

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006 年 4 月 6 日 (06.04.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/035760 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/4409 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01) C07D 213/40 (2006.01)

〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).

(74) 代理人: 日比 紀彦, 外(HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモ特許事務所内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/017720

(22) 国際出願日: 2005 年 9 月 27 日 (27.09.2005)

(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 2004-279395 2004 年 9 月 27 日 (27.09.2004) 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, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 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): 青野 浩之 (AONO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 堀内 正人 (HORIUCHI, Masato) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 辻 文雄 (TSUJII, Fumio) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP). 村井 正明 (MURAI, Masaaki) [JP/JP];

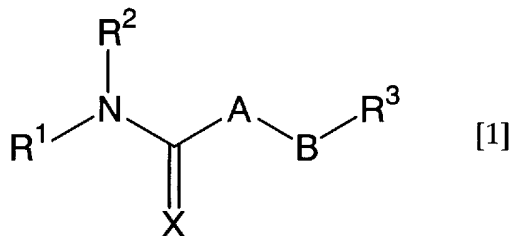
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,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

(54) 発明の名称: 皮膚疾患治療剤



(57) Abstract: Disclosed is an urea compound having a structure represented by the general formula [1] below which has a new pharmacological effect. The urea compound having the structure represented by the general formula [1] below or a salt thereof has an excellent curative effect on skin diseases. In the formula below, A represents $-(NR^4)-$, $-(CR^5R^6)-$ or $-O-$; B represents an alkylene or alkenylene group; R^1 , R^2 , R^4 , R^5 and R^6 respectively represent a hydrogen atom, an alkyl group, an alkenyl group, an adamantylalkyl group or the like; R^3 represents an aryl group or an unsaturated heterocyclic ring; and X represents an oxygen atom or a sulfur atom.

(57) 要約: 本発明は、一般式 [1] で表される構造を有するウレア化合物の新たな薬理作用を見出すことを課題とする。一般式 [1] で表される構造を有するウレア化合物またはその塩類は、優れた皮膚疾患治療作用を有する。式中、A は $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を、B はアルキレンまたはアルケニレン基を、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アダマンチルアルキル基などを、 R^3 はアリール基または不飽和の複素環を、X は酸素原子または硫黄原子をそれぞれ示す。【化 1】

明 細 書

皮膚疾患治療剤

技術分野

- [0001] 本発明は、ウレア誘導体、酸アミド等(以下、これらをまとめて「ウレア誘導体」と呼ぶ)を有効成分として含む皮膚疾患の治療剤に関するものである。

背景技術

- [0002] 皮膚疾患とは、皮膚において炎症性あるいは増殖性の変化等を生ずる疾患である。皮膚疾患は痒みや痛みを伴う点、また、手、腕、顔面等の露出部に皮疹、鱗屑、膿疱、水疱、痂皮形成、色素異常等の美容上の問題も生ずる点から、患者とその家族の精神面、社会生活面、経済面等の、いわゆる生活の質(QOL)に悪影響を及ぼすことが多く、有効な治療法の開発が望まれている。このような皮膚疾患の例として乾癬が挙げられる。
- [0003] 乾癬は、皮膚の肥厚と、乾燥した鱗屑を伴った丘疹や紅斑が全身に発生する慢性の皮膚疾患である。生命予後に影響を及ぼす疾患ではないが、再発性の疾患であり、治癒することは困難である。乾癬の原因は不明であるが、遺伝的な要素の関与が指摘されている。
- [0004] このような皮膚疾患の治療に当たり、ステロイド薬あるいは抗生物質の外用・内服等が行われていた。しかしながら、無菌性皮膚疾患に対しては抗生物質の効果は明確でなく、ステロイド薬は一般に離脱反応、すなわち、連用中止時の症状の再燃を生じる恐れがあるとされており、長期連用しにくいという面もある。
- [0005] 一方、本発明における有効成分であるウレア誘導体は公知化合物であり、その製造方法と共に特許文献1に開示されている。特許文献1にはこのウレア誘導体が腫瘍壊死因子 α (TNF- α)産生阻害作用を有し、関節リウマチ(RA)等の自己免疫疾患治療薬として有用であることが記載されている。また特許文献2にはこれが血管新生抑制薬として有用であることが記載されている。

特許文献1:特開2002-53555号公報

特許文献2:特開2003-226686号公報

発明の開示

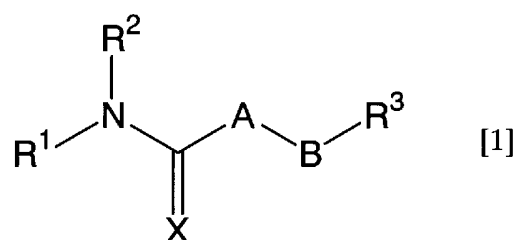
発明が解決しようとする課題

- [0006] このような皮膚疾患、特に乾癬の治療薬として好適な化合物を探索すると共に、公知のウレア誘導体の新たな医薬用途を見出すことは意義深い。

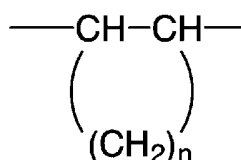
課題を解決するための手段

- [0007] そこで、医薬として有用であることが報告されている下記一般式[1]で示される公知のウレア誘導体(特開2002-53555)に着目し、皮膚疾患の治療薬の探索研究を行った。
- [0008] その結果、これらのウレア誘導体は、皮膚炎症モデルにおいて、炎症の増悪の原因となる好中球の浸潤を抑制する作用および皮膚炎症を抑制する作用を有し、皮膚疾患、特に乾癬の治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0009] 乾癬は表皮あるいは真皮への好中球等の白血球浸潤とともにケラチノサイト等の上皮性細胞の異常増殖を生じる疾患であり、その治療には、ステロイド剤やレチノイド、ビタミンD群、あるいは光線照射が用いられている。また、乾癬患者の皮膚ケラチノサイトは正常のものと比べて性質が変化しているとの報告もある(Jackson M et al. FASEB J 13:495-502 1999)。乾癬には自己免疫が関与するとも言われているが、乾癬は一般的な自己免疫疾患とは異なる性質を有する疾患であり、その治療に有用な薬物の開発が望まれている。
- 一般式[I]で示されるウレア誘導体は好中球の浸潤抑制作用を有し、乾癬等の好中球が関与する皮膚疾患の治療剤として有用である。
- [0010] 本発明は、下記一般式[1]で示される化合物またはその塩類(以下特記なき限り「本化合物」とする)を有効成分として含む皮膚疾患治療剤に関するものである。

[化1]



[0011] [式中、Aは、 $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を示し;Bは鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N=$ 若しくは
[化2]



[0012] を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基およびアルケニレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、シロキシ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく; R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、アシル基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アダマンチル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく; R^1 と R^2 、 R^2 と R^4 、 R^2 と R^5 および R^2 と R^6 は飽和若しくは不飽和の複素環を形成していてもよく; R^3 はアリール基または不飽和の複素環を示し; R^7 は水素原子またはアルキル基を示し;Xは=Oまたは=Sを示し;nは1~5の整数を示し;上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アダマンチル基、アダマンチルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリー

ルスルホニル基、ハロゲノアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、飽和若しくは不飽和の複素環、または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよい。以下同じ。]

本化合物は、優れた皮膚炎症部位への好中球の浸潤抑制作用を示し、皮膚疾患、特に乾癬の治療薬として有用である。

発明を実施するための最良の形態

[0013] 一般式[1]で規定された各基について詳しく説明する。

[0014] アルキレン基とはメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、オクタメチレン基、デカメチレン基、ドデカメチレン基、メチルメチレン基、エチルエチレン基、ジメチルエチレン基、プロピルエチレン基、イソプロピルエチレン基、メチルトリメチレン基等の1～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキレン基を示す。

[0015] アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基、オクテニレン基、ブタンジイリデン基、メチルプロペニレン基等の1個以上の二重結合を有し、2～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニレン基を示す。

[0016] アルキル基とはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ヘキシル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基、イソプロピル基、イソブチル基、イソペンチル基、イソヘキシル基、イソオクチル基、*t*-ブチル基、3, 3-ジメチルブチル基等の1～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキル基を示す。

[0017] アルコキシ基とはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基、デシルオキシ基、ドデシルオキシ基、イソプロポキシ基、*t*-ブトキシ基等の1～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルコキシ基を示す。

[0018] アルケニル基とはビニル基、アリル基、3-ブテニル基、5-ヘキセニル基、イソプロペニル基等の2～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルケニル基を示す。

- [0019] アルキニル基とは、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基等の2～12個の炭素原子を有する直鎖または分枝のアルキニル基を示す。
- [0020] シクロアルキル基とはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロデシル基、シクロドデシル基等の3～20個の炭素原子を有するシクロアルキル基を示す。
- [0021] シクロアルケニル基とはシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基等の5～20個の炭素原子を有するシクロアルケニル基を示す。
- [0022] アリール基とはフェニル基、ナフチル基等の芳香族炭化水素環を示し、それらは1個以上の置換基を有してもよく、置換基としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、アミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキルオキシ基などが挙げられる。
- [0023] シロキシ基とは、トリアルキルシリルオキシ基、ジアルキル(アリール)シリルオキシ基、アルキル(ジアリール)オキシ基、トリアリールシリルオキシ基などの珪素含有有機基を示す。
- [0024] ハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示す。
- [0025] 複素環とは、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子を1～4個を含む5～20員環の飽和若しくは不飽和の単環式複素環または2環式複素環を示し、これらの複素環は、1個以上の置換基を有してもよく、その置換基としては、例えばアルキル基、シクロアルキル基、カルボキシ基、アミノ基、ヒドロキシ基、アミノアルキル基、ヒドロキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ハロゲン原子、アルキルオキシ基、アリール基、アリールアルキル基、飽和若しくは不飽和の複素環などが挙げられる。また上記の複素環が環内に窒素原子または硫黄原子を有するとき、それらの原子が酸化され、N-オキシド、S-オキシドなどの形になっていてもよい。
- [0026] 飽和の複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピロリジン、ピペリジン、ホモピペリジン、ピペラジン、窒素原子と酸素原子を環内に有するモルホリン、窒素原子と硫黄原子を環内に有するチオモルホリンなどの単環式複素環が挙げられ、それらはベンゼン環等と縮合してテトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリンなどの2環式複素環を形成してもよい。

- [0027] 不飽和の複素環の具体例としては、窒素原子を環内に有するピロール、ピリジン、ピラゾール、イミダゾール、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなどの単環式複素環またはインドール、キノリン、イソキノリン、ベンズイミダゾール、ナフチリジン、ピロロピリジン、イミダゾピリジンなどの2環式複素環、酸素原子を環内に有するフランなどの単環式複素環またはベンゾフランなどの2環式複素環、硫黄原子を環内に有するチオフェンなどの単環式複素環またはベンゾチオフェンなどの2環式複素環、窒素原子と酸素原子若しくは硫黄原子を環内に有するオキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾールなどの単環式複素環またはベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、チエノピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、フロピリジンなどの2環式複素環などが挙げられる。さらに、上記の不飽和複素環は部分的に飽和結合を含む形であってもよい。
- [0028] 本発明における塩類とは医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸等の無機酸との塩、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、酒石酸等の有機酸との塩、また、ナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属との塩などが挙げられる。また、本化合物の第四級アンモニウム塩も本発明における塩類に包含される。さらに、本化合物に幾何異性体または光学異性体が存在する場合には、それらの異性体も本発明の範囲に含まれる。なお、本化合物は水和物および溶媒和物の形態をとっていてもよい。
- [0029] 本化合物の好ましい例としては、下記(1)～(3)のものが挙げられる。
- [0030] (1)一般式[1]で規定された各基が以下の基から選択され、またはそれらの組み合わせからなる化合物またはその塩類
- 1) R^3 :ピリジン環。
- [0031] 2) R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 のうちの少なくとも1つ:アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基。
- [0032] 3) R^1 および R^2 のうちの少なくとも1つ:アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基。

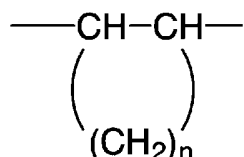
[0033] 4) R^1 および R^2 のうちの少なくとも1つ: アダマンチルアルキル基。

[0034] (2) 一般式[1]で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

$$A:-(NR^4)-, -(CR^5 R^6)-\text{または}-O-;$$

B:鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N=$ 若しくは

[化3]



[0035] を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基であつて、該アルキレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、シロキシ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよい、

R¹ : 水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基であって、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アダマンチル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、R¹ 中の各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、ハロゲンアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよい、

R²: アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基、

R³:不飽和の複素環、

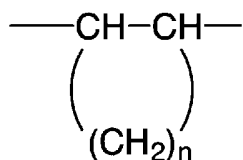
R⁴: 水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、

[0040] (3) 一般式[1]で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類

A: $-(NR^4)-$, $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$;

B: 鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-N=$ 若しくは

[化5]



[0041] を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基であって、該アルキレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよい、

R¹ : 水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基であって、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、R¹ の各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよい、

R²: アルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアリールアルキル基、

R³ :ピリジン環、

R⁴: 水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基、

R⁵ および R⁶ : 同一または異なって水素原子またはアルキル基、

R^7 : 水素原子またはアルキル基、

X : $=O$ または $=S$ 、

n : 1~5の整数。

[0042] これらのうち、一般式[1]で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類がより好ましい。

[0043] A : $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ 、

B : アルキレン基またはアルケニレン基、

R^1 : アルキル基、アルケニル基であって、該アルキル基はハロゲン原子、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、イミダゾール基またはピリジン環で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基またはアリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい、

R^2 : アルキル基、アルケニル基またはアリールアルキル基、

R^3 : ピリジン環、

R^4 : 水素原子、

R^5 および R^6 : 水素原子、

X : $=O$ 。

[0044] さらに、これらのうち、 R^1 が炭素数3以上のアルキル基であって、 R^2 がアルキル基またはアリールアルキル基である化合物またはその塩類が特に好ましい。

[0045] また、一般式[1]で規定された各基が以下の基からなる化合物またはその塩類がより好ましい。

[0046] A : $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ 、

B : アルキレン基またはアルケニレン基、

R^1 : アルキル基、アルケニル基またはシクロアルキル基であって、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ピリジン環またはチオフェン環で置換されていてもよく、さらに R^1 中の各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、アリール基、アリールアルキ

ル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリー
ールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい、

R^2 : シクロアルキル基、フェニルアルキル基またはシクロアルキルアルキル基、

R^3 : ピリジン環、

R^4 : 水素原子、

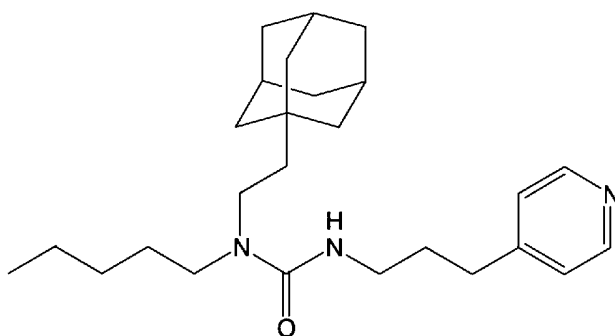
R^5 および R^6 : 水素原子、

$X: =O$ 。

[0047] 本化合物の最も好ましい具体例として、下記化合物およびその塩類が挙げられる。

[0048] $O1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-1-ペンチル-3-[3-(4-ピリジル)プロ
ピル]$ ウレア(化合物1)

[化6]



[0049] 本化合物は、例えば特開2002-53555記載の方法によって製造できる。

[0050] 本化合物の有用性を調べるべく、皮膚の炎症に関する薬理試験を実施した。詳細については後述の薬理試験の項で示すが、本化合物がマウス皮膚炎症モデルにおいて、好中球浸潤の指標であるMPO活性を抑制すること、皮膚炎症を抑制することが見いだされた。

[0051] 本発明でいう皮膚疾患とは、種々の原因に起因して表皮、真皮等の皮膚組織に炎症が生じ、白血球、特に好中球が浸潤し炎症を増悪する疾患である。ケラチノサイトや線維芽細胞等の結合組織の細胞の増殖異常、皮膚組織の肥厚または浮腫を伴うこともある。このような皮膚疾患の具体的疾患としては、例えば乾癬、壊疽性膿皮症、Sweet症候群、掌せき膿疱症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、多型浸出性紅斑、結節性紅斑、肉芽腫性血管炎が挙げられる。

- [0052] 何らかの原因で皮膚に炎症が生じると、炎症局所に白血球、特に好中球が浸潤する。浸潤した白血球からは活性酸素、一酸化窒素のような低分子の炎症性メディエーター、GM-CSF、IFN- γ 、IL-1、IL-2、IL-6に代表されるがこれらに限定されないサイトカイン、IL-8、RANTES、GRO α 、MIG、IP-10に代表されるがこれらに限定されないケモカイン、マトリクスメタロプロテイナーゼのような基質分解酵素、ヒスタミン、プロスタグランジン類、ロイコトリエン類やPAFに代表される血管透過性亢進因子、IGF-1、TGF、KGFに代表されるがこれらに限定されない増殖因子等の種々の因子が産生される。また、これらの白血球から分泌される因子がさらに周辺組織から炎症増悪に関わる種々の因子を分泌させることもある。これらの因子が複雑に影響しあって炎症を増悪させ、例えば皮疹、鱗屑、膿疱、水疱、痂皮形成、色素異常等の皮膚病変を生じさせる。
- [0053] このため、白血球、特に好中球の浸潤を抑制する薬物は皮膚の炎症の増悪を抑制することが可能であり、乾癬、壊疽性膿皮症、Sweet症候群、掌せき膿疱症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、多型浸出性紅斑、結節性紅斑、肉芽腫性血管炎のような皮膚疾患の治療薬として好適である。
- [0054] 乾癬については、角質および表皮内への好中球等の白血球の浸潤が認められ、好中球が炎症の増悪過程に関与すると考えられている。重度の乾癬では活性化好中球が皮膚のみならず末梢血中에서도検出されることも知られている。末梢血から好中球を吸着除去することが乾癬の治療に有用であるとの報告もなされている (Kanekura T et al.: J Am Acad Dermatol 49:329-332, 2003)。これらの点から、皮膚への白血球、特に好中球の浸潤抑制作用を有し、皮膚炎症を抑制する本化合物は乾癬の治療薬として特に好適である。
- [0055] 本化合物の投与は非経口でも経口でも行うことができる。投与剤型としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、貼付剤、軟膏剤、ローション剤、懸濁剤、エアゾール剤等が挙げられる。本化合物の製剤例は特開2002-53555、特開2003-226686に記載されているが、これらの特許文献記載の方法に限らず、汎用されている技術を用いて製剤化をすることができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等の経口剤は、乳糖、結晶セルロース、デンプン、植物油等の増量剤、ステアリン

酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、低置換ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等のコーティング剤、ゼラチン皮膜等の皮膜剤などを必要に応じて加えて、調製することができる。また、必要に応じ汎用されている技術を用いて徐放化することもできる。また、必要に応じ密閉療法のための組成物とすることもできる。

[0056] 本発明は、一般式[1]で表される化合物またはその塩類を患者に治療に有効な量投与することからなる皮膚疾患の治療方法にも関する。

本化合物の投与量は症状、年齢、剤型等によって適宜選択できるが、経口剤であれば通常1日当り0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

[0057] 以下に本化合物を用いた薬理試験の結果を例示するが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[実施例]

[0058] 薬理試験

マウス耳介炎症モデルに対する作用

プロテインキナーゼCは皮膚において好中球の活性化、ケラチノサイトの増殖促進に関与するとされている。プロテインキナーゼCの活性化剤であるホルボール 12-ミリステート 13-アセテート (PMA) は好中球浸潤、ケラチノサイト増殖促進作用を有し、PMA惹起皮膚炎症モデルは好中球が関与する皮膚疾患、特に乾癬のモデルとして用いられる(Alford JG et al.: Agents and Actions, 37:260-267, Sato H et al.: The Journal of Dermatology, 30:51-524, 2003)。また、ミエロペルオキシダーゼ (MPO) は活性化好中球に発現している酵素であり、組織における活性化好中球の浸潤の指標として用いられる。AlfordおよびSatoの方法に準じて、PMA 誘発マウス耳介炎症モデルを用い、本化合物の耳介炎症 (耳介厚さおよび重量) およびMPO活性に対する本化合物の作用を検討した。

[0059] (被験化合物含有液の調製)

上述した化合物1を1%メチルセルロース水溶液に懸濁して被験化合物含有液を

用時調製した。

[0060] 対照薬としてのベタメタゾン21-リン酸ナトリウム塩についても上記と同様にしてその含有液を調製した。

[0061] (使用動物)

CD-1(ICR) 系マウス (雄性、20～28g)を使用した。これらを6日間の馴化の後、各群4乃至8匹で実験に供した。

[0062] (実験方法)

指定用量の被験化合物含有液を経口投与し、30分経過した後、正常対照群を除く各群にPMAのエタノール溶液を各個体の右側耳介表面に塗布した。なお、正常対照群および病態対照群には、媒体である1% メチルセルロース水溶液を同様に投与した。また、ベタメタゾン21-リン酸ナトリウム塩は、ベタメタゾン換算で指定用量となるように投与した。6時間後に、右耳介および左耳介の厚さをマイクロメーターゲージを用いて測定し、その差を耳介厚さとした。また、摘出した右耳介および左耳介それぞれの重量を測定し、その差を耳介重量とした。重量測定後、右耳介組織をホモジネートし、Desserらの方法(Desser R K他: Archives of Biochemistry and Biophysics 148; 452-465, 1972)に準じグアヤコール法を用いて上清中のMPO活性を測定した。また、同じサンプルの蛋白量を測定し、MPO活性の補正に用いた。

[0063] (結果評価)

各耳介サンプルのMPO活性は以下の式で補正した。

[0064] $\text{MPO活性(U/g protein)} = \text{MPO活性(U)} / \text{蛋白量 (g)}$

また、耳介厚さ、耳介重量およびMPO活性のそれぞれの抑制率は以下の式で求めた。

[0065] $\text{抑制率 (\%)} = \{1 - (\text{薬物投与群の平均値} - \text{正常対照群の平均値}) / (\text{病態対照群の平均値} - \text{正常対照群の平均値})\} \times 100$

このように求めた耳介厚さおよび耳介重量を表1に、MPO活性を表2にそれぞれ示す。結果は全て平均±標準誤差、抑制率で示した。

[表1]

群	用量 (mg/kg)	耳介浮腫		耳介重量		
		耳介厚さ (mm)	抑制率 (%)	耳介重量 (mg)	抑制率 (%)	
正常対照群		0.03 0.01	-	3.1 1.8		-
病態対照群	0	0.29 ± 0.02	-	51.6 ± 2.2		-
化合物1	100	0.09 ± 0.01	69	17.1 ± 1.8		67
ベタメタゾン	10	0.11 ± 0.01	62	12.2 ± 1.2		76

[0066] 表1から明らかなように、化合物1はPMA刺激による耳介厚さの増加および耳介重量増加を抑制し、皮膚炎症の抑制作用を有することが示された。その抑制作用は対照薬であるベタメタゾンと同等であった。

[表2]

群	用量 (mg/kg)	MPO活性 (U/g protein)		抑制率 (%)
正常対照群		33	10	-
病態対照群	0	337 ±	56	-
化合物1	100	42 ±	12	87
ベタメタゾン	10	70 ±	27	79

[0067] 表2から明らかなように、化合物1はPMA刺激によるMPO活性を抑制したことから、皮膚への好中球浸潤抑制作用を有することが示された。その抑制作用は対照薬であるベタメタゾンと同等であった。

[0068] 上記の薬理試験の結果から、本化合物は優れた皮膚への好中球浸潤抑制作用および皮膚炎症抑制作用を示し、皮膚疾患治療薬として有用であることが認められる。

製剤例

本化合物の経口剤および注射剤としての一般的な製剤例を以下に示す。

1) 錠剤

処方1 (100mg中)

本化合物 1 mg

乳糖 66.4mg

トウモロコシデンプン 20 mg

カルボキシメチルセルロース カルシウム 6 mg

ヒドロキシプロピルセルロース 4 mg

ステアリン酸マグネシウム 0.6mg

- [0069] 上記処方錠剤に、コーティング剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂等通常のコーティング剤) 2mgを用いてコーティングを施し、目的とするコーティング錠を得る(以下の処方の錠剤も同じ)。また、本化合物および添加物の量を適宜変更することにより、所望の錠剤を得ることができる。

2) カプセル剤

処方1 (150mg中)

本化合物 5 mg

乳糖 145 mg

- [0070] 本化合物および乳糖の混合比を適宜変更することにより、所望のカプセル剤を得ることができる。

3) 注射剤

処方1 (10ml中)

本化合物 10~100 mg

塩化ナトリウム 90 mg

水酸化ナトリウム 適量

塩酸 適量

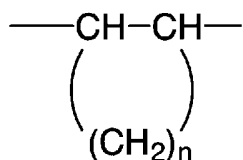
滅菌精製水 適量

- [0071] 本化合物および添加物の混合比を適宜変更することにより、所望の注射剤を得ることができる。

シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アダマンチル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、ハロゲンアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよく； R^2 がアダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基を示し； R^3 が不飽和の複素環を示し； R^4 が水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し； R^5 および R^6 が同一または異なって水素原子、アルキル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し； R^7 が水素原子またはアルキル基を示し；Xが=Oまたは=Sを示し；nが1～5の整数を示す請求項1記載の皮膚疾患治療剤。

[7] R^2 がアダマンチルアルキル基を示し、 R^3 がピリジン環を示す請求項6記載の皮膚疾患治療剤。

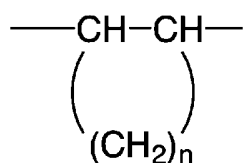
[8] Aが $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5 R^6)-$ または $-O-$ を示し；Bが鎖中に $-S-$ 若しくは
[化4]



を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し； R^1 がアルキル基またはアルケニル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルキル基、アシル基、アリールアルキルオキシカルボニル

基、シクロアルキルオキシカルボニル基またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく;R² がアダマンチルアルキル基を示し;R³がピリジン環を示し;R⁴が水素原子を示し;R⁵ およびR⁶が水素原子を示し;Xが=Oを示し;nが1~5の整数を示す請求項6記載の皮膚疾患治療剤。

- [9] Aが、 $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を示し;Bが鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-N=$ 若しくは
- [化5]



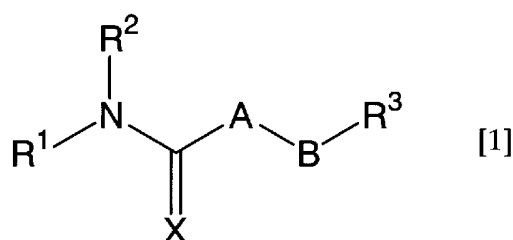
を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく;R¹が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよく;R²がアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアリールアルキル基を示し;R³がピリジン環を示し;R⁴が水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し;R⁵ およびR⁶が同一または異なって水素原子またはアルキル

基を示し; R^7 が水素原子またはアルキル基を示し; X が $=O$ または $=S$ を示し; n が1～5の整数を示す請求項1記載の皮膚疾患治療剤。

- [10] Aが、 $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ を示し;Bがアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基、アルケニル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、イミダゾール基またはピリジン環で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基またはアリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がアルキル基、アルケニル基またはアリールアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し; X が $=O$ を示す請求項9記載の皮膚疾患治療剤。
- [11] R^1 がアルキル基を示し、 R^2 がアルキル基またはアリールアルキル基を示す請求項10記載の皮膚疾患治療剤。
- [12] Aが、 $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ を示し;Bがアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基、アルケニル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ピリジン環またはチオフェン環で置換されていてもよく、さらに上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がシクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し; X が $=O$ を示す請求項9記載の皮膚疾患治療剤。
- [13] 1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-1-ペンチル-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレアまたはその塩類を有効成分として含む皮膚疾患治療剤。
- [14] 皮膚疾患が皮膚組織への白血球の浸潤を伴う皮膚疾患である請求項1～13のいずれかに記載の皮膚疾患治療剤。
- [15] 白血球が好中球である請求項14に記載の皮膚疾患治療剤。

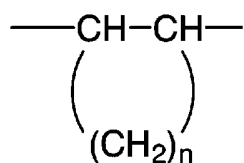
- [16] 皮膚疾患が乾癬、壊疽性膿皮症、Sweet症候群、掌せき膿疱症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、多型浸出性紅斑、結節性紅斑または肉芽腫性血管炎である請求項1～13のいずれかに記載の皮膚疾患治療剤。
- [17] 皮膚疾患が乾癬である請求項16に記載の皮膚疾患治療剤。
- [18] 剤型が錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、貼付剤、軟膏剤、ローション剤、懸濁剤またはエアゾール剤である請求項1～13のいずれかに記載の皮膚疾患治療剤。
- [19] 下記一般式[1]で表される化合物またはその塩類を患者に治療に有効な量投与することからなる皮膚疾患の治療方法。

[化6]



[式中、Aは、 $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を示し；Bは鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N=$ 若しくは

[化7]

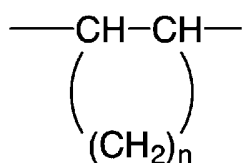


を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基およびアルケニレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、シロキシ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、アシル基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ

基、アミノ基、シクロアルキル基、アダマンチル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく; R^1 と R^2 、 R^2 と R^4 、 R^2 と R^5 および R^2 と R^6 は飽和若しくは不飽和の複素環を形成していてもよく; R^3 はアリール基または不飽和の複素環を示し; R^7 は水素原子またはアルキル基を示し; X は $=O$ または $=S$ を示し; n は1～5の整数を示し;上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アダマンチル基、アダマンチルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲンアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、飽和若しくは不飽和の複素環、または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよい。]

- [20] R^3 がピリジン環である請求項19記載の治療方法。
- [21] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つが、アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基である請求項19記載の治療方法。
- [22] R^1 および R^2 の少なくとも1つが、アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基である請求項19記載の治療方法。
- [23] R^1 および R^2 の少なくとも1つが、アダマンチルアルキル基である請求項19記載の治療方法。
- [24] Aが $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を示し;Bが鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N=$ 若しくは

[化8]



を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、シロキシ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく； R^1 が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アダマンチル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、ハロゲノアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよく； R^2 がアダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基を示し； R^3 が不飽和の複素環を示し； R^4 が水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し； R^5 および R^6 が同一または異なって水素原子、アルキル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し； R^7 が水素原子またはアルキル基を示し；Xが=Oまたは=Sを示し；nが1～5の整数を示す請求項19記載の治療方法。

[25] R^2 がアダマンチルアルキル基を示し、 R^3 がピリジン環を示す請求項24記載の治療方法。

[26] Aが $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5 R^6)-$ または $-O-$ を示し；Bが鎖中に $-S-$ 若しくは
[化9]

ルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよく; R^2 がアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアリールアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し; R^5 および R^6 が同一または異なって水素原子またはアルキル基を示し; R^7 が水素原子またはアルキル基を示し; X が $=O$ または $=S$ を示し; n が 1 ～ 5 の整数を示す請求項19記載の治療方法。

[28] Aが、 $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ を示し;Bがアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基、アルケニル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、イミダゾール基またはピリジン環で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基またはアリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がアルキル基、アルケニル基またはアリールアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し; X が $=O$ を示す請求項27記載の治療方法。

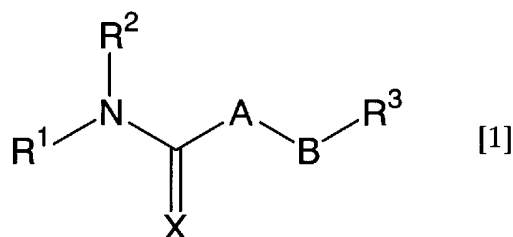
[29] R^1 がアルキル基を示し、 R^2 がアルキル基またはアリールアルキル基を示す請求項28記載の治療方法。

[30] Aが、 $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ を示し;Bがアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基、アルケニル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、ピリジン環またはチオフェン環で置換されていてもよく、さらに上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がシクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し; X が $=O$ を示す請求項27記載の治療方

法。

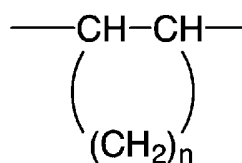
- [31] 1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-1-ペンチル-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレアまたはその塩類を患者に治療に有効な量投与することからなる皮膚疾患の治療方法。
- [32] 皮膚疾患が皮膚組織への白血球の浸潤を伴う皮膚疾患である請求項19～31のいずれかに記載の治療方法。
- [33] 白血球が好中球である請求項32に記載の治療方法。
- [34] 皮膚疾患が乾癬、壊疽性膿皮症、Sweet症候群、掌せき膿疱症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、多型浸出性紅斑、結節性紅斑または肉芽腫性血管炎である請求項19～31のいずれかに記載の治療方法。
- [35] 皮膚疾患が乾癬である請求項34に記載の治療方法。
- [36] 投与を錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、貼付剤、軟膏剤、ローション剤、懸濁剤またはエアゾール剤の形態で行う請求項19～31のいずれかに記載の治療方法。
- [37] 皮膚疾患治療剤を製造するための、下記一般式[1]で表される化合物またはその塩類の使用。

[化11]



[式中、Aは、 $-(\text{NR}^4)-$ 、 $-(\text{CR}^5\text{R}^6)-$ または $-\text{O}-$ を示し；Bは鎖中に、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-(\text{NR}^7)-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{N}=\text{}$ 若しくは

[化12]



を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基およびアルケニレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、シクロアルキル基、アリール基、シロキシ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく； R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 は同一または異なって水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基、アシル基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アダマンチル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく； R^1 と R^2 、 R^2 と R^4 、 R^2 と R^5 および R^2 と R^6 は飽和若しくは不飽和の複素環を形成していてもよく； R^3 はアリール基または不飽和の複素環を示し； R^7 は水素原子またはアルキル基を示し；Xは=Oまたは=Sを示し；nは1～5の整数を示し；上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アダマンチル基、アダマンチルアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ハロゲンアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、飽和若しくは不飽和の複素環、または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよい。]

[38] R^3 がピリジン環である請求項37記載の使用。

[39] R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 および R^6 の少なくとも1つが、アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基である請求項37記載の使用。

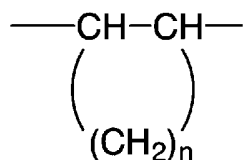
[40] R^1 および R^2 の少なくとも1つが、アダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基である請求項37記載の使用。

[41] R^1 および R^2 の少なくとも1つが、アダマンチルアルキル基である請求項37記載の

使用。

[42] Aが $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を示し;Bが鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-CO-$ 、 $-N=$ 若しくは

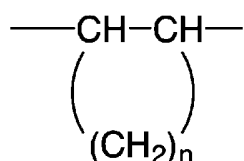
[化13]



を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基、シロキシ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく; R^1 が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アルキルアミノカルボニル基、アダマンチル基、アリールオキシカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、ハロゲノアルキルオキシカルボニル基、イミダゾリルカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよく; R^2 がアダマンチルアルキル基、アダマンチルオキシアルキル基、アダマンチルアミノアルキル基またはアダマンチルアミノカルボニルアルキル基を示し; R^3 が不飽和の複素環を示し; R^4 が水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し; R^5 および R^6 が同一または異なって水素原子、アルキル基、アミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し; R^7 が水素原子または

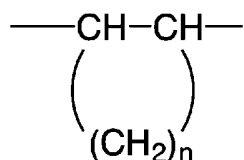
アルキル基を示し;Xが=Oまたは=Sを示し;nが1~5の整数を示す請求項37記載の使用。

- [43] R²がアダマンチルアルキル基を示し、R³ がピリジン環を示す請求項42記載の使用。
- [44] Aが—(NR⁴)—、—(CR⁵ R⁶)—または—O—を示し;Bが鎖中に—S—若しくは[化14]



を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基またはアルケニル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子またはアミノ基で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルキル基、アシル基、アリールアルキルオキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がアダマンチルアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し; X が $=O$ を示し; n が1~5の整数を示す請求項42記載の使用。

- [45] Aが、 $-(NR^4)-$ 、 $-(CR^5R^6)-$ または $-O-$ を示し;Bが鎖中に、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(NR^7)-$ 、 $-N=$ 若しくは
- [化15]



を含有してもよいアルキレン基またはアルケニレン基を示し、該アルキレン基はヒドロキシ基、アルコキシ基、アリール基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、Aと結合して飽和の複素環を形成してもよく; R¹が水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、ヒドロキシ基またはアミノ基を示し、該アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル

基またはシクロアルケニル基は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、シアノ基または飽和若しくは不飽和の複素環で置換されていてもよく、上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基、不飽和の複素環または不飽和の複素環で置換されたアルキル基で置換されていてもよく; R^2 がアルキル基、アルケニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基またはアリールアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子、アルキル基、アダマンチルアルキル基、カルボキシアルキル基、アルコキシカルボニルアルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、アシルアミノ基またはアルコキシカルボニルアミノ基を示し; R^5 および R^6 が同一または異なって水素原子またはアルキル基を示し; R^7 が水素原子またはアルキル基を示し; X が =O または =S を示し; n が 1 ～ 5 の整数を示す請求項 37 記載の使用。

- [46] Aが、 $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ を示し;Bがアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基、アルケニル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、イミダゾール基またはピリジン環で置換されていてもよく、さらに該アミノ基はアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基またはアリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がアルキル基、アルケニル基またはアリールアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し;Xが=Oを示す請求項45記載の使用。
- [47] R^1 がアルキル基を示し、 R^2 がアルキル基またはアリールアルキル基を示す請求項37記載の使用。
- [48] Aが、 $-(NR^4)-$ または $-(CR^5R^6)-$ を示し;Bがアルキレン基またはアルケニレン基を示し; R^1 がアルキル基、アルケニル基またはシクロアルキル基を示し、該アルキル基はハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、シクロアルキル基、アリール基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アミノカルボニル基、

ル基、ピリジン環またはチオフェン環で置換されていてもよく、さらに上記された各アミノ基、ヒドロキシ基およびアミノカルボニル基の水素原子はアルキル基、アリール基、アリールアルキル基、アシル基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキルオキシカルボニル基、アリールアルコキシカルボニル基で置換されていてもよく; R^2 がシクロアルキル基またはシクロアルキルアルキル基を示し; R^3 がピリジン環を示し; R^4 が水素原子を示し; R^5 および R^6 が水素原子を示し; X が $=O$ を示す請求項45記載の使用。

- [49] 皮膚疾患治療剤を製造するための、1-[2-(1-アダマンチル)エチル]-1-ペンチル-3-[3-(4-ピリジル)プロピル]ウレアまたはその塩類の使用。
- [50] 皮膚疾患が皮膚組織への白血球の浸潤を伴う皮膚疾患である請求項37~49のいずれかに記載の使用。
- [51] 白血球が好中球である請求項50に記載の使用。
- [52] 皮膚疾患が乾癬、壊疽性膿皮症、Sweet症候群、掌せき膿疱症、天疱瘡、水疱性類天疱瘡、疱疹状皮膚炎、多型浸出性紅斑、結節性紅斑または肉芽腫性血管炎である請求項37~49のいずれかに記載の使用。
- [53] 皮膚疾患が乾癬である請求項52に記載の使用。
- [54] 剤形が錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、注射剤、貼付剤、軟膏剤、ローション剤、懸濁剤またはエアゾール剤である請求項37~49のいずれかに記載の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4409(2006.01), **A61K9/00**(2006.01), **A61P17/00**(2006.01), **A61P17/04**(2006.01), **A61P17/06**(2006.01), **A61P17/08**(2006.01), **A61P29/00**(2006.01), **C07D213/40**(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/4409, 9/00, C07D213/40

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

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

CAOLD (STN), CPlus (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), PubMed,
ICHUSHI WEB (in Japanese)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-053555 A (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), Full text; particularly, example 1, compound (1-1); Par. Nos. [0524] to [0533] & WO 2001/092229 A1 & CA 2409741 A1 & AU 2001060674 A5 & EP 1302461 A1 & EP 1561749 A1 & EP 1568692 A1 & US 2003/032623 A1 & NO 2002005718 A	1-18, 37-54

☒ 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
20 December, 2005 (20.12.05)

Date of mailing of the international search report
10 January, 2006 (10.01.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017720

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Benoit S. et al., Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression., Br.J. Dermatol., May 2004, Vol.150, No.5, pages 1009 to 1012. (abstract) PubMed [online]; United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health. [retrieved on 19 December, 2005 (19.12.05)] Retrieved from the Internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>. PubMed Accession No.15149518.	1-18,37-54
Y	Vincek V. et al., Infliximab monotherapy in psoriasis: a case of rapid clinical and histological response., Int.J.Dermatol., April 2004, Vol.43, No.4, pages 303 to 308. (abstract) PubMed [online]; United States National Library of Medicine and the National Institute of Health. [retrieved on 19 December, 2005 (19.12.05)] Retrieved from the Internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>. PubMed Accession No.15090021.	1-18,37-54
A	JP 07-165555 A (Shiseido Co., Ltd.), 27 June, 1995 (27.06.95), (Family: none)	1-18,37-54
A	WO 2002/098869 A2 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.), 12 December, 2002 (12.12.02), & WO 2002/098869 A3 & CA 2446193 A1 & US 2003/100608 A1 & US 6720321 B2 & EP 1414810 A2 & JP 2004-534787 A	1-18,37-54
A	JP 2003-192659 A (Bayer AG.), 09 July, 2003 (09.07.03), & WO 2003/055848 A2 & JP 2003-192660 A & EP 1461311 A2 & JP 2005-513154 A & US 2005/154230 A1	1-18,37-54
A	WO 2004/048317 A1 (MERCK & CO., INC.), 10 June, 2004 (10.06.04), & BR 2003008349 A & NO 2004003803 A	1-18,37-54
A	WO 2003/077847 A2 (MERCK & CO., LTD.), 25 September, 2003 (25.09.03), & WO 2003/077847 A3 & CA 2478183 A1 & EP 1496838 A2 & JP 2005-519958 A & US 2004/058820 A1 & US 6972295 B2 & US 2005/234061 A1	1-18,37-54

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017720

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 19-36

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 19 to 36 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv), 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

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/017720

<Regarding Coverage of Search>

Among the compound defined in claims 1-12, 14-18, 37-48 and 50-54, only a few compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 to such an extent that a meaningful international search can be carried out and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

This international search report therefore mainly covers compounds whose pharmacological effect is actually confirmed (see compound 1).

<Regarding Claim 54>

In claim 54, "property accumulation" is a clerical error for "dosage form".

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. **A61K31/4409** (2006.01), **A61K9/00** (2006.01), **A61P17/00** (2006.01), **A61P17/04** (2006.01), **A61P17/06** (2006.01), **A61P17/08** (2006.01), **A61P29/00** (2006.01), **C07D213/40** (2006.01)

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K31/4409, 9/00, C07D213/40

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

CAOLD(STN), Caplus(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN), PubMed, 医中誌 WEB

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
Y	JP 2002-053555 A(参天製薬株式会社)2002.02.19, 文献全体、特に、 実施例1の化合物(1-1)、【0524】-【0533】参照 & WO 2001/092229 A1 & CA 2409741 A1 & AU 2001060674 A5 & EP 1302461 A1 & EP 1561749 A1 & EP 1568692 A1 & US 2003/032623 A1 & NO 2002005718 A	1-18, 37-54

☒ 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

20.12.2005

国際調査報告の発送日

10.01.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

谷尾 忍

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

9550

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	Benoit S. et al., Treatment of recalcitrant pustular psoriasis with infliximab: effective reduction of chemokine expression., Br. J. Dermatol., May 2004, vol.150, no.5, p.1009-12. (abstract) PubMed [online]; United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health. [retrieved on 19 December 2005] Retrieved from the Internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>. PubMed Accession no. 15149518.	1-18, 37-54
Y	Vincek V. et al., Infliximab monotherapy in psoriasis: a case of rapid clinical and histological response., Int. J. Dermatol., April 2004, vol.43, no.4, p.303-8. (abstract) PubMed [online]; United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health. [retrieved on 19 December 2005] Retrieved from the Internet: <URL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>. PubMed Accession no. 15090021.	1-18, 37-54
A	JP 07-165555 A(株式会社資生堂)1995.06.27(ファミリーなし)	1-18, 37-54
A	WO 2002/098869 A2(BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 2002.12.12 & WO 2002/098869 A3 & CA 2446193 A1 & US 2003/100608 A1 & US 6720321 B2 & EP 1414810 A2 & JP 2004-534787 A	1-18, 37-54
A	JP 2003-192659 A(バイエル アクチエンゲゼルシャフト) 2003.07.09 & WO 2003/055848 A2 & JP 2003-192660 A & EP 1461311 A2 & JP 2005-513154 A & US 2005/154230 A1	1-18, 37-54
A	WO 2004/048317 A1(MERCK & CO., INC.)2004.06.10 & BR 2003008349 A & NO 2004003803 A	1-18, 37-54
A	WO 2003/077847 A2(MERCK & CO., INC.)2003.09.25 & WO 2003/077847 A3 & CA 2478183 A1 & EP 1496838 A2 & JP 2005-519958 A & US 2004/058820 A1 & US 6972295 B2 & US 2005/234061 A1	1-18, 37-54

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 19-36 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 19-36 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則 39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ 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ろ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

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

<調査対象について>

請求の範囲 1-12、14-18、37-48 及び 50-54 に記載された化合物のうち、有意義な国際調査報告を行うことができる程度に、PCT 第 6 条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物のうち、ごくわずかな化合物に限られている。

したがって、本国際調査報告においては、実際に薬理作用を確認した化合物（化合物 1 参照）を中心に調査を行った。

<請求の範囲 54 について>

請求の範囲 54 に記載された「財形」は、「剤型」の誤記である。