; A61Q 19/00(2006.01)i FI: A61K31/437; A61K31/4439; A61K31/44; A61K31/166; A61P17/00; A61P37/08; A61K8/42; A61K8/49; A61Q19/00</p>																				
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/437; A61K8/42; A61K8/49; A61K31/166; A61K31/44; A61K31/4439; A61P17/00; A61P37/08; A61Q19/00</p> <p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2022年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2022年</td> </tr> </table> <p>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）</p> <p>CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2022年	日本国実用新案登録公報	1996-2022年	日本国登録実用新案公報	1994-2022年										
日本国実用新案公報	1922-1996年																			
日本国公開実用新案公報	1971-2022年																			
日本国実用新案登録公報	1996-2022年																			
日本国登録実用新案公報	1994-2022年																			
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 102940631 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 27.02.2013 (2013-02-27) 特許請求の範囲, 実施例 7</td> <td>2, 3</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2017/0226095 A1 (ABIVAX) 10.08.2017 (2017-08-10) 特許請求の範囲, 実施例, 特に, 化合物 28, 106, 段落 1475, 実施例 24</td> <td>2, 3</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2010/0075923 A1 (HUANG Jung San) 25.03.2010 (2010-03-25) 特許請求の範囲, 段落 0022, 0025, 0037, 実施例</td> <td>2, 3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2008-500991 A (7 ティーエム ファーマ エイ/エス) 17.01.2008 (2008-01-17) 特許請求の範囲, 実施例</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020/198537 A1 (ESCIENT PHARMACEUTICALS, INC.) 01.10.2020 (2020-10-01) 特許請求の範囲, 実施例</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table>			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	CN 102940631 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 27.02.2013 (2013-02-27) 特許請求の範囲, 実施例 7	2, 3	X	US 2017/0226095 A1 (ABIVAX) 10.08.2017 (2017-08-10) 特許請求の範囲, 実施例, 特に, 化合物 28, 106, 段落 1475, 実施例 24	2, 3	X	US 2010/0075923 A1 (HUANG Jung San) 25.03.2010 (2010-03-25) 特許請求の範囲, 段落 0022, 0025, 0037, 実施例	2, 3	A	JP 2008-500991 A (7 ティーエム ファーマ エイ/エス) 17.01.2008 (2008-01-17) 特許請求の範囲, 実施例	1-3	A	WO 2020/198537 A1 (ESCIENT PHARMACEUTICALS, INC.) 01.10.2020 (2020-10-01) 特許請求の範囲, 実施例	1-3
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	CN 102940631 A (TSINGHUA UNIVERSITY) 27.02.2013 (2013-02-27) 特許請求の範囲, 実施例 7	2, 3																		
X	US 2017/0226095 A1 (ABIVAX) 10.08.2017 (2017-08-10) 特許請求の範囲, 実施例, 特に, 化合物 28, 106, 段落 1475, 実施例 24	2, 3																		
X	US 2010/0075923 A1 (HUANG Jung San) 25.03.2010 (2010-03-25) 特許請求の範囲, 段落 0022, 0025, 0037, 実施例	2, 3																		
A	JP 2008-500991 A (7 ティーエム ファーマ エイ/エス) 17.01.2008 (2008-01-17) 特許請求の範囲, 実施例	1-3																		
A	WO 2020/198537 A1 (ESCIENT PHARMACEUTICALS, INC.) 01.10.2020 (2020-10-01) 特許請求の範囲, 実施例	1-3																		
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																				
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td>“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</td> </tr> <tr> <td>“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）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“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</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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	“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	“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	“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）	“&” 同一パテントファミリー文献	“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							
* 引用文献のカテゴリー	“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抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																			
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“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																			
“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	“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																			
“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）	“&” 同一パテントファミリー文献																			
“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																				
<p>国際調査を完了した日</p> <p>25.03.2022</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>05.04.2022</p>																			
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁 (ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>榎本 佳子 4C 9638</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																			

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
A	JP 2017-532285 A (バック インスティテュート フォー リサーチ オン エイジング) 02.11.2017 (2017 - 11 - 02) 特許請求の範囲, 段落 0 0 2 6, 図 2 6, 2 7, 実施例 9	1-3

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の
申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

請求項1～3では、アトピー性皮膚疾患改善剤に含まれる化合物である発明特定事項が選択肢で表現されている。

（発明1）

請求項1～3に係る発明のうち、上記化合物が最初の選択肢である一般式（A）で表される化合物である発明は、「一般式（A）で表される化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という特別な技術的特徴を有しているため、発明1に区分する。

（発明2）

請求項1～3に係る発明のうち、上記化合物が2番目の選択肢である一般式（B）で表される化合物である発明は、発明1と、「6員芳香環を2つ有する化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、部分的な調査報告において引用される文献A（JP 2001-354567 A：特許請求の範囲、実施例1～8参照。）及び文献B（JP 7-118151 A：特許請求の範囲、実施例1～3参照。）の開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

したがって、上記化合物が一般式（B）で表される化合物である発明は、発明1に区分できない。

そして、当該発明は、「一般式（B）で表される化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という特別な技術的特徴を有しているため、発明2に区分する。

（発明3）

請求項1～3に係る発明のうち、上記化合物が3番目の選択肢である一般式（C）又は5番目の選択肢である式（E）で表される化合物である発明は、発明1及び2と、「6員芳香環を2つ有する化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献A及びBの開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

したがって、上記化合物が一般式（C）又は式（E）で表される化合物である発明は、発明1又は2のいずれにも区分できない。

そして、当該発明は、「一般式（C）又は式（E）で表される化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という特別な技術的特徴を有しているため、発明3に区分する。

（発明4）

請求項1～3に係る発明のうち、上記化合物が4番目の選択肢である式（D）で表される化合物である発明は、発明1～3と、「6員芳香環を2つ有する化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という共通の技術的特徴を有している。

しかしながら、当該技術的特徴は、文献A及びBの開示内容に照らして、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

したがって、上記化合物が式（D）で表される化合物である発明は、発明1～3のいずれにも区分できない。

そして、当該発明は、「式（D）で表される化合物を含むアトピー性皮膚疾患改善剤」という特別な技術的特徴を有しているため、発明4に区分する。

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/047502

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN 102940631 A	27.02.2013	(ファミリーなし)	
US 2017/0226095 A1	10.08.2017	JP 2012-529495 A	
		WO 2010/143170 A2	
		EP 2440547 A2	
		KR 10-2012-0054585 A	
		CN 102625804 A	
US 2010/0075923 A1	25.03.2010	WO 2010/033507 A1	
		EP 2341913 A1	
		CN 102159219 A	
JP 2008-500991 A	17.01.2008	US 2011/0269763 A1	
		特許請求の範囲, 実施例	
		WO 2005/115382 A1	
		EP 1758571 A1	
		CA 2568742 A1	
		KR 10-2007-0044404 A	
		CN 1980664 A	
WO 2020/198537 A1	01.10.2020	US 2021/0032213 A1	
JP 2017-532285 A	02.11.2017	US 2016/0339019 A1	
		特許請求の範囲, 段落 0053, 0054, 図 26, 27, 実施例 9	
		WO 2015/116740 A1	
		EP 3099380 A1	
		AU 2015211021 A1	
		CA 2939121 A1	
		KR 10-2016-0117519 A	
		CN 106163557 A	