(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
2004 年10 月21 日 (21.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/089368 A1

(51) 国際特許分類[7]: A61K 31/422, 31/427, A61P 17/00, 17/06 // 37/08, C07D 413/12, 417/12, 417/14

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005021

(22) 国際出願日: 2004 年4 月7 日 (07.04.2004)

(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2003-104543 2003 年4 月8 日 (08.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 堀 洋三 (HORI, Yozo) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 桑原 憲司 (KUWABARA, Kenji) [JP/JP]; 〒5660022 大阪府摂津市三島２丁目５番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 竹内 三津男 (TAKEUCHI, Mitsuo) [JP/JP]; 〒6360804 奈良県生駒郡三郷町美松ヶ丘西２丁目３番２４号 Nara (JP).

(74) 代理人: 山内 秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲５丁目１２番４号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 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, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

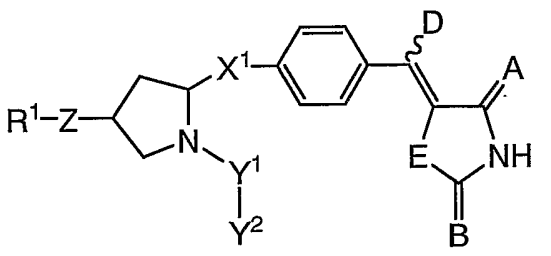
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THERAPEUTIC OR PREVENTIVE AGENT FOR DERMATITIS

(54) 発明の名称: 皮膚炎の治療または予防剤



(I)

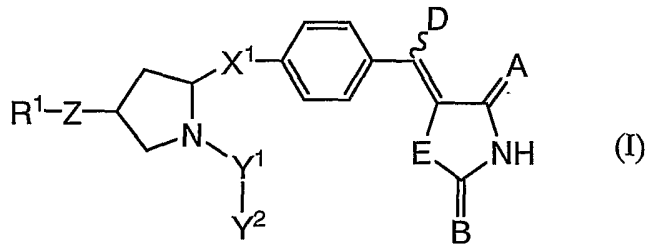
(57) Abstract: A therapeutic or preventive agent for allergic dermatitis including psoriasis and contact dermatitis and for atopic dermatitis, which contains as an active ingredient a compound represented by the general formula (I): wherein R^1 is optionally substituted aralkyl, etc.; Z is -S-, etc.; X^1 is $-(CH_2)_s-N(R^{18})-CO-$ (wherein R^{18} is hydrogen, etc. and s is an integer of 0 to 3), etc.; A, B, and E each independently is oxygen or sulfur; D is hydrogen, etc.; Y^1 is $-(CH_2)_mCO-$ (wherein m is an integer of 0 to 3), etc.; and Y^2 is optionally substituted aryl, etc.

[続葉有]

WO 2004/089368 A1

(57) 要約:

一般式（Ｉ）：



(I)

［式中、Ｒ[1]は置換されていてもよいアラルキル等；Ｚは－Ｓ－等；Ｘ[1]は－（ＣＨ$_2$）ｓ－Ｎ（Ｒ[18]）－ＣＯ－（式中、Ｒ[18]は水素原子等、ｓは０～３の整数）等；Ａ、Ｂ、およびＥは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；Ｄは水素原子等；Ｙ[1]は－（ＣＨ$_2$）ｍＣＯ－（ｍは０～３の整数）等；Ｙ[2]は置換されていてもよいアリール等］で表わされる化合物を有効成分として含有する、乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎治療または予防剤を提供する。

明細書

皮膚炎の治療または予防剤

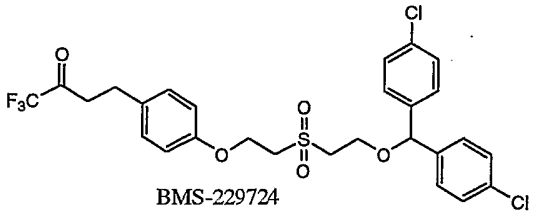
技術分野

本発明は、ピロリジン骨格を有するｃＰＬＡ$_2$（細胞質型ＰＬＡ$_2$）阻害剤を有効成分として含有する皮膚炎の治療または予防剤に関する。特に、乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤に関する。

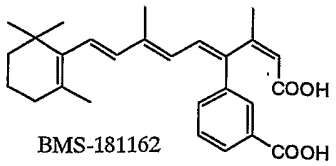
背景技術

ホスホリパーゼＡ$_2$（ＰＬＡ$_2$）は、リン脂質の２位のエステル結合を加水分解する酵素の総称で、生体膜リン脂質の新生と代謝に関わるとともに、プロスタノイドなどの脂質メディエーター産生にいたるアラキドン酸カスケードの開始酵素として機能する。現在、哺乳動物では多様なＰＬＡ$_2$の存在が明らかにされており、その局存性、分子量、基質特異性等に基づいて、分泌型ＰＬＡ$_2$（ｓＰＬＡ$_2$）、Ｃａ$^{2+}$非依存型ＰＬＡ$_2$（ｉＰＬＡ$_2$）、細胞質型ＰＬＡ$_2$（ｃＰＬＡ$_2$）などのファミリーに分類されている。

ｃＰＬＡ$_2$阻害剤であるＢＭＳ－２２９７２４が、ホルボールエステル（ＴＰＡ）で誘導されたマウスの耳介皮膚慢性炎症モデルにおいて、プロスタグラジン E2 やロイコトリエン B4 のレベルを下げるばかりではなく、浮腫や好中球浸潤を抑制することが非特許文献１に報告されている。また、ＰＬＡ$_2$阻害剤であるＢＭＳ－１８１１６２も上記モデルにおいてプロスタグラジンE2やロイコトリエンB4のレベルを下げることが非特許文献２に報告されている。



BMS-229724



BMS-181162

一方、ｃＰＬＡ$_2$阻害活性を有し、２位側鎖にチアゾリジンジオンを有するピロリジン誘導体化合物が、特許文献１、２、３ならびに非特許文献３、４、および５に記載されている。特許文献３にはｃＰＬＡ$_2$阻害剤が抗不整脈作用を有することは記載されているが、いずれの文献にもピロリジン骨格を有するｃＰＬＡ$_2$阻害剤が皮膚炎、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防に有効であることは記載されていない。

[特許文献１]

国際公開第９７／０５１３５号パンフレット

[特許文献２]

国際公開第９８／３３７９７号パンフレット

[特許文献３]

国際公開第０１／３０３８７号パンフレット

[非特許文献１]

ポール　エル．　スタンレー（Paul L. Stanley）ら、ザ　ジャーナル　オブ　ファーマコロジー　アンド　エクスペリメンタル　セラピューティクス（The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics）　2001年、第298巻、第１号、p.376-385

[非特許文献２]

ポール　エル．　スタンレー（Paul L. Stanley）ら、ザ　ジャーナル　オブ　ファーマコロジー　アンド　エクスペリメンタル　セラピューティクス（The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics）　1994年、第271巻、第２号、p.852-859

[非特許文献３]

瀬野薫（Kaoru Seno）ら、ジャーナル　オブ　メディシナル　ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）　2000年、第43巻、第6号、p. 1042-1044

[非特許文献４]

ミハエル　エイチ．　ゲルブ（Michael H. Gelb）ら、バイオヒミカ　エト　バイオフィジカ　アクタ（Biochimica et Biophysica Acta）2001年、第1513巻、p. 160-166

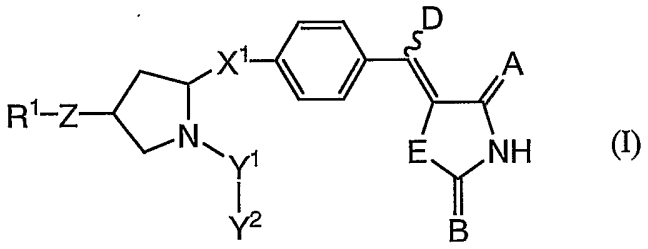
[非特許文献５]

瀬野薫（Kaoru Seno）ら、バイオオルガニック　アンド　メディシナル　ケミストリー　レターズ（Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters）2001年、第11巻、p. 587-590

発明の開示

ピロリジン骨格を有するｃＰＬＡ$_2$阻害剤を有効成分として含有する皮膚炎の治療または予防剤、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤を提供する。

本発明は、１）一般式（Ｉ）：



(I)

（式中、Ｒ^{1}は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族複素環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリール；Ｚは－Ｓ－、－ＳＯ－、－Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨ－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$－、－Ｎ（Ｒ^{16}）－（式中、Ｒ^{16}は水素原子、

低級アルキル、C_3～C_8シクロアルキル低級アルキル、またはアラルキル）、または単結合；

X^1は－（CH_2）s－N（R^{18}）－CO－（式中、R^{18}は水素原子または低級アルキル、sは0～3の整数）、－CH_2N（R^{19}）COCH＝CH－（式中、R^{19}は水素原子または低級アルキル）；

A、B、およびEは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；

Dは水素原子またはヒドロキシ低級アルキル；

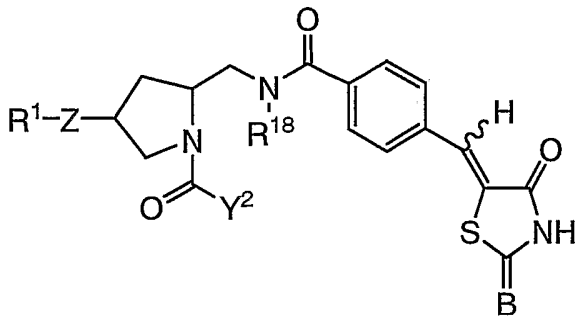
Y^1は－（CH_2）mCO－、－（CH_2）mCONH－、－（CH_2）mCSNH－、－（CH_2）mSO_2－、－（CH_2）mCOO－、－（CH_2）nNHCO－、－（CH_2）n$NHSO_2$－、または単結合、mは0～3の整数、nは1～3の整数；

Y^2は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルまたは置換されていてもよいアミノ；

波線（～）はDがEに対してシスまたはトランスの関係にあることを示す）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患の治療または予防剤、に関する。

また、詳細には以下の2）～14）に関する。

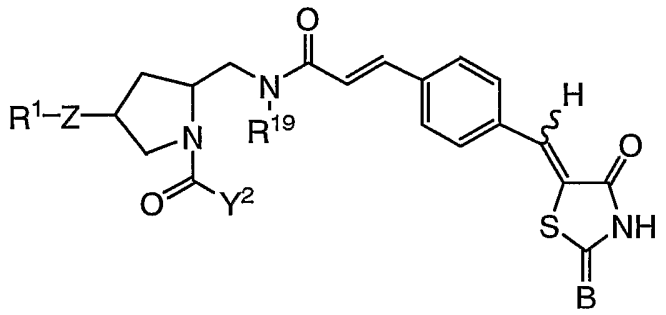
2）一般式（II）：



(II)

（式中、R[1]、Z、R[18]、Y[2]、B、および波線（～）は１）と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する１）記載の治療または予防剤。

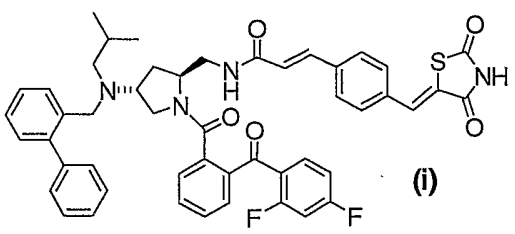
３）　一般式（ＩＩＩ）：

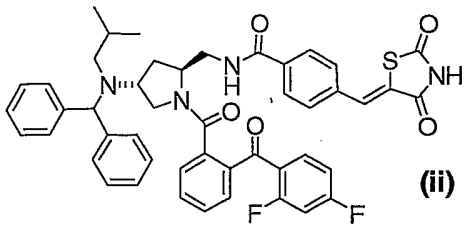


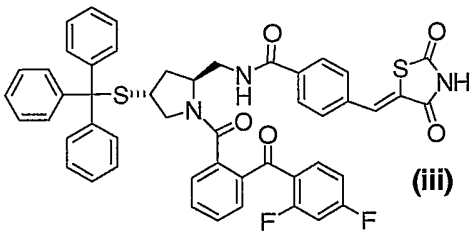
(III)

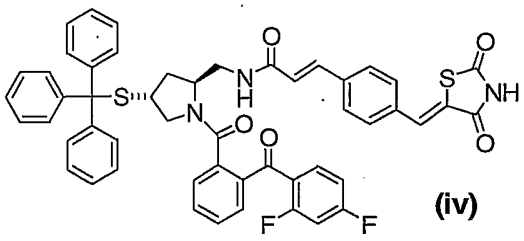
（式中、R[1]、Z、R[19]、Y[2]、B、および波線は１）と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する１）記載の治療または予防剤。

４）　次に示す化合物群から選ばれる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患の治療または予防剤。


(i)


(ii)

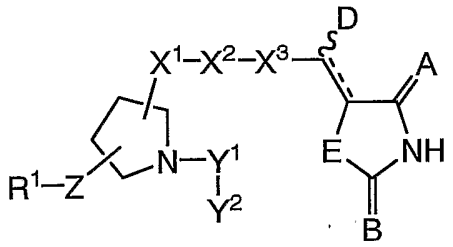

(iii)


(iv)

5）乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患を治療するための医薬を製造するための１）～４）のいずれかに記載の化合物の使用。

6）１）～４）のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患を治療する方法。

7）一般式（Ｉａ）：


(Ia)

（式中、R^1は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族複素環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリール；Ｚは－Ｓ－、－ＳＯ－、－Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨ－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$－、－Ｎ（R^{16}）－（式中、R^{16}は水素原子、低級アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル低級アルキル、またはアラルキル）、または単結合；

X^1は－（ＣＨ$_2$）ｑ－ＣＯ－（式中、ｑは０～３の整数）、－（ＣＨ$_2$）ｒ－ＣＯ－Ｎ（R^{17}）－（式中、R^{17}は水素原子または低級アルキル、ｒは０～３の

整数）、－CH_2NHSO_2－、－（CH_2）s－N（R^{18}）－CO－（式中、R^{18}は水素原子または低級アルキル、sは0～3の整数）、－$CH_2NHCOCH_2O$－、－CH_2N（R^{19}）COCH＝CH－（式中、R^{19}は水素原子または低級アルキル）、－CH_2NHCS－、－CH_2O－、－OCH_2－、－CH_2OCH_2－、－CH_2－N（R^{20}）－CH_2－（式中、R^{20}は水素原子、低級アルキル、またはアシル）、アルキレン、アルケニレン、または単結合；

X^2は置換されていてもよいアリレン、置換されていてもよいヘテロアリレン、複素環ジイル、－C≡C－、または単結合；

X^3はアルキレン、アルケニレン、または単結合；

A、B、およびEは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；

Dは水素原子またはヒドロキシ低級アルキル；

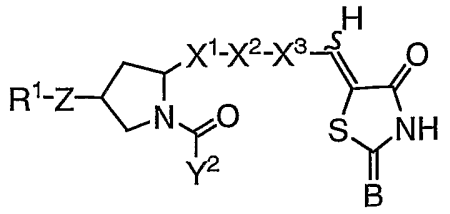
Y^1は－（CH_2）mCO－、－（CH_2）mCONH－、－（CH_2）mCSNH－、－（CH_2）mSO_2－、－（CH_2）mCOO－、－（CH_2）nNHCO－、－（CH_2）n$NHSO_2$－、または単結合、mは0～3の整数、nは1～3の整数；

Y^2は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリールアルキルまたは置換されていてもよいアミノ；

破線（---）は結合の存在または不存在を示し；

波線（～）はDがEに対してシスまたはトランスの関係にあることを示す）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患の治療または予防剤。

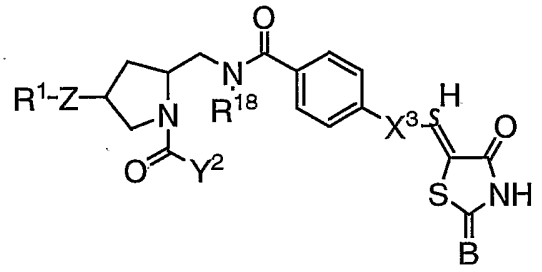
8）一般式（IIa）：



(IIa)

（式中、R^1、Z、X^1、X^2、X^3、Y^2、B、および波線（～）は７）と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する７）記載の治療または予防剤。

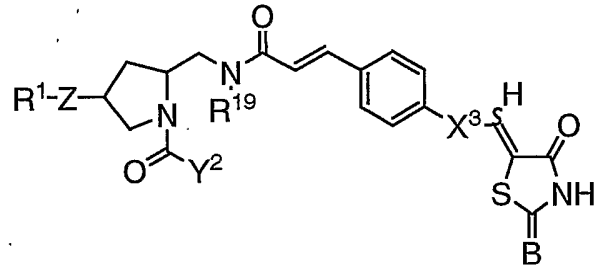
９）一般式（ＩＩＩａ）：



(IIIa)

（式中、R^1、Z、R^{18}、X^3、Y^2、B、および波線（～）は７）と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する７）記載の治療または予防剤。

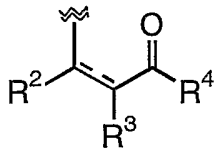
１０）一般式（ＩＶａ）：

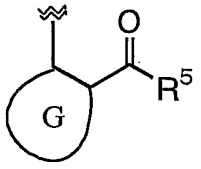


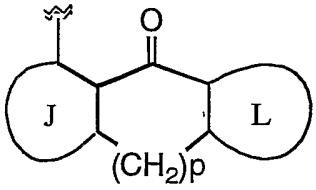
(IVa)

（式中、R^1、Z、R^{19}、X^3、Y^2、B、および波線は７）と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する７）記載の治療または予防剤。

１１）Y^2が式：



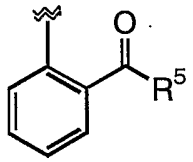
，


，または


（式中、R^2およびR^3は、ともに水素原子、または一方が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、もしくは置換されていてもよいシクロアルキル、他方が水素原子もしくは低級アルキル；R^4、R^5、G環、J環、およびL環はそれぞれ独立して置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、またはシクロアルケニル；破線（---）は結合の存在または不存在を示し；pは0～2の整数を示す）で表わされる基で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する7）～10）のいずれかに記載の治療または予防剤。

（なお、pが0の場合は単結合を意味する）

12）Zが－S－または－N（R^{16}）－（式中、R^{16}は7）と同意義）、X^3が単結合、R^1が置換されていてもよいアラルキル、Y^2が式：



（式中、R^5が置換されていてもよいアリール）である化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する11）のいずれかに記載の治療または予防剤。

13）R^5が2，4―ジフルオロフェニルである12）に記載の治療または予防剤。

14）疾患が乾癬である1）～13）のいずれかに記載の治療または予防剤。

15）疾患がアレルギー性皮膚炎である1）～13）のいずれかに記載の治療または予防剤。

16）アレルギー性皮膚炎が接触性皮膚炎である15）記載の治療または予防剤。

１７）疾患がアトピー性皮膚炎である１）～１３）のいずれかに記載の治療または予防剤。

１８）乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患を治療するための医薬を製造するための７）～１３）のいずれかに記載の化合物の使用。

１９）７）～１３）のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患を治療する方法。

２０）１）～１３）のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、の結晶を得、得られた結晶から製造される、乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患の治療または予防剤。

本発明治療剤または予防剤に含有される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。具体的には、化合物が、１またはそれ以上のキラル中心を有する場合は、光学活性体として存在し得る。同様に、該化合物がアルケニルまたはアルケニレンを含む場合は、シスおよびトランス異性体の可能性が存在する。Ｒ－およびＳ－異性体、シスおよびトランス異性体の混合物やラセミ混合物を含むＲ－およびＳ－異性体の混合物は、本発明の範囲に包含される。不斉炭素原子はアルキル基のような、置換基にも存在し得る。このような異性体はすべて、それらの混合物と同様に本発明に包含される。特定の立体異性体が所望である場合は、あらかじめ分割した不斉中心を有する出発物質を、立体特異的反応に付する当業者には公知の方法により製造するか、または立体異性体の混合物を製造してから公知の方法により分割する方法により製造する。

プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の

誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばＤｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，Ａｍｓｔｅｒｄａｍ　１９８５に記載されている。本発明化合物がカルボキシル基を有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、またはもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、ｎ－プロピルエステル、イソプロピルエステル、ｎ－ブチルエステル、イソブチルエステル、ｔｅｒｔ－ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、Ｎ，Ｎ－ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることによって製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして好ましいアシルオキシとしては、－ＯＣＯＣ$_2$Ｈ$_5$、－ＯＣＯ（ｔ－Ｂｕ）、－ＯＣＯＣ$_{15}$Ｈ$_{31}$、－ＯＣＯ（ｍ－ＣＯＯＮａ－Ｐｈ）、－ＯＣＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＯＯＮａ、－ＯＣＯＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_3$、－ＯＣＯＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、－ＮＨＣＯ（ＣＨ$_2$）$_{20}$ＣＨ$_3$、－ＮＨＣＯＣＨ（ＮＨ$_2$）ＣＨ$_3$等が挙げられる。

本発明化合物が、酸性または塩基性の官能基を有する化合物である場合は、そのもとの化合物よりも水溶性が高く、かつ生理的に適切な様々な塩を形成することができる。代表的な製薬上許容される塩には、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）の塩、アルカリ土類金属（カルシウム、マグネシウム）の

塩、およびアルミニウム等の塩が含まれるがそれらに限定されない。塩は溶液中の酸を塩基で処理するか、または酸をイオン交換樹脂に接触させることによって遊離の酸から簡便に製造される。本発明化合物の比較的無毒の無機塩基及び有機塩基の付加塩、例えば、該化合物と塩を形成するに十分な塩基性を有する窒素塩基から誘導されるアミンカチオン、アンモニウム、第四級アンモニウムは製薬上許容される塩の定義に包含される（例えば、S．M．Bergeら，“Pharmaceutical Salts，”J．Phar．Sci．，66，1－19（1977））。さらに本発明化合物の塩基性基は適当な有機または無機の酸と反応させてアセテート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート、ビカルボネート、ビスルフェート、ビタータレート、ボレート、ブロミド、カムシレート、カーボネート、クロライド、クラブラネート、シトレート、エデテート、エジシレート、エストレート、エシレート、フルオライド、フマレート、グルセプテート、グルコネート、グルタメート、グリコリアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドロキシナフトエート、アイオダイド、イソチオネート、ラクテート、ラクトビオネート、ラウレート、マレート、マレエート、マンデレート、メシレート、メチルブロミド、メチルニトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、ニトレート、オレエート、オキサレート、パルミテート、パントセネート、ホスフェート、ポリガラクトウロネート、サリシレート、ステアレート、スバセテート、スシネート、サルフェート、タネート、タルトレート、トシレート、トチフルオロアセテート、トリフルオロメタンスルホネート、バレレート等の塩を形成する。好ましくは、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸等との塩がすなわち、クロライド、ブロマイド、ホスフェート、サルフェート、アセテート、シトレート、マレエート、フマレート、ベンゼンスルホネート、トシレートが挙げられる。

「製薬上許容される」なる用語は、製剤中の他の成分と適合し、受容者にとって有害ではないことを意味する。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を包含する。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

本明細書中、「乾癬」とは、限局・孤立・融合性で、赤色調を呈し、銀色の鱗屑を伴った斑状丘疹を特徴とする疾患である。病変は肘、膝、頭皮、および体幹に特に好発し、顕微鏡的には特性的錯角化と表皮突起の延長を示す。

本明細書中、「アレルギー性皮膚炎」とは、アレルゲンの刺激によって惹起させる生体反応のうち皮膚反応（炎症）を意味する。特に、あるアレルゲンに対し過敏症の人が、アレルゲンに直接接触することにより生じる皮膚反応を接触性皮膚炎と呼び、アレルギー性皮膚炎に含まれる。

本明細書中、「アトピー性皮膚炎」とは、増悪・寛解を繰返す、そう痒のある湿疹を主病変とする疾患である。患者の多くは、１）家族歴・既往歴（気管支喘息、アレルギー性鼻炎・結膜炎、アトピー性皮膚炎のうちのいずれ、あるいは複数の疾患）、または２）IgE 抗体を産生し易い素因で、示されるアトピー素因を持つ。診断の基準としては、まず、そう痒が挙げられる。次に特徴的な皮疹は湿疹病変であり、急性病変としては、紅斑、浸潤性紅斑、丘疹、漿液性丘疹、鱗屑、痂皮があげられ、慢性病変としては、浸潤性紅斑・苔癬化病変、痒疹、鱗屑、痂皮を挙げられる。分布の特徴としては、左右対側性があげられ、好発部位としては、前額、眼囲、口囲・口唇、耳介周囲、頸部、四肢関節部、体幹が挙げられる。参考となる年齢による特徴としては、乳児期には、頭、顔にはじまりしばしば体幹、四肢に下降し、幼小児期には、頸部、四肢屈曲部の病変があげられ、思春期・成人期には上半身（顔、頸、胸、背）に皮疹が強い傾向がある。 慢性・反復性経過（しばしば新旧の皮疹が混在する）としては、乳児では２ヵ月以上、その他では６ヵ月以上を慢性とする。これらの項目を満たすものを、症状の軽重を問わずアトピー性皮膚炎と診断する。

本明細書中、「低級アルキル」とは、直鎖状または分枝状のC_1～C_{10}アルキ

ルを包含する。好ましくは直鎖状または分枝状のC_1～C_6アルキルが挙げられる。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、（２，６－ジメチルヘプタン）－４－イル等が挙げられる。

R^1、R^2、R^3、R^{17}、R^{18}、R^{19}、およびR^{20}における「低級アルキル」としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、（２，６－ジメチルヘプタン）－４－イルが好ましい。特に、メチルが好ましい。

R^{16}における「低級アルキル」としては、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、イソペンチルが好ましい。好ましくは、イソプロピル、イソブチル、イソペンチルが挙げられる。

R^{16}における「C_3～C_8シクロアルキル低級アルキル」とは、C_3～C_8シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）で置換された前記「低級アルキル」を意味する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、C_3～C_7シクロアルキルを包含する。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、シクロヘプチルが挙げられる。好ましくは、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルが挙げられる。特に、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましい。

本明細書中、「低級アルケニル」とは、炭素原子数が２～８個であり、１個もしくは２個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の１価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、Ｃ２～Ｃ６アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、Ｃ２～Ｃ４アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルケニル」とは、環内に不飽和結合を１個有するC_3～C_7シクロアルケニルを包含する。例えばシクロプロペニル、シクロペンタジエ

ニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。好ましくは、シクロヘキセニルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に１個以上含む非芳香族の５～７員環またはそれらが２個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、オクタヒドロキノリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン等が挙げられる。

本明細書中、「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素基、または該単環状芳香族炭化水素が２個以上連続して存在する基を包含する。例えば、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、ビフェニリル、インデニル、２－ｐ－テルフェニリル、２－ｍ－テルフェニリル、２－ｏ－テルフェニリル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。好ましくは、フェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、アントリル、フェナントリル、２－ビフェニリル、３－ビフェニリル、４－ビフェニリル、２－ｐ－テルフェニリル、２－ｍ－テルフェニリル、２－ｏ－テルフェニリルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族炭化水素環と縮合しているアリール」とは、前記「シクロアルキル」と縮合したフェニル、１－ナフチル、および２－ナフチルを包含する。例えば、インダニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、アセナフチル等が挙げられる。好ましくは、インダニル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチルが挙げられる。

本明細書中、「非芳香族複素環と縮合しているアリール」とは、前記「非芳香族複素環」と縮合したフェニル、１－ナフチル、および２－ナフチルを包含する。例えば、インドリル、イソインドリル、２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ，５Ｈ－ピリド［３，２，１－ｉｊ］キノリル、イソクロマニル、クロマニル等が挙げられる。好ましくは、２，３，６，７－テトラヒドロ－１Ｈ，５Ｈ－ピリド［３，２，１－ｉｊ］キノリルが挙げられる。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」

が置換したものを包含する。例えば、ベンジル、フェネチル、3－フェニル－n－プロピル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル、2－ナフチルエチル等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、ベンズヒドリル、フェネチル、ナフチルメチルが挙げられる。特に、ベンジル、ベンズヒドリルが好ましい。

本明細書中、「アルキレン」とは、C_1～C_5アルキルから導かれる2価の基を意味する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレンが挙げられる。

本明細書中、「アルケニレン」とは、C_2～C_4アルケニルから導かれる2価の基を意味する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレンが挙げられる。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」から導かれる2価の基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1，2－フェニレン、1，3－フェニレン、1，4－フェニレン等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、下記「ヘテロアリール」から導かれる2価の基を意味する。例えば、チオフェンジイル、フランジイル等が挙げられる。さらに詳しくは、2，5－チオフェンジイル、2，5－フランジイル等が挙げられる。

本明細書中、「複素環ジイル」とは、前記「非芳香族複素環」から導かれる2価の基を意味する。例えば、ピロリジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイルが挙げられる。さらに詳しくは、1，4－ピペリジンジイル等が挙げられる。

本明細書中、「ヒドロキシ低級アルキル」とは、前記「低級アルキル」にヒドロキシが置換したものを意味する。例えば、ヒドロキシメチル、1－ヒドロキシエチル、2－ヒドロキシエチル等が挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリール」とは、5～6員環でN、OまたはS原子を環内に1個以上含む単環のヘテロ芳香族またはそれらの環がフェニルと縮合した環を意味する。例えば、ピロール、ピロリル、ピリジル、チエニル、フリル、ベン

ゾフリル、ベンゾチエニル、インドリル等が挙げられる。好ましくは、ピリジル、チエニル、フリル、ベンゾ［ｂ］チエニル、ベンゾ［ｂ］フラニル、インドリルが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意の位置に前記「ヘテロアリール」が１または２以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、４－チアゾリルメチル）、チアゾリルエチル（例えば、５－チアゾリル－２－エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、（ベンゾチアゾール－２－イル）メチル）、インドリルメチル（例えば、（インドール－３－イル）メチル）、イミダゾリルメチル（例えば、４－イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、２－ベンゾチアゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、１－インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、１－ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、２－ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメチル（例えば、２－ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、２－ピリジルメチル、３－ピリジルメチル、４－ピリジルメチル）等が挙げられる。

本明細書中、Ｒ^{1}における「置換されていてもよいアリール」とは、フェニルC_2～C_4アルケニル（例えば、フェニルエテニル）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、ｔ－ブチル）、シクロアルキル（例えば、シクロペンタニル、シクロヘキセニル）、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロ低級アルキル（例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル）、ニトロ、フェニル、ナフチル（例えば、１－ナフチル、２－ナフチル）、フェナンスリル（例えば、９－フェナンスリル）、ベンゾ－１，３－ジオキソラニル（例えば、４－ベンゾ－１，３－ジオキソラニル、５－ベンゾ－１，３－ジオキソラニル）、ヘテロアリール（例えば、３－ピリジル、３－チエニル、２－ベンゾチ

エニル）、アラルキル（例えば、ベンジル、フェネチル）、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、ヒドロキシ、アミノ、モノあるいはジ置換アミノ（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、フェニルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－ベンジルアミノ）、前記「低級アルキル」で置換されていてもよいピペラジニル（例えば、４－メチルピペラジニル）等で１または２個所以上置換されていてもよい前記「アリール」を包含する。例えば、フェニル、２－ビフェニル、３－ビフェニル、４－ビフェニル、１－ナフチル、２－ナフチル、２－ｐ－テルフェニル、２－ｍ－テルフェニル、２－ｏ－テルフェニル、２－イソプロピルフェニル、２－ｔ－ブチルフェニル、２－イソブチルフェニル、２－シクロペンチルフェニル、２－ブロモフェニル、３－ブロモフェニル、２－ヨードフェニル、２－（４－ベンゾ－１，３－ジオキソラニル）フェニル、２－（５－ベンゾ－１，３－ジオキソラニル）フェニル、２－フェノキシフェニル、２－ベンジルフェニル、２－（３－ピリジル）フェニル、３－ジメチルアミノフェニル、３－ジエチルアミノフェニル、３－フェニルアミノフェニル、３－（Ｎ－メチル－Ｎ－フェニルアミノ）フェニル、２－（１－ナフチル）フェニル、２－（２－ナフチル）フェニル、３－（１－ナフチル）フェニル、３－（２－ナフチル）フェニル、４－（エテニルフェニル）フェニル、２－ブロモ－６－イソプロピルフェニル、２－イソプロピル－６－フェニル－フェニル、２－イソプロピル－６－（１－ナフチル）フェニル、２－ブロモ－６－ニトロフェニル、２－メチルオキシ－６－（１－ナフチル）フェニル、２’－メチル－２－ビフェニル、２’－イソプロピル－２－ビフェニル、２’－メチルオキシ－２－ビフェニル、３’－メチル－２－ビフェニル、３’－トリフルオロメチル－２－ビフェニル、３’－ニトロ－２－ビフェニル、３’－メチルオキシ－２－ビフェニル、３’－エチルオキシ－２－ビフェニル、３’－ヒドロキシ－２－ビフェニル、３－メチルオキシ－２－ビフェニル、６－フェニル－２－ナフチル、１－ブロモ－６－フェニル－２－ナフチル、１，６－ジフェニル－２－ナフチル、４－フェニル－１－ナフチル、２－（４－メチルピペラジニル）フェニル等が挙げられる。

本明細書中、R^2、R^3、R^4、R^5、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいアリール」とは、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アシル（例えば、アセチル）、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ（例えば、アシルアミノ、メチルアミノ）等で１または２個所以上置換されていてもよい前記「アリール」を包含する。

本明細書中、Y^2における「置換されていてもよいアリール」とは、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アシル（例えば、アセチル）、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ（例えば、アシルアミノ、メチルアミノ）等で１または２個所以上置換されていてもよい前記「アリール」、および－ＣＯR^5（式中R^5は前記と同意義）で置換されていてもよい前記「アリール」を包含する。さらに、アリールと縮合した非芳香族炭化水素環またはヘテロアリールと縮合した非芳香族炭化水素環と縮合していてもよい。

本明細書中、R^1における「置換されていてもよいアラルキル」とは、前記「低級アルキル」が、前記「R^1における「置換されていてもよいアリール」」および／または後記「R^1における「置換されていてもよいヘテロアリール」」で１または２個所以上置換したものを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、２－ビフェニルメチル、３－ビフェニルメチル、４－ビフェニルメチル、１－ナフチルメチル、２－ナフチルメチル、２－ｐ－テルフェニルメチル、２－ｍ－テルフェニルメチル、２－ｏ－テルフェニルメチル、ジフェニルメチル、２－イソプロピルフェニルメチル、２－ｔ－ブチルフェニルメチル、２－イソブチルフェニルメチル、２－シクロペンチルフェニルメチル、２－ブロモフェニルメチル、３

ーブロモフェニルメチル、２ーヨードフェニルメチル、２－（４ーベンゾー１，３ージオキソラニル）フェニルメチル、２－（５ーベンゾー１，３ージオキソラニル）フェニルメチル、２ーフェノキシフェニルメチル、２ーベンジルフェニルメチル、２ーフェネチルメチル、２－（３ーチエニル）フェニルメチル、２－（２ーベンゾチエニル）フェニルメチル、２－（３ーピリジル）フェニルメチル、３ージメチルアミノフェニルメチル、３ージエチルアミノフェニルメチル、３ーフェニルアミノフェニルメチル、３－（Ｎーメチルー Ｎーフェニルアミノ）フェニルメチル、２－（１ーナフチル）フェニルメチル、２－（２ーナフチル）フェニルメチル、３－（１ーナフチル）フェニルメチル、３－（２ーナフチル）フェニルメチル、２－（９ーフェナンスリル）フェニルメチル、４－（エテニルフェニル）フェニルメチル、２ーブロモー６ーイソプロピルフェニルメチル、２ーイソプロピルー６ーフェニルーフェニルメチル、２ーイソプロピルー６－（１ーナフチル）フェニルメチル、２ーブロモー６ーニトロフェニルメチル、２ーメチルオキシー６－（１ーナフチル）フェニルメチル、２’ーメチルー２ービフェニルメチル、２’ーイソプロピルー２ービフェニルメチル、２’ーメチルオキシー２ービフェニルメチル、３’ーメチルー２ービフェニルメチル、４’ーフルオロー２ービフェニルメチル、３’ートリフルオロメチルー２ービフェニルメチル、３’ーニトロー２ービフェニルメチル、３’ーメチルオキシー２ービフェニルメチル、３’ーエチルオキシー２ービフェニルメチル、３’ーヒドロキシー２ービフェニルメチル、３ーメチルオキシー２ービフェニルメチル、６ーフェニルー２ーナフチルメチル、１ーブロモー６ーフェニルー２ーナフチルメチル、１，６ージフェニルー２ーナフチルメチル、４ーフェニルー１ーナフチルメチル、１ーフェニルー２ーナフチルメチル、１ーフェニルフェニルメチル、２ーフェニルフェニルメチル、２，６ージフェニルフェニルメチル、１，１ージ（４ーメチルオキシフェニル）フェニルメチル、１，１ージ（３ーフルオロフェニル）フェニルメチル、１，１ージフェニル（３，５ージフルオロフェニル）メチル、１，１ージフェニル（３，５ージメチルフェニル）メチル、１，１ージ（３ーメチルフェニル）フ

エニルメチル、トシル、１，１－ジフェニル（４－メチルオキシフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（４－メチルフェニル）メチル、１，１，１－トリ（４－フルオロフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（２－メチルフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（３－メチルフェニル）メチル、１，１，１－トリ（４－クロロフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（３－イソプロピルフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（２－チエニル）メチル、１，１－ジフェニル（２－フルオロフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（３－フルオロフェニル）メチル、１，１－ジフェニル（４－フルオロフェニル）メチル、等が挙げられる。

本明細書中、R^1における「置換されていてもよいヘテロアリール」とは、前記「R^1における「置換されていてもよいアリール」」で示した置換基によって置換されていてもよい前記「ヘテロアリール」を包含する。

本明細書中、Y^2における「置換されていてもよいヘテロアリール」とは、ハロゲン（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、トリハロアルキル（例えば、トリフルオロメチル）、アルキルオキシカルボニル（例えば、メチルオキシカルボニル）、アシル（例えば、アセチル）、アミノ、モノもしくはジ置換アミノ（例えば、アシルアミノ、メチルアミノ）等で１または２個所以上置換されていてもよい前記「ヘテロアリール」、および－ＣＯＲ^5（式中R^5は前記と同意義）で置換されていてもよい前記「ヘテロアリール」を包含する。さらに、アリールと縮合した非芳香族炭化水素環またはヘテロアリールと縮合した非芳香族炭化水素環と縮合していてもよい。

本明細書中、R^2、R^3、R^4、R^5、Ｇ環、Ｊ環、およびＬ環における「置換されていてもよいヘテロアリール」とは、環上の炭素原子がハロゲン（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、低級アルキル（例えば、メチル、エチル）、低級アルキルオキシ（例えば、メチルオキシ、エチルオキシ）、アルキルオキシカルボニル（例えばメチルオキシカルボニル）等で置換されていてもよい前記「ヘ

テロアリール」を包含する。ただし、ヘテロ原子が窒素原子である場合は、その窒素原子が、置換されていてもよい低級アルキルまたはアシル等で置換されていてもよい。

本明細書中、「置換されていてもよいアリレン」のアリレンは前記「アリレン」と同義であり、その置換基は前記「R^2、R^3、R^4、R^5、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいアリール」」で示した置換基と同様である。例えば、1，4－フェニレン、2－ヒドロキシー1，4－フェニレンが挙げられる。好ましくは、1，4－フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいヘテロアリレン」の置換基は、前記「R^2、R^3、R^4、R^5、G環、J環、およびL環における「置換されていてもよいアリール」」で示した置換基と同様である。例えば、2，5－チオフェンジイル、2，5－フランジイル、2，5－ピリジルジイルが挙げられる。好ましくは、2，5－チオフェンジイルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアリールカルボニル」は、前記「置換されていてもよいアリール」で置換されていてもよいカルボニルを意味する。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよい低級アルケニル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、およびY^2における「置換されていてもよいアラルキル」、における置換基としては、低級アルキルオキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルボキシ、モノアルキル置換アミノ、ジアルキル置換アミノ等が挙げられる。

本明細書中、「アシル」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。さらに、「アリールカルボニル」のアリール部分は、低級アルキル、ハロゲン等で置換されていてもよい。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル、トルオイル等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、前記「低級アルキル」、前記「アラルキル」、前記「アシル」等で1または2個所置換されていてもよいアミノを包含する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、エチルメチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」とは、アルキル部分が前記「低級アルキル」である低級アルキルオキシを包含する。例えば、メチルオキシ、エチルオキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｓｅｃ－ブチルオキシ、ｔ－ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、ｎ－プロピルオキシが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキルオキシ」とは、前記「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基を有していてもよい前記「低級アルキルオキシ」を意味する。例えば、メチルオキシカルボニルメチルオキシ、メチルオキシカルボニルエチルオキシ、エチルオキシカルボニルメチルオキシ、エチルオキシカルボニルエチルオキシ、ジメチルアミノメチルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ等が挙げられる。

発明を実施するための最良の形態

本発明の皮膚炎の治療または予防剤、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤は、経口、エアロゾル、直腸、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、鼻腔内を含む様々な経路によって投与できる。特に、経皮が好ましい。本発明の製剤は、治療有効量の化合物を製薬上許容される担体または希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明の組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるかまたは担体で希

釈されるか、カプセル、サッシェー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、または液体の材料であり、それは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、ローション剤、パップ剤の型にすることができ、例えば、１０％までの活性化合物を含む。本発明皮膚炎の治療または予防作用を有する化合物、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防作用を有する化合物は、投与に先立ち製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、または固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を２ｍｇ／ｍｌの濃度になるよう、４％デキストロース／０．５％クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ１またはそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および／またはゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉砕された活性成分と混合された、細かく粉砕された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約１～約９９重量％の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココア

バターである。

無菌液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、または両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解または懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、または適切な油中に細かく砕いた活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

軟膏剤は、当業者には周知の軟膏基剤を加えても良い。例えばワセリン（例えば白色ワセリンや黄色ワセリンなど）、パラフィン（例えば流動パラフィンなど）、プラスチベース、ラノリン、動植物油、天然ワックス、ろう（例えばサラシミツロウなど）などの油脂性基剤などを加えても良い。また、当業者には周知の界面活性剤（例えば、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、モノステアリン酸プロピレングリコールなど）を加えても良い。溶媒（例えば、Ｎ－メチル－２－ピリドン、ベンジルアルコール、炭酸プロピレン、水など）を加えることもできる。さらに軟膏剤は、上記した添加剤のみならず、その他に薬剤学的に許容される種々の添加剤を、本発明の目的を損なわない範囲で加えても良い。例えば抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸、クエン酸のようなカルボン酸類；トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエンのようなフェノール類を挙げることができる）、保存剤（例えば、パラベン類など）等を加えても差し支えない。本発明の軟膏剤を製造するには、当業者に周知の方法で軟膏剤を調製すれば良い。例えば溶融法で製造する場合、油脂性基剤および界面活性剤を加温して融解し、混和し、半ば冷却した後、基剤以外の医薬品を少量の溶媒または前記の溶解した基剤溶液に溶かし、残りの基剤を加えて全質均等になるまでかき混ぜて練り合わせる方法で軟膏剤を調製すれば良い。

クリーム剤は、例えば、まず基剤を加熱攪拌下に製造し、これに、主薬又はこれ

を含有する溶液を、加熱攪拌下に添加し、生じた乳化液を室温に冷却して製造する。

ローション剤は、例えば、油性基剤又は、加温融解した油性基剤と水性基剤の混合基剤に、主薬又はこれを含有する溶液を加熱攪拌下に添加し、次いで、水性基剤を添加して、生じた液体を室温に冷却して製造する。

パップ剤に製剤化するには、主薬の粉末と精油成分を混和し泥状に製すればよい。上記と同様に各種外用剤を当業者周知の方法に従って製造することもできる。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、成人に経口で投与する場合、通常１～１００mg／kg／日、好ましくは１０～５０mg／kg／日、非経口で投与する場合、通常０．１～１０mg／kg／日、好ましくは１～５mg／kg／日を投与する。これを１回あるいは数回に分割して投与すればよい。経皮で投与する場合、０．０１％乃至１５％含有する軟膏を一日１回乃至数回適宜患部に塗布すればよい。

皮膚炎の治療または予防剤、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤に有効であるかかどうかの確認方法としては、次に示すａ）～ｃ）の３つの方法が挙げられる。TPA 誘発皮膚炎モデルは皮膚炎一般のモデル、特に乾癬などの増殖性皮膚炎モデルまたはアトピー性皮膚炎のモデルとして、TNCB 誘発皮膚炎モデルはアレルギー性皮膚炎またはアトピー性皮膚炎のモデルとして、*DS-Nh* マウス自然発症皮膚炎モデルはアトピー性皮膚炎のモデルとして、ｃＰＬＡ$_2$阻害剤がそれぞれの疾患の治療または予防剤として有用であることが確認できる。

ａ）TPA 誘発皮膚炎モデル

実験には 7 週齢の雌性 CD-1 マウスを用いる。0.01% の 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) アセトン溶液を 10 μＬずつ両耳の表裏に 0, 2, 4, 7 および 9 日目に塗布する。ｃＰＬＡ$_2$阻害薬はアセトン溶液として 10 μＬずつを両耳の表裏に 7～9 日目は 1 日 2 回、10 日目は 1 回塗布する。薬物最終塗布の 6 時間後に耳打抜き生検を採取し、その重量を測定して浮腫の指標とし、

直後に瞬間冷凍させて好中球浸潤の指標となるミエロパーオキシダーゼ（MPO）活性およびエイコサノイドレベルの測定に用いる。

b）TNCB 誘発皮膚炎モデル

実験には 7 週齢の雌性 BALB/c マウスを用いる。0.5%の Trinitrochlorobenzene (TNCB) アセトン溶液 10 μL ずつを両耳の表裏に 0, 7, 9, 11, 14, 16, 18 および 21 日目に塗布した。cPLA$_2$阻害薬はアセトン溶液として 10 μL ずつを両耳の表裏に 9～18 日目は 1 日 2 回（土、日を除く）、21 日目は 1 回塗布する。TNCB 最終塗布の 6 時間後に耳介の厚みを測定した後、耳打抜き生検を採取し、その重量を測定して浮腫の指標とし、直後に瞬間冷凍させてミエロパーオキシダーゼ（MPO）活性およびエイコサノイドレベルの測定に用いる。

c） *DS-Nh* マウス自然発症皮膚炎モデル

重度の皮膚炎を自然発症状させた DS-*Nh* 雌マウス、6-10 カ月齢を使用する。cPLA$_2$阻害薬は 0.5%の polyethyleneglycol(PEG)をベースに軟膏剤として調製する。0.1%プロトピック軟膏（登録商標：藤沢薬品工業株式会社）は対照薬物として使用する。実験 1 と 2 の薬効評価試験期間中、マウスは conventional 環境下で、Otsuka MV injection（大塚製薬株式会社）と AMINOTRIPA 2（登録商標：大塚製薬株式会社）を混和した液体飼料で飼育する。また、炎症部位における黄色ブドウ球菌除去のため Fulmarin（登録商標：塩野義製薬株式会社）200 mg/kg/day を 5 日間腹腔内へ投与したのち、試験物質の塗布を開始する。各軟膏剤は約 50 mg を顔面（必要に応じて首または肩口）の炎症部位に平日 1 日 2 回、休日 1 日 1 回の頻度で 22 日または 29 日間塗布する。炎症の強さは次の基準（炎症度 0:変化なし、1:やや赤みを帯び乾いた感じ、2:赤く湿り気味、3:赤く爛れている）によって判定する。同時に、各炎症部位はポラロイドカメラで撮影を行い、コンピュータソフトの WinROOF（登録商標：三谷商事）を用いて面積を測定する。さらに、炎症の強さを最終判定したのちまたは翌日、軟膏剤の追加塗布約 4 時間後に炎症組織が採取される。組織はエイコサノイド（PGD_2, PGE_2, LTB_4）の分析のために素早く凍結する。

本発明である皮膚炎の治療または予防剤の有効成分であるピロリジン誘導体は、医薬品として利用する上で非常に優れた性質を有している（例えば、染色体異常、肝毒性などの毒性面、吸収、排出、薬物動態、代謝安定性など）また、これらのピロリジン誘導体は大量合成が可能である。また、一部のピロリジン誘導体はそれ自体、またはその製薬上許容される塩が結晶となり精製可能であり、工業的にも合成可能である。従って、本発明である皮膚炎の治療または予防剤は医薬品としてふさわしい。

本発明である皮膚炎の治療または予防剤、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤として用いられるピロリジン誘導体は特許文献１、２、および３に記載の方法と同様に合成することができる。たとえば、次に示す表１～表４３の化合物を合成することができ、また、これらの化合物は、乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤として有用である。

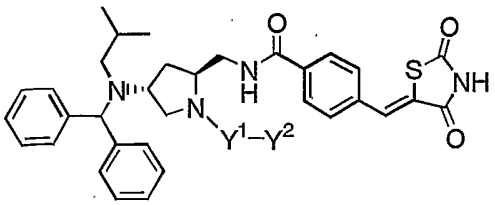
表中、以下の略号を使用する。

Ｍｅ：メチル

Ｅｔ：エチル

ｉＢｕ：イソブチル

表１



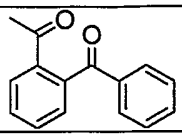
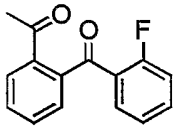
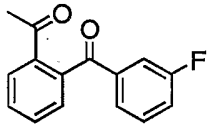
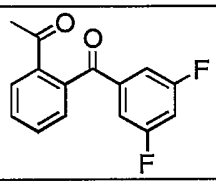
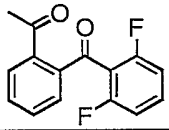
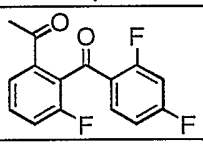
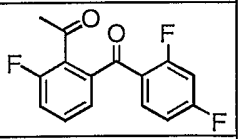
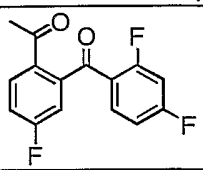
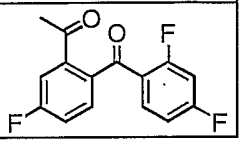
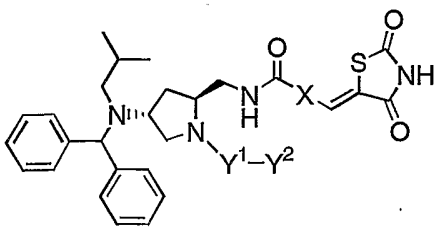
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$
AA－1	
AA－2	
AA－3	
AA－4	
AA－5	
AA－6	
AA－7	
AA－8	
AA－9	

表２



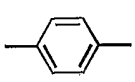
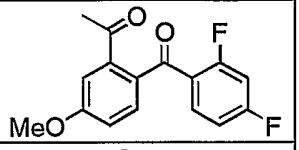
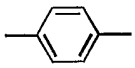
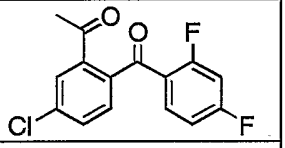
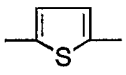
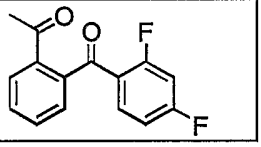
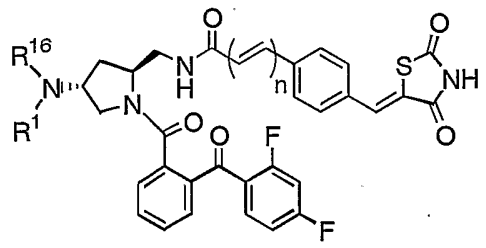
化合物 No.	X	$-Y^1-Y^2$
AA－10		
AA－11		
AA－12		

表 3



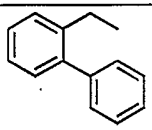
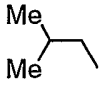
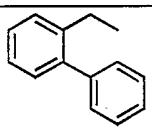
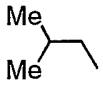
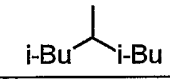
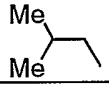
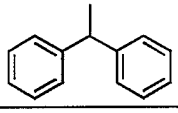
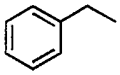
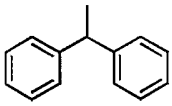
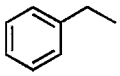
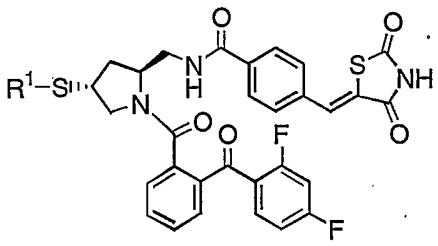
化合物 No.	R 1	R 16	n
AA－13			0
AA－14			1
AA－15			0
AA－16			0
AA－17			1

表４



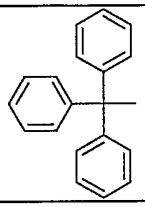
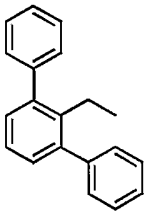
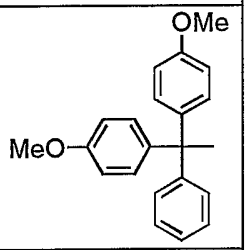
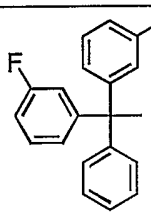
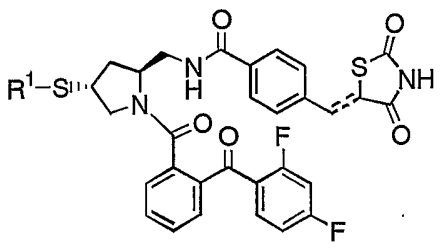
化合物 No.	R 1
BB－1	
BB－2	
BB－3	
BB－4	

表 5



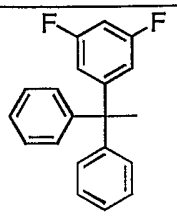
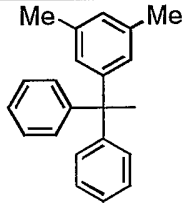
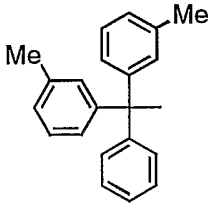
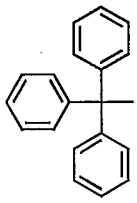
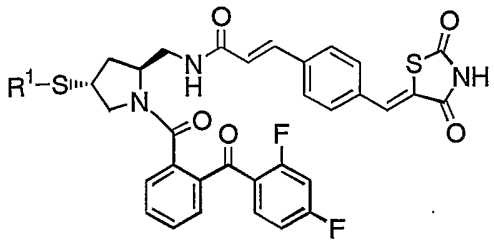
化合物 No.	===	R 1
BB－5	=	
BB－6	=	
BB－7	=	
BB－8	－	

表 6



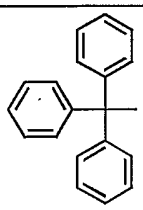
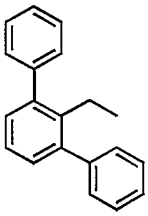
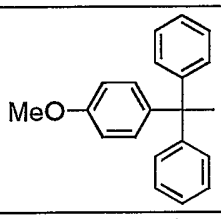
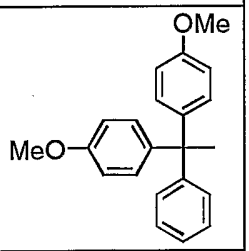
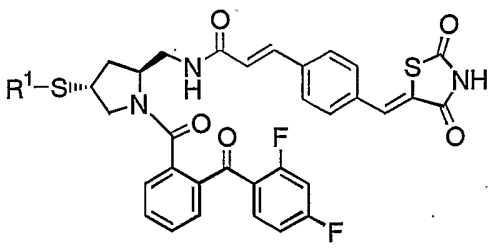
化合物 No.	R 1
BB－9	
BB－10	
BB－11	
BB－12	

表 7



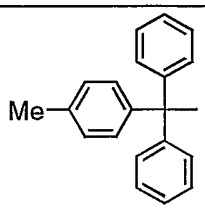
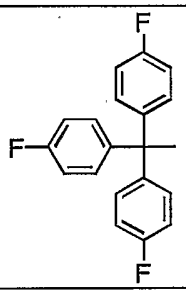
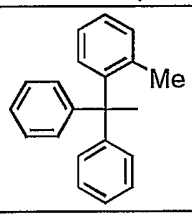
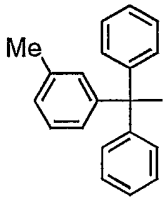
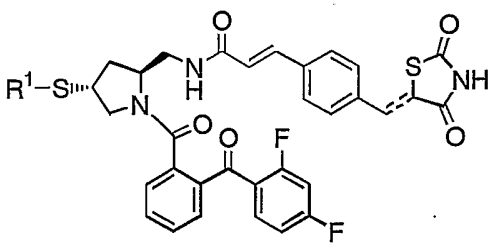
化合物 No.	R 1
BB－13	
BB－14	
BB－15	
BB－16	

表 8



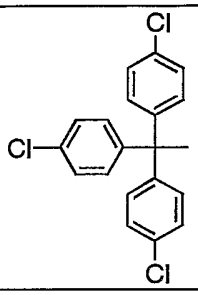
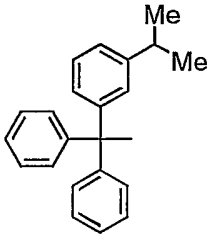
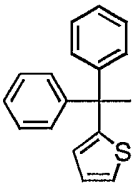
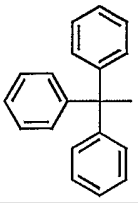
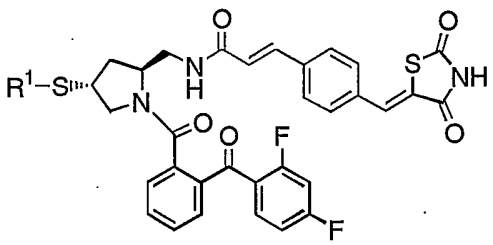
化合物 No.	===	R 1
BB－17	=	
BB－18	=	
BB－19	=	
BB－20	－	

表 9



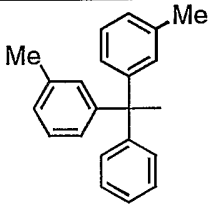
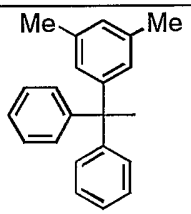
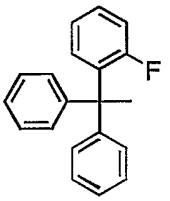
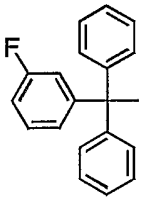
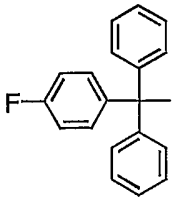
化合物 No.	R 1
BB－21	
BB－22	
BB－23	
BB－24	
BB－25	

表１０

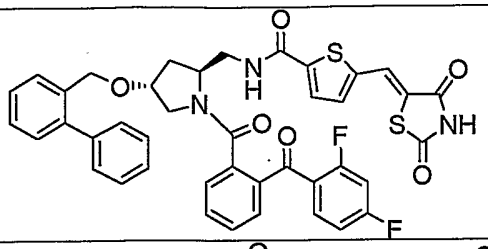
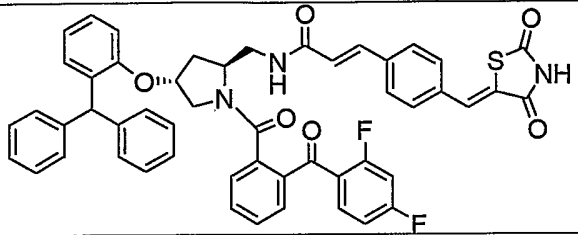
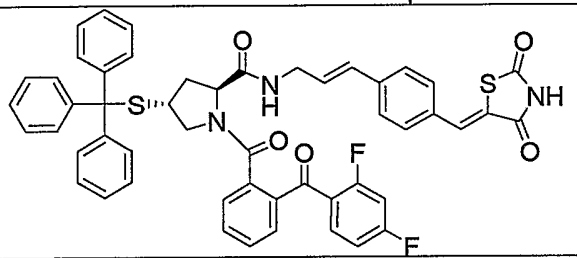
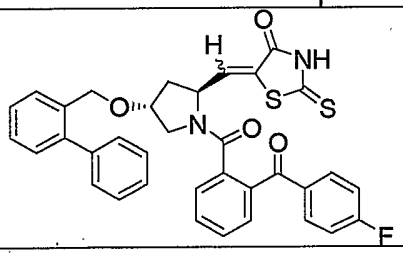
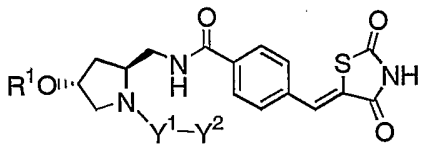
化合物 Ｎｏ．	化合物
ＣＣ－１	
ＣＣ－２	
ＣＣ－３	
ＣＣ－４	

表１１



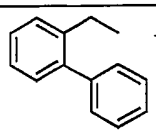
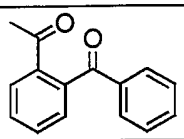
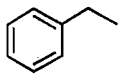
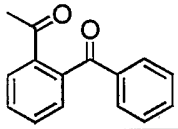
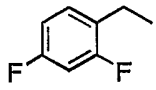
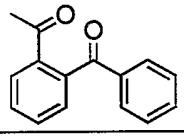
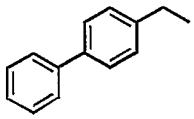
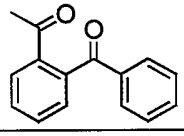
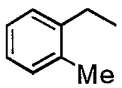
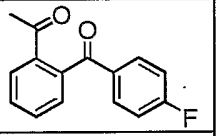
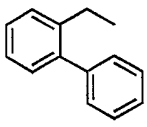
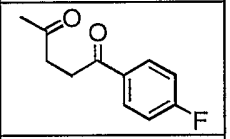
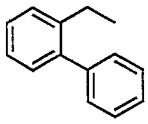
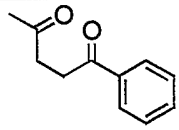
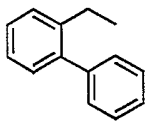
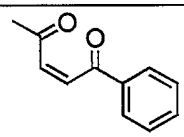
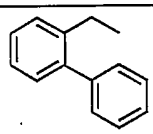
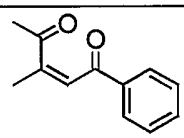
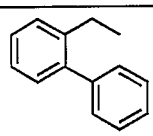
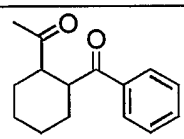
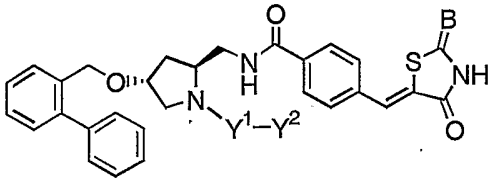
化合物 No.	R 1	−Y 1 −Y 2
A−1		
A−2		
A−3		
A−4		
A−5		
A−6		
A−7		
A−8		
A−9		
A−10		

表１２



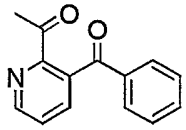
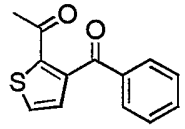
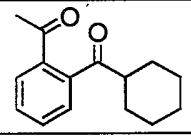
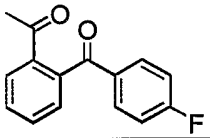
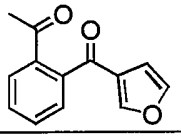
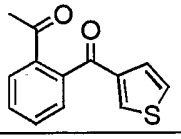
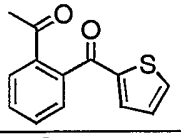
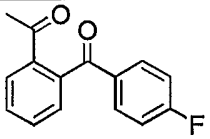
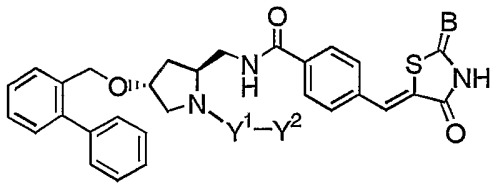
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B
A－１１		O
A－１２		O
A－１３	－	－
A－１４		O
A－１５	－	－
A－１６		O
A－１７		O
A－１８		O
A－１９		O
A－２０		S

表１３



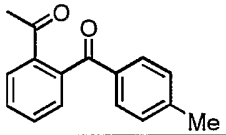
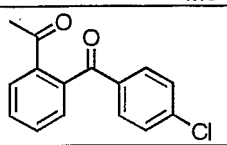
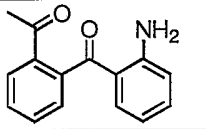
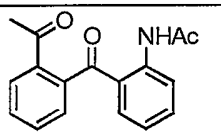
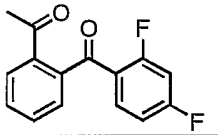
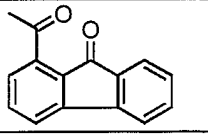
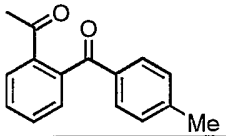
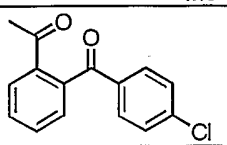
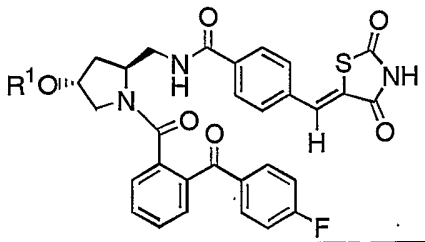
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B
A－２１		O
A－２２		O
A－２３		O
A－２４		O
A－２５		O
A－２６		O
A－２７		S
A－２８		S

表１４



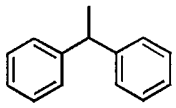
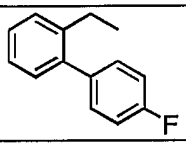
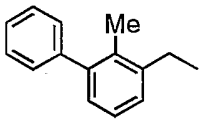
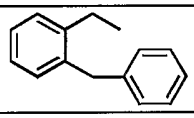
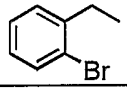
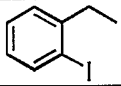
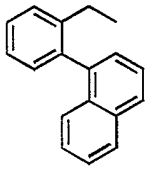
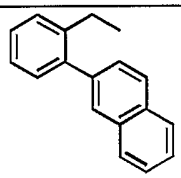
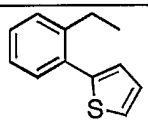
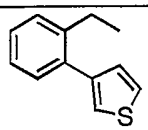
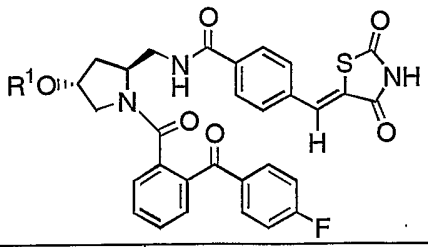
化合物 No.	R 1
A－２９	
A－３０	
A－３１	
A－３２	
A－３３	
A－３４	
A－３５	
A－３６	
A－３７	
A－３８	

表１５



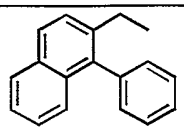
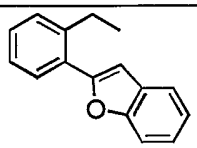
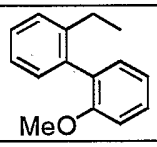
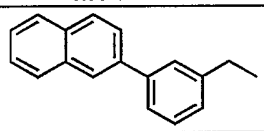
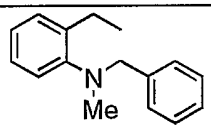
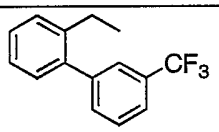
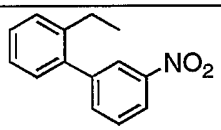
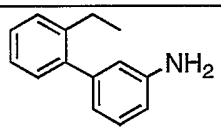
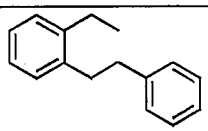
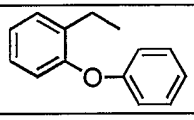
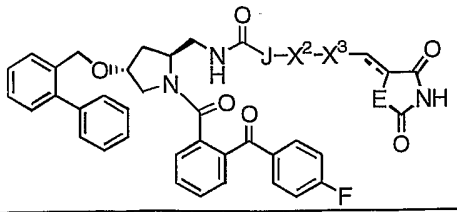
s化合物 No.	R 1
A－３９	
A－４０	
A－４１	
A－４２	
A－４３	
A－４４	
A－４５	
A－４６	
A－４７	
A－４８	

表１６



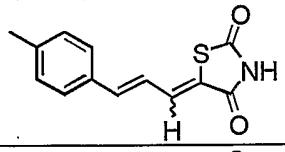
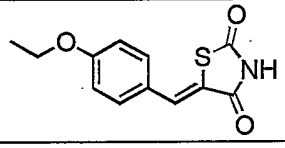
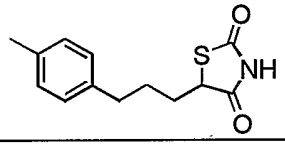
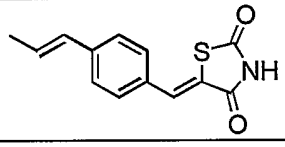
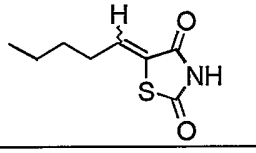
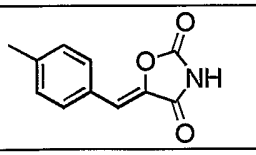
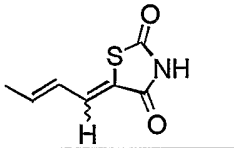
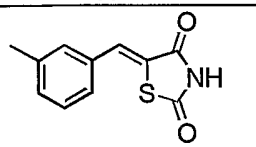
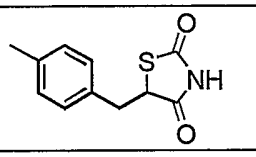
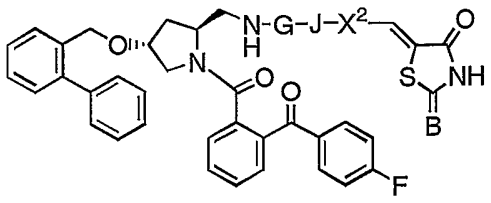
化合物 No.	—J–X²–X³—
A－４９	
A－５０	
A－５１	
A－５２	
A－５３	
A－５４	
A－５５	
A－５６	
A－５７	

表１７



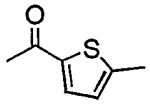
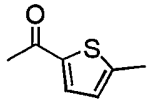
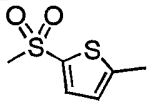
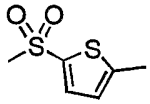
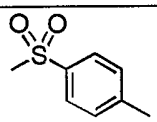
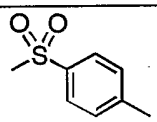
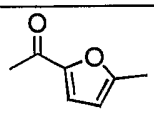
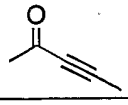
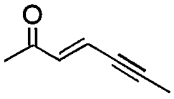
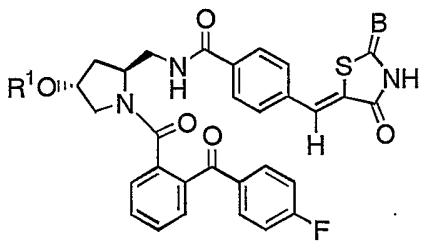
化合物 No.	－G－J－X^2－	B
A－５８		O
A－５９		S
A－６０		O
A－６１		S
A－６２		O
A－６３		S
A－６４		O
A－６５		O
A－６６		O

表１８



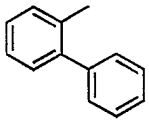
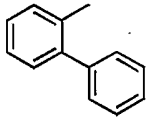
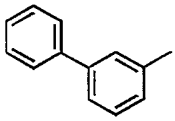
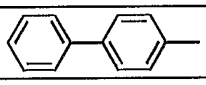
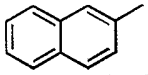
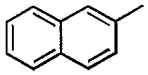
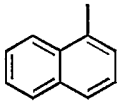
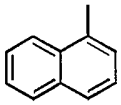
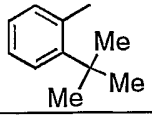
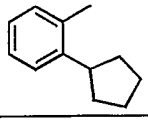
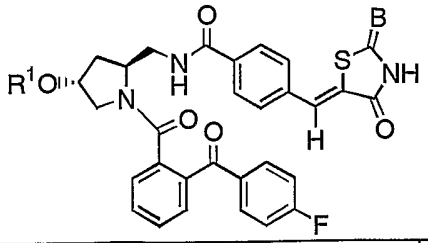
化合物 No.	R 1	B
A－６７		O
A－６８		S
A－６９		O
A－７０		O
A－７１		O
A－７２		S
A－７３		O
A－７４		S
A－７５		O
A－７６		O

表１９



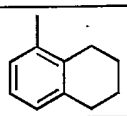
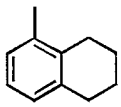
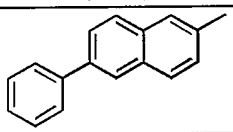
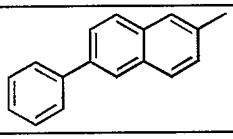
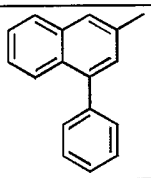
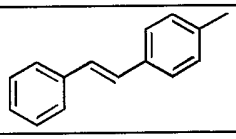
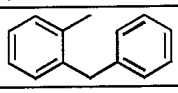
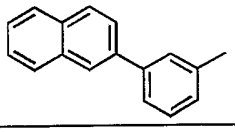
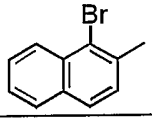
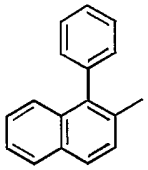
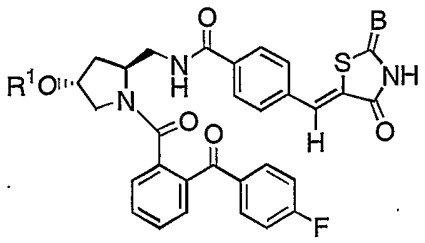
化合物 No.	R 1	B
A－７７		O
A－７８		S
A－７９		O
A－８０		S
A－８１		O
A－８２		O
A－８３		O
A－８４		O
A－８５		O
A－８６		O

表２０



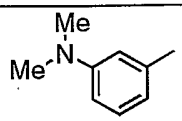
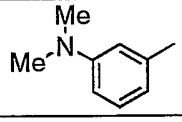
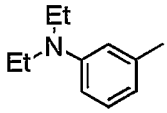
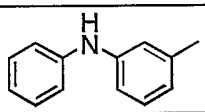
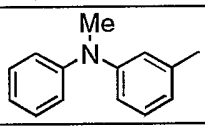
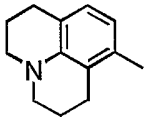
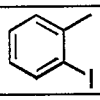
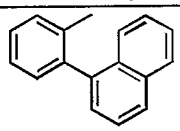
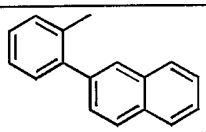
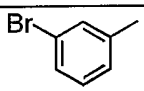
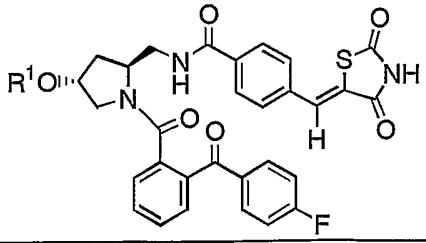
化合物 No.	R 1	B
A－８７		O
A－８８		S
A－８９		O
A－９０		O
A－９１		O
A－９２		O
A－９３		O
A－９４		O
A－９５		O
A－９６		O

表２１



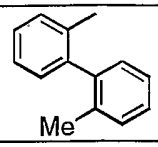
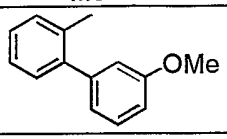
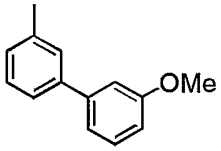
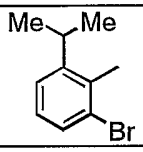
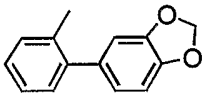
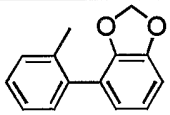
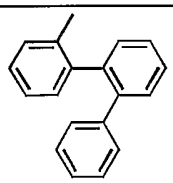
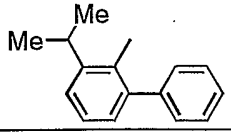
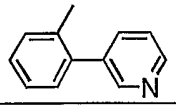
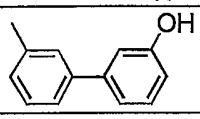
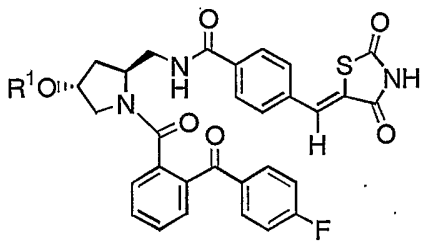
化合物No.	R¹
A－９７	
A－９８	
A－９９	
A－１００	
A－１０１	
A－１０２	
A－１０３	
A－１０４	
A－１０５	
A－１０６	

表２２



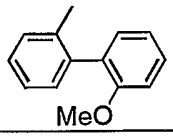
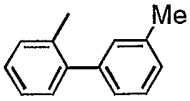
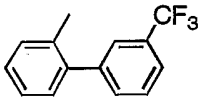
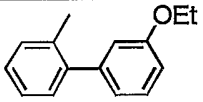
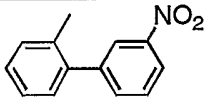
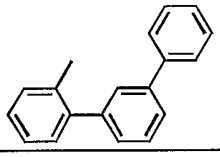
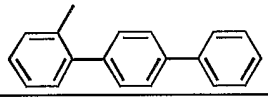
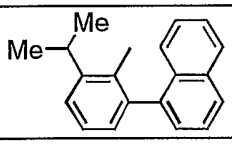
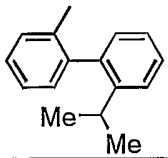
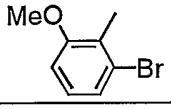
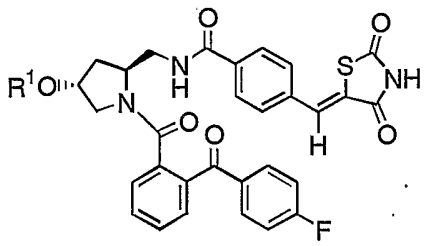
化合物 No.	R 1
A－１０７	
A－１０８	
A－１０９	
A－１１０	
A－１１１	
A－１１２	
A－１１３	
A－１１４	
A－１１５	
A－１１６	

表２３



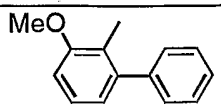
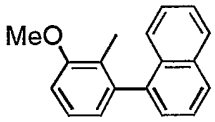
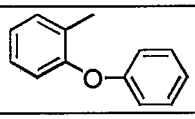
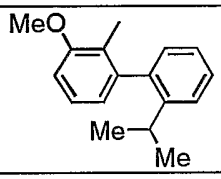
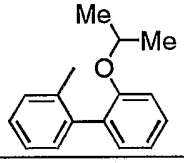
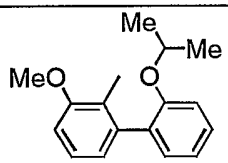
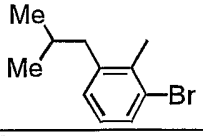
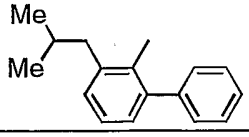
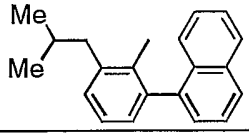
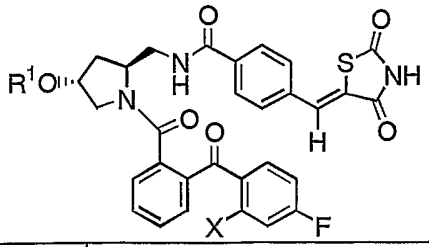
化合物 No.	R¹
A－１１７	
A－１１８	
A－１１９	
A－１２０	
A－１２１	
A－１２２	
A－１２３	
A－１２４	
A－１２５	

表２４



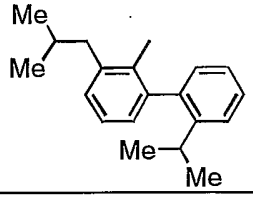
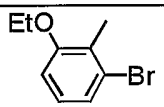
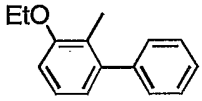
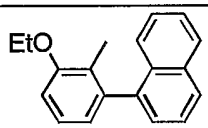
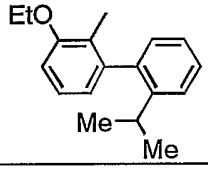
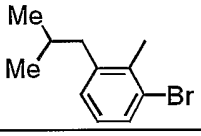
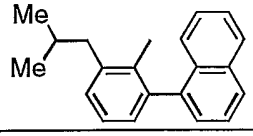
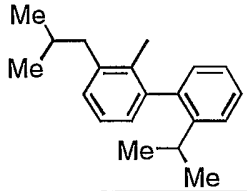
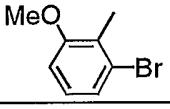
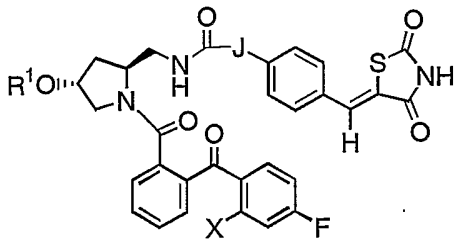
化合物No.	R 1	X
A－１２６		H
A－１２７		H
A－１２８		H
A－１２９		H
A－１３０		H
A－１３１		F
A－１３２		F
A－１３３		F
A－１３４		F

表２５



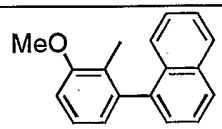
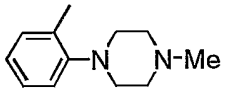
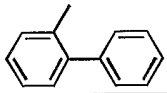
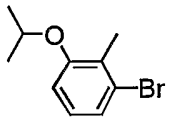
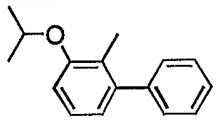
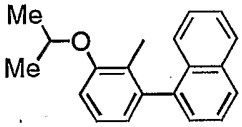
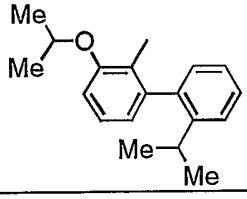
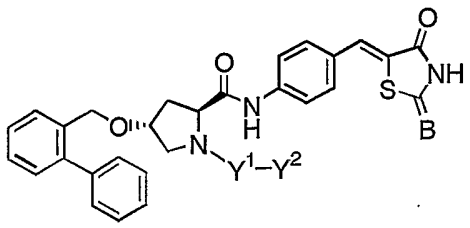
化合物 No.	R 1	X	J
A－１３５		F	－
A－１３６		H	－
A－１３７		H	
A－１３８		H	－
A－１３９		H	－
A－１４０		H	－
A－１４１		H	－

表２６



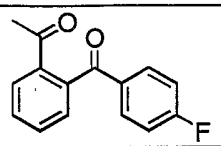
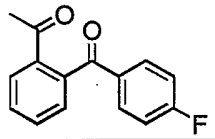
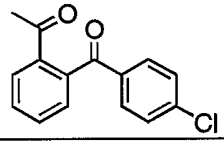
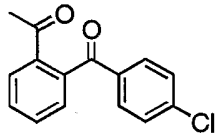
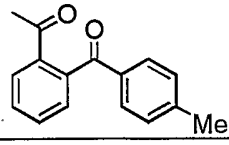
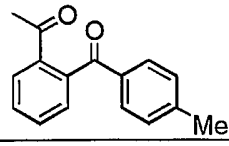
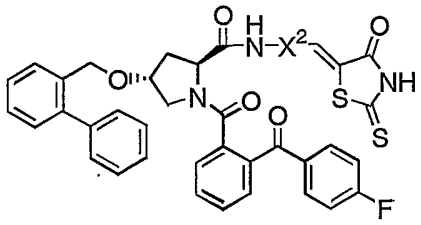
化合物 No.	$-Y^1-Y^2$	B
B－1		O
B－2		S
B－3		O
B－4		S
B－5		O
B－6		S

表２７



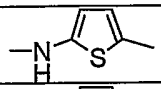
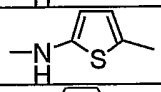
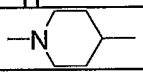
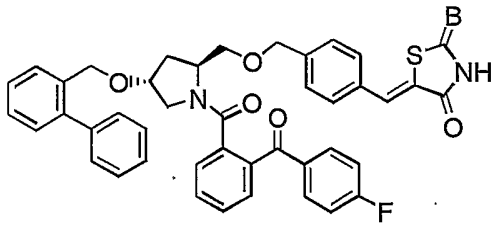
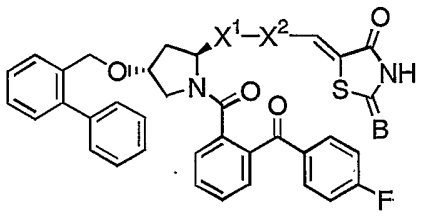
化合物 No.	B	－NH－X^2－
B－7	S	
B－8	O	
B－9	O	

表２８



化合物 No.	B
C－1	O
C－2	S

表２９



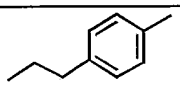
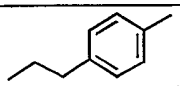
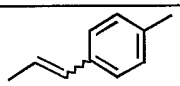
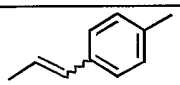
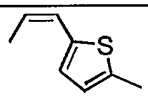
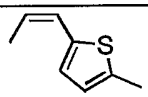
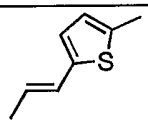
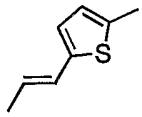
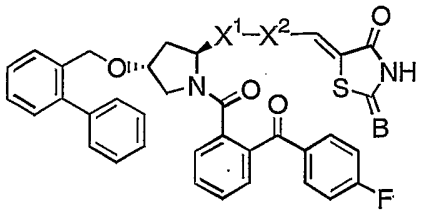
化合物 No.	$-X^1-X^2-$	B
E－1		S
E－2		O
E－3		S
E－4		O
E－5		S
E－6		O
E－7		S
E－8		O

表３０



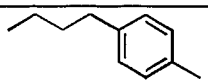
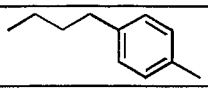
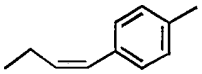
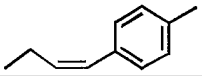
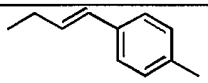
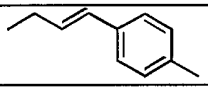
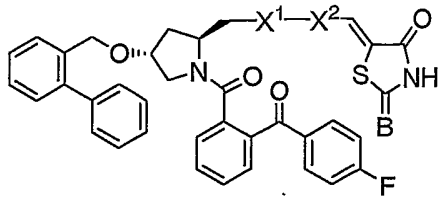
化合物 No.	－X^1－X^2－	B
E－9		O
E－10		S
E－11		S
E－12		O
E－13		S
E－14		O

表３１



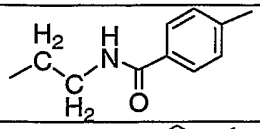
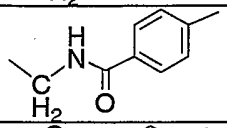
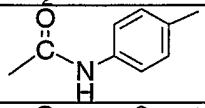
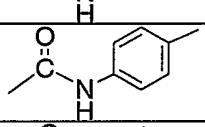
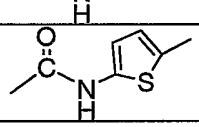
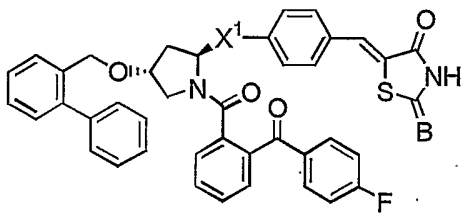
化合物No.	$-X^1-X^2-$	B
F－1		O
F－2		O
F－3		S
F－4		O
F－5		O

表３２



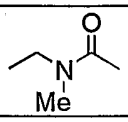
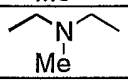
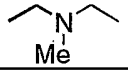
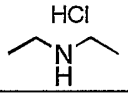
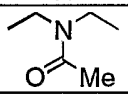
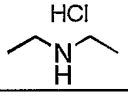
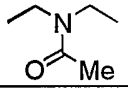
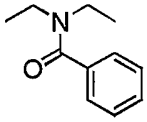
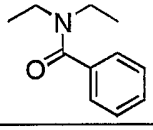
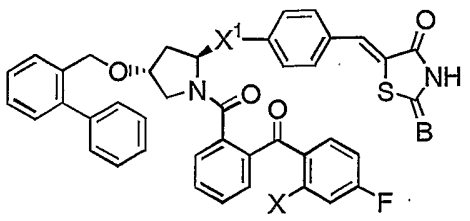
化合物 No.	－X^1－	B
G－1		O
G－2		S
G－3		O
G－4		S
G－5		S
G－6		O
G－7		O
G－8		S
G－9		O

表３３



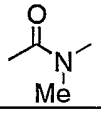
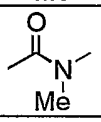
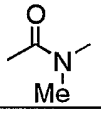
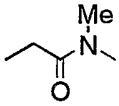
化合物 No.	－X^1－	X	B
G－１０		H	O
G－１１		H	S
G－１２		F	S
G－１３		H	O

表３４

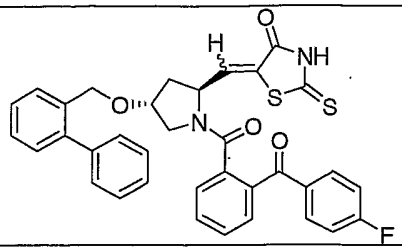
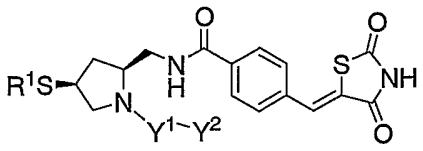
化合物　Ｎｏ．	化合物
Ｈ－１	

表３５



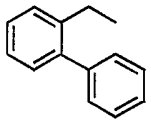
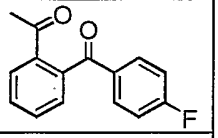
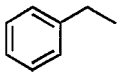
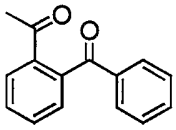
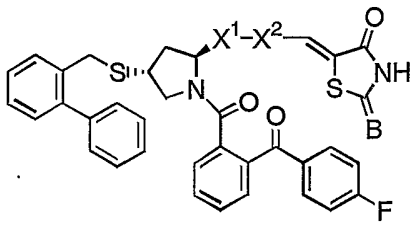
化合物 No.	R 1	－Y 1－Y 2
I－1		
I－2		

表３６



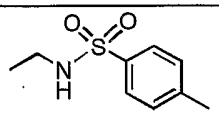
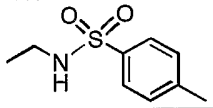
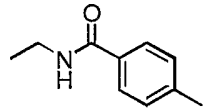
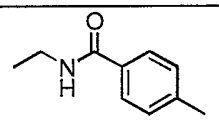
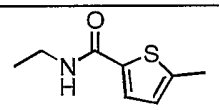
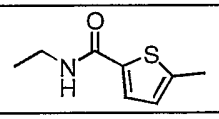
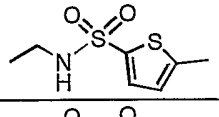
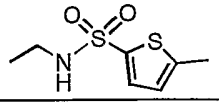
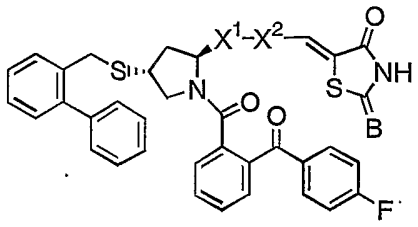
化合物 No.	－X^1－X^2	B
I－3		O
I－4		S
I－5		O
I－6		S
I－7		O
I－8		S
I－9		O
I－10		S

表３７



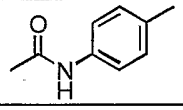
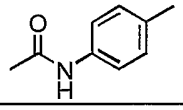
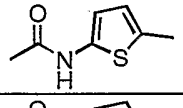
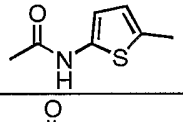
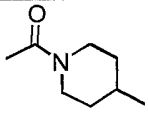
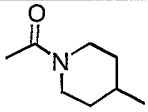
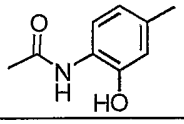
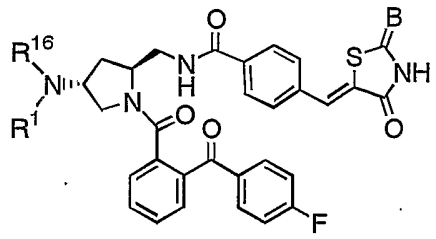
化合物 No.	$-X^1-X^2$	B
J－1		O
J－2		S
J－3		O
J－4		S
J－5		O
J－6		S
J－7		S

表３８



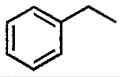
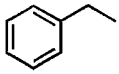
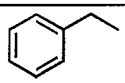
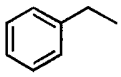
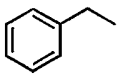
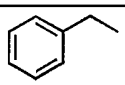
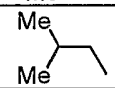
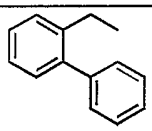
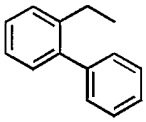
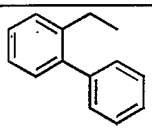
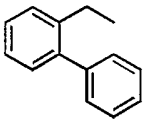
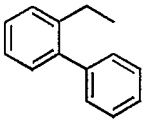
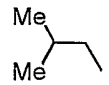
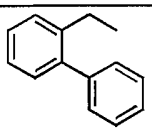
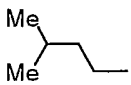
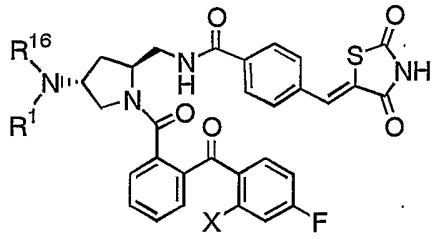
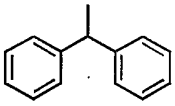
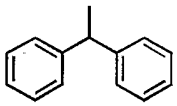
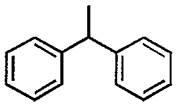
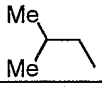
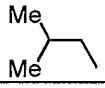
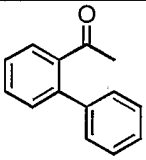
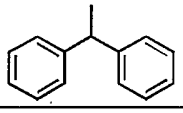
化合物 No.	R 1	R 16	B
M－1		Me	O
M－2		Me	S
M－3			O
M－4			S
M－5			O
M－6		Me	O
M－7		Me	S
M－8		Et	O
M－9			O
M－10			O
M－11			O

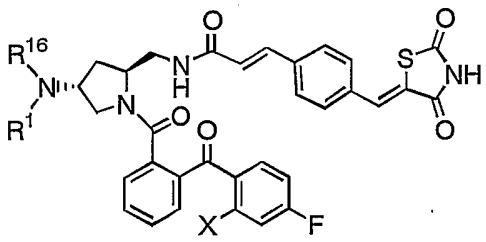
表３９



化合物 No.	R 1	R 16	X
M－１２		Me	H
M－１３			H
M－１４			H
M－１５			H
M－１６		H	H
M－１７			F

5

表４０



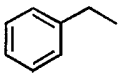
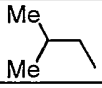
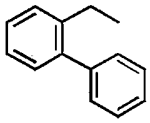
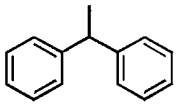
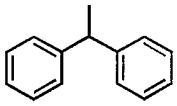
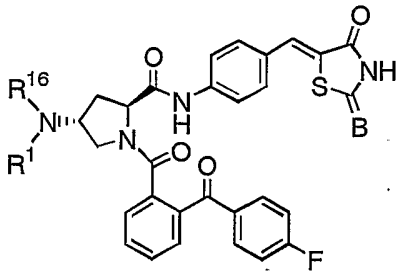
化合物 No.	R 1	R 16	X
M－１８			H
M－１９			H
M－２０			H
M－２１			F

表４１



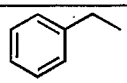
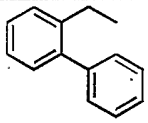
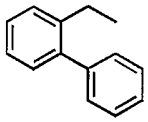
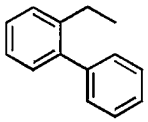
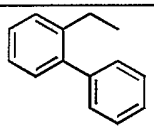
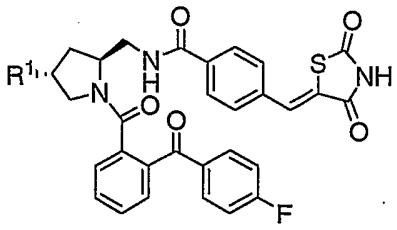
化合物No.	R1	R16	B
N－1		Me	S
N－2		Me	O
N－3		Me	S
N－4		Et	O
N－5		Et	S

表４２



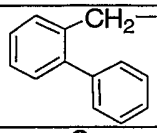
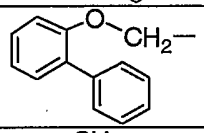
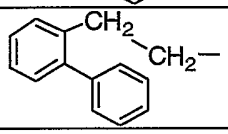
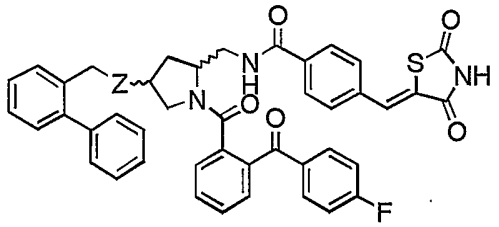
化合物 No.	R 1
O－1	
O－2	
O－3	

表４３



化合物 No.	Z	配置	$[\alpha]_D$ (c=1.0, $CHCl_3$)
Q－1	S	(2R, 4R)	+47.7° (t=22℃)
Q－2	O	(2R, 4R)	+29.6° (t=23℃)
Q－3	O	(2S, 4S)	-29.0° (t=23.5℃)
Q－4	S	(2R, 4S)	+39.2° (t=22℃)
Q－5	O	(2R, 4S)	+98.6° (t=22℃)

以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例1　TPA誘発皮膚炎モデル

実験には7週齢の雌性CD-1マウスを用いた。0.01%の12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) アセトン溶液を10 μLずつ両耳の表裏に0, 2, 4, 7および9日目に塗布した。cPLA$_2$阻害薬AA-14 HCl saltおよびBB-1はアセトン溶液として10 μLずつを両耳の表裏に7～9日目は1日2回、10日目は1回塗布した。薬物最終塗布の6時間後に耳打抜き生検を採取し、その重量を測定して浮腫の指標とし、直後に瞬間冷凍させてミエロパーオキシダーゼ（MPO）活性およびエイコサノイドレベルの測定に用いた。各データは平均±標準誤差で示す。統計的検討はWelchのt検定法により行い、$P < 0.05$のとき有意差ありと判定した。

表44

	(%)	耳浮腫 (mg)	MPO活性 (U/組織)	LTB_4 (ng/組織)	PGE_2 (ng/組織)	N
無処置		28.5±0.8	0.005±0.002	0.19±0.03	1.82±0.21	7
媒体		60.3±0.3	0.594±0.113	0.51±0.09	3.77±0.27	7
AA-14	0.1	57.1±2.4	0.530±0.110	0.18±0.03 *	2.12±0.50	7
HCl salt	0.3	50.3±1.6 **	0.410±0.090	0.25±0.06 *	1.53±0.19 **	7
	1.0	49.8±1.6 **	0.190±0.043 *	0.27±0.03 *	1.46±0.12 **	6
BB-1	0.1	57.7±2.6	0.496±0.047	0.52±0.10	2.58±0.46	7
	0.3	48.3±1.8 **	0.191±0.031 **	0.13±0.01 **	1.68±0.28 **	7
	1.0	43.6±1.6 **	0.112±0.016 **	0.20±0.03 *	1.62±0.62 *	7
BMS-229724	0.3	57.8±2.9	0.832±0.137	0.21±0.02 *	2.02±0.30 **	7
	1.0	59.1±3.5	0.391±0.044	0.22±0.03 **	1.27±0.26 **	7

*; $P < 0.05$, **; $P < 0.01$ 対媒体

表44に示すとおり、AA-14 HCl saltおよびBB-1はともにTPA誘発皮膚炎症を有意に抑制する。また、BMS-229724の抑制効果と上記2化合物の抑制効果を比較すると、その効果は顕著である。さらに、エイコサノイドレベルも有意に抑

制した。

実施例２　TNCB誘発皮膚炎モデル

実験には７週齢の雌性BALB/cマウスを用いた。0.5%のTrinitrochlorobenzene (TNCB) アセトン溶液10 μＬずつを両耳の表裏に0, 7, 9, 11, 14, 16, 18および21日目に塗布した。ｃＰＬＡ$_2$阻害薬はアセトン溶液として10 μＬずつを両耳の表裏に9~18日目は１日２回（土日を除く）、21日目は１回塗布した。TNCB最終塗布の６時間後に耳介の厚みを測定した後、耳打抜き生検を採取し、その重量を測定して浮腫の指標とし、直後に瞬間冷凍させてミエロパーオキシダーゼ（MPO）活性のおよびエイコサノイドレベルの測定に用いた。各データは平均±標準誤差で示す。統計的検討は、表４５、４６においてはWelchのｔ検定法により行い、$P < 0.05$のとき有意差ありと判定し、表４７においてはDunnett's testより行い、$P < 0.05$のとき有意差ありと判定した。

表４５

	(%)	耳浮腫 (mg)	MPO活性 (U/組織)	N
無処置		27.9 ± 0.6	0.013 ± 0.001	8
媒体		97.0 ± 3.2	0.881 ± 0.052	7
M-17	1.0	83.6 ± 2.1 **	0.633 ± 0.074 *	7
AA-14	1.0	78.4 ± 3.4 **	0.593 ± 0.086 *	7

*; $P < 0.05$, **; $P < 0.01$ 対媒体

表４６

	(%)	耳浮腫 (mg)	N
無処置		29.5 ± 0.4	7
媒体		104.2 ± 3.9	7
AA-14	0.3	96.5 ± 4.0 *	9
	1.0	89.4 ± 3.2 **	7
	3.0	84.6 ± 3.4 **	7
BB-1	0.3	96.6 ± 4.4	7
	1.0	92.5 ± 3.4 *	7
	3.0	81.6 ± 3.8 **	6

*; $P < 0.05$, **; $P < 0.01$ 対媒体

表４７

処置	濃度 (%)	耳介の厚さ (μm)	抑制率 (%)	例数 (匹)
無処置	—	249.3 ± 4.4	—	7
媒体	—	852.1 ± 20.8	—	7
AA-14	0.3	754.4 ± 14.2 **	16	9
AA-14	1	660.7 ± 24.7 **	32	7
AA-14	3	585.0 ± 14.2 **	44	7
BMS-229724	3	717.9 ± 24.2 **	22	7

**: $P<0.01$ 対 媒体 (Dunnett's test)

表４５に示すとおり、M-17およびAA-14はTNCB誘発皮膚炎症を有意に抑制した。また、PGE_2レベルに対して抑制傾向を示した。

表４６に示すとおり、AA-14およびBB-1はTNCB誘発皮膚炎症を用量依存的に、しかも有意に抑制した。また、LTB_4レベルも用量依存的に、しかも有意に抑制した。

表４７に示すとおり、AA-14はTNCB誘発皮膚炎症を用量依存的に、しかも有意に抑制した。また、同用量のBMS-229724と比較すると、その抑制効果は顕著である。

実施例３　*DS-Nh*マウス自然発症皮膚炎モデル

重度の皮膚炎を自然発症状させた *DS-Nh* 雌マウス、6-10 カ月齢を使用した。ｃＰＬＡ$_2$阻害薬の M-17 と AA-14 は 0.5%の polyethyleneglycol(PEG)をベースに軟膏剤として調製した。0.1%プロトピック軟膏（登録商標：藤沢薬品工業株式会社）は対照薬物として使用した。実験１と２の薬効評価試験期間中、マウスは conventional 環境下で、Otsuka MV injection（大塚製薬株式会社）と AMINOTRIPA 2（登録商標：いずれも大塚製薬株式会社）を混和した液体飼料で飼育した。また、炎症部位における黄色ブドウ球菌除去のため Fulmarin（登録商標：塩野義製薬株式会社）200 mg/kg/day を 5 日間腹腔内へ投与したのち、試験物質の塗布を開始した。各軟膏剤は約 50 mg を顔面（必要に応じて首または肩口）の炎症部位に平日１日２回、休日１日１回の頻度で 22 日または 29 日間塗布した。炎症の強さは次の基準（炎症度 0:変化なし、1:やや赤みを帯び乾いた感じ、2:赤く湿り気味、3:赤く爛れている）によって判定した。同時に、各炎症部位はポラロイドカメラで撮影を行い、コンピュータソフトの WinROOF（登録商標：三谷商事）を用いて面積を測定した。さらに、炎症の強さを最終判定したのちまたは翌日、軟膏剤の追加塗布約 4 時間後に炎症組織が採取された。組織はエイコサノイド（PGD_2, PGE_2, LTB_4）の分析のため素早く凍結された。データは平均値±S.E で表記した。統計学的解析は Wilcoxon's signed rank test または Paired *t* -test または Welch' *t*-test で実施した。$P < 0.05$ のとき有意差ありと判定した。

表４８

処置	処置量および日数		炎症の強さ (Grade)	炎症面積 (cm^2)	例数
実験 1					
媒体	50 mg x 25 回 ／22 日	処置前	4.6±0.5	0.83±0.10	8
		処置後	4.9±0.4	0.75±0.01	
0.5% AA-14	50 mg x 25 回 ／22 日	処置前	4.4±0.3	0.87±0.11	8
		処置後	3.9±0.2	0.58±0.06 *	
実験 2					
媒体	50 mg x 36 回 ／22 日	処置前	4.8±0.4	0.68±0.09	8
		処置後	4.8±0.3	0.64±0.08	
0.5% M-17	50 mg x 36 回 ／22 日	処置前	4.8±0.4	0.62±0.09	8
		処置後	4.2±0.3	0.37±0.05 *	
0.2% AA-14	50 mg x 36 回 ／22 日	処置前	4.7±0.5	0.69±0.08	8
		処置後	3.9±0.5	0.45±0.07 *	
0.5% AA-14	50 mg x 36 回 ／22 日	処置前	4.9±0.4	0.62±0.07	8
		処置後	4.4±0.3	0.50±0.04	
実験 3					
媒体	50 mg x 48 回／29 日	処置前	4.8±0.2	0.82±0.06	8
		処置後	5.1±0.2	0.95±0.07	
0.5% M-17	50 mg x 48 回／29 日	処置前	5.0±0.3	0.62±0.03	8
		処置後	3.6±0.4 *	0.54±0.07	
0.5% AA-14	50 mg x 48 回／29 日	処置前	4.9±0.3	0.63±0.06	8
		処置後	3.8±0.3 *	0.61±0.07	

*; P<0.05, **; P<0.01 対 処置前 (Wilcoxon's signed rank test or Paired *t*-test)

#; P<0.05 対 媒体 (Welch' *t*-test)

実験１では軟膏薬剤は 15 日目まで１日１回塗布、以降 22 日目まで１日２回（休日は１回）塗布した。

実験 3 は Fulmarin（登録商標：塩野義製薬株式会社）処置を行わず、動物は固形飼料で飼育した。

表４８に示したごとく、0.5% M-17 および 0.5% AA-14 の各軟膏剤は炎症面積と同じように炎症の強さを有意に減少させた。また、これらの化合物は炎症組織におけるエイコサノイド量も有意に減少させた。0.5% M-17 軟膏剤および 0.5% AA-14 軟膏剤の抑制効果は 0.1%プロトピック軟膏（登録商標：藤沢薬品工業株式会社）と同じ程度であった。

製剤例

以下に示す製剤例１～１３は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、式（Ｉ）の化合物、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を意味する。

製剤例 1

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／カプセル）
活性成分	２５０
デンプン（乾燥）	２００
ステアリン酸マグネシウム	１０
合計	４６０ｍｇ

製剤例 2

錠剤は下記の成分を用いて製造する：

	用量（ｍｇ／錠剤）
活性成分	２５０
セルロース（微結晶）	４００
二酸化ケイ素（ヒューム）	１０
ステアリン酸	5
合計	６６５ｍｇ

成分を混合し、圧縮して各重量６６５ｍｇの錠剤にする。

製剤例３

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する：

	重量
活性成分	０．２５
エタノール	２５．７５
プロペラント２２（クロロジフルオロメタン）	７４．００
合計	１００．００

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント２２の一部に加え、－３０℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

製剤例４

活性成分６０ｍｇを含む錠剤は次のように製造する：

活性成分	６０ｍｇ
デンプン	４５ｍｇ
微結晶性セルロース	３５ｍｇ
ポリビニルピロリドン（水中１０％溶液）	４ｍｇ
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	４．５ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	０．５ｍｇ
滑石	１ｍｇ

合計	１５０ｍｇ

活性成分、デンプン、およびセルロースはＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をＮｏ．１４メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。このようにして得た顆粒を５０℃で乾燥してＮｏ．１８メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通す。あらかじめＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．ふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量１５０ｍｇの錠剤を得る。

製剤例５

活性成分８０ｍｇを含むカプセル剤は次のように製造する：

活性成分	８０ｍｇ
デンプン	５９ｍｇ
微結晶性セルロース	５９ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	２ｍｇ
合計	２００ｍｇ

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、Ｎｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいに通して硬質ゼラチンカプセルに２００ｍｇずつ充填する。

製剤例６

活性成分２２５ｍｇを含む坐剤は次のように製造する：

活性成分	２２５ｍｇ
飽和脂肪酸グリセリド	２０００ｍｇ
合計	２２２５ｍｇ

活性成分をＮｏ．６０メッシュＵ．Ｓ．のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ２ｇの型に入れて冷却する。

製剤例７

活性成分５０ｍｇを含む懸濁剤は次のように製造する：

活性成分	５０ｍｇ
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	５０ｍｇ
シロップ	１．２５ｍｌ
安息香酸溶液	０．１０ｍｌ
香料	ｑ．ｖ．
色素	ｑ．ｖ．
精製水を加え合計	５ｍｌ

活性成分をＮｏ．４５メッシュＵ．Ｓ．のふるいにかけ、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液、香料および色素を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

製剤例８

静脈用製剤は次のように製造する：

活性成分	１００ｍｇ
注射水	１０００ｍｌ

上記成分の溶液は通常、１分間に１ｍｌの速度で患者に静脈内投与される。

製剤例９

凍結乾燥製剤（１バイアル）は次のように製造する：

活性成分	１２７ｍｇ
クエン酸ナトリウム２水和物	３６ｍｇ
マンニトール	１８０ｍｇ

上記成分を活性成分の濃度が１０ｍｇ／ｇである注射液となるように水に溶解する。最初の凍結ステップを－４０℃で３時間、熱処理ステップを－１０℃で１０時間、再凍結ステップを－４０℃で３時間行う。その後、初回の乾燥ステップを０℃、１０Ｐａで６０時間、２回目の乾燥ステップを６０℃、４Ｐａで５時

間行う。このようにして凍結乾燥製剤を得ることができる。

実施例１０

以下の成分を含有する経鼻剤を製造する。

活性成分	2mg
カルボキシビニールポリマー	5mg
L-アルギニン	10mg
塩化ナトリウム	0.6mg
精製水	84.2mg
	100mg

活性成分をカルボキシビニールポリマーに溶融後、L-アルギニン、塩化ナトリウムを添加した。ｐＨ調製を行い、さらに精製水を添加することにより粘度調整して、薬液を得た。

製剤例１１

以下の成分を含有する経皮製剤を製造する。

活性成分	10mg
ミリスチン酸イソプロピル	990mg
	1000mg

活性成分をミリスチン酸イソプロピルに分散後、アクリル系粘着剤（例えばニカゾール）に混合し、貼付用支持体に添付することにより、経皮製剤を得た。

製剤例１２

以下の成分を含有する軟膏剤を製造する。

活性成分	10mg
流動パラフィン	75mg
白色ワセリン	915mg
	1000mg

活性成分と流動パラフィンを分散させ、白色ワセリンと練合し軟膏剤を得た。

製剤例１３

以下の成分を含有する外用クリーム剤を製造する。

活性成分	0.05 g
モノステアリン酸グリセリン	7.2 g
モノステアリン酸ソルビタン	3.2 g
セタノール	7.3 g
白色ワセリン	3.5 g
流動パラフィン	9.0 g
プロピルパラベン	0.05 g
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	4.0 g
プロピレングリコール	6.5 g
メチルパラベン	0.05 g
精製水	適量
	100 g

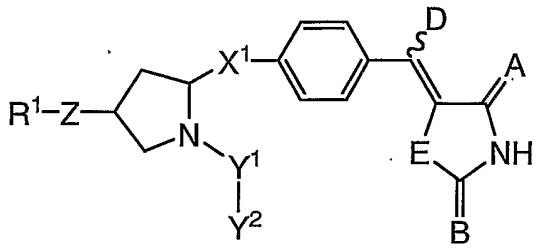
モノステアリン酸グリセリン、モノステアリン酸ソルビタン、セタノール、白色ワセリン、流動パラフィン、プロピルパラベン、及び、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 の混合物を約 70℃で加温溶解し、これに活性成分を加え、撹拌分散した。この混合液に、プロピレングリコール、及び、メチルパラベンを精製水（約 59.15g）に約 70℃で溶解した水相成分を加え、更に精製水を加えて全量を 100g とした。その後充分に撹拌して得られた乳液を、室温まで撹拌しながら冷却してクリーム製剤とする。

産業上の利用可能性

ｃＰＬＡ$_2$阻害剤を、皮膚炎の治療または予防剤、特に乾癬、接触性皮膚炎を含むアレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎の治療または予防剤として利用することができることを見出した。

請求の範囲

1． 一般式（Ｉ）：



(I)

（式中、Ｒ[1]は水素原子、低級アルキル、置換されていてもよいアリール、非芳香族炭化水素環もしくは非芳香族複素環と縮合しているアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいアリールカルボニル、または置換されていてもよいヘテロアリール；Ｚは－Ｓ－、－ＳＯ－、－Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－ＣＯＮＨ－、－ＣＯＮＨＣＨ$_2$－、－Ｎ（Ｒ[16]）－（式中、Ｒ[16]は水素原子、低級アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル低級アルキル、またはアラルキル）、または単結合；

Ｘ[1]は－（ＣＨ$_2$）ｓ－Ｎ（Ｒ[18]）－ＣＯ－（式中、Ｒ[18]は水素原子または低級アルキル、ｓは０～３の整数）、、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ[19]）ＣＯＣＨ＝ＣＨ－（式中、Ｒ[19]は水素原子または低級アルキル）；

Ａ、Ｂ、およびＥは、それぞれ独立して酸素原子または硫黄原子；

Ｄは水素原子またはヒドロキシ低級アルキル；

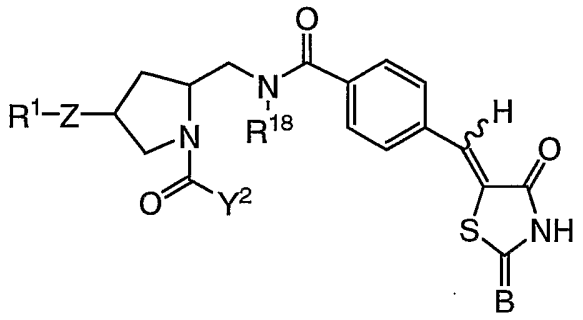
Ｙ[1]は－（ＣＨ$_2$）ｍＣＯ－、－（ＣＨ$_2$）ｍＣＯＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）ｍＣＳＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）ｍＳＯ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）ｍＣＯＯ－、－（ＣＨ$_2$）ｎＮＨＣＯ－、－（ＣＨ$_2$）ｎＮＨＳＯ$_2$－、または単結合、ｍは０～３の整数、ｎは１～３の整数；

Ｙ[2]は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよい低級アルケニル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロアリ

ールアルキルまたは置換されていてもよいアミノ；

波線（～）はDがEに対してシスまたはトランスの関係にあることを示す）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する、乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患の治療または予防剤。

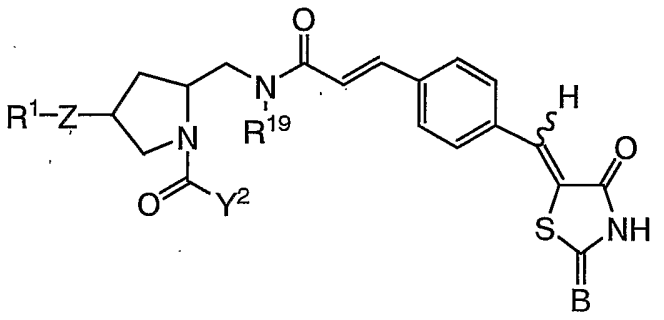
2． 一般式（ＩＩ）：



(II)

（式中、R^1、Z、R^{18}、Y^2、B、および波線（～）は請求の範囲第１項と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第１項記載の治療または予防剤。

3． 一般式（ＩＩＩ）：

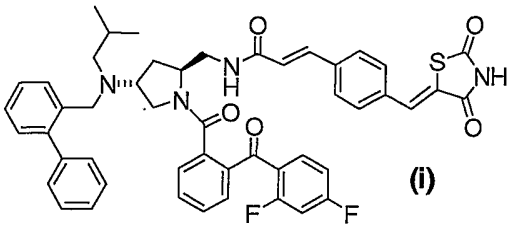


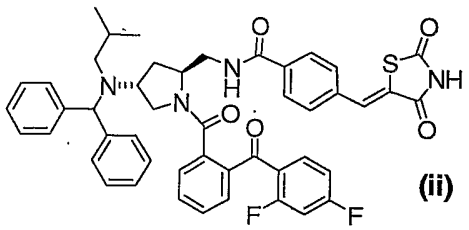
(III)

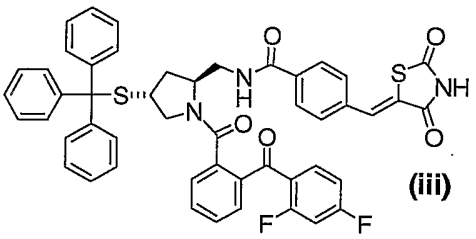
（式中、R^1、Z、R^{19}、Y^2、B、および波線は請求の範囲第１項と同意義）で表わされる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはその製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する請求の範囲第１項記載の治療または予防剤。

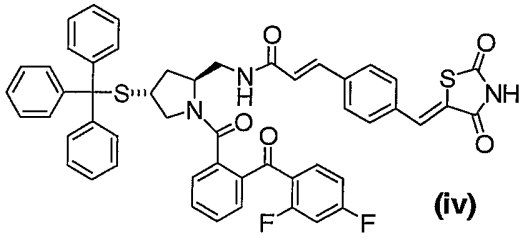
4． 次に示す化合物群から選ばれる化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物を有効成分

として含有する、乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患の治療または予防剤。









5． 乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患を治療するための医薬を製造するための請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物の使用。

6． 請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物の治療上効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物の乾癬、アレルギー性皮膚炎、およびアトピー性皮膚炎から選ばれる疾患を治療する方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005021

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl[7] A61K31/422, 31/427, A61P17/00, 17/06, 37/08//C07D413/12, 417/12, 417/14

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)
Int.Cl[7] A61K31/422, 31/427, A61P17/00, 17/06, 37/08//C07D413/12, 417/12, 417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1926-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS/MEDLINE/BIOSIS/EMBASE(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98/33797 A1 (Shionogi & Co., Ltd.), 06 August, 1998 (06.08.98), Full text & AU 9855775 A & BR 9807132 A & CN 1251587 A & EP 976748 A1 & JP 10-532708 A & KR 2000070497 A & NO 9903706 A & RU 2198174 C2 & US 6147100 A	1-5
Y	BURKE, J.R., "Targeting phospholipase A2 for the treatment of inflammatory skin diseases", Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, Vol.2, No.11, pages 1549 to 1552, particularly, Abstract	1-5

☐ 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
06 July, 2004 (06.07.04)	27 July, 2004 (27.07.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/005021

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. [X] Claims Nos.: 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim in 6 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17 (2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1 (iv) of the Regulations under the PCT, to search.

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００５０２１

A.　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））
Ｉｎｔ．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ３１／４２２，３１／４２７，Ａ６１Ｐ１７／００，１７／０６，３７／０８
／／Ｃ０７Ｄ４１３／１２，４１７／１２，４１７／１４

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．Ｃｌ⁷　Ａ６１Ｋ３１／４２２，３１／４２７，Ａ６１Ｐ１７／００，１７／０６，３７／０８
／／Ｃ０７Ｄ４１３／１２，４１７／１２，４１７／１４

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	１９２６－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００４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／ＭＥＤＬＩＮＥ／ＢＩＯＳＩＳ／ＥＭＢＡＳＥ（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	関連する請求の範囲の番号
X	WO 98/33797 A1 (塩野義製薬株式会社) 1998.08.06, 全文 & AU 9855775 A & BR 9807132 A & CN 1251587 A & EP 976748 A1 & JP 10-532708 A & KR 2000070497 A & NO 9903706 A & RU 2198174 C2 & US 6147100 A	1-5
Y	BURKE, J.R., Targeting phospholipase A2 for the treatment of inflammatory skin diseases, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, Vol.2, No.11, p.1549-1552 特にAbstract参照	1-5

☐ 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 ０６．０７．２００４	国際調査報告の発送日 27.7.2004
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　３０３９ 安川　聡 電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００４年１月）

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００４／００５０２１

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．☒ 請求の範囲 6 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、
請求の範囲６は、治療による人体の処置方法に関するものであって、ＰＣＴ第１７条(2)(a)(i)及びＰＣＴ規則３９．１(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。

2．☐ 請求の範囲 _____ 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．☐ 請求の範囲 _____ 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の範囲について作成した。

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の範囲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の範囲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の範囲について作成した。

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なかった。