(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
2012 年 12 月 27 日(27.12.2012)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2012/176792 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/5575 (2006.01) *A61P 37/06* (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) *A61P 37/08* (2006.01)
A61P 17/14 (2006.01) *C07C 69/734* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01) *C07D 317/30* (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01) *C07D 319/06* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2012/065706

(22) 国際出願日: 2012 年 6 月 20 日(20.06.2012)

(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 2011-137213 2011 年 6 月 21 日(21.06.2011) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社アールテック・ウエノ (R-TECH UENO, LTD.) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町一丁目１番７号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 真島 行彦 (MASHIMA, Yukihiko) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町一丁目１番７号 株式会社アールテック・ウエノ内 Tokyo (JP). 田島 正裕 (TAJIMA, Masahiro) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町一丁目１番７号 株式会社アールテック・ウエノ内 Tokyo (JP). 田渕 玲子(TABUCHI, Reiko) [JP/JP]; 〒1000011 東京都千代田区内幸町一丁目１番７号 株式会社アールテック・ウエノ内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 鮫島 睦, 外(SAMEJIMA, Mutsumi et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見１丁目３番７号 ＩＭＰビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

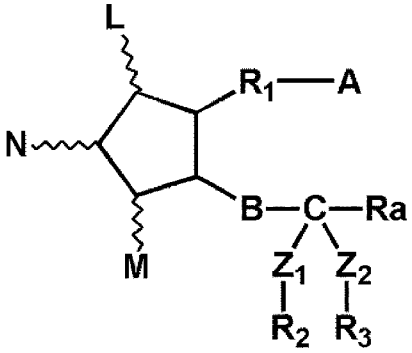
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, 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.

(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, 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, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) **Title**: PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR INFLAMMATORY DISEASES, ALLERGIC DISEASES AND AUTOIMMUNE DISEASES

(54) 発明の名称 : 炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患用途のための医薬組成物



(I)

(57) **Abstract**: The present invention relates to a method and a pharmaceutical composition for suppressing immunity, in each of wherein a fatty acid derivative represented by general formula (I) is utilized. The present invention also relates to a method and a pharmaceutical composition for treating inflammatory diseases, allergic diseases and autoimmune diseases, in each of wherein the fatty acid derivative is utilized.

(57) 要約: 本発明は、下記一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体による免疫抑制するための方法および医薬組成物に関する。さらに本発明は、前記脂肪酸誘導体による、炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患処置のための方法および医薬組成物に関する。

WO 2012/176792 A1

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 ：

炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患用途のための医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、特定の構造を有する脂肪酸誘導体による免疫抑制するための方法および医薬組成物に関する。さらに本発明は、炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患処置のための方法および医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 適応免疫系細胞は、特定の型の白血球であり、リンパ球と呼ばれる。リンパ球は、Ｂ細胞とＴ細胞とに大別され、どちらも骨髄中の造血幹細胞に由来するが、Ｂ細胞は胸腺とは無関係に成熟し、Ｔ細胞は胸腺中で分化成熟する。どちらも特定の抗原標的を認識し、Ｂ細胞は体液性免疫応答に関与し、Ｔ細胞は細胞性免疫応答に関与する。Ｂ細胞は、骨髄中の造血幹細胞がインターロイキン等のサイトカインの刺激によりプレＢ細胞、成熟Ｂ細胞に分化し、さらに抗原刺激を受けて活性化され、最終的に抗体産生能有する形質細胞となる。一方、Ｔ細胞は、骨髄中の造血幹細胞がプレＴ細胞に分化後、胸腺へ移動し、さらに分化を繰り返し成熟Ｔ細胞となる。その後抗原刺激により活性化され、増殖能あるいは細胞傷害能を有する活性化Ｔ細胞なる。従って、活性化されたＢ細胞および／またはＴ細胞の増殖を抑制することで、免疫を抑制することが可能となる。

[0003] 炎症は、免疫系が感染や傷害に対し最初に起こす応答である。一過性の炎症は感染等からの保護に有効であるのに対し、制御されない炎症は組織に損傷を与え、多くの疾患の潜在的要因となる。炎症は、通常、抗原がＴ細胞抗原受容体と結合することにより引き起こされる。

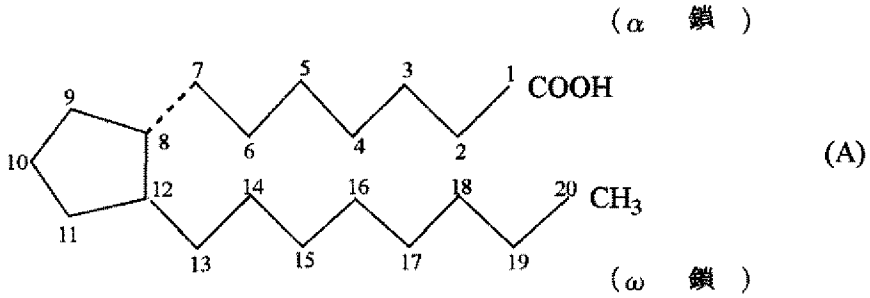
[0004] 細菌やウイルスなどの外来抗原に対する免疫応答は、感染等を防御し、排除する。しかし、制御されない異常な免疫応答は、アレルギー性疾患や自己

免疫疾患を引き起こす。アレルギー性疾患は、外部からの抗原に対し、免疫反応が過剰に起こる疾患であり、その特徴はＴ細胞の活性化とＢ細胞によるＩｇＥの過剰産生である。一方、自己免疫疾患は、自己由来の抗原に対して免疫反応が起こり、自己抗体が種々の障害をもたらす疾患であり、その特徴はＴ細胞およびＢ細胞の活性化と炎症性サイトカインの過剰産生である。

[0005] アレルギー性疾患や自己免疫疾患は、多くが炎症によって引き起こされるため密接に関連し、アレルギー性疾患や自己免疫疾患と炎症性疾患とみなされる疾患の多くは重複している。

[0006] 脂肪酸誘導体はヒトまたは他の哺乳類の組織または器官に含有され、広範囲の生理学的活性を示す有機カルボン酸の１群である。天然に存在する幾つかの脂肪酸誘導体は一般的に、式（Ａ）に示すプロスタン酸骨格を有する。

[化1]



(A)

[0007] 一方、天然プロスタグランジン（ＰＧ）類の幾つかの合成アナログは修飾された骨格を持っている。天然ＰＧ類は５員環部分の構造特性によって、ＰＧＡ類、ＰＧＢ類、ＰＧＣ類、ＰＧＤ類、ＰＧＥ類、ＰＧＦ類、ＰＧＧ類、ＰＧＨ類、ＰＧＩ類およびＰＧＪ類に分類され、さらに炭素鎖部分の不飽和の数と位置によって以下の３タイプに分類される。

（下付１）．．．１３，１４－不飽和－１５－ＯＨ

（下付２）．．．５，６－および１３，１４－ジ不飽和－１５－ＯＨ

（下付３）．．．５，６－、１３，１４－および１７，１８－トリ不飽和－１５－ＯＨ

[0008] さらに、ＰＧＦ類は９位および１１位の水酸基の配置によってα（水酸基がアルファー配置である）およびβ（水酸基がベータ配置である）に分類さ

れる。

[0009] １５位の炭素に２つのヘテロ原子を有する特定の脂肪酸誘導体は当該技術分野で知られている。米国特許第４０８８７７５号（特許文献１）は特定の１５－エチレンジオキシ－脂肪酸誘導体を開示している。さらに、米国特許第４８７０１０４号（特許文献２）は１５位にエチレンジオキシメチレン基を有していてもよい１１－ハロゲン－脂肪酸誘導体およびその胃酸分泌阻害剤としての使用を開示している。さらに、米国特許第６３５３０１４号（特許文献３）は、高眼圧症および緑内障の処置に有用な９位および１１位が水酸基である特定の１５－ケタール－脂肪酸誘導体を開示している。さらに国際公開ＷＯ２００５／０１３９２８号（特許文献４）や国際公開ＷＯ２００６／０７０９４２号（特許文献５）は１５位の炭素に２つのヘテロ原子を有する脂肪酸誘導体が育毛促進に有用であることが開示されている。

[0010] これら従来技術は、１５位の炭素に２つのヘテロ原子を有する脂肪酸誘導体が活性化されたＢ細胞および／またはＴ細胞の増殖を抑制すること、および、炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患の処置のために有用であり得ることを開示も示唆もしていない。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：米国特許第４０８８７７５号明細書

特許文献2：米国特許第４８７０１０４号明細書

特許文献3：米国特許第６３５３０１４号明細書

特許文献4：国際公開ＷＯ２００５／０１３９２８号

特許文献5：国際公開ＷＯ２００６／０７０９４２号（上記文献はいずれも引用により本明細書に含まれる。）

発明の概要

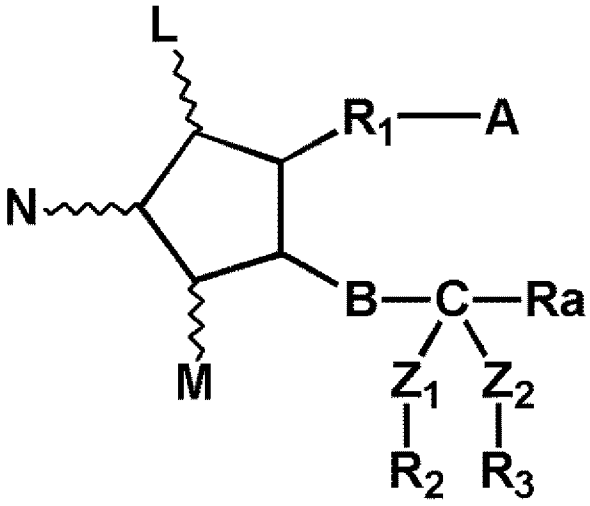
[0012] 本発明の目的は、免疫抑制するための方法および医薬組成物、さらに炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患処置のための方法および医薬組成物を提供することにある。

[0013] 本発明者は、特定の構造を有する脂肪酸誘導体が活性化されたＢ細胞および／またはＴ細胞の増殖を抑制することで、免疫を抑制することが可能となること、これらにより特定の構造を有する脂肪酸誘導体が炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患の処置に有用であることを見出した。

[0014] すなわち、本発明は、以下のとおりである。

（１）下記一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体を有効成分として含有する免疫抑制するための医薬組成物。

[化2]



(I)

[式中、Ｌ、ＭおよびＮは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソ；ここで、ＬおよびＭの少なくとも一方は水素以外の基であり、５員環は少なくとも１つの二重結合を有していてもよい；

Ａは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＯＨ またはそれらの官能性誘導体；

Ｂは、単結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－；

Ｚ$_1$およびＺ$_2$は、酸素、窒素または硫黄；

Ｒ$_2$およびＲ$_3$は低級アルキルであり、一緒につながって低級アルキレンを形

成してもよい；

R_1は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、飽和または不飽和の二価の低～中級脂肪族炭化水素であり、脂肪族炭化水素における少なくとも１つの炭素原子は酸素、窒素または硫黄で置換されていてもよい;および、

R_aは、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基で置換された飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基;］。

（２）ＬおよびＭがヒドロキシである、（１）記載の医薬組成物。

（３）Ａが－ＣＯＯＨ またはその官能性誘導体である、（１）または（２）記載の医薬組成物。

（４）Ｂが－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ≡Ｃ－である、（１）～（３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（５）Z_1およびZ_2が酸素である、（１）～（４）のいずれかに記載の医薬組成物。

（６）R_2およびR_3が一緒につながって低級アルキレンを形成する、（１）～（５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（７）低級アルキレンが炭素数３のアルキレンである、（６）記載の医薬組成物。

（８）脂肪酸誘導体がイソプロピル (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-エチレンジオキシデシル)-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト-5-エノエートである、（１）～（７）のいずれかに記載の医薬組成物。

（９）炎症性疾患を処置するためのものである、（１）～（８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１０）皮膚の炎症またはそれに伴う脱毛症を処置するためのものである、

（９）記載の医薬組成物。

（１１）皮膚の炎症に伴う脱毛症を処置するためのものである、（１０）記載の医薬組成物。

（１２）アレルギー性疾患を処置するためのものである、（１）～（８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１３）アトピー性皮膚炎またはそれに伴う脱毛症を処置するためのものである、（１２）記載の医薬組成物。

（１４）アトピー性皮膚炎に伴う脱毛症を処置するためのものである、（１３）記載の医薬組成物。

（１５）自己免疫疾患を処置するためのものである、（１）～（８）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１６）有効量の（１）記載の一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体を必要とする対象に投与することを含む、哺乳類対象において免疫抑制する方法。

（１７）哺乳類対象において免疫抑制するための、（１）記載の一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体の使用。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]化合物ＡのＢ細胞増殖抑制試験の結果

[図2]化合物ＡのＴ細胞増殖抑制試験の結果

[図3]化合物ＡのNF-AT遺伝子転写抑制試験の結果

[図4]化合物ＡのNF-κB遺伝子転写抑制試験の結果

発明を実施するための形態

[0016] 本発明の脂肪酸誘導体の命名に際しては、前記式（Ａ）に示したプロスタン酸の番号を用いる。

[0017] 前記式（Ａ）はＣ－２０の基本骨格のものであるが、本発明では炭素数がこれによって限定されるものではない。即ち、基本骨格を構成する炭素の番号はカルボン酸を１とし５員環に向って順に２～７までをα鎖上の炭素に、８～１２までを５員環の炭素に、１３～２０までをω鎖上に付しているが、炭素数がα鎖上で減少する場合、２位から順次番号を抹消し、α鎖上で増加

する場合２位にカルボキシル基（１位）に代わる置換基がついたものとして命名する。同様に、炭素数がω鎖上で減少する場合、２０位から炭素の番号を順次減じ、ω鎖上で増加する場合、２１番目以後の炭素原子は２０位における置換基として命名する。また、立体配置に関しては、特にことわりのないかぎり、上記式（Ａ）の基本骨格の有する立体配置に従うものとする。

[0018] また、例えばＰＧＤ、ＰＧＥ、ＰＧＦは、９位および／または１１位に水酸基を有する脂肪酸誘導体をいうが、本発明では、９位および／または１１位の水酸基に代えて他の基を有するものも包含する。これらの化合物を命名する場合、９－デオキシ－９－置換体あるいは１１－デオキシ－１１－置換体の形で命名する。なお、水酸基の代わりに水素を有する場合は、単に９あるいは１１－デオキシ化合物と称する。

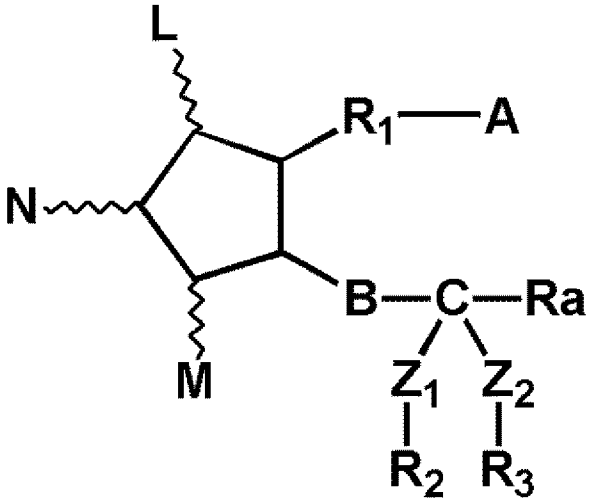
[0019] 前述のように、本発明では脂肪酸誘導体の命名はプロスタン酸骨格に基づいて行うが、化合物が天然脂肪酸誘導体と類似の部分構造を有する場合には、簡略化のため「ＰＧ」の略名を利用することがある。この場合、α鎖の骨格炭素数が２個延長されたＰＧ化合物、即ち、α鎖の骨格炭素数が９である脂肪酸誘導体は、２－デカルボキシ－２－（２－カルボキシエチル）－ＰＧ化合物と命名することもある。同様にα鎖の骨格炭素数が１１である脂肪酸誘導体は、２－デカルボキシ－２－（４－カルボキシブチル）－ＰＧ化合物と命名することもある。また、ω鎖の骨格炭素数が２個延長された脂肪酸誘導体、すなわちω鎖の骨格炭素数が１０である脂肪酸誘導体は、２０－エチル－ＰＧ化合物と命名することもある。なお、命名はこれをＩＵＰＡＣ命名法などに基づいて行うことも可能である。

[0020] 本発明で使用する脂肪酸誘導体は、あらゆる脂肪酸誘導体の置換体あるいは誘導体を包含してよい。従って、例えば１３－１４位に二重結合を有し、１５位に水酸基を有する脂肪酸誘導体、さらに５－６位にもう一つの二重結合を有する脂肪酸誘導体、さらに１７－１８位に二重結合を有する脂肪酸誘導体、１５位の水酸基の代わりにオキソ基を有する脂肪酸誘導体、１５位の水酸基の代わりに水素を有する脂肪酸誘導体、１５位の水酸基の代わりにフ

ッ素を有する脂肪酸誘導体あるいはこれらの１３－１４位の二重結合が単結合となった脂肪酸誘導体もしくは１３－１４位の二重結合が三重結合となった脂肪酸誘導体のいずれであってもよい。また、置換体または誘導体を含む類似体の例としては、上記化合物のα鎖の末端カルボキシル基がエステル化あるいはアミド化された化合物、生理学的に許容し得る塩、α鎖またはω鎖の炭素数が減少あるいは延長された化合物、α鎖またはω鎖上に側鎖（例えば炭素数１～３）を有する化合物、５員環上にヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルおよびオキソ等の置換基あるいは二重結合を有する化合物、α鎖上にハロゲン、オキソ、アリールおよび複素環基等の置換基を有する化合物、ω鎖上にハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環および複素環-オキシ基等の置換基を有する化合物、ω鎖が通常のプロスタン酸より短い化合物のω鎖末端に低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基および複素環-オキシ基等の置換基を有する化合物などが挙げられる。

[0021] 本発明で使用される脂肪酸誘導体は、下記式（I）によって示されるものである：

[化3]



(I)

［式中、Ｌ、ＭおよびＮは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソ；ここで、ＬおよびＭの少なくとも一方は水素以外の基であり、５員環は少なくとも１つの二重結合を有していてもよい；

Ａは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＯＨ またはそれらの官能性誘導体；

Ｂは、単結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－；

Ｚ$_1$およびＺ$_2$は、酸素、窒素または硫黄；

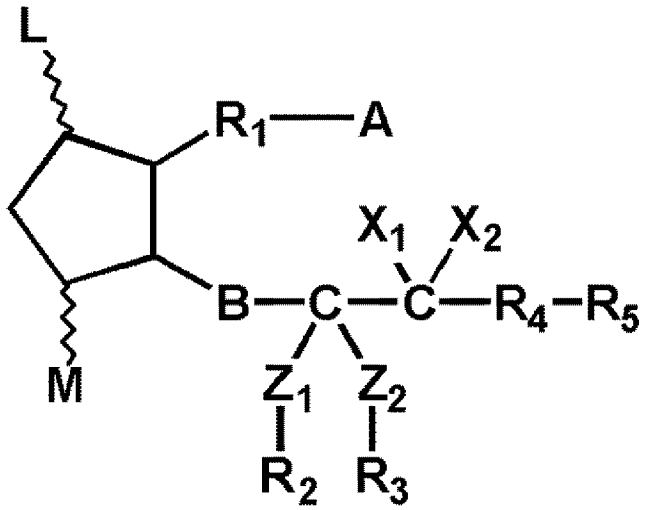
Ｒ$_2$およびＲ$_3$は低級アルキルであり、一緒につながって低級アルキレンを形成してもよい；

Ｒ$_1$は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、飽和または不飽和の二価の低～中級脂肪族炭化水素であり、脂肪族炭化水素における少なくとも１つの炭素原子は酸素、窒素または硫黄で置換されていてもよい；および、

Ｒ$_a$は、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基で置換された飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基；低級アルコキシ；低級アルカノイルオキシ；シクロ(低級)アルキル；シクロ(低級)アルキルオキシ；アリール；アリールオキシ；複素環基；複素環オキシ基］。

［0022］　本発明に用いられる好ましい脂肪酸誘導体は式(II)で表される：

［化4］



(II)

［式中、ＬおよびＭは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソ、ここで、ＬおよびＭの少なくとも一方は水素以外の基であり、５員環は少なくとも１つの二重結合を有していてもよい;

Ａは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＯＨ またはそれらの官能性誘導体;

Ｂは、単結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－;

Ｚ$_1$およびＺ$_2$は、酸素、窒素または硫黄；

Ｒ$_2$およびＲ$_3$は低級アルキルであり、一緒につながって低級アルキレンを形成してもよい；

Ｘ$_1$およびＸ$_2$は、水素、低級アルキルまたはハロゲン;

Ｒ$_1$は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基であり、脂肪族炭化水素における少なくとも１つの炭素原子は任意に酸素、窒素または硫黄によって置換されていてもよい；

Ｒ$_4$は、単結合または低級アルキレン；そして、

Ｒ$_5$は、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ（

低級）アルキル、シクロ（低級）アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環オキシ基］。

[0023] 上記式中、R_1およびＲａの定義における「不飽和」の語は、主鎖および／または側鎖の炭素原子間の結合として、１つまたはそれ以上の二重結合および／または三重結合を孤立、分離または連続して含むことを意味する。通常の命名法に従って、連続する２つの位置間の不飽和結合は若い方の位置番号を表示することにより示し、連続しない２つの位置間の不飽和結合は両方の位置番号を表示して示す。

[0024] 「低～中級脂肪族炭化水素」の語は、炭素原子数１～１４の直鎖または分枝鎖（ただし、側鎖は炭素原子数１～３のものが好ましい）を有する炭化水素基を意味し、好ましくは炭素原子数１～１０、特に１～８の炭化水素基である。

[0025] 「ハロゲン原子」の語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

[0026] 「低級」の語は、特にことわりのない限り炭素原子数１～６を有する基を包含するものである。

[0027] 「低級アルキル」の語は、炭素原子数１～６の直鎖または分枝状の飽和炭化水素基を意味し、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。

[0028] 「低級アルキレン」の語は、炭素原子数１～６の直鎖または分枝状の二価飽和炭化水素基を意味し、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、イソプロピレン、ブチレン、イソブチレン、ｔ－ブチレン、ペンチレンおよびヘキシレンを含む。

[0029] 「低級アルコキシ」の語は、低級アルキルが上述と同意義である低級アルキル－Ｏ－基を意味する。

[0030] 「ヒドロキシ（低級）アルキル」の語は、少なくとも１つのヒドロキシ基で置換された上記のような低級アルキルを意味し、例えばヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチルおよび１－メチル－１－ヒドロキシエチルが挙げられる。

[0031] 「低級アルカノイルオキシ」の語は、式ＲＣＯ－Ｏ－（ここで、ＲＣＯ－は上記のような低級アルキル基が酸化されて生じるアシル基、例えばアセチル）で示される基を意味する。

[0032] 「シクロ（低級）アルキル」の語は、炭素原子３個以上を含む上記のような低級アルキル基が閉環して生ずる環状基を意味し、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルを含む。

[0033] 「シクロ（低級）アルキルオキシ」の語は、シクロ（低級）アルキルが上述と同意義であるシクロ（低級）アルキル－Ｏ－基を意味する。

[0034] 「アリール」の語は、非置換または置換の芳香族炭化水素環基を包含し、（好ましくは単環式基の）、例えばフェニル、トリル、キシリルが例示される。置換基としては、ハロゲン原子、ハロ（低級）アルキル（ここで、ハロゲン原子および低級アルキルは前記の意味）が含まれる。

[0035] 「アリールオキシ」の語は、式ＡｒＯ－（ここで、Ａｒは上記のようなアリール）で示される基を意味する。

[0036] 「複素環基」の語としては、置換されていてもよい炭素原子および、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれる１種または２種のヘテロ原子を１～４個、好ましくは１～３個含む、５～１４員環、好ましくは５～１０員環の、単環式～３環式、好ましくは単環式の複素環基が含まれる。複素環基としては、フリル基、チエニル基、ピロリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、フラザニル基、ピラニル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジル基、ピラジニル基、２－ピロリニル基、ピロリジニル基、２－イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、２－ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基、インドリル基、ベンゾチエニル基、キノリル基、イソキノリル基、プリニル基、キナゾリニル基、カルバゾリル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズイミダゾリニル基、ベンゾチアゾリル基、フェノチアジニル基などが例示される。置換基としてはハロゲン、ハロゲン置換低級アルキル基（ここ

で、ハロゲンおよび低級アルキル基は前記の意味）が例示される。

[0037] 「複素環オキシ基」の語は、式ＨｃＯ－（ここでＨｃは上記のような複素環基）で示される基を意味する。

[0038] Ａの「官能性誘導体」の語は、塩（好ましくは、医薬上許容し得る塩）、エーテル、エステルおよびアミド類を含む。

[0039] 適当な「医薬上許容し得る塩」としては、慣用される非毒性塩を含み、無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩（ナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（カルシウム塩、マグネシウム塩等）、アンモニウム塩；または有機塩基との塩、例えばアミン塩（例えばメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、ピペリジン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス（ヒドロキシメチルアミノ）エタン塩、モノメチルーモノエタノールアミン塩、プロカイン塩、カフェイン塩等）、塩基性アミノ酸塩（例えばアルギニン塩、リジン塩等）、テトラアルキルアンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩類は、例えば対応する酸および塩基から常套の反応によってまたは塩交換によって製造し得る。

[0040] エーテルの例としてはアルキルエーテル、例えば、メチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテル、ｔ－ブチルエーテル、ペンチルエーテル、１－シクロプロピルエチルエーテル等の低級アルキルエーテル；オクチルエーテル、ジエチルヘキシルエーテル、ラウリルエーテル、セチルエーテル等の中級または高級アルキルエーテル；オレイルエーテル、リノレニルエーテル等の不飽和エーテル；ビニルエーテル、アリルエーテル等の低級アルケニルエーテル；エチニルエーテル、プロピニルエーテル等の低級アルキニルエーテル；ヒドロキシエチルエーテル、ヒドロキシイソプロピルエーテル等のヒドロキシ（低級）アルキルエーテル；メトキシメチルエーテル、１－メトキシエチルエーテル等の低級アルコキシ（低級）アルキルエーテル；例えばフェニルエーテル、トシルエーテル、ｔ－ブチルフェニルエーテル、サリチルエーテル

、３，４－ジメトキシフェニルエーテル、ベンズアミドフェニルエーテル等の所望により置換されたアリールエーテル；およびベンジルエーテル、トリチルエーテル、ベンズヒドリルエーテル等のアリール(低級)アルキルエーテルが挙げられる。

[0041] エステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、ｔ－ブチルエステル、ペンチルエステル、１－シクロプロピルエチルエステル等の低級アルキルエステル；ビニルエステル、アリルエステル等の低級アルケニルエステル；エチニルエステル、プロピニルエステル等の低級アルキニルエステル；ヒドロキシエチルエステル等のヒドロキシ（低級）アルキルエステル；メトキシメチルエステル、１－メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ（低級）アルキルエステルのような脂肪族エステル；および例えばフェニルエステル、トリルエステル、ｔ－ブチルフェニルエステル、サリチルエステル、３，４－ジメトキシフェニルエステル、ベンズアミドフェニルエステル等の所望により置換されたアリールエステル；ベンジルエステル、トリチルエステル、ベンズヒドリルエステル等のアリール（低級）アルキルエステルが挙げられる。

[0042] Ａのアミドは、式－ＣＯＮＲ’Ｒ’’（式中、Ｒ’およびＲ’’はそれぞれ水素、低級アルキル、アリール、アルキル－またはアリール－スルホニル、低級アルケニルおよび低級アルキニル）で示される基を意味し、例えばメチルアミド、エチルアミド、ジメチルアミド、ジエチルアミド等の低級アルキルアミド；アニリド、トルイジド等のアリールアミド；メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミド、トリルスルホニルアミド等のアルキル-またはアリール-スルホニルアミドが挙げられる。

[0043] 好ましいＬおよびＭの例は、水素、ヒドロキシ、オキソを含み、特にＬがヒドロキシでＭがヒドロキシである。

[0044] 好ましいＡの例は、－ＣＯＯＨ、その官能性誘導体である。

[0045] 好ましいＢの例は、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ≡Ｃ－

である。

[0046] 好ましいZ_1およびZ_2の例は、ともに酸素である。

[0047] 好ましいR_2およびR_3の例は、R_2およびR_3が一緒につながって低級アルキレンを形成するものであり、より好ましくは炭素数３のアルキレンを形成するものが挙げられる。

[0048] 好ましいX_1およびX_2の例は、水素またはハロゲンであり、より好ましくは両方が水素あるいはフッ素であるものが挙げられる。

[0049] 好ましいR_1は、炭素原子数１～１０であり、特に好ましくは炭素原子数６～１０の炭化水素残基である。脂肪族炭化水素における少なくとも１の炭素原子は酸素、窒素または硫黄で置換されていてもよい。

[0050] R_1の具体例としては、例えば、次のものが挙げられる：

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$、

$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-O-CH_2-$、

$-CH_2-CH=CH-CH_2-O-CH_2-$、

$-CH_2-C\equiv C-CH_2-O-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$、

$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH=CH-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、

$-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH-$、

$-CH_2-C\equiv C-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$、および、

－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－CH_2－CH（CH_3）－CH_2－。

[0051] 好ましいＲａは、１－１０炭素原子、より好ましくは１－８炭素原子を有する炭化水素である。Ｒａは１の炭素原子を有する１または２の側鎖を有していてもよい。

[0052] 上記式（Ｉ）および（ＩＩ）における環、および、αーおよび／またはωー鎖の配置は、天然ＰＧ類の配置と同じであっても異なっていてもよい。しかしながら、本発明は、天然タイプの配置を有する化合物と非天然タイプの配置を有する化合物の混合物も包含する。

[0053] 本発明においては、個々の互変異性体、その混合物または光学異性体、その混合物、ラセミ体、その他の立体異性体等の異性体も、同じ目的に使用することが可能である。

[0054] 本発明の脂肪酸誘導体は、免疫抑制するための医薬組成物として有用であり、さらに炎症性疾患、アレルギー性疾患および自己免疫疾患処置のための医薬組成物として有用である。

[0055] 本発明にいう「処置」および／または「改善」には、対象とする疾患の予防、治療、症状の軽減、症状の減退、進行停止等、あらゆる管理が含まれる。

[0056] 本発明において処置の対象となる炎症性疾患としては、関節リウマチなどの関節炎、肺炎、ウイルス性を含む肝炎、感染症に伴う炎症、炎症性腸疾患、糸球体腎炎などの腎炎、胃炎、血管炎、膵炎、腹膜炎、気管支炎、心筋炎、脳炎、乾癬、接触性皮膚炎などの皮膚炎などが挙げられる。また、本発明において炎症性疾患の処置には、炎症性疾患に伴う症状の処置、例えば皮膚炎に伴う脱毛症（粃糠性脱毛症、脂漏性脱毛症、瘢痕性脱毛症等）の処置が含まれる。

[0057] 本発明において処置の対象となるアレルギー性疾患としては、アレルギー性結膜炎、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、花粉症などが挙げられる。また、本発明においてアレルギー性疾患の処置には、アレルギー性疾患に伴う症状の処置、例えばアトピー性皮膚炎に

伴う脱毛症の処置が含まれる。

[0058] 本発明において処置の対象となる自己免疫疾患としては、全身性エリテマトーデス、シェーングレン症候群、多発性硬化症、慢性関節リウマチ、類天疱瘡、強皮症、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。また、本発明において自己免疫疾患の処置には、自己免疫疾患に伴う症状の処置が含まれる。

[0059] 本発明において用いられる脂肪酸誘導体の濃度は、使用する化合物、対象の種類、年齢、体重、処置されるべき症状、所望の治療効果、投与容量、処置期間等により異なり、適宜適切な用量を選択しうる。一般に本発明の脂肪酸誘導体は、１日当り約０．００１μｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇの用量、好ましくは１日当り約０．０１μｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇの用量を１日に１～４回全身または局所投与または連続投与することにより、十分な効果が得られる。

[0060] 本発明によれば、脂肪酸誘導体は全身的にまたは局所的に適用し得る。通常、脂肪酸誘導体は、局所投与、経口投与、鼻腔内投与、口腔内投与、吸入による投与、により投与し得る。本発明において、脂肪酸誘導体は、従来法により投与に適した医薬組成物として製剤化するのが好ましい。その組成物は、局所投与、経口投与、鼻腔内投与、口腔内投与、吸入による投与、静脈内注射（点滴を含む）、皮下注射または灌流に適したもの、ならびに直腸内投与、膣内投与、経皮投与などに適した外用薬、坐薬または膣坐薬であり得る。

[0061] 本発明の医薬組成物は生理学的に許容し得る添加剤をさらに含んでもよい。そのような添加剤には本発明の化合物とともに用いる成分、例えば、賦形剤、希釈剤、増量剤、溶剤、潤滑剤、補助剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、カプセル化剤、軟膏基剤、坐薬用基剤、エアゾール剤、乳化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤、抗酸化剤、矯味剤、芳香剤、着色剤、機能性物質（例えばシクロデキストリン、生体内分解高分子等）、安定剤等があり得る。これらの添加剤は当業者によく知られており、一般的な製剤学の参考書に記載されているものから選択すればよい。

[0062] 本発明の医薬組成物における上記に規定の脂肪酸誘導体の量は、組成物の処方に応じて変化させてよく、一般に０．００１～１０．０ｗ／ｖ％、より好ましくは０．００５～５．０ｗ／ｖ％、最も好ましくは０．０１～１．０ｗ／ｖ％、であり得る。

[0063] 経口投与のための固体組成物の例には、錠剤、トローチ剤、舌下錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、顆粒剤等がある。固体組成物は１以上の活性成分と少なくとも１つの不活性希釈剤を混合して調製してもよい。その組成物に、不活性希釈剤以外の添加剤、例えば、潤滑剤、崩壊剤および安定剤をさらに含ませてもよい。錠剤および丸剤は、所望により、腸溶性または胃腸溶性フィルムによって被覆してもよい。それらは２以上の層によって被覆してもよい。それらは徐放性物質に吸収させても、またはマイクロカプセル化してもよい。さらに、本組成物は、ゼラチン等の易分解性物質を用いてカプセル化してもよい。それらは、脂肪酸またはそのモノ、ジもしくはトリグリセリド等の適切な溶媒にさらに溶解させて軟カプセルとしてもよい。即効性が必要な場合は舌下錠を用いてもよい。

[0064] 経口投与のための液体組成物の例には、乳剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤等がある。そのような組成物は、慣用される不活性希釈剤、例えば精製水またはエチルアルコールをさらに含んでもよい。この組成物は、不活性希釈剤以外の添加剤、例えば湿潤剤や懸濁剤といった補助剤、甘味剤、香味剤、芳香剤および保存剤等を含んでもよい。

[0065] 本発明の医薬組成物は、１以上の活性成分を含有する噴霧用組成物の形態であってもよく、これは既知の方法によって調製することができる。

[0066] 鼻腔内用製剤の例は、１以上の活性成分を含む水性もしくは油性溶液剤、懸濁剤または乳剤であり得る。活性成分の吸入による投与において、本発明の組成物は、エアロゾルとして提供可能な懸濁液、溶液または乳液の形態、または乾燥粉末の吸入に適する粉末形態であり得る。吸入による投与のための組成物は、慣用される噴射剤をさらに含み得る。

[0067] 非経口投与のための本発明の注射用組成物の例には、滅菌した水性もしく

は非水性溶液剤、懸濁剤および乳剤等がある。水性溶液剤または懸濁剤のための希釈剤には、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水およびリンゲル液等があり得る。

[0068] 溶液剤および懸濁剤のための非水性希釈剤には、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（オリーブ油等）、アルコール（エタノール等）およびポリソルベート等があり得る。この組成物は、保存剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤等の添加剤をさらに含んでもよい。それらは、例えば細菌保留フィルターを通して濾過することによって、滅菌剤を配合することによって、またはガスもしくは放射性同位体照射滅菌によって滅菌してもよい。注射用組成物は、滅菌粉末組成物として提供し、使用前に注射用の滅菌溶媒に溶解させることもできる。

[0069] 本発明の外部薬には、皮膚科学および耳鼻科学の分野において用いられるあらゆる外用製剤が含まれ、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤およびスプレー剤などがある。

[0070] 本発明の別の形態は坐剤または膣坐剤であり、これらは通常用いられる基剤、例えば体温で軟化するカカオバターに活性成分を混合することによって調製することができ、吸収性を向上させるために適切な軟化温度を有する非イオン性界面活性剤を用いてもよい。

[0071] 本発明の組成物は本発明の目的を損なわない限りその他の成分をさらに含んでいてもよい。

[0072] また、本発明においては他の薬剤との併用投与も可能である。併用投与は、本発明の脂肪酸誘導体の投与の前に、同時（同一の製剤または別の製剤の組合せ）に、あるいは投与後に、他の薬剤を投与することを意味する。併用投与可能な他の薬剤としては、例えば、コルチゾール、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾンなどのステロイド類、シクロスポリン、タクロリムス、シクロフォスファミドなどの免疫抑制剤、アスピリン、インドメタシン、ジクロルフェナックなどの非ステロイド系消炎鎮痛剤等が挙げられる。

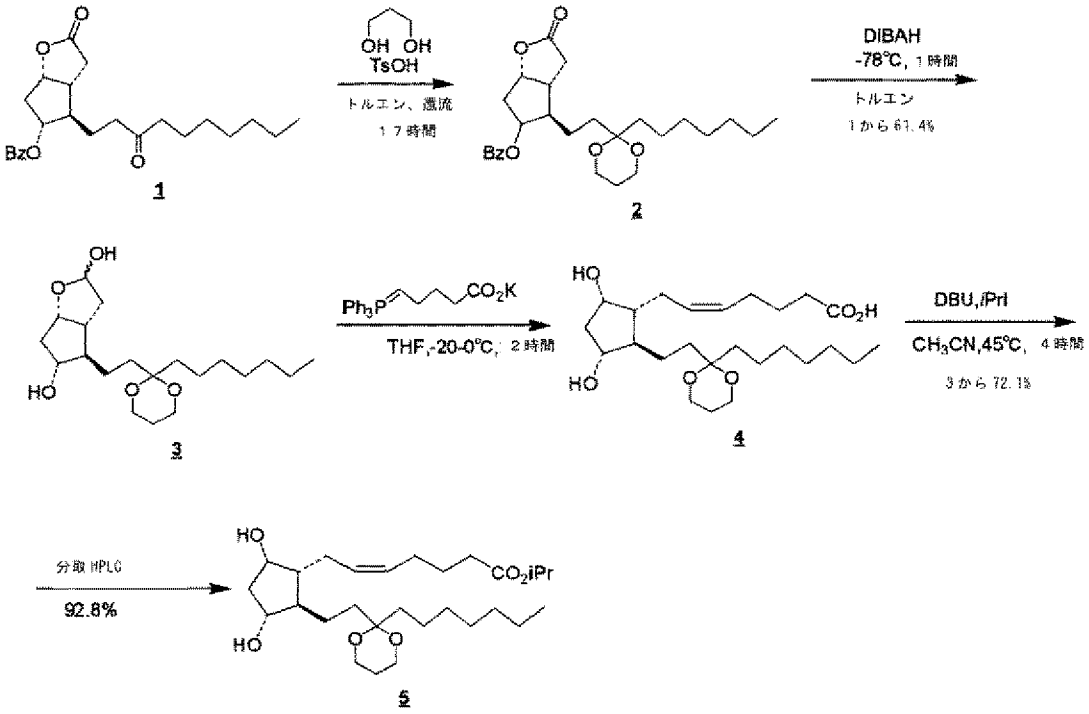
[0073] 以下、本発明を実施例により、さらに詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

実施例

[0074] 合成例1

イソプロピル (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-[2-(2-ヘプチル-1,3-ジオキサン-2-イル)エチル]-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト-5-エノエート (5)

[化5]



[0075] トルエン (10.2ml)中の化合物 1 (510.0mg、1.273mmol)の溶液に、1,3-プロパンジオール (0.92ml、12.73mmol)および触媒量のp-トルエンスルホン酸を添加し、混合物を17時間還流下で加熱した。その後、反応を室温まで冷えるまで放置し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、および塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し(Merck 7734、ヘキサン: 酢酸エチル=3:2)、化合物 2 (581.3mg)を得た。

[0076] トルエン (11.6ml)中の化合物 2 (580.0mg、1.265mmol)の溶液を-78℃に冷

却し、1.5M-DIBAH（トルエン中、2.95ml、4.427mmol)をそれに滴下し、混合物を1時間撹拌し、次いで、メタノール（1.79ml)を結果として得られた混合物に滴下した。ロッシェル塩飽和水溶液(100ml)をそれに添加し、混合物を30分間激しく撹拌した。結果として得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(Merck 7734、ヘキサン: 酢酸エチル=1:9-0:10)、化合物3（275.2mg、1からの収率 61.4%)を得た。

[0077] THF（6ml)中の（4-カルボキシブチル)トリフェニル臭化ホスホニウム（1.346g、3.038mmol)の分散液に、0℃のTHF 中の1M- カリウムt-ブトキシド(6.07ml、6.07mmol)を添加した。反応を室温で1時間撹拌し、-20℃に冷却した。THF（7ml)中の化合物 3（269.2mg、0.7594mmol)をそれに滴下し、-20-0℃で2時間撹拌した。氷冷水を反応に添加し、THFを減圧下でエバポレートして除いた。濃縮され残渣に、0℃で、氷冷 1N 塩酸水溶液を滴下し、溶液をpH 4に調整した。

[0078] 溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣にエーテルを添加し、17 時間室温で撹拌し、セライトでろ過した。ろ液を減圧下でエバポレートし、粗化合物 4を得た。

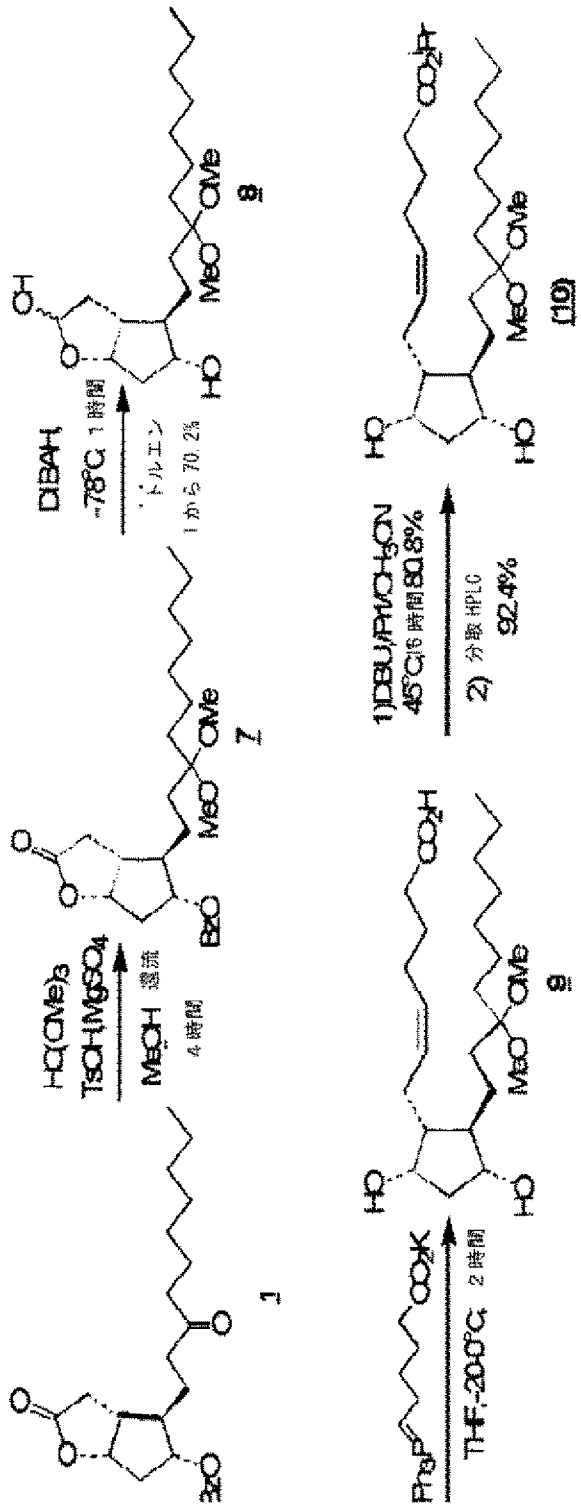
[0079] アセトニトリル（7.6ml)中の化合物 4（0.7594mmol)にDBU（0.45ml、3.038mmol)、ヨウ化イソプロピル（0.30ml、3.038 mmol）を添加し、4時間45℃で撹拌した。反応混合物を減圧下でエバポレートした。残渣に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(Merck 9385、ヘキサン : 酢酸エチル= 2:3)、727.2mgの目的生成物（3からの収率 72.1%)を得た。こうして得られた化合物 4（カルボン酸、259.0mg)を分取HPLCでさらに精製し、化合物 5（イソプロピルエステル、240.3mg、HPLC 精製収率 92.8%)を得た。

[0080] 化合物 5の^{1}H-NMR スペクトル (200MHz,$CDCl_3$):δ5.57-5.14(2H、m)、 5.01(1H、sept、J=6.2Hz)、4.17(1H、bs)、3.97(1H、bs)、4.00-3.78(4H、m)、2.76(1H、d、J=6.2Hz)、2.29(2H、t、J=7.5Hz)、 2.44-2.06 (5H、m,)、1.88(2H、bt,)、1.93-1.18(22H、m)、1.23(6H、d、J=6.2Hz)、0.89(3H、t、J=6.8Hz)

[0081] 合成例 2

イソプロピル (5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-ジメトキシデシル)-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト-5-エノエート(10)

[化6]


DIBAH
-78°C 1時間
トルエン
1から70.2%
HC(OMe)3
TsOH-MgSO4
MeOH 還流
4時間
1)DBU,PhMe-H2O,N
45°C,6時間80.8%
2) 分取 HPLC
92.4%
Ph3P
THF,-20°C 2時間
(10)

[0082] メタノール (2.4ml)中の化合物 1 (797.8mg、2.002mmol) の溶液に、触媒量の p-トルエンサルフェート、オルトギ酸メチル(2.19ml、20.02mmol)および無水硫酸マグネシウム (1.20g、10.01mmol)を添加し、還流下で4時間加熱した。反応を冷却し、炭酸水素ナトリウムを添加し、セライトでろ過した。ろ液を減圧下でエバポレートし、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(Merck 7734g、ヘキサン : 酢酸エチル = 3:2)、化合物 7 (884.3mg、収率 98.9%)を得た。

[0083] トルエン(15.4ml)中の化合物 7 (767.5mg、1.719mmol) の溶液を-78℃に冷却し、1.5M-DIBAH (トルエン中、4.0ml、6.016mmol)をそれに滴下し、混合物を1時間撹拌した。次いで、メタノールを反応に滴下し、反応を室温まで加熱した。ロッシェル塩飽和水溶液(150ml)をそれに添加し、混合物を30分間激しく撹拌した。結果として得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し(Merck 9385、ヘキサン: 酢酸エチル=1:9)、化合物 8 (415.8mg、収率 70.2%)を得た。

[0084] THF中の(4-カルボキシブチル)トリフェニル臭化ホスホニウム(1.250g、2.819mmol)の分散液に、THF中の1M- カリウム t-ブトキシド(5.64ml、5.64mmol)を0℃ で添加した。反応を室温で1時間撹拌し、-20℃に冷却した。THF (4ml)中の化合物 8 (242.8mg、0.7048mmol)をそれに滴下し、-20-0℃で2時間撹拌した。氷冷水を反応に添加し、THFを減圧下でのエバポレーションによって除いた。残渣に0℃で、氷冷 1N 塩酸水溶液を滴下して溶液をpH 5に調整した。溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣にエーテルを添加し、17 時間室温で撹拌し、セライトでろ過した。ろ液を減圧下でエバポレートして粗化合物 9 (カルボン酸)を得た。

[0085] アセトニトリル (7ml)中の化合物 9 (0.7048mmol)の溶液に、DBU (0.42ml、2.819mmol)、ヨウ化イソプロピル (0.28ml、2.819mmol)を添加し、混合物を16 時間45℃で撹拌した。反応混合物を減圧下でエバポレートした。残渣に

水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下でエバポレートした。残渣をシリカゲルカラム（Merck 9385、ヘキサン:酢酸エチル= 1:2)で精製し、化合物 10(268.0mg、8からの収率 80.8%)を得た。

[0086] 上記のようにして得た化合物 10（合計370 mg)をさらに分取HPLCで精製し、純粋な化合物 10（341.9mg、HPLC 精製収率 92.4%)を得た。

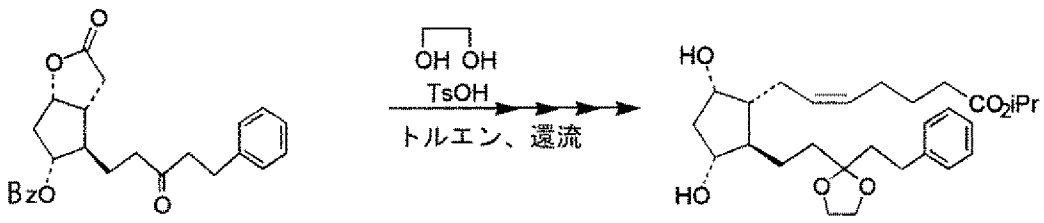
[0087] 化合物 10の^{1}H-NMR スペクトル（200MHz,$CDCl_3$):δ5.54-5.13(2H、m)、5.00(1H、sept、J=6.2Hz)、4.18(1H、bs)、3.95(1H、bs)、3.16(6H、s)、2.66(1H、d、J=6.4Hz)、2.29(2H、t、J=7.3Hz)、2.48-2.06(5H、m)、1.89(2H、bt)、1.79-1.17(20H、m)、1.23(6H、d、J=6.2Hz)、0.89(3H、t、J=6.8Hz)

[0088] 合成例 3

イソプロピル（5Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5-ジヒドロキシ-2-{2-[2-(2-フェニルエチル)-1,3-ジオキソラン-2-イル]エチル}シクロペンンチル]ペプト-5-エノエート（12)

化合物 12を合成例 1と同様にして化合物 11から調製した。

[0089] [化7]



11 (12)

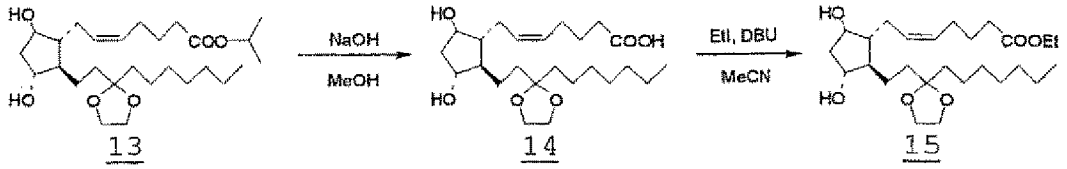
[0090] 化合物 11の^{1}H-NMR スペクトル（200MHz、$CDCl_3$):δ8.04-7.93(2H、m)、7.63-7.38(3H、m)、7.35-7.11(5H、m)、5.21 5.03(2H、m)、2.98-2.24(11H、m)、2.12-1.98(1H、m)、1.80-1.50(2H、m)

[0091] 化合物 12の^{1}H-NMR スペクトル（200MHz、$CDCl_3$):δ7.35-7.12(5H,m)、5.56-5.35(2H、m)、5.00(1H、sept、J=6.2Hz)、4.1 5(1H、bs)、3.96(4H、s)、3.92(1H、bs)、3.18(1H、bd)、2.86(1H、bd)、2.75-2.63(2H、m)、2.28(2H、t、J=7.3Hz)、2.46-1.1 5(17H、m)、1.22(6H、d、J=6.2Hz)

[0092] 合成例 4

エチル(Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-エチレンジオキシデシル)-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト-5-エノエート (15)

[化8]



13 14 15

[0093] メタノール (91.8 ml)中の化合物 13 (9.18 g、19.59 mmol)の溶液に、8N-水酸化ナトリウム水溶液 (24.49 ml)を0℃で添加した。反応混合物を3時間室温で撹拌し、0℃で6N-塩酸で酸性にした。混合物を酢酸エチル (100 ml + 50 ml) で抽出した。有機層を塩化ナトリウム飽和水溶液 (100 ml x 2)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。抽出物を減圧下でエバポレートし、粗酸 14を油として得た。

[0094] アセトニトリル (60 ml)中の粗酸 14および1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデス-7-エン(11.72 ml)の溶液に、ヨウ化エチル (6.27 ml)を0℃で滴下した。反応混合物を45℃で17 時間撹拌し、室温まで冷却し、エバポレートした。残渣に、水(100 ml)を添加した。混合物を酢酸エチル (100 ml x 2)で抽出した。有機層を0.1N-塩酸、重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (100 ml)および塩化ナトリウム飽和水溶液 (100 ml)で洗浄した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、エバポレートした。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで２回精製し (Merck 7734、220 g、ヘキサン : 酢酸エチル= 2:3、-> BW-300、210g、ヘキサン:2-プロパノール=6:1)、エチルエステル 15 (8.60 g、18.92 mmol、13から96.6%) を無色油として得た。

[0095] 化合物15 の ^{1}H-NMR (200MHz、$CDCl_3$中、TMS = 0ppm):δ5.58-5.29(2H、m)、4.15(1H、brs)、4.13(2H、q、J=7.1Hz)、3.97(1H、brs)、3.94(4H、s)、2.80-2.70(1H、br)、2.49-2.36(1H、m)、2.32(2H、t、J=7.4Hz)、2.36-2.15 (4H、m)、1.90-1.83(2H、m)、1.83-1.12(20H、m)、1.26(3H、t、J=7.1Hz)、0.88(3H、t、J=6.5Hz)

[0096] 試験例１（免疫抑制作用）

Ｉ．Ｂ細胞増殖抑制試験

Balb/ｃマウス（体重17±1ｇ）の脾臓から単離したBリンパ球細胞、2x10^6/mLを、任意の濃度の化合物Ａ及び10ｍｇ/mLリポ多糖（LPS）を含むｐH7.4 AIM－V培地中で37°C、24時間培養後、120ｎM^{3}Hチミジンを加え、16時間さらに培養した。細胞をフィルター濾過で集め、液体シンチレーションカウンターを用いて、チミジンの細胞への取り込みを測定することで、細胞増殖抑制作用を評価し、ＩＣ$_{50}$を求めた。結果を表１及び図１に示す。

[0097] ＩＩ．Ｔ細胞増殖抑制試験

Balb/ｃマウス（体重17±1ｇ）の胸腺から単離したTリンパ球細胞、5x10^6/mLを、任意の濃度の化合物Ａ及び3.3ｍｇ/mL コンカナバリンＡ（Con A）を含むｐH7.4 AIM－V培地中で37°C、24時間培養後、120ｎM^{3}Hチミジンを加え、16時間さらに培養した。細胞をフィルター濾過で集め、液体シンチレーションカウンターを用いて、チミジンの細胞への取り込みを測定することで、細胞増殖抑制作用を評価し、ＩＣ$_{50}$を求めた。結果を表１及び図２に示す。

[0098] ＩＩＩ．NF-AT遺伝子転写抑制試験

転写因子NFAT-1のDNA結合部位を転写制御領域に持つβ-ガラクトシダーゼ遺伝子（lacZ）で形質転換したヒトTリンパ球Jurkat細胞、2.3 x 10^6 /mLを、ｐH7.4、RPMI-1640培地中で、任意の濃度の化合物Ａとともに、37°C、20分、培養後、0.5 mM A23187（Calcium ionophore）及び50 ng /mL PMA(Phorbol 12-myristate 13-acetate）を加え、4時間さらに培養した。βガラクトシダーゼ活性は、FDG（蛍光色素ジ-β-D-ガラクトピラノシド）からの蛍光色素への変換で測定し、蛍光発光は、SpectroFluor Plus plate reader を用いて測定し、ＩＣ$_{50}$を求めた。結果を表１及び図３に示す。

[0099] ＩＶ．NF-κB遺伝子転写抑制試験

転写因子NF-κBのDNA結合部位を転写制御領域に持つβ-ガラクトシダーゼ遺伝子（lacZ）で形質転換したヒトTリンパ球Jurkat細胞、2.3 x 10^6 /mLを

、 pH7.4、RPMI-1640培地中で、任意の濃度の化合物Aとともに、37° C、20分、培養後、0.5 mM A23187 (Calcium ionophore) 及び50 ng /mL PMA(Phorbol 12-myristate 13-acetate) を加え、4時間さらに培養した。βガラクトシダーゼ活性は、FDG（蛍光色素ジ-β-D-ガラクトピラノシド）からの蛍光色素への変換で測定し、蛍光発光は、SpectroFluor Plus plate reader を用いて測定し、IC_{50}を求めた。結果を表１及び図４に示す。

[0100] [表1]

試験名	試験法概要	化合物AのIC50	試験方法文献
B細胞増殖抑制	LPS刺激したマウスB細胞の薬剤による増殖抑制	9.23 μM	1)、2)
T細胞増殖抑制	ConA刺激したマウスT細胞の薬剤による増殖抑制	6.3 μM	1)、2)
NF-AT遺伝子転写抑制	NFAT-1転写因子の結合部位により転写制御されるlac-Z遺伝子で組換えたヒトT細胞での、薬剤によるlac-Z転写抑制	1.32 μM	3)、4)
NF-κB遺伝子転写抑制	NF-κB転写因子の結合部位により転写制御されるlac-Z遺伝子で組換えたヒトT細胞での、薬剤によるlac-Z転写抑制	1.33 μM	5)

化合物Ａ：イソプロピル (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-エチレンジオキシデシル)

-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト-5-エノエート

文献

１) Dayton JS, Turka LA, Thompson CB and Mitchell BS (1992) Comparison of

the effects of myoribine with those of zothiaprine, 6 mercaptopurine and

mycophenolic acid on T-lymphocyte proliferation and purine ribonucleotide

metabolism. Mol Pharmacol. 1992;41:671-676.

２) Mishell BB, Shiigi SM and Eds (1980) Cell Proliferation in Selected Methods in Cellular Immunology, V, XXIX, W.H. Freeman Co., San F

rancisco, CA. pp153-160.

３）Emmel EA, Verweij CL, Durand DB, Higgins KM, Lacy E and Crabtree GR (1989) Cyclosporin A specifically inhibits function of the nuclear proteins involved in T cell activation. Science. 246:1617-1620.

４）Karttunen J and Shastri N (1991) Measurement of ligand-induced activation in single viable T cells using the lacZ reporter gene. Proc Natl Acad Sci USA.

88:3972.

５）Lenardo MJ and Baltimaore D (1989) NF-kB: a pleiotropic mediator of inducible and tissue specific gene control. Cell. 58: 227-229.

（上記文献はいずれも引用により本明細書に含まれる。）

[0101] 試験例２（アトピー性皮膚炎マウスモデル試験）

マウス（NC/NgaTndCrlj、雄性）の塩化ピクリル（PiCl）誘発アトピー性皮膚炎モデルを用いて、皮膚炎症に対する効果および皮膚炎症を起こしている皮膚における毛の状態を評価した。

[0102] 試験群は表２に示す群を用いた。PiCl誘発アトピー性皮膚炎モデルマウスは、毛刈りした腹部および足蹠にPiCl溶液を塗布して感作し、感作5日後から週1回、5週間、毛刈りした背部および左右の耳（内外両側）にPiCl溶液を塗布して誘発を繰り返して作製した。各群、PiCl感作18日後から1日1回、28 日間投与した。化合物Ａならびにタクロリムス軟膏0.1%はモデル動物の頚背部約3 cm×約5 cmの領域に開放塗布した。第5群、すなわちプレドニゾロンと0.6w/v% 化合物Ａの併用投与群では、プレドニゾロン1 mg/kgの経口投与に引続き、0.6w/v% 化合物Ａを経皮投与した。第6群、すなわちタクロリムス軟膏0.1%と0.6w/v% 化合物Ａの併用投与群では、0.6w/v%化合物Ａの投与 3 時間 30 分以降にタクロリムス軟膏0.1%を投与した。

[表2]

群	投与物質	投与量	投与経路	例数
1	化合物A基剤	100 μL/site	経皮	10
2	0.08w/v% 化合物A	100 μL/site	経皮	10
3	0.3w/v% 化合物A	100 μL/site	経皮	10
4	0.6w/v% 化合物A	100 μL/site	経皮	10
5	プレドニゾロン1 mg/kg + 0.6w/v%化合物A	プレドニゾロン: 10 mL/kg 化合物A: 100 μL/site	プレドニゾロン: 経口 化合物A: 経皮	10
6	タクロリムス軟膏0.1% + 0.6w/v%化合物A	タクロリムス軟膏: 100 mg/site 化合物A: 100 μL/site	タクロリムス軟膏: 経皮 化合物A: 経皮	10

化合物Ａ：試験例１と同じ化合物

[0103] 各評価は、皮膚炎スコアならびに育毛スコアを用いた。各スコアは、投与1、8、15、22日および29日（最終投与翌日）の皮膚炎ならびに発毛・育毛状態を下記の基準で評点化した。

[0104] ＜皮膚炎所見＞各個体の皮膚炎スコアは、皮膚炎所見（１）～（５）の評点（0：無症状～3：重度）の合計とした。

（１） 掻痒行動：2 分間の行動を観察し、誘発部位を掻く行動を観察

0：無症状： 誘発部位に対する掻痒行動が見られない状態

1：軽　度： 連続的な掻痒行動が 2 回以上で、累積で約1分を超えない行動

2：中等度： 累積で約1分を超え、約 1 分半を超えない行動

3：重　度： 累積で約1分半を超えるか、2 分間掻き続ける行動

（２） 発赤・出血：誘発部位の発赤および出血症状を観察

0：無症状： 誘発部位に発赤および出血症状が認められない状態

1：軽　度： 誘発部位に局所的に認められるか、連続的な擦傷に伴う出血が認められない状態

2：中等度： 誘発部位に散在的に認められるか、局所的に連続的な擦傷に伴う発赤および出血症状が認められる状態

3：重　度：　　誘発部位に全体的に認められるか、連続的な擦傷が広範囲に広がり、発赤および出血症状が認められる状態

（３）　浮腫：誘発部位である耳介の浮腫を定性的に観察

0：無症状：　　左右の耳介に厚みが認められない状態

1：軽 度：　　左右のどちらか 1 方にわずかに厚みが認められる状態

2：中等度：　　いずれの耳介にも明らかな厚み、張りが認められる状態

3：重　度：　　いずれの耳介にも明らかな厚み、張りおよび反りが認められ、指で触れたときに硬さが感じられる状態

（４）　擦傷・組織欠損：誘発部位の擦傷および組織欠損症状を観察

0：無症状：　　誘発部位に擦傷および組織欠損症状が認められない状態

1：軽　度：　　誘発部位に局所的に認められ、連続的でない擦傷が認められ、組織欠損は認められない状態

2：中等度：　　誘発部位に散在的に認められるか、小規模に連続的な擦傷が認められ、組織欠損は認められない状態

3：重　度：　　誘発部位に全体的に認められるか、連続的な擦傷が広範囲に広がり、組織欠損が認められる状態

（５）　痂皮形成・乾燥：誘発部位の痂皮形成および乾燥症状を観察

0：無症状：　　誘発部位の痂皮形成および乾燥症状なし

1：軽　度：　　誘発部位に局所的に認められ、誘発部位の皮膚がわずかに白色化、角質の剥離がわずかに認められる状態

2：中等度：　　誘発部位に散在的に認められるか、明らかに角質の剥離が認められる状態

3：重　度：　　誘発部位に全体的に認められるか、明らかに角質の剥離が認められる状態

[0105] ＜発毛・育毛状態＞各個体の経皮投与領域（頚背部 約3 cm×約5 cm）を観察領域とした。

0：発毛、育毛が観察部位で観察できない

1：発毛、育毛が観察部位の 0＜25%

2：発毛、育毛が観察部位の 25 ≦75%

3：発毛、育毛が観察部位の 75≦100%

[0106] １．皮膚炎症に対する効果の評価

投与８日における皮膚炎スコアによりアトピー性皮膚炎症に対する効果を評価した。結果を表３に示す。

[表3]

PtCl 誘発アトピー性皮膚炎モデルマウスに化合物 A を 1 日 1 回、8 日間、経皮投与したときの皮膚炎スコア（平均値±標準誤差）

群	化合物 A 基剤	0.08w/v% 化合物 A	0.3w/v% 化合物 A	タクロリムス軟膏 0.1% + 0.6w/v% 化合物 A
動物数	10	10	10	10
投与日数 1	3.7 ± 0.4	3.8 ± 0.4	3.3 ± 0.5	3.3 ± 0.4
8	4.9 ± 0.7	3.7 ± 0.6	3.5 ± 0.4	2.2 ± 0.7 $$

Significantly different from the base ($$: P<0.01 by Wilcoxon's test).

[0107] 化合物Ａ投与群は、化合物Ａ基剤群に対して、初期の皮膚炎の増悪を抑制

する傾向を示すことが分かる。また、化合物Ａとタクロリムス軟膏の併用群では、化合物Ａ基剤群に対して、初期の皮膚炎の増悪を有意に抑制していることが分かる。

[0108] 以上の結果から、本発明の脂肪酸誘導体がアトピー性などの皮膚炎の悪化を抑制する可能性を有すること、免疫抑制剤を併用することによりさらにアトピー性皮膚炎に対する効果が期待できることが分かる。

[0109] ２．皮膚炎症を起こしている皮膚における毛の状態の評価

投与１５日、２２日および２９日における育毛スコアにより、皮膚炎症を起こしている皮膚における毛の状態を評価した。結果を表４に示す。

[表4]

PiCl 誘発アトピー性皮膚炎モデルマウスに化合物 A を 1 日 1 回、28 日間、経皮投与したときの育毛スコア（平均値±標準誤差）

群	化合物 A 基剤	0.08w/v% 化合物 A	0.3w/v% 化合物 A	0.6w/v% 化合物 A	プレドニゾロン 1 mg/kg + 0.6w/v% 化合物 A	タクロリムス軟膏 0.1% + 0.6w/v% 化合物 A
動物数	10	10	10	10	10	10
投与日数						
1	0.0±0.0 (3.7±0.4)	0.0±0.0 (3.8±0.4)	0.0±0.0 (3.3±0.5)	0.0±0.0 (3.6±0.3)	0.0±0.0 (3.3±0.3)	0.0±0.0 (3.3±0.4)
15	2.5±0.2 (5.7±0.6)	2.2±0.1 (6.2±0.7)	2.1±0.2 (5.5±0.5)	1.8±0.2 (6.0±0.7)	1.8±0.1 (5.8±0.6)	2.2±0.1 (2.5±0.6 $$)
22	1.9±0.2 (8.4±0.7)	1.4±0.2 (8.0±0.5)	1.6±0.2 (7.5±0.7)	1.5±0.2 (8.3±0.4)	1.1±0.1 (7.3±0.8)	2.1±0.1 (3.8±0.8 $$)
29	1.5±0.2 (8.7±0.8)	1.5±0.2 (9.0±0.7)	1.9±0.2 (8.1±0.5)	2.0±0.0 # (9.3±0.6)	2.2±0. 2## (8.5±0.8)	2.9±0.1 ## (5.4±0.9 $)

（ ）内は皮膚炎スコア

Significantly different from the Day 22 of administration (#: P < 0.05, ##: P < 0.01 by Wilcoxon's test).

Significantly different from the base ($: P<0.05, $$: P<0.01 by Wilcoxon's test).

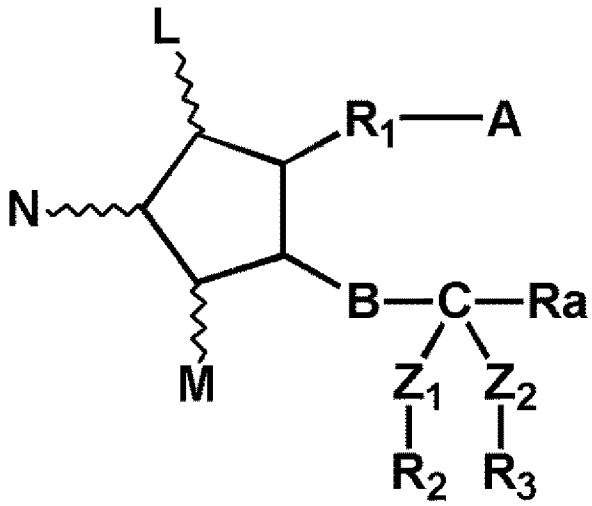
[0110] 化合物Ａ基剤群は、投与１５日以降投与２２日、投与２９日と皮膚炎スコアの上昇（皮膚炎の悪化）とともに育毛スコアが低下（脱毛が進行）している。一方、薬剤投与群はいずれも投与２２日、投与２９日と皮膚炎スコアの上昇が認められるにも関わらず、育毛スコアは、投与２２日に比較し投与２９日で上昇（脱毛の改善）が認められることが分かる。この効果は、化合物Ａ投与群で用量依存的に認められ、プレドニゾロンおよびタクロリムス軟膏との併用群でも認められる。

[0111] 以上の結果から、本発明の脂肪酸誘導体が皮膚炎症状の悪化に伴う脱毛の進行を抑制・改善すること、ステロイドや免疫抑制剤との併用も可能であることが分かる。特にまず皮膚炎そのものの治療が求められる（アトピー性）皮膚炎に伴う脱毛症に対して、本発明の脂肪酸誘導体が皮膚炎症状悪化の進行下でも脱毛の抑制・改善を可能とすることができることが分かる。

請求の範囲

［請求項1］ 下記一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体を有効成分として含有する免疫抑制するための医薬組成物。

［化1］



(I)

［式中、Ｌ、ＭおよびＮは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキル、低級アルカノイルオキシまたはオキソ；ここで、ＬおよびＭの少なくとも一方は水素以外の基であり、５員環は少なくとも１つの二重結合を有していてもよい；

Ａは、－ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＯＨ またはそれらの官能性誘導体；

Ｂは、単結合、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ$_2$－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ≡Ｃ－ＣＨ$_2$－または－ＣＨ$_2$－Ｃ≡Ｃ－；

Ｚ$_1$およびＺ$_2$は、酸素、窒素または硫黄；

Ｒ$_2$およびＲ$_3$は低級アルキルであり、一緒につながって低級アルキレンを形成してもよい；

Ｒ$_1$は、非置換またはハロゲン、アルキル、ヒドロキシ、オキソ、アリールまたは複素環基で置換された、飽和または不飽和の二価の低～中級脂肪族炭化水素であり、脂肪族炭化水素における少なくとも１つ

の炭素原子は酸素、窒素または硫黄で置換されていてもよい;および、

R_aは、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環オキシ基で置換された飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基;低級アルコキシ;低級アルカノイルオキシ;シクロ(低級)アルキル;シクロ(低級)アルキルオキシ;アリール;アリールオキシ;複素環基;複素環オキシ基]。

[請求項2] LおよびMがヒドロキシである、請求項1記載の医薬組成物。

[請求項3] Aが－ＣＯＯＨ またはその官能性誘導体である、請求項1または2記載の医薬組成物。

[請求項4] Bが－CH_2－CH_2－、－ＣＨ＝ＣＨ－または－Ｃ≡Ｃ－である、請求項1～3のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項5] Z_1およびZ_2が酸素である、請求項1～4のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項6] R_2およびR_3が一緒につながって低級アルキレンを形成する、請求項1～5のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項7] 低級アルキレンが炭素数3のアルキレンである、請求項6記載の医薬組成物。

[請求項8] 脂肪酸誘導体がイソプロピル (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-2-(3,3-エチレンジオキシデシル)-3,5-ジヒドロキシシクロペンチル]ヘプト-5-エノエートである、請求項1～7のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項9] 炎症性疾患を処置するためのものである、請求項1～8のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項10] 皮膚の炎症またはそれに伴う脱毛症を処置するためのものである、請求項9記載の医薬組成物。

[請求項11] 皮膚の炎症に伴う脱毛症を処置するためのものである、請求項10記

載の医薬組成物。

[請求項12] アレルギー性疾患を処置するためのものである、請求項１～８のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項13] アトピー性皮膚炎またはそれに伴う脱毛症を処置するためのものである、請求項１２記載の医薬組成物。

[請求項14] アトピー性皮膚炎に伴う脱毛症を処置するためのものである、請求項１３記載の医薬組成物。

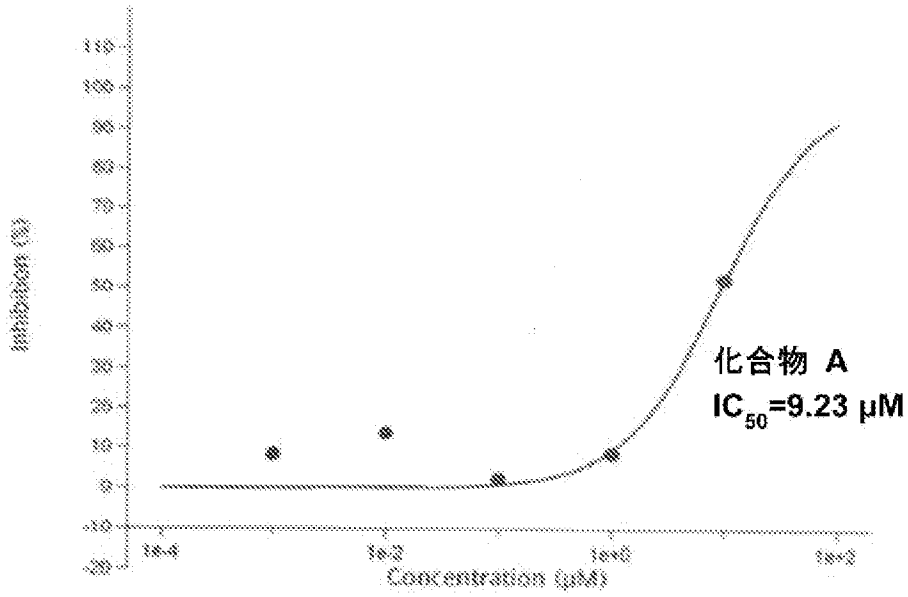
[請求項15] 自己免疫疾患を処置するためのものである、請求項１～８のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項16] 有効量の請求項１記載の一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体を必要とする対象に投与することを含む、哺乳類対象において免疫抑制する方法。

[請求項17] 哺乳類対象において免疫抑制するための、請求項１記載の一般式（Ｉ）で表される脂肪酸誘導体の使用。

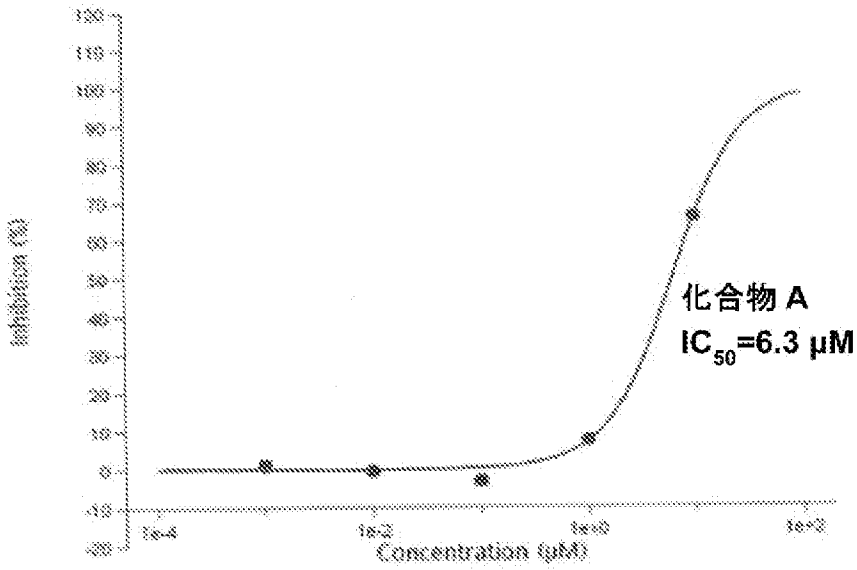
[図1]

Ⅰ． B細胞増殖抑制試験



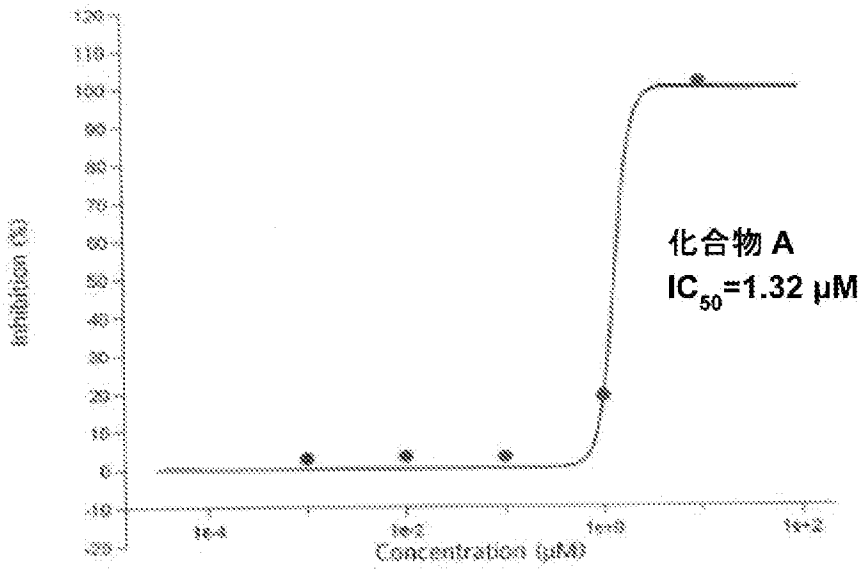
[図2]

Ⅱ． T細胞増殖抑制試験



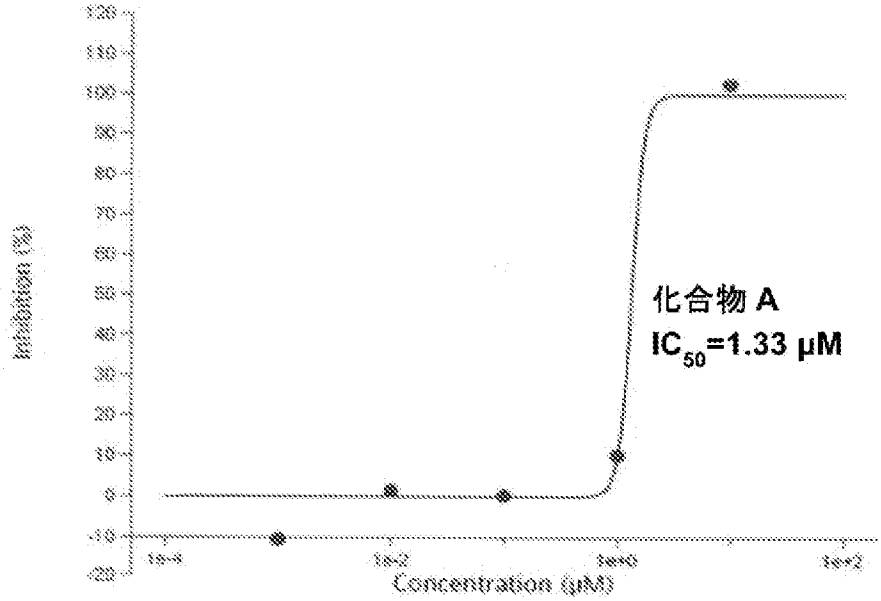
[図3]

Ⅲ．NF-AT 遺伝子転写抑制試験



[図4]

Ⅳ．NF-κB 遺伝子転写抑制試験



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/065706

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/5575(2006.01)i, *A61P17/00*(2006.01)i, *A61P17/14*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P37/06*(2006.01)i, *A61P37/08*(2006.01)i, *C07C69/734*(2006.01)n, *C07D317/30*(2006.01)n, *C07D319/06*(2006.01)n
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)
A61K31/5575, A61P17/00, A61P17/14, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, C07C69/734, C07D317/30, C07D319/06

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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

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 2006/070942 A1 (SUCAMPO AG.), 06 July 2006 (06.07.2006), claims 1, 2, 6; page 3, 2nd paragraph & JP 2008-525315 A & US 2007/0298134 A1 & EP 1830793 A	10,11,13,14 1-9,12,15
Y	JP 7-70054 A (R-Tech Ueno, Ltd.), 14 March 1995 (14.03.1995), claim 1 (Family: none)	1-9,12,15
Y	EP 0467564 A2 (Kabushiki Kaisha Ueno Seiyaku Oyo Kenkyusho), 22 January 1992 (22.01.1992), claim 1 & JP 5-32551 A & US 5346921 A	1-9,12,15

☒ 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	Date of mailing of the international search report
12 July, 2012 (12.07.12)	24 July, 2012 (24.07.12)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/065706

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0454429 A2 (Kabushiki Kaisha Ueno Seiyaku Oyo Kenkyusho), 30 October 1991 (30.10.1991), claim 1; page 3, 2nd paragraph from the bottom & JP 4-330015 A & US 5302617 A	1-9,12,15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2012/065706

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 16,17
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 16 and 17 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provision of PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

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

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１２／０６５７０６

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/5575(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P17/14(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, C07C69/734(2006.01)n, C07D317/30(2006.01)n, C07D319/06(2006.01)n

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.　A61K31/5575, A61P17/00, A61P17/14, A61P29/00, A61P37/02, A61P37/06, A61P37/08, C07C69/734, C07D317/30, C07D319/06

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	１９７１－２０１２年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１２年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１２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）

CAplus/REGISTRY(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

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 2006/070942 A1 (SUCAMPO AG) 2006.07.06, 請求項１，２，６及び第３頁第２段落	10, 11, 13, 14
Y	& JP 2008-525315 A & US 2007/0298134 A1 & EP 1830793 A	1-9, 12, 15
Y	JP 7-70054 A（株式会社アールテック・ウエノ）1995.03.14, 請求項１ (ファミリーなし)	1-9, 12, 15

☑　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 １２．０７．２０１２	国際調査報告の発送日 ２４．０７．２０１２
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｃ　４４９７ 宮坂　隆 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	EP 0467564 A2 (株式会社上野製薬応用研究所) 1992.01.22, 請求項１ & JP 5-32551 A & US 5346921 A	1-9, 12, 15
Y	EP 0454429 A2 (株式会社上野製薬応用研究所) 1991.10.30, 請求項１及び第３頁下から第２段落 & JP 4-330015 A & US 5302617 A	1-9, 12, 15

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１２／０６５７０６

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　１６，１７　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項１６，１７は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

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。

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ので、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ので、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。