

(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 2017/073060 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/405 (2006.01) *A61P 17/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/004714
- (22) 国際出願日: 2016 年 10 月 27 日(27.10.2016)
- (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 2015-213260 2015 年 10 月 29 日(29.10.2015) JP
- (71) 出願人: 国立大学法人東北大学(TOHOKU UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 Miyagi (JP). 学校法人加計学園(KAKE EDUCATIONAL INSTITUTION) [JP/JP]; 〒7000005 岡山県岡山市北区理大町 1-1 Okayama (JP). 学校法人東京女子医科大学(TOKYO WOMEN'S MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1628666 東京都新宿区河田町 8-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 石井 智徳(ISHII, Tomonori); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 相場 節也(AIBA, Setsuya); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内

Miyagi (JP). 阿部 高明(ABE, Takaaki); 〒9808577 宮城県仙台市青葉区片平二丁目 1 番 1 号 国立大学法人東北大学内 Miyagi (JP). 川口 鎮司(KAWAGUCHI, Yasushi); 〒1628666 東京都新宿区河田町 8-1 学校法人東京女子医科大学内 Tokyo (JP). 樋口 智昭(HIGUCHI, Tomoaki); 〒1628666 東京都新宿区河田町 8-1 学校法人東京女子医科大学内 Tokyo (JP). 林 謙一郎(HAYASHI, Kenichiro); 〒7000005 岡山県岡山市北区理大町 1 番 1 号 学校法人加計学園 岡山理科大学内 Okayama (JP).

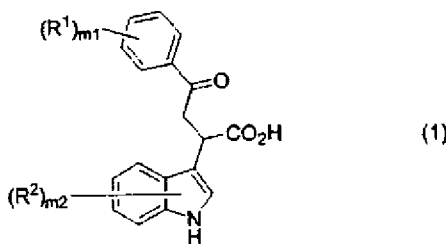
(74) 代理人: 廣田 雅紀(HIROTA, Masanori); 〒1070052 東京都港区赤坂二丁目 2 番 1 9 号アドレシビル 6 階 Tokyo (JP).

(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, DJ, 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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

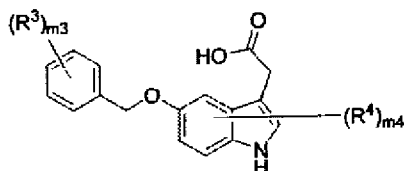
[続葉有]

(54) Title: COLLAGEN PRODUCTION INHIBITOR

(54) 発明の名称: コラーゲン産生抑制剤



(1)



(2)

(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a collagen production inhibitor, which comprises as an active ingredient a low-molecular compound having an effect of effectively inhibiting (preventing) collagen production, and a prophylactic or therapeutic agent for skin fibrotic diseases which is capable of effectively preventing or treating skin fibrotic diseases. A preparation comprising one or more members selected from compounds represented by formulae (1) and (2) and salts thereof is used as a collagen production inhibitor or a prophylactic or therapeutic agent for skin fibrotic diseases.

(57) 要約: 本発明は、コラーゲン産生を効果的に抑制(予防)する作用を有する低分子化合物を有効成分として含有するコラーゲン産生抑制剤や、皮膚線維化疾患を効果的に予防又は治療できる皮膚線維化疾患の予防又は治療剤を提供することを課題とする。以下の式(1)及び(2)並びにそれらの塩から選択される1種又は2種以上を含有するものを、コラーゲン産生抑制剤や、皮膚線維化疾患の予防又は治療剤とする。



WO 2017/073060 A1



(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： コラーゲン産生抑制剤

技術分野

[0001] 本発明は、コラーゲン産生を抑制するための製剤や、皮膚線維化疾患の予防又は治療剤に関する。

背景技術

[0002] 皮膚線維化は、外傷、熱傷等により障害を受けた皮膚の修復反応が、何らかの理由により正常性を失った結果、過剰な皮膚修復が起こり、膠原線維（コラーゲン）が皮膚に過剰に蓄積したものである。線維化した皮膚は、著しい機能障害を伴い、強皮症、アトピー性皮膚炎、乾癬、ケロイド等の皮膚線維化疾患の原因となる。

[0003] このため、皮膚線維化疾患の治療には、コラーゲンの過剰な産生・蓄積を抑制し、皮膚線維化を抑制することが重要である。コラーゲン産生を抑制する効果を有する化合物として、例えば、ある種のピリジン誘導体（特許文献1、2）や、ある種のベンゼン誘導体（特許文献3）が知られている。

[0004] 一方、4-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-（1H-インドール-3-イル）-4-オキソブタン酸や5-（3，5-ジメトキシベンジルオキシ）-3-インドール酢酸は、ミトコンドリアの治療効果を有することや（特許文献4）、4-（2，4-ジフルオロフェニル）-2-（1H-インドール-3-イル）-4-オキソブタン酸は、ミトコンドリア病（Leigh脳症）患者由来の線維芽細胞の酸化ストレスによる細胞死を抑制する効果を有することが報告されている（非特許文献1）。しかしながら、これらインドール誘導体が、コラーゲン産生を抑制する効果を有し、皮膚線維化疾患の治療に有用であるかどうかは不明であった。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特表2002-507601号公報

特許文献2：特開 2001-89450 号公報

特許文献3：特開 2001-89412 号公報

特許文献4：国際公開第 2014/080640 号パンフレット

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Tohoku J Exp Med, 2015;236(3):225-32.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、コラーゲン産生を効果的に抑制（予防）する作用を有する低分子化合物を有効成分として含有するコラーゲン産生抑制剤や、皮膚線維化疾患を効果的に予防又は治療できる皮膚線維化疾患の予防又は治療剤を提供することにある。

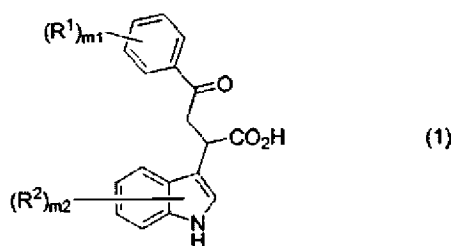
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究を続けている。その過程において、特許文献4における化合物（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；特許文献4において化合物#5と表記）や、化合物（5-（3, 5-ジメトキシベンジルオキシ）-3-インドール酢酸；特許文献4において化合物#35と表記）に着目し、検討した。その結果、特定のインドール誘導体は、皮膚線維化細胞におけるコラーゲン産生を低下させ、皮膚線維化疾患の予防又は治療に有用であることを見だし、本発明を完成するに至った。

[0009] すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 式（1）；

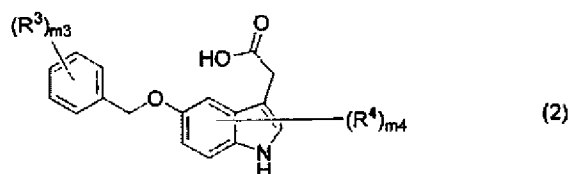
[化1]



(式中、 R^1 、 R^2 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_1 は0～5の整数を表し、 m_2 は0～5の整数を表す。)、及び

式(2) ;

[化2]

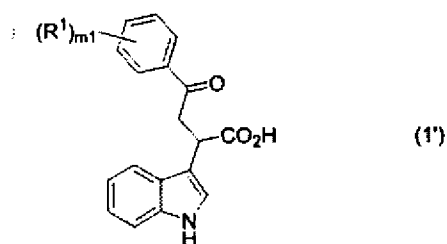


(式中、 R^3 、 R^4 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_3 は0～5の整数を表し、 m_4 は0～4の整数を表す。)

で表される化合物、並びにそれらの塩(以下、「本件化合物類」ということがある)から選択される1種又は2種以上を含有することを特徴とするコラーゲン産生抑制剤。

[2] 式(1)で表される化合物が、以下の式(1')であることを特徴とする上記[1]に記載のコラーゲン産生抑制剤。

[化3]

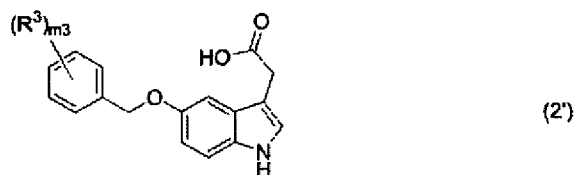


(式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子を表す。 m_1 は1～3の整数を表す。)

[3] 式(2)で表される化合物が、以下の式(2')であることを特徴と

する上記〔１〕に記載のコラーゲン産生抑制剤。

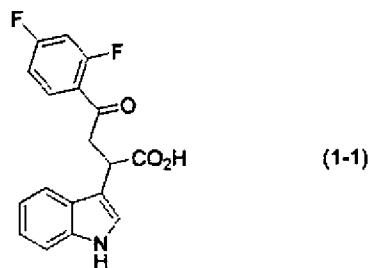
[化4]



(式中、 R^3 は、同一でも異なっていてもよく、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 $m3$ は１～３の整数を表す。)

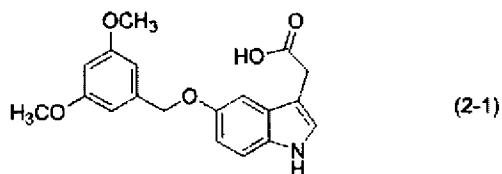
〔４〕式（１）で表される化合物が、以下の式（１－１）であることを特徴とする上記〔１〕に記載のコラーゲン産生抑制剤。

[化5]



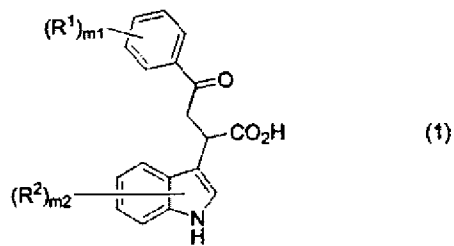
〔５〕式（２）で表される化合物が、以下の式（２－１）であることを特徴とする上記〔１〕に記載のコラーゲン産生抑制剤。

[化6]



〔６〕式（１）；

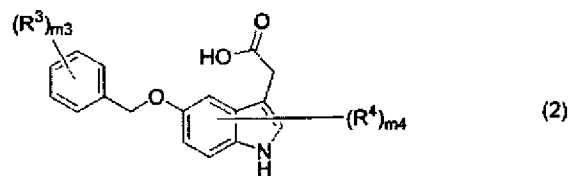
[化7]



(式中、 R^1 、 R^2 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_1 は0～5の整数を表し、 m_2 は0～5の整数を表す。)、及び

式 (2) ;

[化8]

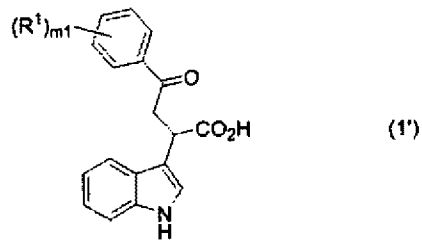


(式中、 R^3 、 R^4 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_3 は0～5の整数を表し、 m_4 は0～4の整数を表す。)

で表される化合物、並びにそれらの塩から選択される1種又は2種以上を含有することを特徴とする皮膚線維化疾患の予防又は治療剤。

[7] 式 (1) で表される化合物が、以下の式 (1') であることを特徴とする上記 [6] に記載の予防又は治療剤。

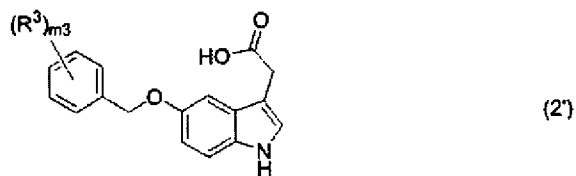
[化9]



(式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子を表す。 m_1 は1～3の整数を表す。)

[8] 式(2)で表される化合物が、以下の式(2')であることを特徴とする上記[6]に記載の予防又は治療剤。

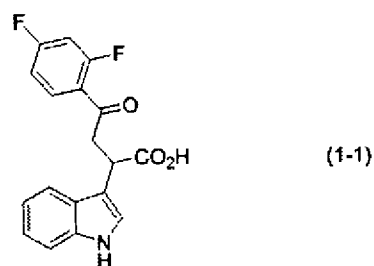
[化10]



(式中、 R^3 は、同一でも異なってもよく、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_3 は1～3の整数を表す。)

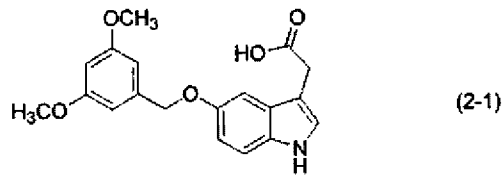
[9] 式(1)で表される化合物が、以下の式(1-1)であることを特徴とする上記[6]に記載の予防又は治療剤。

[化11]



[10] 式(2)で表される化合物が、以下の式(2-1)であることを特徴とする上記[6]に記載の予防又は治療剤。

[化12]



[1 1] 皮膚線維化疾患が、アトピー性皮膚炎、乾癬、又は強皮症であることを特徴とする上記 [6] ～ [1 0] のいずれかに記載の予防又は治療剤。

[0010] また本発明の実施の他の形態として、本件化合物類から選択される 1 種又は 2 種以上を含むコラーゲン産生抑制剤を、コラーゲン産生の抑制を必要とする患者に投与することにより、コラーゲン産生増加に起因する、或いはコラーゲン産生増加に伴う皮膚機能低下、皮膚障害、皮膚における炎症などの疾患を治療する方法や、コラーゲン産生抑制剤として使用するための本件化合物類から選択される 1 種又は 2 種以上や、上記コラーゲン産生抑制剤を製造するための本件化合物類から選択される 1 種又は 2 種以上の使用を挙げることができる。

[0011] また本発明の実施の他の形態として、本件化合物類から選択される 1 種又は 2 種以上を含む皮膚線維化疾患の予防又は治療剤を、皮膚線維化疾患の予防又は治療を必要とする患者に投与することにより、皮膚線維化疾患を予防又は治療する方法や、皮膚線維化疾患の予防又は治療剤として使用するための本件化合物類から選択される 1 種又は 2 種以上や、上記皮膚線維化疾患の予防又は治療剤を製造するための本件化合物類から選択される 1 種又は 2 種以上の使用を挙げることができる。

発明の効果

[0012] 本発明によると、皮膚における膠原線維（コラーゲン）産生を抑制又は予防したり、皮膚が何らかの原因によってその機能が低下したり、障害を受けたこと等が原因で生じる、皮膚におけるコラーゲンの過剰な蓄積を抑制又は予防できるため、皮膚線維化を予防又は抑制したり、皮膚線維化に起因する、或いは皮膚線維化に伴う皮膚機能低下又は障害（皮膚線維化疾患）、例え

ば、強皮症（全身性強皮症、限局性強皮症）、アトピー性皮膚炎、乾癬、ケロイドを予防又は治療することができる。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]強皮症由来皮膚線維芽細胞を、 $TGF-\beta 1$ の非存在下（図中の「 $-TGF-\beta 1$ 」）又は存在下（図中の「 $+TGF-\beta 1$ 」）でかつ、式（1-1）の化合物（以下、便宜上「本件化合物#1」ということがある）存在下で培養し、コラーゲン産生量を解析した結果を示す図である。縦軸のコラーゲン産生量は、 $TGF-\beta 1$ 非存在下でかつ本件化合物#1存在下で培養した結果（図中の「 $-TGF-\beta 1$ のDMSO」）の結果を1としたときの相対比で示す。

[図2]強皮症由来皮膚線維芽細胞を、 $TGF-\beta 1$ の非存在下（図中の「 $-TGF-\beta 1$ 」）又は存在下（図中の「 $+TGF-\beta 1$ 」）でかつ、式（2-1）の化合物（以下、便宜上「本件化合物#2」ということがある）存在下で培養し、コラーゲン産生量を解析した結果を示す図である。縦軸のコラーゲン産生量は、 $TGF-\beta 1$ 非存在下でかつ本件化合物#2存在下で培養した結果（図中の「 $-TGF-\beta 1$ のDMSO」）を1としたときの相対比で示す。各々のサンプルにおける左側及び右側の棒グラフは、それぞれ48時間及び72時間細胞培養を行った結果を示す。

[図3]アトピー性皮膚炎モデルマウスの炎症部位（耳介）に、本件化合物#1又は#2を塗布し、耳介膨張を計測した結果を示す図である。図3A、B、及びCは、それぞれアトピー性皮膚炎の惹起後1時間、6時間、及び24時間後の結果を示す。縦軸は、炎症部位（耳介）の厚み（ear thickness）を示し、横軸は、局所投与に用いた各化合物（ $10\mu M$ 、 $100\mu M$ 、及び $1000\mu M$ の本件化合物#1や、 $10\mu M$ 、 $100\mu M$ 、及び $1000\mu M$ の本件化合物#2や、0.1%のFK506）を示す。また、図中の「#」、「##」、及び「###」は、「control」と比較したときに統計学的な有意差（それぞれ、 $p<0.05$ 、 $p<0.01$ 、 $p<0.001$ [Dunnett multiple t-test]）があることを示し、「***」は、「control」と比較した

ときに統計学的な有意差 ($p < 0.001$ [Aspin-Welch' s t-test又はStudent' s t-test])) があることを示す。

[図4]乾癬モデルマウスの乾癬発症部位（耳介）に、本件化合物# 1 又は# 2 を塗布し、耳介膨張を計測した結果を示す図である。縦軸は、乾癬発症部位（耳介）の厚み（ear thickness）を示し、横軸は、局所投与に用いた各化合物（ $10\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ 、及び $1000\mu\text{M}$ の本件化合物# 1 や、 $10\mu\text{M}$ 、 $100\mu\text{M}$ 、及び $1000\mu\text{M}$ の本件化合物# 2）を示す。

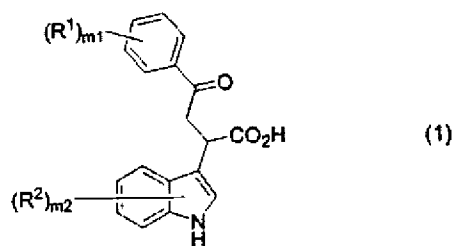
発明を実施するための形態

[0014] 本発明のコラーゲン産生抑制剤や本発明の皮膚線維化疾患の予防又は治療剤としては、本件化合物類から選択される1種又は2種以上を含有するものであれば特に制限されるものではなく、本件化合物類に含まれる化合物の詳細な説明は以下に示す。

[0015] （化合物）

本件化合物類に含まれる化合物は、以下の式（1）又は式（2）で表される化合物である。

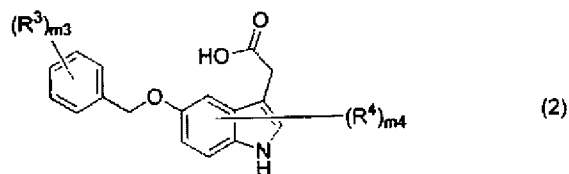
[0016] [化13]



[0017] 式中、 R^1 、 R^2 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、 $C1\sim C6$ のアルキル基、 $C2\sim C6$ のアルケニル基、 $C2\sim C6$ のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 $m1$ は $0\sim 5$ の整数を表し、 $m2$ は $0\sim 5$ の整数を表す。

[0018]

[化14]



[0019] 式中、 R^3 、 R^4 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_3 は0～5の整数を表し、 m_4 は0～4の整数を表す。

[0020] 式(1)及び式(2)におけるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を挙げることができる。

[0021] 式(1)及び式(2)におけるC 1～C 6のアルキル基とは、置換基を有していてもよい炭素数1～6の直鎖状または分岐状のアルキル基を意味し、具体的には、メチル基、エチル基、*n*-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、イソペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基等を挙げることができる。

[0022] 式(1)及び式(2)におけるC 2～C 6のアルケニル基とは、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖状または分岐状のアルケニル基を意味し、具体的には、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基等を挙げることができる。

[0023] 式(1)及び式(2)におけるC 2～C 6のアルキニル基とは、置換基を有していてもよい炭素数2～6の直鎖状または分岐状のアルキニル基を意味し、具体的には、エチニル基、1-プロピニル基、1-ブチニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基等を挙げることができる。

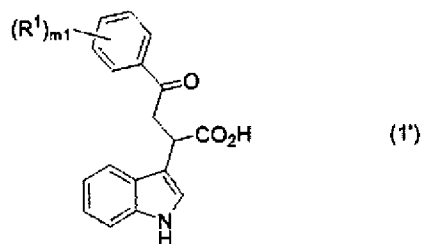
[0024] 式(1)及び式(2)の OR^x で表される有機オキシ基における、 R^x は、C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキ

ニル基を表す。また、 R^x におけるC 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基は、前記C 1～C 6のアルキル基、C 2～C 6のアルケニル基、C 2～C 6のアルキニル基と同じ定義である。

[0025] 上記「置換基を有していてもよい」の置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、C 6～C 10のアリール基を挙げることができる。上記ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基は、式(1)及び式(2)におけるハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基と同じである。また、上記C 6～C 10のアリール基としては、フェニル基、ナフチル基を挙げることができる。

[0026] 本件化合物類における式(1)で表される化合物の中でも、好ましくは、以下の式(1')で表される化合物又はその塩である。

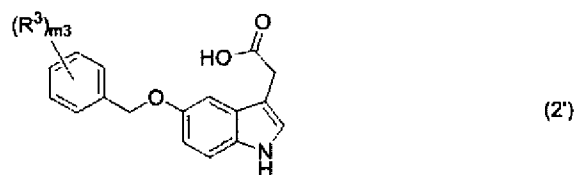
[0027] [化15]



[0028] 上記式(1')中、 R^1 、 m_1 は、式(1)における R^1 、 m_1 と同じ定義である。また、 R^1 の中でも、ハロゲン原子が好ましく、 m_1 は1～3が好ましく、2がより好ましい。そしてまた、 R^1 の置換位置としては、隣接するカルボニル基に対し、オルト位、メタ位、パラ位のいずれでもよいが、オルト位、パラ位が好ましい。

[0029] 本件化合物類における式(2)で表される化合物の中でも、好ましくは、以下の式(2')で表される化合物又はその塩である。

[化16]

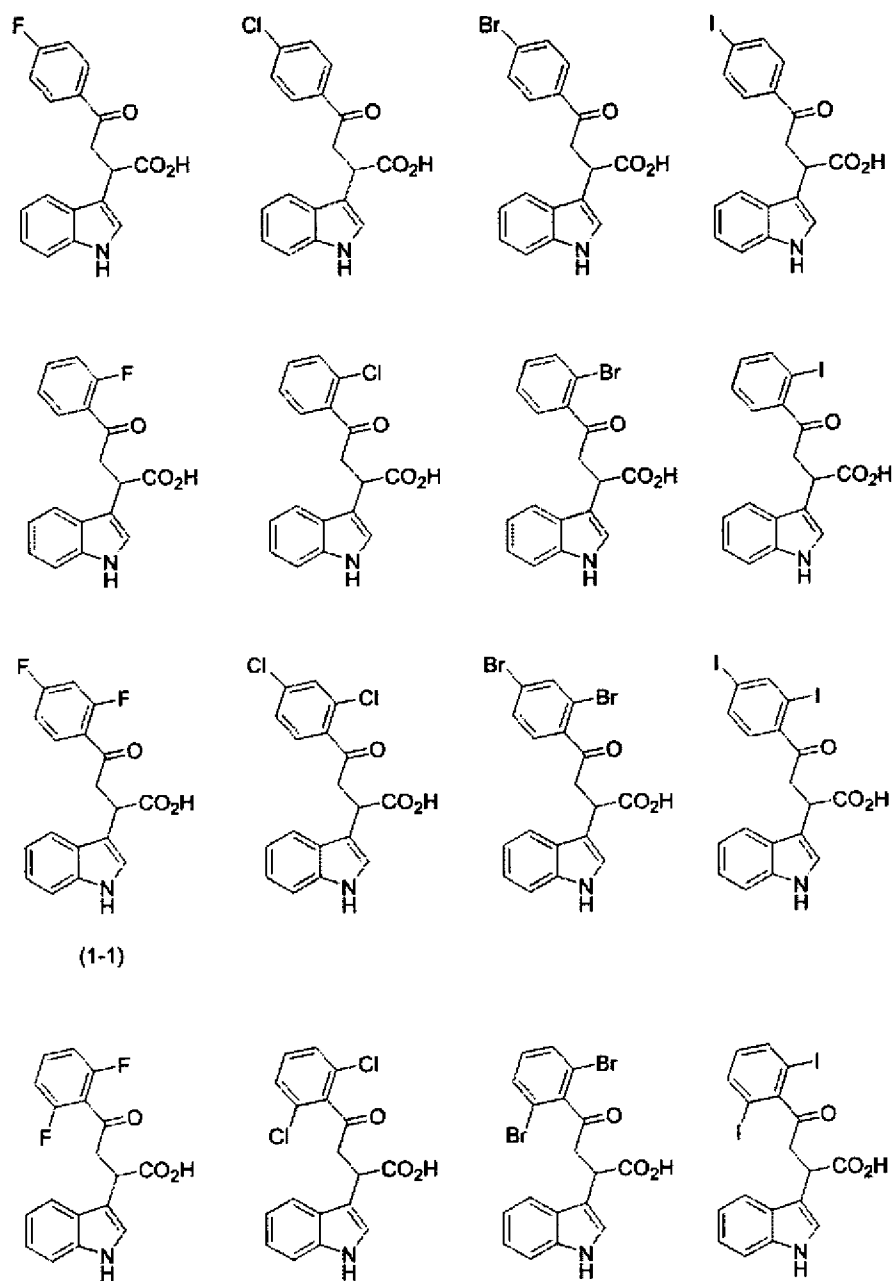


[0030] 上記式 (2') 中、 R^3 、 $m3$ は、式 (2) における R^3 、 $m3$ と同じ定義である。また、 R^3 の中でも、 OR^x で表される有機オキシ基が好ましく、メトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、イソプロポキシ基がより好ましい。上記 $m3$ は 1 ~ 3 が好ましく、2 がより好ましい。そしてまた、 R^3 の置換位置としては、隣接するカルボニル基に対し、オルト位、メタ位、パラ位のいずれでもよいが、メタ位が好ましい。

[0031] 式 (1) で表される化合物は、具体的には、以下に示す化合物を例示することができる。

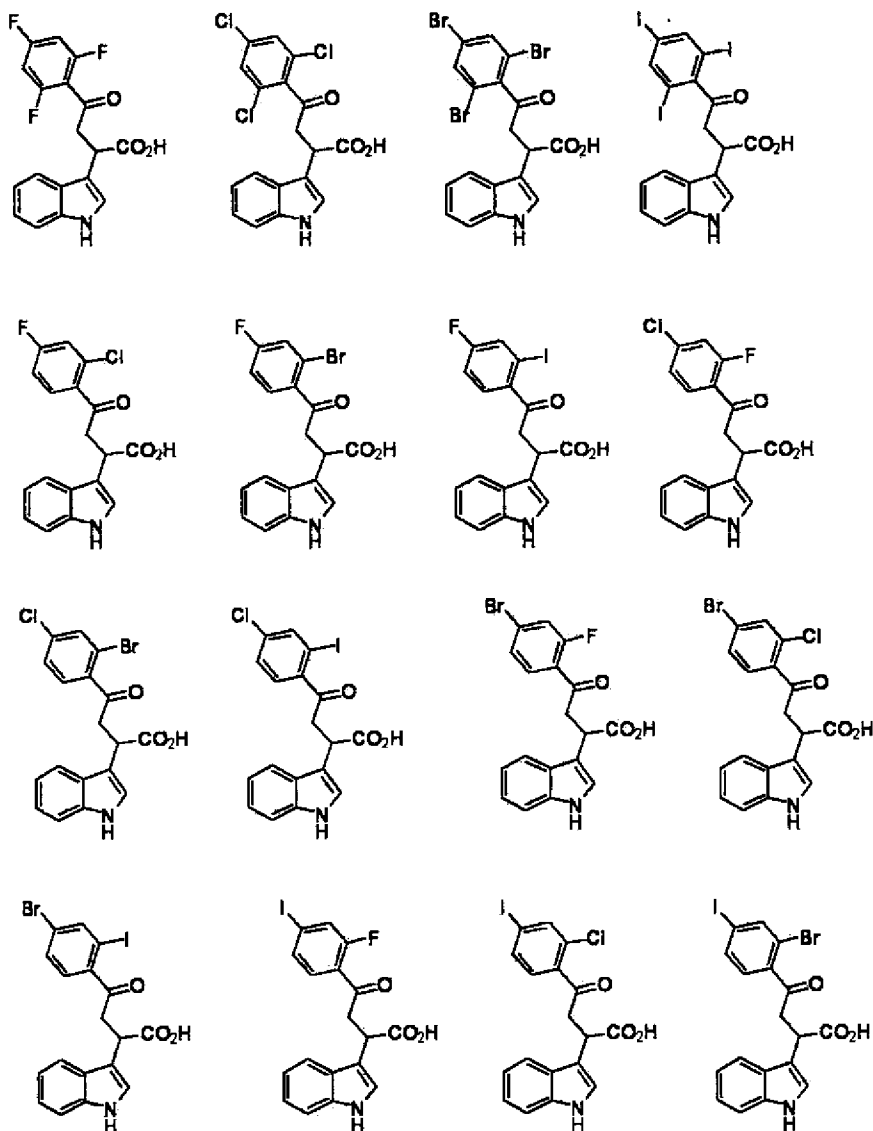
[0032]

[化17]



[0033]

[化18]

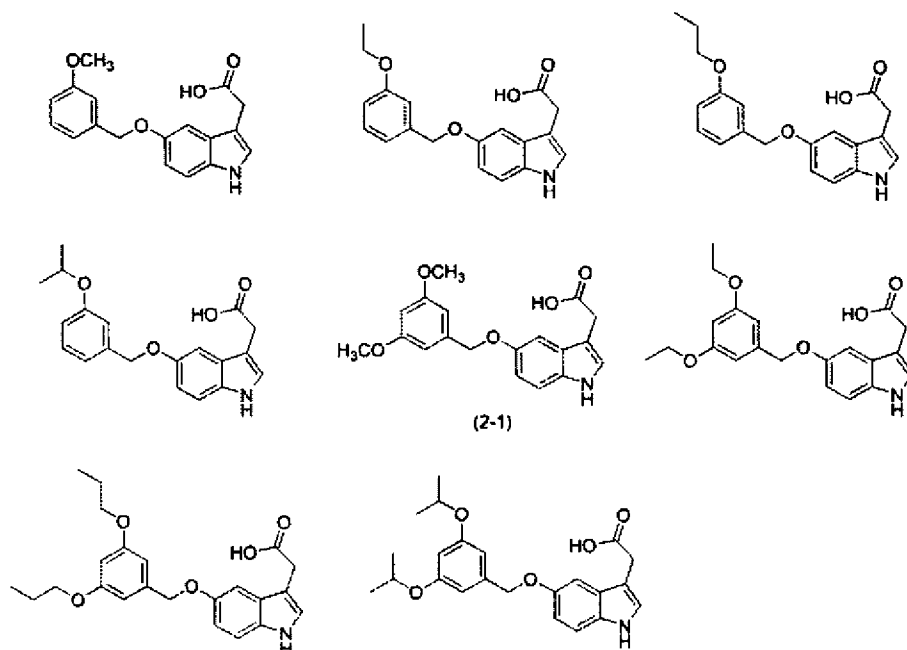


[0034] 上記化合物の中でも、好ましくは、式（１－１）の化合物（４－（２，４－ジフルオロフェニル）－２－（１Ｈ－インドール－３－イル）－４－オキソブタン酸（本件化合物＃１））である。

[0035] 式（２）で表される化合物は、具体的には、以下に示す化合物を例示することができる。

[0036]

[化19]



[0037] 上記化合物の中でも、好ましくは、式（２－１）の化合物（５－（３，５－ジメトキシベンジルオキシ）－３－インドール酢酸（本件化合物＃２））である。

[0038] 本件化合物類における塩には、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、亜鉛等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。

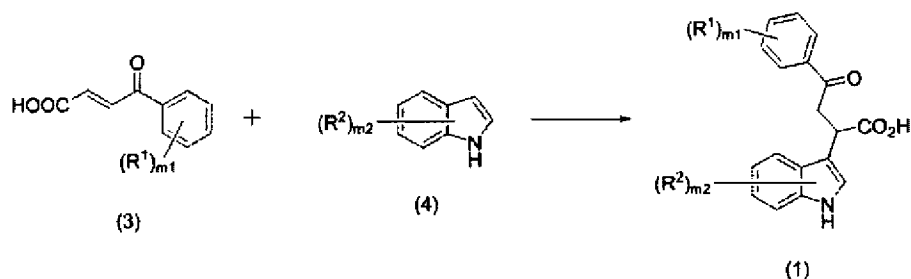
[0039] （化合物の合成）

式（１）及び式（２）で表される化合物は、公知の有機化学反応を用いる有機合成手法によって得ることができる。

[0040] [式（１）で表される化合物の合成]

式（１）で表される化合物は、以下に示すように式（３）で表されるカルボン酸化合物と式（４）で表されるインドール誘導体とをマイケル反応させることにより得ることができる。

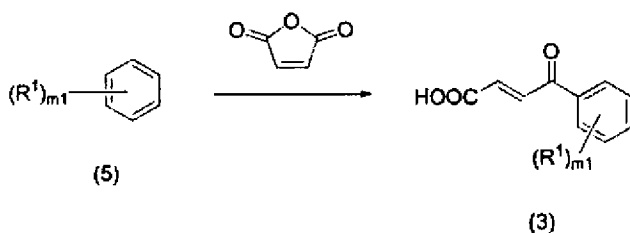
[0041] [化20]



[0042] 上記式 (3) 及び式 (4) における R^1 、 R^2 、 m_1 、 m_2 は、式 (1) における R^1 、 R^2 、 m_1 、 m_2 と同じ定義である。

[0043] 上記式 (3) で表されるカルボン酸化合物は、以下に示すようにベンゼン誘導体 (5) と無水マレイン酸とのフリーデルクラフツ反応により合成することができる。かかるフリーデルクラフツ反応は、ルイス酸、リン酸、ポリリン酸等を触媒として作用させることで行い、触媒として好適には塩化アルミニウムが好適に用いられる。

[0044] [化21]



[0045] 上記式 (5) 及び式 (3) における R^1 、 m_1 は、式 (1) における R^1 、 m_1 と同じ定義である。

[0046] 上記式 (4) で表されるインドール誘導体は、市販品を用いることができる。市販のインドール誘導体としては、4-フルオロインドール、4-クロロインドール、4-ブロモインドール、6-フルオロインドール、6-クロロインドール、6-ブロモインドール、5-メチルインドール等を挙げることができる。

[0047] また、上記式 (4) で表されるインドール誘導体は、公知の有機化学反応

を用いる有機合成手法によって得ることもできる。例えば、 R^2 がハロゲン原子である場合、市販のインドールに、 N -ブロモスクシンイミド、 N -クロロスクシンイミド、 N -ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより上記式(4)で表されるインドール誘導体を得ることができる。また、 R^2 がC1～C6のアルキル基、C2～C6のアルケニル基、C2～C6のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基である場合、上述のように市販のインドールをハロゲン化した後、アルキルリチウム等の有機リチウム試薬との反応、鈴木-宮浦カップリング反応等によって、上記式(4)で表されるインドール誘導体を得ることができる。

[0048] [式(2)で表される化合物の合成]

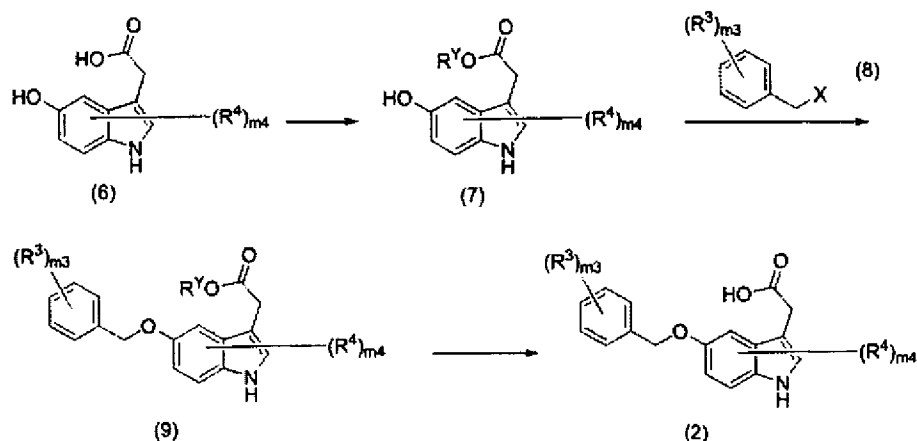
式(2)で表される化合物は、式(6)で表される5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸誘導体を出発原料として、合成することができる。具体的には、式(6)で表される5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸を、メタノールやエタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール中、酸性条件下で反応させることにより、式(7)で表されるエステル体へと誘導する。

次に、上記エステル体と式(8)で表されるハロゲン化合物とを塩基の存在下反応させることで、式(9)で表される化合物を合成できる。上記の塩基としては、水素化ナトリウムや、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムといったアルカリ金属の炭酸塩が挙げられる。

続いて、式(9)で表される化合物のエステル部分を加水分解することにより、式(2)で表される化合物が合成される。

[0049]

[化22]



[0050] 上記式(7)、(9)中、 R^Y は、メチル基、エチル基、 n -プロピル基、イソプロピル基等のC1～C3アルキル基を表す。

上記式(8)中、Xは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子を表す。

上記式(6)、式(7)、式(8)、式(9)における R^3 、 R^4 、 $m3$ 、 $m4$ は、式(2)における R^3 、 R^4 、 $m3$ 、 $m4$ と同じ定義である。

[0051] 上記式(6)で表される5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸誘導体は、市販の5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸等を用いてもよいが、公知の有機化学反応を用いる有機合成手法によって得ることもできる。例えば、 R^4 がハロゲン原子である場合、市販の5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸に、 N -ブロモスクシンイミド、 N -クロロスクシンイミド、 N -ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより上記式(6)で表される5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸誘導体を得ることができる。また、 R^4 がC1～C6のアルキル基、C2～C6のアルケニル基、C2～C6のアルキニル基、 OR^X で表される有機オキシ基である場合、上述のように市販の5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸をハロゲン化した後、アルキルリチウム等の有機リチウム試薬との反応、鈴木-宮浦カップリング反応等によって、上記式(6)で表される5-ヒドロキシ-3-インドール酢酸誘導体を得ることができる。

[0052] 上記式（８）で表されるハロゲン化合物は、市販のベンジルブロミド、４－メチルベンジルブロミド、２－メチルベンジルブロミド、３－メチルベンジルブロミド、３－クロロベンジルブロミド、２－クロロベンジルブロミド、２，６－ジクロロベンジルブロミド、３－フルオロベンジルブロミド、４－フルオロベンジルブロミド、３，５－ジメトキシ臭化ベンジル等を用いてもよいが、公知の有機化学反応を用いる有機合成手法によって得ることもできる。例えば、 R^3 がハロゲン原子である場合、市販のベンジルブロミドに、 N －ブロモスクシンイミド、 N －クロロスクシンイミド、 N －ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤を作用させることにより上記式（８）で表されるハロゲン化合物を得ることができる。また、 R^3 が $C1 \sim C6$ のアルキル基、 $C2 \sim C6$ のアルケニル基、 $C2 \sim C6$ のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基である場合、上記の市販のハロゲン化物を用いるか、上述のように市販のベンジルブロミドをハロゲン化した後、アルキルリチウム等の有機リチウム試薬との反応、鈴木－宮浦カップリング反応等によって、上記式（８）で表されるハロゲン化合物を得ることができる。

[0053] 上記のすべての有機反応は、それぞれ溶媒中で行うことができるが、溶媒は反応温度や反応物等によって適宜選択される。また、上記有機反応の反応温度は、用いる溶媒の沸点等の条件によって適宜選択される。上記有機反応で溶媒を用いる場合、得られた反応溶液を必要に応じて濃縮した後、残渣をそのまま次の反応に使用してもよく、適宜な後処理を行った後に、式（１）で表される化合物として用いてもよい。後処理の具体的な方法としては、抽出処理及び／又は晶出、再結晶、クロマトグラフィー等の公知の精製を挙げることができる。

[0054] 本件化合物類は、皮膚由来の細胞における膠原線維（コラーゲン）の産生や、皮膚由来の細胞におけるコラーゲンの過剰な蓄積（皮膚線維化）を抑制又は予防する作用を有する。このため、本件化合物類を有効成分として含有する本発明のコラーゲン産生抑制剤や本発明の皮膚線維化疾患の予防又は治療剤は、皮膚線維化や、皮膚線維化に起因する、或いは皮膚線維化に伴う皮

膚機能低下又は障害（皮膚線維化疾患）の進行を抑制することができる。したがって、本発明のコラーゲン産生抑制剤や本発明の皮膚線維化疾患の予防又は治療剤は、皮膚におけるコラーゲン蓄積抑制剤や、皮膚線維化抑制剤に有利に適用することができる。

[0055] 上記皮膚線維化疾患としては、具体的に、強皮症（全身性强皮症、限局性强皮症）、アトピー性皮膚炎、乾癬、ケロイド等を挙げることができ、アトピー性皮膚炎、乾癬、又は強皮症が好ましい。

[0056] 本発明のコラーゲン産生抑制剤や本発明の皮膚線維化疾患の予防又は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、又はスプレー剤の型で、線維化した皮膚への直接投与を挙げることができる。

[0057] 本発明のコラーゲン産生抑制剤や本発明の皮膚線維化疾患の予防又は治療剤の投与量は、年齢、体重、性別、症状、投与形態、薬剤への感受性等に応じて適宜決定される。通常、 $1\text{ }\mu\text{g}\sim 200\text{ mg/day}$ の投与量の範囲で、好ましくは $2\text{ }\mu\text{g}\sim 2000\text{ }\mu\text{g/day}$ の投与量の範囲で、より好ましくは $3\sim 200\text{ }\mu\text{g/day}$ の投与量の範囲で、さらに好ましくは $4\sim 20\text{ }\mu\text{g/day}$ の投与量の範囲で、一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。

[0058] 本発明のコラーゲン産生抑制剤や本発明の皮膚線維化疾患の予防又は治療剤は、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、ポリアルキレングリコール、ポリビニルアルコール、グリセリンを例示することができる。

[0059] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの例示に限定されるものではない。

実施例 1

[0060] 1. 本件化合物類がコラーゲン産生抑制作用を有することの確認

本件化合物類がコラーゲン産生抑制作用を有することを確認するために、強皮症由来皮膚線維芽細胞を用い、コラーゲン産生量を指標とした解析を行った。なお、強皮症由来皮膚線維芽細胞（東京女子医大の川口教授より分与）は、100 U/mL ペニシリン（GIBCO社製）、100 μ g/mL ストレプトマイシン（GIBCO社製）、10% ウシ胎児血清（FBS）（GIBCO社製）を含む RPMI 1640（GIBCO社製）培養液（以下、「RPMI 1640 培養液」という）中で5% CO₂/20% O₂、37℃条件下で培養・維持した。また、本件化合物#1及び#2は、それぞれ特許文献4に記載の化合物#5（本件化合物#1）及び#35（本件化合物#2）の合成方法にしたがって合成した。

[0061] 1-1 方法

12穴細胞培養プレートに1ウェルあたり3×10⁶個の強皮症由来皮膚線維芽細胞を撒いた後24時間培養し、本件化合物#1又は#2を1、10、又は100 μ MとなるようにRPMI 1640培養液に添加した（図1及び2の「-TGF β 1」参照）。本件化合物1又は#2の添加の際、リコンビナントヒトTGF- β 1（Transforming Growth Factor- β 1）（Roche社製）を、10 ng/mLとなるようにRPMI 1640培養液に添加し、コラーゲン産生量を促進させた条件下での実験も行った（図1及び2の「+TGF β 1」参照）。48時間及び72時間培養後、培養液中に産生されたコラーゲン産生量を、ヒトI型コラーゲンELISA定量キット（ACEL社製）を用いて測定した。また、コントロールとして化合物及びTGF- β 1非存在下で培養した細胞（図1及び2中の「-TGF β 1のDMSO」）や、化合物非存在下でかつTGF- β 1存在下で培養した細胞（図1及び2中の「+TGF β 1のDMSO」）を用いた。なお、図1の「-TGF β 1」は、TGF

— $\beta 1$ 非存在下の細胞培養を 48 時間行った結果を示し、「+TGF $\beta 1$ 」は、TGF $\beta 1$ 存在下の細胞培養を 72 時間行ったときの結果を示す。

[0062] 1-2 結果

強皮症由来皮膚線維芽細胞を、TGF $\beta 1$ の非存在下及び存在下のいずれの条件下で培養したときも、本件化合物 #1 又は #2 を加えることによりその濃度依存的にコラーゲン産生を抑制することが明らかとなった（図 1 及び 2 参照）。この結果は、本件化合物類（本件化合物 #1 及び #2）は、TGF $\beta 1$ の有無にかかわらず、皮膚におけるコラーゲン産生や、皮膚におけるコラーゲンの過剰な蓄積を抑制する効果を有することを示すとともに、皮膚線維化の予防又は抑制や、強皮症等の皮膚線維化疾患の予防又は治療に有用であることを示している。

実施例 2

[0063] 2. 本件化合物類がアトピー性皮膚炎の治療効果を有することの確認

本件化合物類はコラーゲン産生抑制作用を有することが確認されたので、コラーゲン産生増加が原因として生じる皮膚線維化疾患の治療効果の有無について、アトピー性皮膚炎モデルマウスを用いて解析を行った。

[0064] 2-1 方法

雌 BALB/C マウスの両耳介表裏に、それぞれ 0.15% ジニトロクロロベンゼン (DNCB) 溶液を 25 μ L ずつ（計 100 μ L）塗布し、かかる塗布処理を隔日にさらに 4 回（計 5 回）行うことにより、DNCB 感作アトピー性皮膚炎モデルマウスを調製した。2 週間後に、かかるモデルマウスに再度 DNBC を塗布し、アトピー性皮膚炎を惹起させた。かかる惹起当日の 1 時間前と、惹起 2～10 日前のそれぞれの日に、本件化合物 #1 又は #2 溶液を、マウスの両耳介表裏に、それぞれ 25 μ L ずつ（計 100 μ L [計 10、100、又は 1000 μ M]）塗布した。アトピー性皮膚炎の惹起から 1 時間、6 時間、及び 24 時間後に、耳介膨張を計測した（図 3 参照）。なお、陽性コントロールとして、アトピー性皮膚炎モデルマウスに、アトピー性皮膚炎に対する塗布剤である 0.1% タクロリムス (FK506) 含

有エタノール溶液を塗布した実験を行い（図中の「F K 5 0 6」）、また、陰性コントロールとして、正常マウスに生理食塩水を塗布した場合の実験（図中の「vehicle」）と、アトピー性皮膚炎モデルマウスに、生理食塩水を塗布した場合の実験（図中の「control」）を行った。

[0065] 2-2 結果

アトピー性皮膚炎の惹起から少なくとも6～24時間後において、本件化合物#1又は#2を投与すると、耳介膨張の有意な抑制効果が認められた。この結果は、本件化合物類（本件化合物#1及び#2）は、アトピー性皮膚炎の予防又は治療に有用であることを示している。

実施例 3

[0066] 3. 本件化合物類が乾癬の治療効果を有することの確認

本件化合物類が、アトピー性皮膚炎の予防又は治療効果を有することが確認されたので、アトピー性皮膚炎以外の皮膚線維化疾患である乾癬の治療効果の有無について、乾癬モデルマウスを用いて解析を行った。

[0067] 3-1 方法

雌BALB/Cマウスの両耳介表裏に、それぞれベセルナクリーム5%（イミキモド12.5mg/クリーム250mg；持田製薬社製）を塗布し、かかる塗布処理を隔日にさらに4回（計5回）行うことにより、イミキモド感作乾癬モデルマウスを調製した。2週間後に、かかるモデルマウスに再度ベセルナクリーム5%を塗布し、乾癬を惹起させた。かかる惹起当日の1時間前と、惹起2～10日前のそれぞれの日に、本件化合物#1又は#2溶液を、マウスの両耳介表裏に、それぞれ25μLずつ（計100μL〔計10、100、又は1000μM〕）塗布した。乾癬の惹起から12及び14日後に、耳介膨張を計測した（図4参照）。なお、陰性コントロールとして、乾癬モデルマウスに、生理食塩水を塗布した場合の実験（図中の「control」）を行った。

[0068] 3-2 結果

乾癬の惹起から少なくとも12～14日後において、本件化合物#1又は

2を投与すると、耳介膨張の有意な抑制効果が認められ、乾癬の症状が抑制されることが確認された。この結果は、本件化合物類（本件化合物# 1及び# 2）は、乾癬の予防又は治療に有用であることを示している。

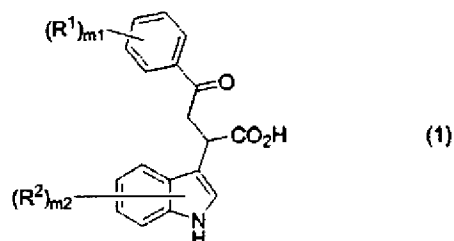
産業上の利用可能性

[0069] 本発明によると、皮膚におけるコラーゲン産生や、皮膚におけるコラーゲンの過剰な蓄積を抑制することができるため、皮膚線維化に起因する、或いは皮膚線維化に伴う皮膚機能低下や障害（皮膚線維化疾患）、具体的には、強皮症、アトピー性皮膚炎、乾癬、ケロイドの予防又は治療薬の開発に資するものである。

請求の範囲

[請求項1] 式(1) ;

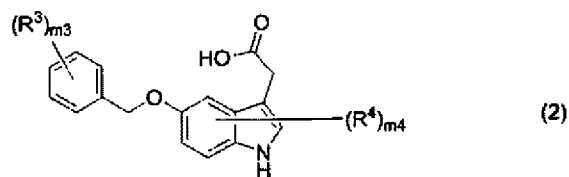
[化1]



(式中、 R^1 、 R^2 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、 $C1 \sim C6$ のアルキル基、 $C2 \sim C6$ のアルケニル基、 $C2 \sim C6$ のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 $m1$ は0～5の整数を表し、 $m2$ は0～5の整数を表す。)、及び

式(2) ;

[化2]

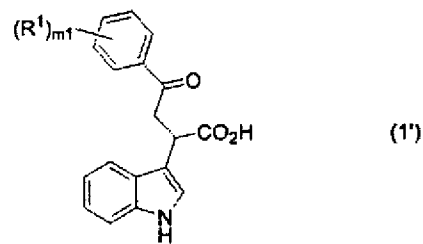


(式中、 R^3 、 R^4 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、 $C1 \sim C6$ のアルキル基、 $C2 \sim C6$ のアルケニル基、 $C2 \sim C6$ のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 $m3$ は0～5の整数を表し、 $m4$ は0～4の整数を表す。)

で表される化合物、並びにそれらの塩から選択される1種又は2種以上を含有することを特徴とするコラーゲン産生抑制剤。

[請求項2] 式(1)で表される化合物が、以下の式(1')であることを特徴とする請求項1に記載のコラーゲン産生抑制剤。

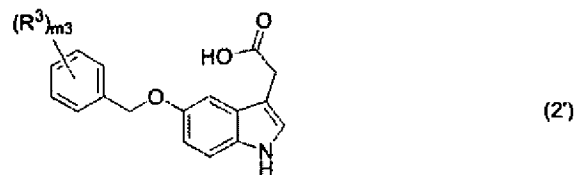
[化3]



(式中、 R^1 は、同一でも異なっていてもよく、ハロゲン原子を表す。
 m_1 は1～3の整数を表す。)

[請求項3] 式(2)で表される化合物が、以下の式(2')であることを特徴とする請求項1に記載のコラーゲン産生抑制剤。

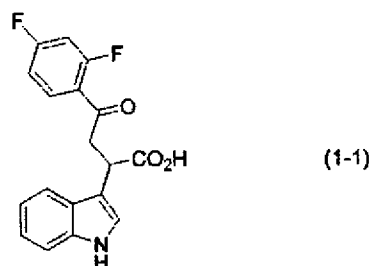
[化4]



(式中、 R^3 は、同一でも異なっていてもよく、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_3 は1～3の整数を表す。)

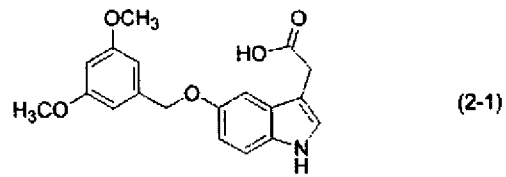
[請求項4] 式(1)で表される化合物が、以下の式(1-1)であることを特徴とする請求項1に記載のコラーゲン産生抑制剤。

[化5]



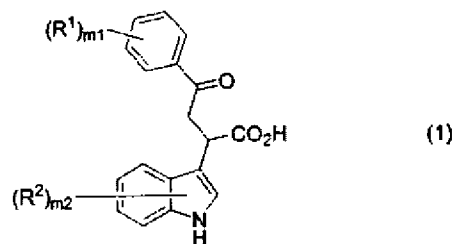
[請求項5] 式(2)で表される化合物が、以下の式(2-1)であることを特徴とする請求項1に記載のコラーゲン産生抑制剤。

[化6]



[請求項6] 式(1) ;

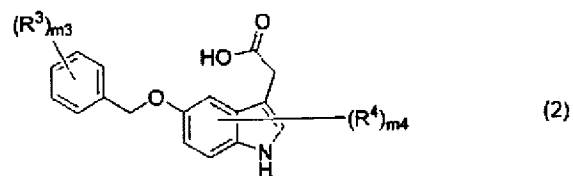
[化7]



(式中、 R^1 、 R^2 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、 $C1 \sim C6$ のアルキル基、 $C2 \sim C6$ のアルケニル基、 $C2 \sim C6$ のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 $m1$ は0～5の整数を表し、 $m2$ は0～5の整数を表す。)、及び

式(2) ;

[化8]



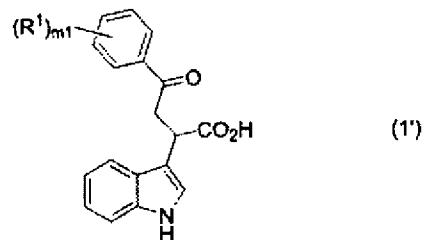
(式中、 R^3 、 R^4 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子、 $C1 \sim C6$ のアルキル基、 $C2 \sim C6$ のアルケニル基、 $C2 \sim C6$ のアルキニル基、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 $m3$ は0～5の整数を表し、 $m4$ は0～4の整数を表す。)

で表される化合物、並びにそれらの塩から選択される1種又は2種以

上を含有することを特徴とする皮膚線維化疾患の予防又は治療剤。

[請求項7] 式(1)で表される化合物が、以下の式(1')であることを特徴とする請求項6に記載の予防又は治療剤。

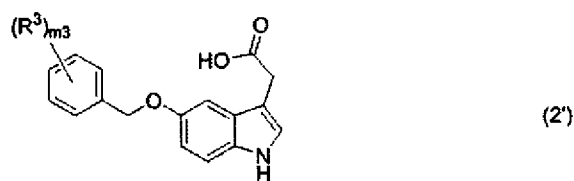
[化9]



(式中、 R^1 は、同一でも異なってもよく、ハロゲン原子を表す。 m_1 は1～3の整数を表す。)

[請求項8] 式(2)で表される化合物が、以下の式(2')であることを特徴とする請求項6に記載の予防又は治療剤。

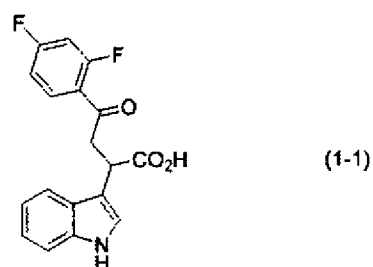
[化10]



(式中、 R^3 は、同一でも異なってもよく、 OR^x で表される有機オキシ基を表す。 m_3 は1～3の整数を表す。)

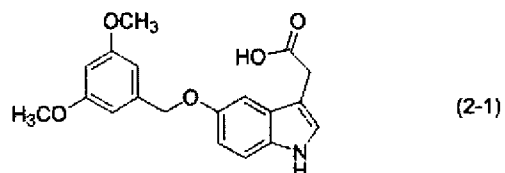
[請求項9] 式(1)で表される化合物が、以下の式(1-1)であることを特徴とする請求項6に記載の予防又は治療剤。

[化11]



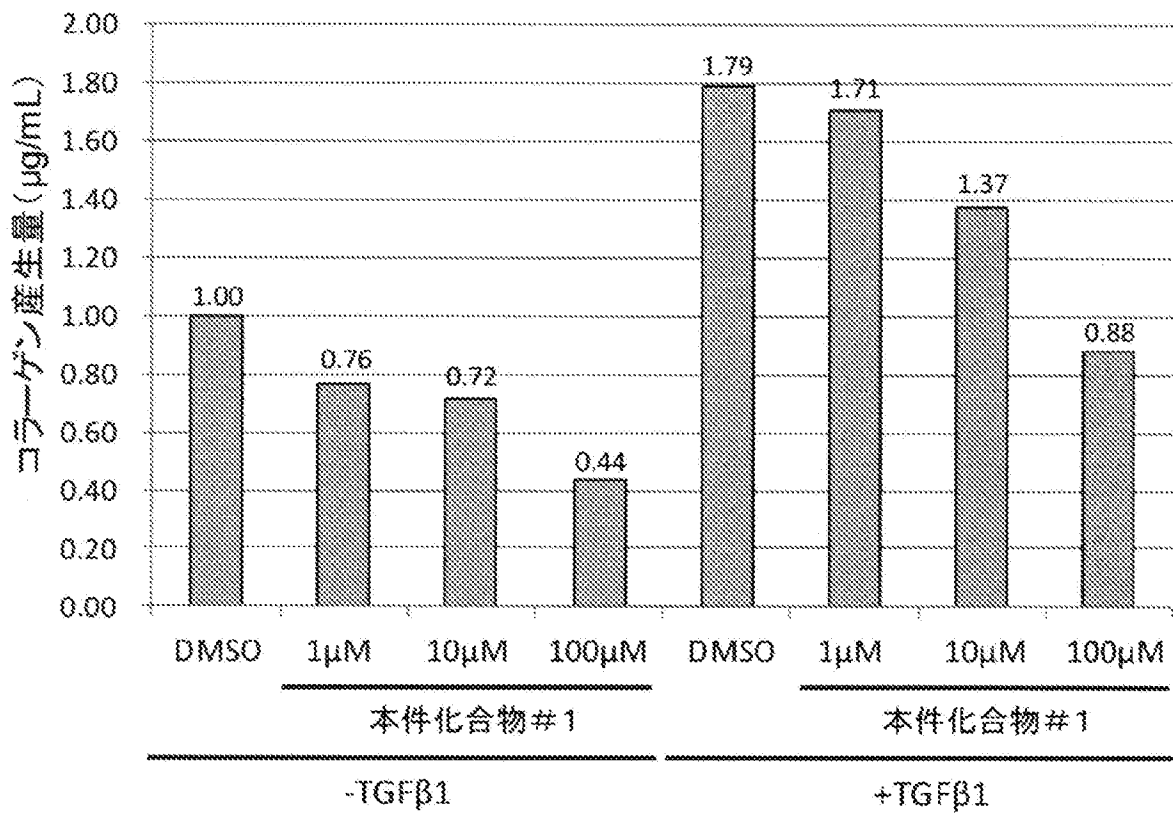
[請求項10] 式（２）で表される化合物が、以下の式（２－１）であることを特徴とする請求項６に記載の予防又は治療剤。

[化12]

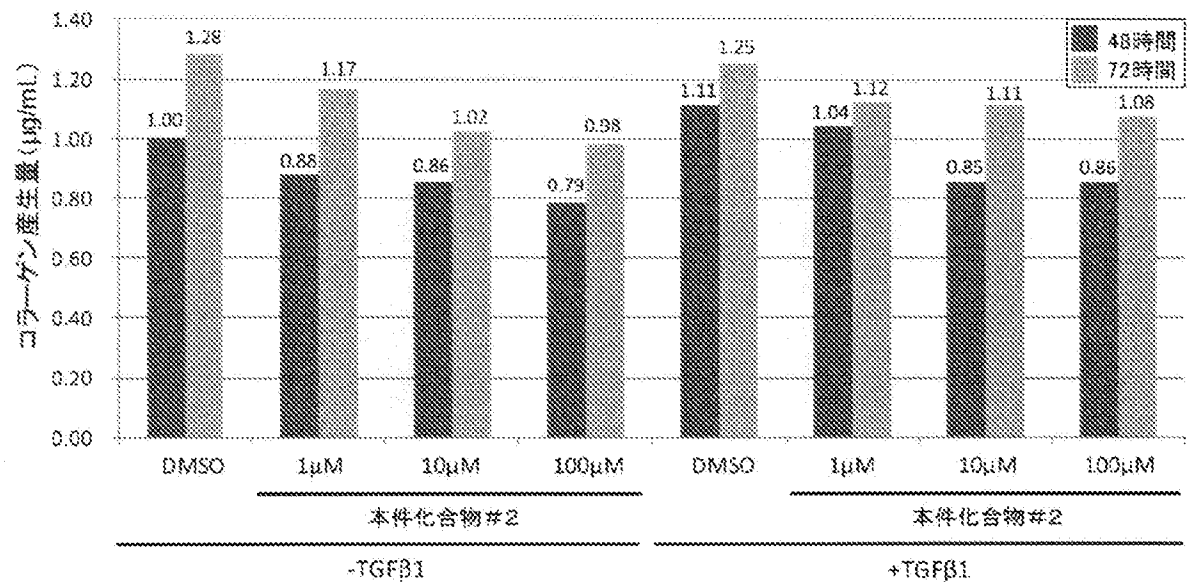


[請求項11] 皮膚線維化疾患が、アトピー性皮膚炎、乾癬、又は強皮症であることを特徴とする請求項６～１０のいずれかに記載の予防又は治療剤。

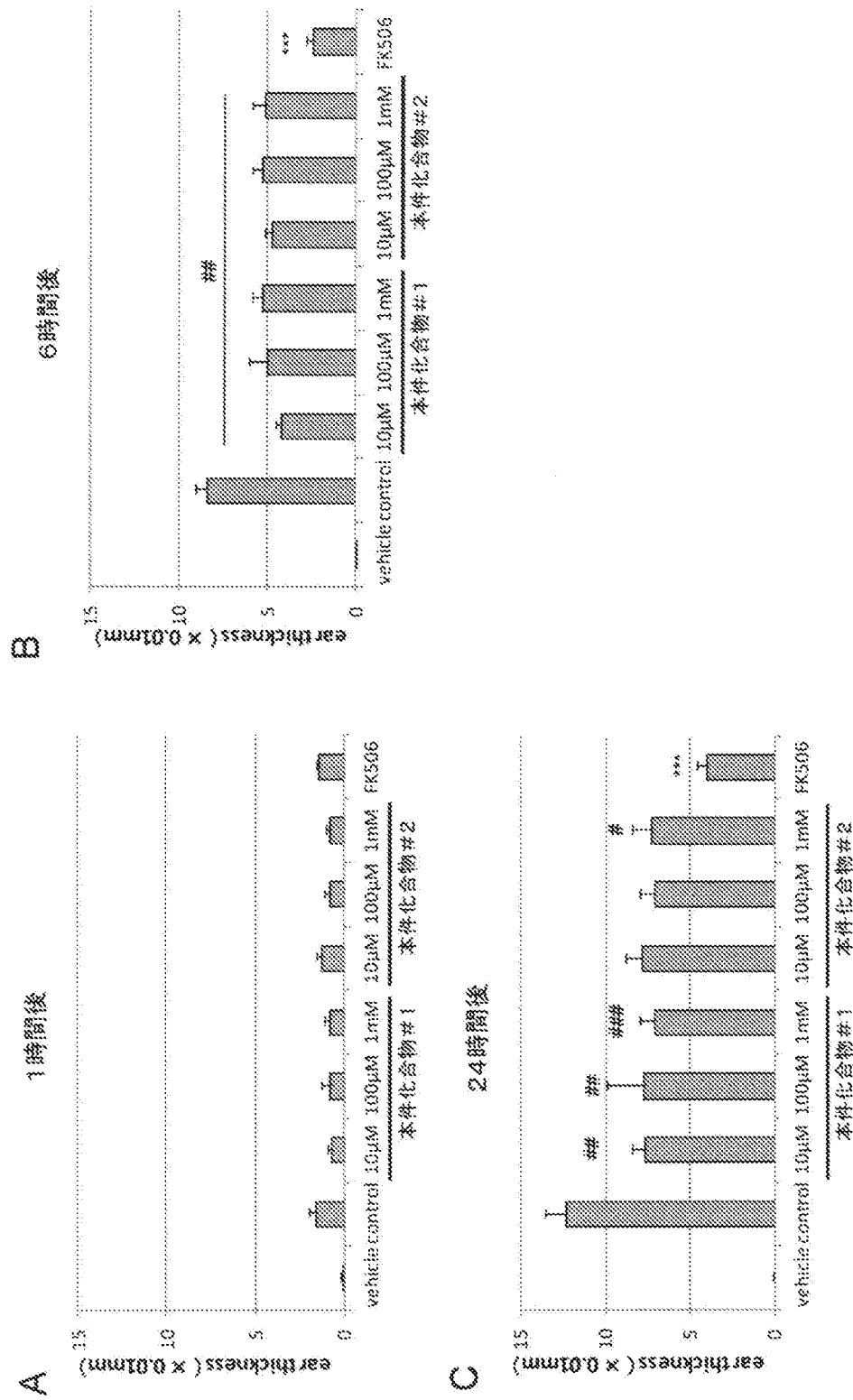
[図1]



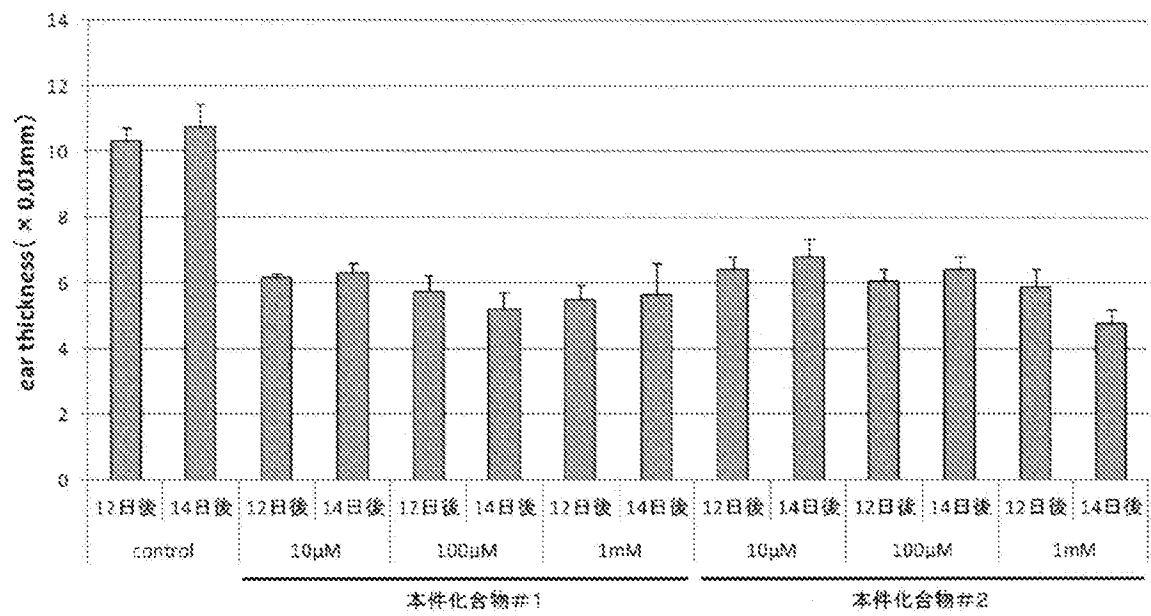
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2016/004714

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/405(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(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, A61P17/00, A61P17/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII), CApus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015-164950 A (Merck Patent GmbH), 17 September 2015 (17.09.2015), & JP 2011-530547 A & US 2011/0142777 A1 & US 2013/0045174 A1 & WO 2010/017895 A1 & EP 2306965 A1 & ES 2562798 T	1-11
A	JP 2002-504541 A (Genetics Institute, Inc.), 12 February 2002 (12.02.2002), & WO 1999/043654 A2 & EP 1062205 A1 & AU 2782599 A & NO 20004219 A & SK 12752000 A & CA 2322162 A & IL 137719 D & AU 765427 B & NZ 506329 A & CN 1310706 A	1-11



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
07 December 2016 (07.12.16)

Date of mailing of the international search report
20 December 2016 (20.12.16)

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/JP2016/004714

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2009-528290 A (Wyeth), 06 August 2009 (06.08.2009), & US 2007/0203220 A1 & WO 2007/098278 A2 & EP 2010171 A1 & CA 2643731 A & KR 10-2008-0108407 A & NO 20083438 A & CN 101384256 A & AU 2007217363 A	1-11
A	JP 5-502222 A (American Home Products Corp.), 22 April 1993 (22.04.1993), & US 5420289 A & US 5229516 A & WO 1994/001407 A2 & WO 1991/006537 A2 & EP 502106 A1 & CA 2070422 A & CA 2090042 A	1-11
A	JP 2006-516982 A (Merckle GmbH), 13 July 2006 (13.07.2006), & US 2006/0142366 A1 & WO 2004/069797 A1 & EP 1590324 A1 & DE 10305089 A & CA 2515147 A & ES 2322260 T	1-11
A	SUZUKI, T et al, Mitochonic acid 5 (MA-5), a derivative of the plant hormone indole-3-acetic acid, improves survival of fibroblasts from patients with mitochondrial diseases., Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2015.06, 236(3), p.225-232	1-11
P,X P,A	JP 2015-189670 A (Tohoku University et al.), 02 November 2015 (02.11.2015), (Family: none)	1-5 6-11
P,X	Yusho ISHII et al., "Shinki Indole Kagobutsu MA-35 wa Kyohisho Kanja Hifu Sen'iga Saibo no Collagen Sansei o Yokusei suru", Japan College of Rheumatology Sokai · Gakujutsu Shukai Program · Shorokushu, 2016.03, vol.60th, page 345	1-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/405(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/06(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 (IPC))

Int.Cl. A61K31/405, A61P17/00, A61P17/06

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

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

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/REGISTRY (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
A	JP 2015-164950 A (メルク パテント ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ハフツング) 2015.09.17, & JP 2011-530547 A & US 2011/0142777 A1 & US 2013/0045174 A1 & WO 2010/017895 A1 & EP 2306965 A1 & ES 2562798 T	1-11
A	JP 2002-504541 A (ジェネティックス・インスチテュート・インコ ーポレーテッド) 2002.02.12, & WO 1999/043654 A2 & EP 1062205 A1 & AU 2782599 A & NO 20004219 A & SK 12752000 A & CA 2322162 A & IL 137719 D & AU 765427 B & NZ 506329 A & CN 1310706 A	1-11

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

07.12.2016

国際調査報告の発送日

20.12.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/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)

六笠 紀子

4U

9735

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

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
A	JP 2009-528290 A (ワイス) 2009.08.06, & US 2007/0203220 A1 & WO 2007/098278 A2 & EP 2010171 A1 & CA 2643731 A & KR 10-2008-0108407 A & NO 20083438 A & CN 101384256 A & AU 2007217363 A	1-11
A	JP 5-502222 A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレイション) 1993.04.22, & US 5420289 A & US 5229516 A & WO 1994/001407 A2 & WO 1991/006537 A2 & EP 502106 A1 & CA 2070422 A & CA 2090042 A	1-11
A	JP 2006-516982 A (メルクル・ゲーエムベーハー) 2006.07.13, & US 2006/0142366 A1 & WO 2004/069797 A1 & EP 1590324 A1 & DE 10305089 A & CA 2515147 A & ES 2322260 T	1-11
A	SUZUKI, T et al, Mitochonic acid 5 (MA-5), a derivative of the plant hormone indole-3-acetic acid, improves survival of fibroblasts from patients with mitochondrial diseases., Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2015.06, 236(3), p.225-232	1-11
P, X P, A	JP 2015-189670 A (国立大学法人東北大学他) 2015.11.02, (ファミリーなし)	1-5 6-11
P, X	石井悠翔他, 新規インドール化合物MA - 35は強皮症患者皮膚繊維芽細胞のコラーゲン産生を抑制する, 日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集, 2016.03, Vol.60th, p.345	1-11