



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I486336 B

(45) 公告日：中華民國 104 (2015) 年 06 月 01 日

(21) 申請案號：100132078

(22) 申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 06 日

(51) Int. Cl. : C07D249/08 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4196 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

(30) 優先權：2010/09/07 日本

2010-200305

(71) 申請人：安斯泰來製藥股份有限公司 (日本) ASTELLAS PHARMA INC. (JP)

日本

(72) 發明人：木曾哲男 KISO, TETSUO (JP) ; 塚本三奈 TSUKAMOTO, MINA (JP)

(74) 代理人：林志剛

(56) 參考文獻：

TW 201006804A1

JP 2005170939

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 49 頁

(54) 名稱

疼痛治療劑

THERAPEUTIC AGENT FOR PAIN

(57) 摘要

本發明係關於提供一種醫藥上，特別在疼痛治療上有用的醫藥組成物。

本發明者們將疼痛治療劑的提供作為目的，使用疼痛模型動物進行詳細檢討。其結果發現 11 β -羥基脫氫酶型 1 (11 β -HSD1) 阻礙劑，特別於三唑環的第 3 位 (或第 5 位) 上具有環基為特徵之三唑化合物可顯示良好慢性疼痛改善效果。即，本發明係以 11 β -HSD1 阻礙劑，特別為含有本發明三唑化合物作為有效成分之醫藥組成物於疼痛 (特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症) 的治療上 useful。

發明專利說明書

(本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100132078

※申請日：100年09月06日

※IPC分類：

C07D249/08 (2006.01)

C07D403/04 (2006.01)

A61K31/4196 (2006.01)

A61P21/00 (2006.01)

A61P25/04 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

疼痛治療劑

Therapeutic agent for pain

二、中文發明摘要：

本發明係關於提供一種醫藥上，特別在疼痛治療上有用的醫藥組成物。

本發明者們將疼痛治療劑的提供作為目的，使用疼痛模型動物進行詳細檢討。其結果發現 11 β -羥基脫氫酶型 1 (11 β -HSD1) 阻礙劑，特別於三唑環的第 3 位 (或第 5 位) 上具有環基為特徵之三唑化合物可顯示良好慢性疼痛改善效果。即，本發明係以 11 β -HSD1 阻礙劑，特別為含有本發明三唑化合物作為有效成分之醫藥組成物於疼痛 (特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症) 的治療上有用。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：無

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於疼痛，特別作為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症的治療劑上為有用之醫藥組成物。

【先前技術】

疼痛有著種種分類，由期間或性質分為扮演活體警告系統的急性疼痛、與即使超過疾病的一般治癒所必要期間亦繼續疼痛的慢性疼痛。依據原因，大致分為侵害受容性疼痛、神經障礙性疼痛、心因性疼痛等 3 類。所謂神經障礙性疼痛為作為末梢或中樞神經系統的功能異常結果所產生的難治性慢性疼痛。作為代表性神經障礙性疼痛，可舉出糖尿病性神經障礙所引起的疼痛、帶狀疱疹後神經痛、腰下肢痛症、三叉神經痛、癌性疼痛、手術後或外傷後遷延痛、脊髓損傷所引起的疼痛、視床痛、多發性硬化症所引起的疼痛、複合性局所疼痛症候群（CRPS）、幻肢痛、HIV 關連神經障礙性疼痛等。雖有多數發病機制不明點但可推定為知覺神經之異常持續作用等原因。神經障礙性疼痛的代表性症狀中有觸痛（allodynia）、痛覺過敏或知覺過敏等。這些症狀係以呈現“如燒焦一般”、“如針刺一般”或“如觸電休克一般”等表現為特徵的痛疼。

已知神經障礙性疼痛中對於一般侵害受容性疼痛為有效之非類固醇性消炎鎮痛藥呈現無效，且嗎啡等麻藥性鎮痛藥效果亦不佳（非專利文獻 1）。作為神經障礙性疼痛

的治療法，雖使用神經塊或脊髓硬膜外電刺激等神經外科的治療、抗憂鬱藥（非專利文獻 2）及抗癲癇藥（非專利文獻 3）等，但安全且有效的治療法卻尚未確立。近年來，如電位依存性鈣離子通道的 $\alpha 2\delta$ 亞單位之配體的普瑞巴林（Pregabalin）之新穎藥劑雖已經上市，但有效率並不高，且有著嗜睡、暈眩等副作用之問題。至今對於神經障礙性疼痛為安全且有效之治療法尚未確立，故具有充分效果，且副作用較少，進一步優良的治療藥的開發被強烈期待著。

纖維肌疼痛症係將全身無法忍耐的慢性疼痛作為重心症狀，其為失眠、全身疲勞感或憂鬱症狀等種種症狀所引起的慢性疼痛疾病。纖維肌疼痛症的症狀極為多樣。作為纖維肌疼痛症之疼痛症狀，係以肌肉組織等深部組織的慢性疼痛、及指壓時的疼痛而引起者為特徵。又，所謂接觸痛（allodynia）或冷觸痛之異常痛症、熱性痛覺過敏所引起的者亦多。又，纖維肌疼痛症患者與其他疼痛疾病（神經障礙性疼痛、風濕、變形性膝關節症、術後急性痛等）患者相比，憂鬱或不安等感情障礙、疲勞感、睡眠障礙、過敏性腸症候群等隨伴症狀所引起的比率較高。相對於其他疼痛疾病中其疼痛原因之器質性障礙或功能性障礙之程度為明確而言，纖維肌疼痛症患者對於說明疼痛的原因並未明確。纖維肌疼痛症的診斷基準係依據美國風濕學會（the American College of Rheumatology），波及到身體廣範圍的疼痛持續 3 個月以上時、及全身（銜接骨頭的韌帶

、腱、肌肉等) 18 處的壓痛點內 11 處以上呈現壓痛時 (非專利文獻 4)。該診斷基準與其他疼痛疾病之診斷基準有著明確差異。即, 纖維肌疼痛症由症狀、疼痛原因、診斷基準等觀點來看, 與其他疼痛疾病有著明確相異, 其為獨立存在之慢性疾病。

近年來, 雖有報告指出如普瑞巴林 (Pregabalin) (非專利文獻 5)、SNRI (雙重再回收抑制劑 Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors) 之 Duloxetine (非專利文獻 6)、多巴胺作用藥之 pramipexole (非專利文獻 7) 等藥劑, 將纖維肌疼痛症患者的疼痛症狀等級數與安慰劑群做比較時顯示在統計學上的顯著減輕, 但這些藥劑的效果受到限定。至今對於纖維肌疼痛症為安全且有效的治療法尚未確立, 故強烈需要效果充分, 且副作用較少, 進一步優良的治療藥之開發。

葡萄糖皮質素係為引起高血糖、胰島素抵抗性、肥胖、高脂血症、高血壓等代謝異常的賀爾蒙, 不僅由副腎所產生, 在組織中亦可由惰性型轉換成活性型, 介著該受體起作用。

已知 11β -羥基類固醇脫氫酶 (11β -HSD) 係為催化此變換的酵素, 存在 2 種亞型。 11β -羥基類固醇脫氫酶型 1 (11β -HSD1) 係將惰性型轉換為活性型的酵素, 在肝臟高度表現, 11β -羥基類固醇脫氫酶型 2 (11β -HSD2) 將活性型轉換為惰性型的酵素, 在腎臟高度表現。 11β -HSD1 雖具有廣範圍的基質特異性 (非專利文獻 8), 但與葡萄糖

皮質素的關係最被瞭解。由 11 β -HSD1 基因剔除小鼠呈現耐糖能改善、血中三酸甘油酯的降低、HDL-膽固醇的上昇（非專利文獻 9）、非選擇性 11 β -HSD 阻礙藥 carbenoxolon 在老鼠胰臟 β -細胞藉由惰性型葡萄糖皮質素添加可改善胰島素分泌降低（非專利文獻 10）等報告得知，11 β -HSD1 選擇性阻礙藥因會阻礙活性型葡萄糖皮質素的變換，故可抑制組織內葡萄糖皮質素作用，作為結果，可期待對因葡萄糖皮質素所引起的高血糖、胰島素抵抗性、肥胖、高脂血症、高血壓等代謝異常之調整（專利文獻 1）。

11 β -HSD1 在腦及脊髓的中樞神經系統中亦可表現（非專利文獻 11、非專利文獻 12）。由對 II 型糖尿病患者藉由非選擇性 11 β -HSD 阻礙藥投與的言語記憶改善作用（非專利文獻 12）、對於高齡 11 β -HSD1 基因剔除小鼠之認知障礙改善作用（非專利文獻 13）等報告得知，11 β -HSD1 選擇性阻礙藥因會阻礙對活性型葡萄糖皮質素的變換，故可抑制腦內葡萄糖皮質素作用，作為結果可期待因葡萄糖皮質素所引起的認知障礙的調整（專利文獻 1）。對於有關失智症以外的與壓力相當有關連，且被認定為 HPA axis 障礙或血漿中皮質醇增加等精神分裂症、憂鬱病、不安、創傷後壓力心理障礙症（PTSD）、注意力欠缺/多動性障礙（AD/HD）、恐慌障礙、睡眠障礙等中樞性疾病，亦可期待藉由 11 β -HSD1 阻礙藥的改善效果。

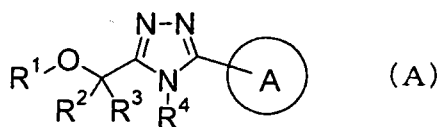
作為與 11 β -HSD1 有關的疾病，已知有骨質疏鬆症、青光眼，藉由 11 β -HSD1 阻礙藥的該改善效果受到期待。

這些多數疾病中，已知與 11β -HSD1 的關連性，但對於與疼痛之關連性並未明確瞭解，又，對於 11β -HSD1 阻礙劑的疼痛治療效果亦尚未解明。

作為 11β -HSD1 阻礙劑，例如有專利文獻 1 至 11 之報告。

專利文獻 1 中記載下述一般式 (A) 所示三唑化合物具有 11β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、高血糖、胰島素抵抗性、肥胖、高脂血症、高血壓、骨質疏鬆症、青光眼、失智症、精神分裂症、憂鬱等疾病的治療上。然而，對於疼痛的治療之有用性則完全無記載。

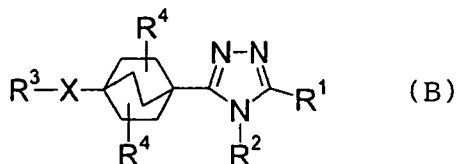
[化1]



(式中的記號參考該公報。)

專利文獻 2 中記載下述一般式 (B) 所示三唑化合物具有 11β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、高血糖症、肥胖症、胰島素抵抗性、異常脂質症、高脂質血症、高血壓、代謝症候群等治療上。然而，對於疼痛治療之有用性則無記載。

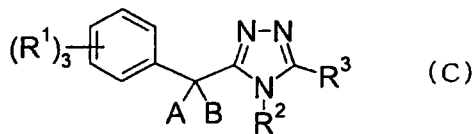
[化2]



(式中的記號參考該公報。)

專利文獻 3 及 4 中記載下述一般式 (C) 所示三唑化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、高血糖症、高血壓症、肥胖症、胰島素抵抗性、異常脂質症、高脂質血症、高血壓、X 症候群等治療上。然而對於疼痛治療之有用性則無記載。

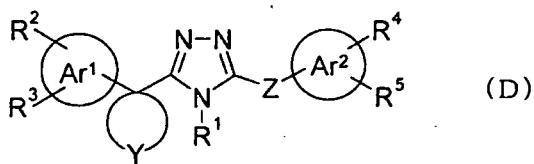
[化3]



(式中的記號參考該公報。)

專利文獻 5 中記載下述一般式 (D) 所示三唑化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、肥胖、代謝症候群的治療上。然而，對於疼痛治療的有用性則無記載。

[化4]



(式中的 Z 表示 $-(\text{CH}(\text{R}^{14}))_p-$ 、 $-(\text{CH}(\text{R}^{14}))_p-\text{N}(\text{R}^{16})-(\text{CH}(\text{R}^{15}))_q-$ 或

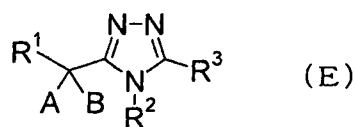
[化5]



。其他記號參照該公報。)

專利文獻 6 中記載下述一般式 (E) 所示三唑化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、高血糖、胰島素抵抗性、肥胖、高脂血症、高血壓、骨質疏鬆症、青光眼、認知功能降低等疾病的治療上。然而，對於疼痛治療之有用性則無記載。

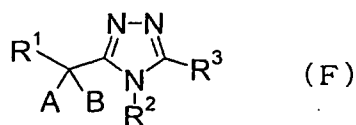
[化6]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 7 中記載下述一般式 (F) 所示三唑化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、高血糖、胰島素抵抗性、肥胖、高脂血症、高血壓、骨質疏鬆症、青光眼、認知功能降低等疾病之治療上。然而，對於疼痛治療的有用性則無記載。

[化7]



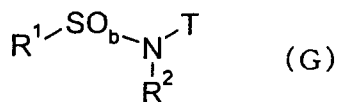
(式中，R¹ 表示雜環基或 -N(R⁰)-R⁴，A 及 B 表示低級烷基或與這些所結合的碳原子共同表示環烷基環。其他記號參照該公報。)

專利文獻 8 中記載下述一般式 (G) 所示化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、代謝症候群、胰島素抵抗性、肥胖、青光眼、高血糖、高胰島素血症、骨質疏鬆症、結核、動脈粥狀瘤性動脈硬化症、失智症、憂

公告本

鬱、病毒疾病、發炎性疾病、肝臟為標的的疾病之治療上。又，作為發炎性疾病所例示的多數疾病中雖有疼痛的記載，但並無記載有關神經障礙性疼痛。

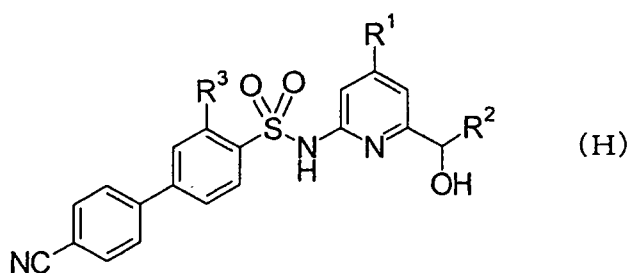
[化8]



(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 9 中記載下述一般式 (H) 所示化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、代謝症候群、胰島素抵抗性、肥胖、青光眼、高血糖、高胰島素血症、骨質疏鬆症、動脈粥狀瘤性動脈硬化症、失智症、憂鬱、病毒疾病、發炎性疾病、肝臟為標的的疾病之治療上。又，作為發炎性疾病所例示的多數疾病中雖有疼痛的記載，但並無記載有關神經障礙性疼痛。

[化9]



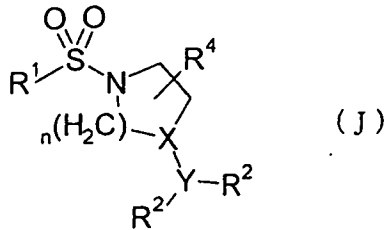
(式中的記號參照該公報。)

專利文獻 10 中記載下述一般式 (J) 所示化合物具有 11 β -HSD1 阻礙作用，可使用於糖尿病、代謝症候群、胰島素抵抗性、肥胖、青光眼、高血糖、高胰島素血症、骨質疏鬆症、動脈粥狀瘤性動脈硬化症、失智症、憂鬱、病

毒疾病、發炎性疾病、肝臟為標的的疾病之治療上。又，作為發炎性疾病所例示的多數疾病中雖有疼痛的記載，但並無記載有關神經障礙性疼痛。

[化10]

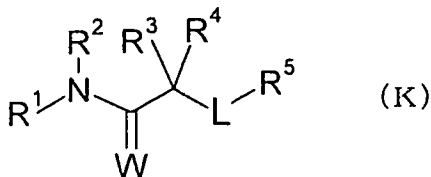
103年5月15日修正本頁



(式中的記號參照該公報。)

於本案優先日後所公開之專利文獻 11 中記載下述式 (K) 所示化合物等 11 β -HSD1 阻礙劑可使用於發炎症、慢性發炎症、疼痛、關節風濕 (RA)、變形性關節症 (OA) 的治療上，作為疼痛之具體例有記載神經障礙性疼痛及纖維肌疼痛症所引起的疼痛等。然而，專利文獻 11 中雖記載神經障礙性疼痛的試驗方法，但對於神經障礙性疼痛的試驗結果則完全無揭示，對於纖維肌疼痛症所引起的疼痛僅記載一行的程度。

[化11]



(式中的記號參照該公報。)

[先行技術文獻]

第 100132078 號

[專利文獻]

[專利文獻 1]國際公開第 WO2010/001946 號手冊

[專利文獻 2]美國專利申請公開第 2004/0133011 號說明書

[專利文獻 3]國際公開第 WO03/104207 號手冊

[專利文獻 4]國際公開第 WO03/104208 號手冊

[專利文獻 5]國際公開第 WO2005/044192 號手冊

[專利文獻 6]國際公開第 WO2006/030805 號手冊

[專利文獻 7]國際公開第 WO2007/105751 號手冊

[專利文獻 8]國際公開第 WO2005/060963 號手冊

[專利文獻 9]國際公開第 WO2006/134467 號手冊

[專利文獻 10]國際公開第 WO2006/134481 號手冊

[專利文獻 11]國際公開第 WO2011/068927 號手冊

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Lancet, 1999 年, 353 卷, p1959-1966

[非專利文獻 2] Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2005 年, 96 卷, p399-409

[非專利文獻 3] Clinical Therapeutics, 2003 年, 25 卷, p2506-2538

[非專利文獻 4] Arthritis & Rheumatism, 1990 年, 33 卷, p160-172

[非專利文獻 5] Journal of Rheumatology, 2008 年, 35 卷, p502-514

[非專利文獻 6] Pain, 2008 年, 136 卷, p432-444

[非專利文獻 7] Arthritis & Rheumatism, 2005 年, 52 卷, p2495-2505

[非專利文獻 8] Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology, 2010 年, 119 卷, p1-13

[非專利文獻 9] Journal of Biological Chemistry, 2001 年, 276 卷, p41293-41300

[非專利文獻 10] Journal of Biological Chemistry, 2000 年, 275 卷, p34841-34844

[非專利文獻 11] Endocrinology, 1990 年, 127 卷, p1450-1455

[非專利文獻 12] Proceeding of the National Academy of Science, 2004 年, 101 卷, p6734-6739

[非專利文獻 13] Proceeding of the National Academy of Science, 2001 年, 98 卷, p4716-4721

【發明內容】

發明所要解決之課題

本發明的課題係為提供對於疼痛（特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症）的治療上之醫藥。

解決課題之手段

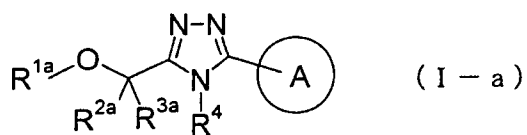
本發明者們將疼痛治療劑的提供作為目的，使用疼痛模型動物進行詳細檢討。該結果發現具有 11 β -HSD1 阻礙

活性的化合物，特別為於三唑環的第 3 位（或第 5 位）上具有環基為特徵之三唑化合物顯示良好慢性疼痛改善效果而完成本發明。

即，本發明係關於

(1) 一種疼痛治療劑，其特徵為含有式 (I-a) 所示化合物或其製藥學上可被許可的鹽作為有效成分者。

[化12]



[式中的記號表示以下意思。

A 環：各可被取代的芳基、雜環基或環烷基。

R^{1a}：各可被取代的芳基或雜環基或低級伸烷基-環烷基。

R^{2a}：低級烷基。

R^{3a}：-H 或低級烷基。

或 R^{2a} 及 R^{3a} 成為一體表示 C₂₋₆ 伸烷基。

R⁴：低級烷基、鹵化低級烷基、低級伸烷基-O-低級烷基、環烷基、低級伸烷基-S-低級烷基、低級伸烷基-S(O)-低級烷基、低級伸烷基-S(O)₂-低級烷基或低級伸烷基-環烷基。（以下相同）]

(2) 疼痛為神經障礙性疼痛之 (1) 記載的疼痛治療劑。

(3) 疼痛為纖維肌疼痛症之 (1) 記載的疼痛治療劑

又，本發明亦關於使用於疼痛（特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症）的預防或治療用醫藥組成物之製造上的式（I-a）之化合物或其製藥上可被許可的鹽之使用、使用於疼痛（特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症）治療上的式（I-a）之化合物其鹽、以及投與式（I-a）的化合物或其鹽的有效量所成的疼痛治療方法。

即，本發明係關於

（4）一種使用，其為使用於疼痛治療藥的製造上之式（I-a）所示化合物或其製藥學上可被許可的鹽之使用。

（5）一種使用，其為使用於疼痛治療的式（I-a）所示化合物或其製藥學上可被許可的鹽的使用。

（6）一種使用於疼痛治療上的式（I-a）所示化合物或其製藥學上可被許可的鹽。

（7）一種疼痛治療方法，其為含有將式（I-a）所示化合物或其製藥學上可被許可的鹽的治療有效量投與於患者者。

進一步本發明亦關於

（8）一種含有 11β -HSD1 阻礙劑作為有效成分之纖維肌疼痛症治療劑。

實施發明的形態

以下詳細說明本發明。

作為「低級烷基」較佳為直鏈或分枝狀的碳數 1 至 6（以後簡稱為 C_{1-6} ）的烷基，具體為甲基、乙基、n-丙基

、異丙基、n-丁基、異丁基、sec-丁基、tert-丁基、n-戊基、n-己基等。較佳為 C₁₋₄ 烷基，特佳為甲基、乙基、n-丙基、異丙基。

作為「低級伸烷基」較佳為直鏈或分枝狀的 C₁₋₆ 伸烷基，具體為伸甲基、伸乙基、三伸甲基、四伸甲基、五伸甲基、六伸甲基、伸丙基、甲基伸甲基、乙基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基、1,1,2,2-四甲基伸乙基等。較佳為 C₁₋₄ 伸烷基，特佳為伸甲基、伸乙基、三伸甲基。

「鹵素」表示 F、Cl、Br、I。

所謂「鹵化低級烷基」為由 1 個以上的鹵素所取代之低級烷基。較佳為由 1~7 個的鹵素所取代之低級烷基，更佳為由 1~5 個的鹵素所取代之低級烷基，更佳為氟甲基、二氟甲基、三氟甲基。

所謂「鹵化低級伸烷基」為由 1 個以上的鹵素所取代之低級伸烷基。較佳為由 1~7 個的鹵素所取代之低級伸烷基，更佳為氟伸甲基、二氟伸甲基、三氟伸甲基、雙三氟伸甲基。

所謂「環烷基」為 C₃₋₁₀ 的飽和烴環基，可具有交聯。具體為環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基等。較佳為 C₃₋₈ 環烷基，較佳為環丙基、環丁基、環戊基、環己基。

所謂「環烯基」為 C₃₋₁₅ 環烯基，可具有交聯，包含以雙鍵部位與苯環進行縮合的環基。具體為環戊烯基、環戊二烯、環己烯基、環己二烯、1-四氫萘基、1-茚基、9-芴

基等。更佳為 C_{5-10} 環烯基，特佳為環戊烯基、環己烯基。

所謂「芳基」為 C_{6-14} 的單環至三環式芳香族烴環基，較佳為苯基或萘基，更佳為苯基。

所謂「雜環」基為將含有 1~4 個選自 i) O、S 及 N 的雜原子之單環 3~8 員（較佳為 5~7 員）雜環、ii) 該單環雜環與選自單環雜環、苯環、 C_{5-8} 環鏈烷及 C_{5-8} 環鏈烯所成群的 1 或 2 個環進行縮環而形成，表示由含有 1~5 個選自 O、S 及 N 的雜原子之二環式 8~14 員（較佳為 9~11 員）雜環及三環式 11~20 員（較佳為 12~15 員）雜環所成的環基。環原子之 S 或 N 可經氧化而形成氧化物或二氧化物。作為「雜環」基，較佳為氮雜環丙基、氮雜環丁基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、高哌嗪基、環氧乙烷基、氧環丁烷基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、嗎啉基、高嗎啉基、四氫硫代吡喃基、吡咯基、吡啶基、咪啶基、三啶基、四啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噁啶基、異噁啶基、噁二啶基、噻啶基、異噻啶基、噻二啶基、吲哚基、異吲哚基、吲啶基、吲嗪基、苯並咪啶基、咪啶 [1,2-a] 吡啶基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、噻啉基、噻啉基、酞嗪基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁啶基、苯並噻啶基、苯並三啶基、4,5,6,7-四氫吲啶基、4,5,6,7-四氫吡啶並 [4,3-c] 吡啶基、4,5,6,7-四氫苯並咪啶基、呋喃基、噻啉環基，較佳為單環的雜環基，更佳為吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、嗎啉基、吡啶基、嘧

啖基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基。

所謂「雜芳基」表示前述「雜環」基中具有芳香族性者。具體為吡咯基、吡啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基、吲哚基、吲唑基、苯並咪唑基、咪唑[1,2-a]吡啶基、喹啉基、喹啉基、異喹啉基、喹啉基、噻吩基、酞嗪基、苯並呋喃基、苯並噻吩基、苯並噁唑基、苯並噻唑基、苯並三唑基、呋唑基。較佳為單環的雜芳基，更佳為吡啶基、呋喃基、噻吩基、噁唑基、異噁唑基、噁二唑基、噻唑基、異噻唑基、噻二唑基。

所謂「可被取代」表示「無取代」或「具有 1~5 個相同或相異的取代基」。所謂「被取代」表示「具有 1~5 個相同或相異的取代基」。且，具有複數個取代基時，這些取代基可為相同或相異。

作為 R^{1a} 中各可被取代之「芳基」及「雜環基」中的取代基，較佳為選自下述 G^1 群的基（但， R^0 表示 -H 或低級烷基，以下同樣。），較佳為鹵素、低級烷基、鹵化低級烷基、-O-低級烷基、-O-鹵化低級烷基、-C(O)NH₂ 或雜芳基，更佳為鹵素、鹵化低級烷基或 -C(O)NH₂。

G^1 群：鹵素、氰、低級烷基、鹵化低級烷基、低級伸烷基 -OR⁰、低級伸烷基 -N(R⁰)₂、低級伸烷基 -N(R⁰)C(O)R⁰、低級伸烷基 -N(R⁰)S(O)₂-低級烷基、-OR⁰、-O-鹵化低級烷基、-O-環烷基、-O-芳基、-O-雜環基、-C(O)R⁰、-

CO_2R^0 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ （可由 $-\text{OR}^0$ 或 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 所取代之低級烷基）、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{S}-$ 低級烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ 低級烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低級烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 低級伸烷基 $-\text{雜環基}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 環烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)-$ 雜環基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)\text{N}(\text{R}^0)\text{C}(\text{O})\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)\text{S}(\text{O})_2-$ 低級烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 雜環基、 $-\text{C}(=\text{NOR}^0)-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{S}-$ 低級烷基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 低級烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 低級烷基、側氧基、及雜環基。

但， G^1 群中之芳基及雜環基可由選自下述 G^2 群的基所取代。

G^2 群：鹵素、氰、低級烷基、鹵化低級烷基、 $-\text{OR}^0$ 、 $-\text{O}-$ 鹵化低級烷基、 $-\text{CO}_2\text{R}^0$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)\text{S}(\text{O})_2-$ 低級烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^0)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、環烷基、及雜環基。

作為 A 環中各可被取代的「芳基」、「雜環基」及「環烷基」中之取代基，較佳為選自下述 G^3 群的基，更佳為鹵素、低級烷基、鹵化低級烷基、 $-\text{O}-$ 低級烷基、 $-\text{O}-$ 鹵化低級烷基及 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ，特佳為鹵素、鹵化低級烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 。

G^3 群：鹵素、氰、低級烷基、鹵化低級烷基、低級伸烷基 $-\text{OR}^0$ 、鹵化低級伸烷基 $-\text{OR}^0$ 、低級伸烷基 $-\text{N}(\text{R}^0)_2$ 、低

級伸烷基-芳基、 $-OR^0$ 、 $-O$ -鹵化低級烷基、 $-O$ -低級伸烷基、 $-OR^0$ 、 $-O$ -低級伸烷基、 $-N(R^0)_2$ 、 $-O$ -低級伸烷基、 $-CO_2R^0$ 、 $-O$ -低級伸烷基、 $-C(O)N(R^0)_2$ 、 $-O$ -低級伸烷基-芳基、 $-O$ -芳基、 $-C(O)R^0$ 、 $-CO_2R^0$ 、 $-CON(R^0)_2$ 、 $-CON(R^0)$ -低級伸烷基、 $-OR^0$ 、 $-N(R^0)_2$ 、 $-N(R^0)C(O)R^0$ 、 $-S$ -低級烷基、 $-S(O)$ -低級烷基、 $-S(O)_2$ -低級烷基、 $-S(O)_2$ -芳基、側氧基、環烷基、芳基、及雜環基。

但， G^3 群中之芳基、及雜環基可由鹵素、低級烷基、鹵化低級烷基、 $-OR^0$ 、 $-O$ -鹵化低級烷基、 $-CO_2R^0$ 或 $-CON(R^0)_2$ 所取代。

作為 R^{1b} 中可被取代的「芳基」中之取代基，較佳為鹵素、低級烷基、鹵化低級烷基、 $-O$ -低級烷基、 $-O$ -鹵化低級烷基，更佳為鹵素。

作為 A^b 環中各可被取代的「芳基」及「雜芳基」中之取代基，較佳為鹵素、低級烷基、鹵化低級烷基、 $-O$ -低級烷基、 $-O$ -鹵化低級烷基或 $-C(O)NH_2$ ，更佳為鹵素、鹵化低級烷基或 $-C(O)NH_2$ 。

所謂「 11β -HSD1 阻礙劑」為阻礙 11β -HSD1 的酵素活性之化合物，若對疼痛為有效者即可，並無特別限定。較佳為藉由後述實施例 1 所記載之試驗方法，對於老鼠 11β -HSD1 阻礙活性測定試驗中 IC_{50} 值為 $10\mu M$ 以下的化合物，較佳為 $3\mu M$ 以下的化合物，更佳為 $1\mu M$ 以下的化合物。

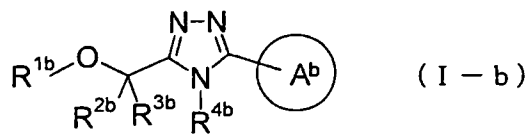
作為「疼痛」，較佳為神經障礙性疼痛。又，作為另

一較佳型態為纖維肌疼痛症。

本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 所示化合物的較佳型態如以下所示。

(1) 式 (I-b) 所示化合物。

[化13]



[式中的記號如以下所示的意思。

R^{1b} : 可被取代之芳基。

R^{2b} : 低級烷基。

R^{3b} : 低級烷基。

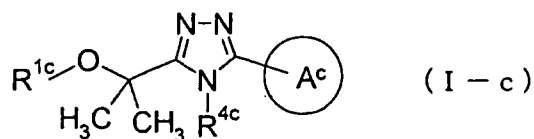
R^{4b} : 低級烷基或環烷基。

A^b 環 : 各可被取代之芳基或雜芳基。

以下同樣。]

(2) 式 (I-c) 所示化合物。

[化14]



[式中的記號如以下所示意思。

R^{1c} : 由鹵素所取代之苯基。

R^{4c} : 甲基、乙基、異丙基或環丙基。

A^c 環 : 由鹵素或 -C(O)NH₂ 所取代之苯基。]

(3) A^c 環表示第 4 位由 -C(O)NH₂ 所取代，進一步可由鹵素所取代的苯基之 (2) 記載的化合物。

(4) A^c 環表示可由鹵素所取代的苯基之 (2) 記載的化合物。

(5) 選自 3-(2-溴-4-氟苯基)-4-甲基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑、

3-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑、

3-(2-氯苯基)-4-甲基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑、

3-[1-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]-5-(2-氯苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑、

3-[1-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]-5-(2-氯-4-氟苯基)-4-甲基-4H-1,2,4-三唑、

3-(2-氟苯基)-4-甲基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑、

4-甲基-3-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-5-[3-(三氟甲基)-1H-吡唑-4-基]-4H-1,2,4-三唑、

4-{5-[1-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基}苯甲醯胺、

4-{4-異丙基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}苯甲醯胺、

4-{5-[1-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基}-3-氟苯甲醯胺、

4-{4-環丙基-5-[1-(2,4-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}-3-氟苯甲醯胺、

3-氟-4- { 4-甲基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基 } 苯甲醯胺、

4- { 5-[1-(4-氯-2,6-二氟苯氧基)-1-甲基乙基]-4-異丙基-4H-1,2,4-三唑-3-基 } 苯甲醯胺、

3-氯-4- { 4-環丙基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基 } 苯甲醯胺、及、

3-氟-4- { 4-異丙基-5-[1-甲基-1-(2,4,6-三氟苯氧基)乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基 } 苯甲醯胺所成群之化合物。

本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物中另一較佳型態如以下所示。

(a) 作為 R^{1a} ，較佳為可被取代的芳基，更佳為可被取代的苯基，特佳為可被鹵素所取代之苯基，進一步較佳為可在第 2 位及第 4 位由鹵素所取代之苯基或第 2 位、第 4 位及第 6 位由鹵素所取代之苯基。

(b) 作為 R^{2a} ，較佳為低級烷基，更佳為甲基。

(c) 作為 R^{3a} ，較佳為低級烷基，更佳為甲基。

(d) 作為 R^4 ，較佳為低級烷基或環烷基，更佳為甲基、乙基、異丙基或環丙基。

(e) 作為 A 環，以各可被取代的芳基或雜芳基為佳，較佳為可被取代的芳基，更佳為可被取代的苯基，進一步更佳為可被鹵素或 $-C(O)NH_2$ 所取代之苯基，再進一步更佳為可被鹵素所取代之苯基，特佳為第 2 位由鹵素所取代之苯基或第 2 位及第 4 位由鹵素所取代之苯基。作為另一型態，較佳為由 $-C(O)NH_2$ 所取代，進一步亦可由鹵

素所取代之苯基，更佳為第 4 位由 $-C(O)NH_2$ 所取代，進一步亦可由鹵素所取代之苯基。又，作為其他較佳型態，由選自鹵素、鹵化低級烷基及 $-C(O)NH_2$ 的基各所取代的苯基或吡咯基。

(f) 組合 2 個以上上述 (a) ~ (e) 所記載的基之化合物。

本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物中，依據取代基的種類，存在互變異構物或幾何異構物。本說明書中雖僅記載式 (I-a) 的化合物之一異構物形態，但本發明醫藥的有效成分亦包含該此以外的異構物、異構物經分離者或這些混合物。

又，本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物中，有時具有不對稱碳原子或不對稱軸的情況，依據此存在光學異構物。本發明醫藥的有效成分中，包含光學異構物經分離者或這些混合物。

進一步本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物中，亦包含製藥學上可被許可的前體藥物。所謂製藥學上可被許可的前體藥物係具有藉由加溶劑分解或在生理學條件下可轉變成胺基、羥基、羧基等基的化合物。作為形成前體藥物的基，例如可舉出 *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) 或「醫藥品的開發」(廣川書店，1990 年) 第 7 卷 分子設計 163-198 所記載之基。

又，本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物依據取代基的種類，有時有形成酸加成鹽或與鹼之鹽的情況。

具體可舉出鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸，或與甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯甲酰基酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、p-甲苯磺酸、天冬胺酸、麩胺酸等有機酸之酸加成鹽、與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等無機鹼、甲基胺、乙基胺、乙醇胺、賴胺酸、鳥胺酸等有機鹼之鹽、與乙醯基亮胺酸等各種胺基酸及胺基酸衍生物的鹽或銨鹽等。

且，本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物中，亦包含各種水合物或溶劑合物、及結晶多形的物質。又，本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物中亦包含種種經放射性或非放射性同位體所標識的化合物。

(製造法)

本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 的化合物及其鹽，可利用依據該基本結構或取代基種類的特徵，使用種種公知合成法而製造時，藉由官能基的種類，將該官能基在由原料至中間體的段階中取代為適當保護基 (可容易轉化為該官能基的基) 對於製造技術上有時具有效果。作為如此保護基，例如可舉出 P. G. M. Wuts 及 T. W. Greene 著、「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (第 4 版、2006 年) 」所記載之保護基等，可配合這些反應條件做適宜選擇即可。如此方法中，導入該保護基並進行反應

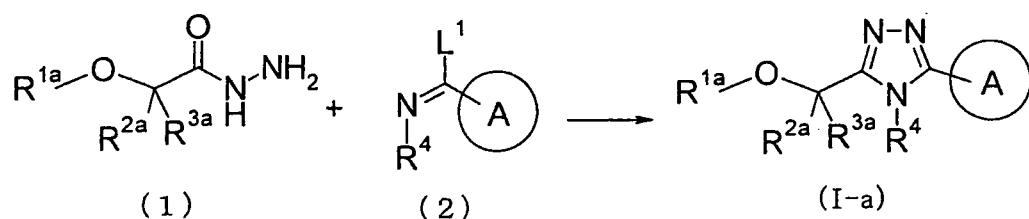
後，視必要藉由除去保護基，可得到所望化合物。

又，式 (I-a) 的化合物之前體藥物與上述保護基同樣地，在由原料至中間體的段階中導入特定基，或使用所得之式 (I-a) 的化合物進一步進行反應而可製造。反應可使用一般酯化、醯胺化、脫水等斯業者公知方法而進行。

以下說明式 (I-a) 的化合物之代表性製造法。各製法亦可參考該說明所附的參考文獻進行。且，本發明的製造法並未限定於以下所示例子。

(第一製法)

[化15]



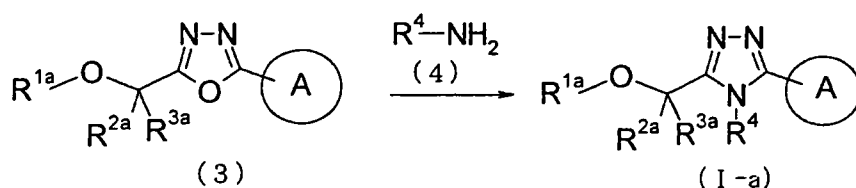
(式中， L^1 表示脫離基。以下同樣。)

本製法為藉由化合物 (1) 與化合物 (2) 的環化反應，製造本發明醫藥的有效成分之化合物 (I-a) 的方法。其中，作為 L^1 的脫離基，例如可舉出氯、溴、甲氧基、甲基對胺苯磺基等。反應可在四氫呋喃 (THF)、1,4-二噁烷、二甘醇二甲醚等醚類、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇等醇類、N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)、N-甲基吡咯烷-2-酮 (NMP)、二甲基咪唑二酮、二甲基乙醯胺 (DMA)、二甲基亞砷 (DMSO) 等非質子性極性溶劑、苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類、二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等鹵化

烴類等溶劑中，室溫下或加熱條件下進行。依據化合物，在乙酸、p-甲苯磺酸等有機酸、硫酸、鹽酸等無機酸等酸存在下或三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺等有機鹼、碳酸氫鈉、碳酸鉀等無機鹼存在下進行反應時有時較為有利。依據化合物可在四-n-丁基銨碘化物等相間移動觸媒存在下進行反應時有時較為有利。

(第二製法)

[化16]

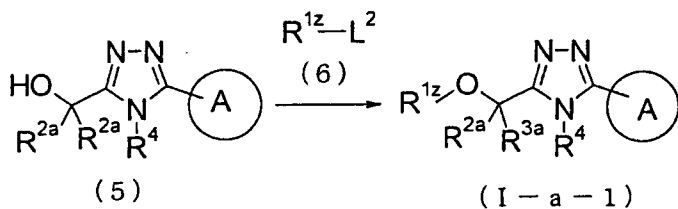


本製法為反應化合物(3)與化合物(4)，得到本發明醫藥的有效成分之化合物(I-a)的方法。

反應為使用等量或一方過剩量的化合物(3)與化合物(4)，在醇類、苯、甲苯、二甲苯等芳香族烴類、乙酸等對反應為惰性的溶劑中或無溶劑下，室溫下至加熱下，較佳為加熱下進行。依據化合物在乙酸、p-甲苯磺酸、三氟乙酸等有機酸、硫酸、鹽酸等無機酸等酸存在下進行反應時有時較為有利。又，使用微波進行反應亦為有利。

(第三製法)

[化17]



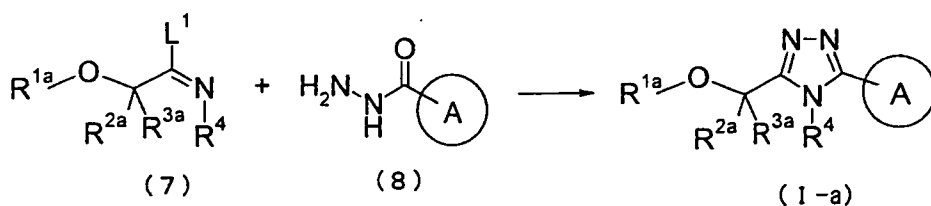
(式中， R^{1z} 表示各可被取代的芳基或雜芳基， L^2 表示脫離基。以下同樣。)

本製法為將化合物 (5) 經 O-芳基化，得到本發明醫藥的有效成分之化合物 (I-a-1) 的方法。其中，作為 L^2 的脫離基，例如可舉出氟、氯、溴等鹵素。

芳基化反應為使用等量或一方過剩量的化合物 (5) 與化合物 (6)，在鹼存在下，於 DMF、DMSO 等非質子性極性溶劑、醚類等對反應為惰性的溶劑中，冷卻化至加熱迴流下進行。作為鹼可舉出氫化鈉、氫化鉀、丁基鋰、碳酸鉀等。

(第四製法)

[化18]

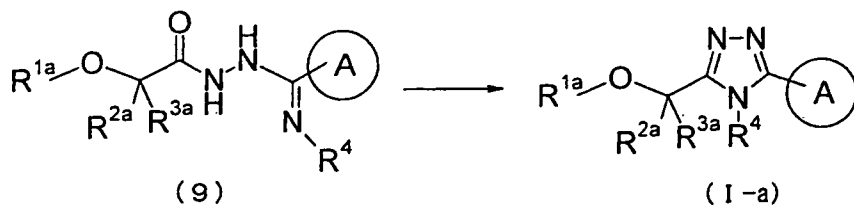


本製法為藉由化合物 (7) 與化合物 (8) 的環化反應，製造本發明醫藥的有效成分之化合物 (I-a) 的方法。

環化反應可進行與第一製法之相同方法。

(第五製法)

[化19]



本製法為將化合物 (9) 經環化，得到本發明醫藥的有效成分之化合物 (I-a) 的方法。

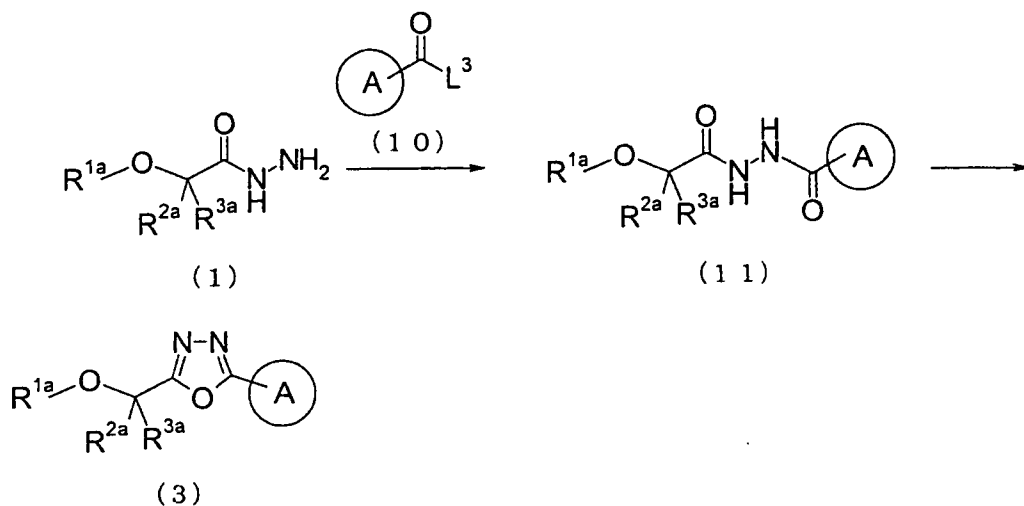
環化反應可在醚類、芳香族烴類、鹵化烴類等溶劑中室溫下或加熱條件下進行。依據化合物可在乙酸、p-甲苯磺酸等有機酸、硫酸、鹽酸等無機酸等酸存在下反應，此對於反應的進行為有利。

且式 (I-a) 所示的幾項化合物係由以上所得之本發明醫藥的有效成分之化合物 (I-a) 可藉由任意組合公知烷基化、醯基化、取代反應、氧化、還原、水解等斯業者一般採用的步驟而製造。

本發明的醫藥有效成分之化合物 (I-a) 的製造所使用的原料，例如可藉由使用下述方法、後述製造例所記載之方法、公知方法或斯業者熟知的方法或這些方法經改變的方法而製造。

(原料合成 1)

[化20]



(式中， L^3 表示脫離基。以下同樣。)

化合物 (3) 可由藉由化合物 (1) 與化合物 (10) 的醯胺化反應所得之化合物 (11) 經環化而製造。其中，作為 L^3 的脫離基，例如可舉出氯、溴、羥基等。

醯胺化反應為在鹵化烴類、非質子性極性溶劑等溶劑中，使用等量或一方過剩量的化合物 (1) 與化合物 (10)，在室溫下至加熱條件下進行。依據化合物，在三乙基胺、*N,N*-二異丙基乙基胺或吡啶等有機鹼、或碳酸鉀或碳酸鈉等無機鹼的存在下進行反應時，可順利的進行反應而有利。

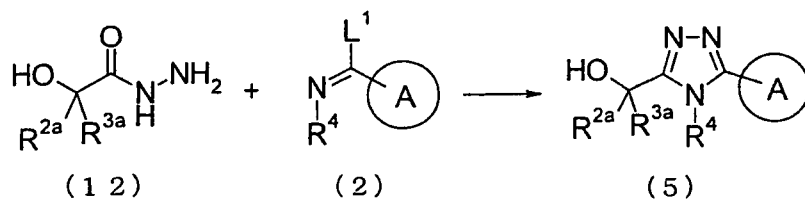
L^3 的脫離基為羥基時，在 1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳二亞胺 (WSC)、二環己基碳二亞胺 (DCC)、1,1'-羰基-二咪唑 (CDI)、*O*-(苯並三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU) 等縮合劑的存在下，進行反應為佳。又，可進一步使用添加劑 (例如 1-羥基苯並三唑 (HOBT)、1-羥基-7-偶氮苯並三唑 (HOAt))

等) 爲佳。

環化反應可在鹵化烴類等非質子性極性溶劑等溶劑中，將化合物(11)與藉由氧氯化磷、三氟甲烷磺酸酐、三苯基磷與四溴化碳進行調整之試藥等脫水劑進行反應而進行。依據化合物，在三乙基胺、N,N-二異丙基乙基胺或吡啶等有機鹼或碳酸鉀或碳酸鈉等無機鹼的存在下進行反應時，反應可順利進行而有利。

(原料合成 2)

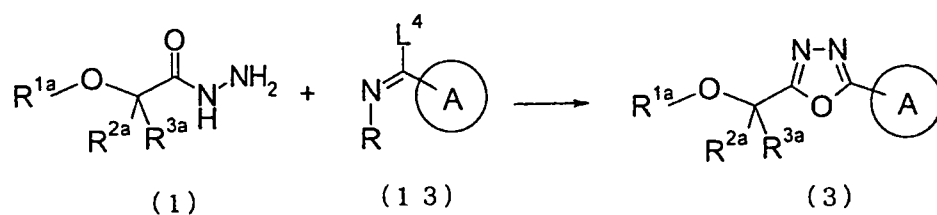
[化21]



化合物(5)可藉由化合物(12)與化合物(2)以與第一製法之相同方法製造。

(原料合成 3)

[化22]



(式中，R表示低級烷基，L⁴表示脫離基。以下相同。)

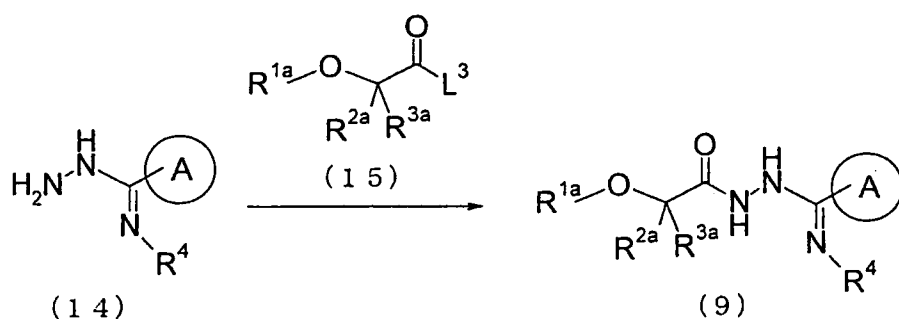
又，化合物(3)亦可藉由化合物(1)與化合物(13)之環化而製造。其中，作爲L⁴的脫離基，例如可舉出

氯、溴等。

反應可進行與第一製法之相同方法進行。

(原料合成 4)

[化23]



化合物 (9) 可藉由化合物 (14) 與化合物 (15) 之醯胺化反應而製造。

醯胺化反應可藉由與原料合成 1 的第一步驟之醯胺化同樣條件下進行。

式 (I-a) 的化合物可分離、純化為游離化合物、其鹽、水合物、溶劑合物或結晶多形的物質。式 (I-a) 的化合物之鹽可依據常法的造鹽反應而製造。

分離、純化可適用萃取、分別結晶化、各種部分層析等一般化學操作而進行。

各種異構物可記由選擇適當原料化合物而製造，或利用異構物間的物理化學性質之差異而分離。例如，光學異構物係藉由外消旋體的一般光學分割法（例如使用導向與光學活性鹼或酸的非對映異構鹽的分別結晶化或手性管柱等層析等）而得到。又亦可由適當光學活性原料化合物而製造。

含有作為有效成分的式 (I-a) 的化合物之 1 種或 2 種以上的本發明之疼痛治療用醫藥組成物，可使用該領域中一般使用的賦形劑，即藥劑用賦形劑或藥劑用載體等，藉由一般使用的方法進行調製。

投與為藉由錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等的經口投與，或藉由關節內、靜脈內、肌肉內等注射劑、塞劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等非經口投與中任一形態皆可。

作為使用於經口投與的固體組成物，使用錠劑、散劑、顆粒劑等。對於如此固體組成物，可將 1 種或 2 種以上有效成分與至少 1 種惰性賦形劑混合。組成物可依據常法，含有惰性添加劑，例如可含有滑澤劑或崩壞劑、安定化劑、溶解補助劑。錠劑或丸劑視必要可經糖衣或胃溶性或腸溶性物質的薄膜包膜。

使用於經口投與的液體組成物，含有藥劑上可被許可的乳濁劑、溶液劑、懸濁劑、糖漿劑或醃劑 (elixirs) 等，含有一般使用的惰性稀釋劑，例如純化水或乙醇。該液體組成物中除惰性稀釋劑以外亦可含有如可溶化劑、濕潤劑、懸濁劑之補助劑、甜味劑、風味劑、芳香劑、防腐劑。

使用於非經口投與的注射劑，含有無菌水性或非水性溶液劑、懸濁劑或乳濁劑。作為水性溶劑，例如含有注射用蒸餾水或生理食鹽液。作為非水性溶劑，例如有如乙醇

的醇類。如此組成物可進一步含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑或溶解補助劑。這些可藉由例如通過細菌保留過濾器之過濾、殺菌劑的配合或照射進行無菌化。又，這些可製造成無菌固體組成物，於使用前於無菌水或無菌注射用溶劑中溶解或懸濁後使用。

作為外用劑，可包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、凝膠劑、貼劑、噴霧劑、乳液劑、點眼劑、眼軟膏等。含有一般使用的軟膏基劑、乳液基劑、水性或非水性液劑、懸濁劑、乳劑等。

吸入劑或經鼻劑等經黏膜劑可使用固體、液體或半固體狀者，可依據過去公知方法而製造。例如可適宜地添加公知賦形劑或進一步添加 pH 調整劑、防腐劑、界面活性劑、滑澤劑、安定劑或增黏劑等。投與可使用適當使用於吸入或吹送的裝置。例如使用計量投與吸入裝置等公知裝置或噴霧器，可將化合物在單獨下或與經處方後成為混合物粉末，或與醫藥上可被許可的載體組合成為溶液或懸濁液後投與。乾燥粉末吸入器等可為單次或多次的投與用，或亦可利用乾燥粉末或含有粉末之膠囊。或使用適當驅出劑，例如亦可使用氯氟鏈烷或二氧化碳等較佳氣體的加壓氣膠噴霧等形態。

一般經口投與的情況為，1 天投與量為依據體重約 0.001~100 mg/kg，較佳為 0.1~30 mg/kg，更佳為 0.1~10 mg/kg 為適當，將這些可分為 1 次或 2 次~4 次進行投與。若進行靜脈內投與時，1 天投與量為依據體重約

0.0001~10 mg/kg 為適當，分為 1 天 1 次~複數次進行投與。又，作為經黏膜劑，依據體重約 0.001~100 mg/kg 分為 1 天 1 次~複數次進行投與。投與量為考慮到症狀、年齡、性別等並配合個人情況而做適當決定。

將式 (I-a) 的化合物或其製藥學上可被許可的鹽作為有效成分之疼痛治療劑，可與其他疼痛治療劑併用。該併用可同時投與或各別連續，或間隔所望時間而進行投與。同時投與製劑可為混合劑，亦可為各別經製劑化者。

【實施方式】

[實施例]

以下依據實施例，具體說明本發明，但這些並未限定到本發明之範圍。

實施例 1：老鼠 11 β -HSD1 阻礙活性測定試驗

11 β -HSD1 阻礙活性測定的順序為如以下所示。且酵素反應及測定為使用 384 孔盤進行。酵素依據 *Journal of Biological Chemistry*, 2001 年, 276 卷, p21343-21350 而調製。反應為於 5 mM 磷酸緩衝液 (pH6.6)、200 nM 可的松 (Cortisone)、40 μ M 還原型菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH)、老鼠重組體 11 β -HSD1 所成反應液中加入種種濃度的被驗化合物後，在室溫進行 1 時間恆溫培養 (10 μ L/孔)。被驗化合物溶解於二甲基亞砷 (DMSO)，調製至反應液中 DMSO 濃度至 1%。酵素反應後將皮

質醇使用時間分解螢光測定法 (Homogeneous time-resolved fluorescence (HTRF)) 進行檢測而測定酵素阻礙活性。將含有 400 μM carbenoxolon 的 d2 標識皮質醇及穴狀化合物 (Cryptate) 標識皮質醇抗體 (CIS bio international 公司) 各以 5 μL /孔加入，在室溫進行 2 小時恆溫培養後，使用螢光光度計 (商品名：ARVO HTS 1420、PerkinElmer/Wallac 公司) 進行螢光強度，由 2 波長螢光強度比 (665 nm/620 nm) 算出酵素阻礙活性。

測定結果為算出在同一條件下的 3 孔值的平均值。取代被驗化合物，添加 DMSO 時的比作為 0%，未添加 11 β -HSD1 時的比作為 100%，算出被驗化合物被抑制到 50% 的濃度作為化合物阻礙活性的 IC₅₀。

本發明醫藥的有效成分之代表性化合物的 IC₅₀ 值如下述表 1 所示。且，Cpd 表示化合物號碼 (以下同樣) 。

[表1]

Cpd	IC ₅₀ (nM)
1	35
2	52
3	24
4	32
5	263
6	322
7	32
8	70
9	26
10	135
11	64
12	182
13	68
14	16
15	23

實施例 2：脊髓神經結紮模型試驗

依據 Pain, 1992 年, 50 卷, p355-363 實施。於戊巴比妥 (pentobarbital) 麻醉下切開老鼠 (SD、雄性、5-6 週齡) 的腰部皮膚及肌肉, 除去腰椎 L6 的橫突起, 使腰神經露出。將 L5 及 L6 脊髓神經以絹絲結紮後, 將傷口縫合。於左側實施處理。且假手術 (sham operation) 的情況為未實施神經結紮而縫合傷口。

藥效評估為手術 7-20 天後, 藉由 von Frey hair 試驗實施。回避反應閾值為依據 Journal of Neuroscience Methods, 1994 年, 53 卷, p55-63 算出。使用 8 種類 von Frey filament (0.41-15.14 g) 刺激後四肢裏, 以上下移動法決定 50% 回避反應閾值。試驗由 2.04 g 的細絲開始, 確認到四肢回避反應時判斷為有反應。

藥效評估前一天藉由 von Frey hair 試驗預先選出閾值降低的個體, 分成各群閾值的平均值差較小的群。

被驗物質懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液, 於藥效評估的 2 小時前進行經口投與。被驗物質的評估為藉由求得假手術動物群的處理側肢的閾值作為 100%, 投與溶劑的手術動物群之處理側肢的閾值作為 0% 時, 被驗物質投與群之改善率而進行。

本發明醫藥的有效成分之代表性化合物的改善率如下述表 2 所示。

[表2]

Cpd	改善率%(投與量)
1	71 (0.3mg/kg)
2	88 (0.3mg/kg)
3	62 (0.3mg/kg)
4	85 (0.3mg/kg)
5	65 (0.3mg/kg)
6	52 (0.3mg/kg)
7	73 (0.3mg/kg)
8	87 (0.3mg/kg)
9	78 (0.3mg/kg)
10	81 (0.3mg/kg)
11	82 (0.3mg/kg)
12	54 (0.3mg/kg)
13	53 (0.3mg/kg)
14	73 (0.3mg/kg)
15	86 (0.3mg/kg)

實施例 3：藉由利血平反復投與之纖維肌疼痛症模型試驗

依據 Pain, 2009 年, 146 卷, p26-33 實施。使用老鼠 (SD、雄性、7 週齡)。

肌肉壓痛閾值測定為依據 Schafers 們的方法 (Pain, 2003 年, 104 卷, p579-588) 實施。對於老鼠右後腳的腓腸肌施予徐徐增加至最大 250 g 之壓力刺激。由老鼠顯示右後腳的壓刺激的回避反應之最小壓刺激的大小作為肌肉壓痛閾值 (g) 而進行測定。對於各時間點各進行 3 次測定, 將該平均值作為測定值。

溶劑 (0.5% 乙酸水) 或利血平 (Reserpine) 1 mg/kg 以 1 天 1 次的 3 天背部皮下的皮下投與。溶劑或利血平的投與容量皆以動物體重 1 kg 中 1 mL。溶劑或利血平投與開始 6 天後測定各老鼠的肌肉壓痛閾值, 分成各群閾值的平均值差較小的群。

藥效評估於第一天實施。被驗物質為懸浮於 0.5% 甲基纖維素溶液，於經口投與 30、60、120 分鐘後測定肌肉壓痛閾值。對於健康老鼠不進行藥物投與，僅實施肌肉壓痛閾值測定。藥物效果的測定對不瞭解動物藥物處理內容的實驗者進行。被驗物質的評估為，求得於投與 30、60、120 分鐘後中任一時間點中，將健康老鼠的肌肉壓痛閾值作為 100%，投與溶劑的利血平處理老鼠之肌肉壓痛閾值作為 0% 時的被驗物質投與群的最大改善率而進行。

本發明醫藥的有效成分之代表性化合物的改善率如下述表 3 所示。

[表3]

Cpd	最大改善率% (投與量)	算出時點(分)
2	30 (1mg/kg)	120
4	82 (1mg/kg)	30
8	41 (1mg/kg)	120
10	65 (1mg/kg)	120
11	83 (1mg/kg)	30
15	45 (1mg/kg)	120

上述試驗的結果確認式 (I-a) 所示化合物對於各種疼痛模型皆具有效果。因此，本發明醫藥的有效成分之式 (I-a) 所示化合物可使用於疼痛（特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症等）的治療上。

以下表示本發明醫藥的有效成分之化合物的製造方法。

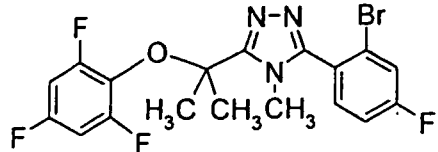
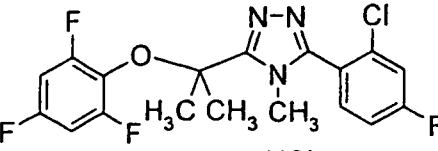
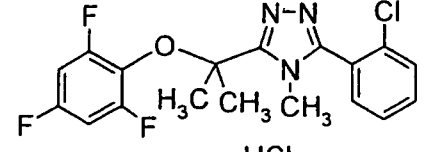
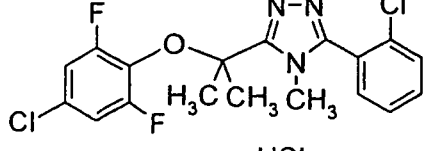
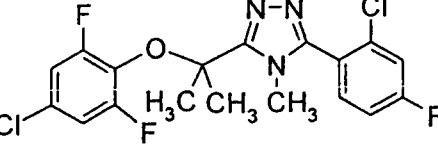
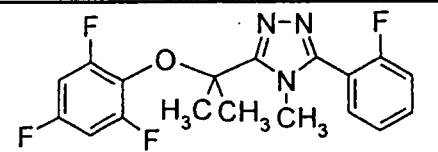
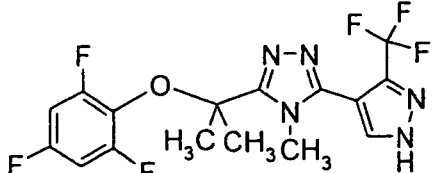
後述表 4~6 所記載之化合物 1~15 皆為公知化合物，可由如以下而製造。

化合物 1~15 皆為記載於國際公開 WO2010/001946 號手冊中的實施例化合物，可藉由該公報記載的方法製造。例如化合物 2 為該公報所記載的實施例 65。

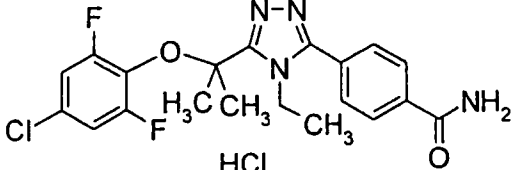
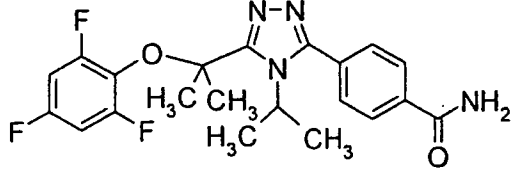
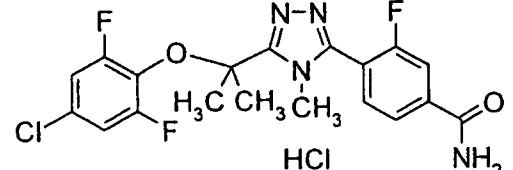
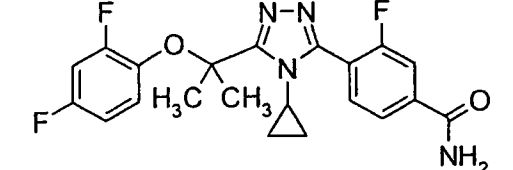
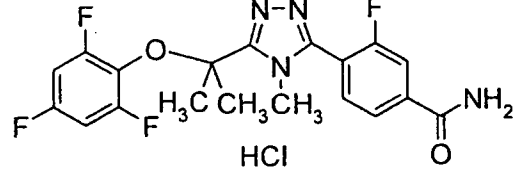
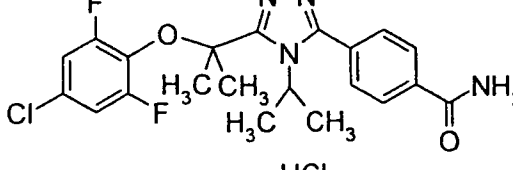
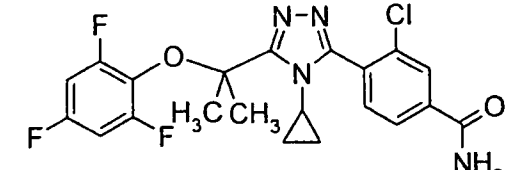
後記表中使用以下簡稱。

Cpd：化合物號碼、Structure：結構式（結構式中若以 HCl 記載時，該化合物係表示鹽酸鹽）

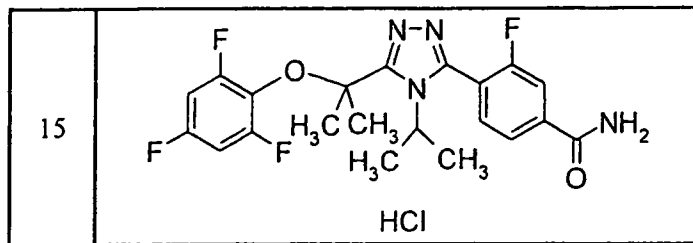
[表4]

Cpd	Structure
1	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
2	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
3	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
4	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
5	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
6	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
7	

[表5]

8	 <p>HCl</p>
9	 <p>HCl</p>
10	 <p>HCl</p>
11	 <p>HCl</p>
12	 <p>HCl</p>
13	 <p>HCl</p>
14	 <p>HCl</p>

[表6]



產業上可利用性

本發明醫藥的有效成分之 11 β -HSD1 阻礙劑，特別為式 (I-a) 的化合物對於疼痛（特別為神經障礙性疼痛、纖維肌疼痛症）的治療上有用。

空白頁

七、申請專利範圍：

104年1月23日修正本

1. 一種使用以下化合物所成群的化合物或其製藥學上可被許可的鹽於製造疼痛治療劑之用途，其特徵為使用於製造神經障礙性疼痛或纖維肌疼痛症之疼痛治療劑上；

3- (2-溴-4-氟苯基) -4-甲基-5-[1-甲基-1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑、

3- (2-氯-4-氟苯基) -4-甲基-5-[1-甲基-1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑、

3- (2-氯苯基) -4-甲基-5-[1-甲基-1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑、

3-[1- (4-氯-2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-5- (2-氯苯基) -4-甲基-4H-1,2,4-三唑、

3-[1- (4-氯-2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-5- (2-氯-4-氟苯基) -4-甲基-4H-1,2,4-三唑、

3- (2-氟苯基) -4-甲基-5-[1-甲基-1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑、

4-甲基-3-[1-甲基-1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-5-[3- (三氟甲基) -1H-吡唑-4-基]-4H-1,2,4-三唑、

4- { 5-[1- (4-氯-2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-4-乙基-4H-1,2,4-三唑-3-基 } 苯甲醯胺、

4- { 4-異丙基-5-[1-甲基-1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑-3-基 } 苯甲醯胺、

4- { 5-[1- (4-氯-2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-4-甲基-4H-1,2,4-三唑-3-基 } -3-氟苯甲醯胺、

4- { 4-環丙基 -5-[1- (2,4-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-4H-1,2,4-三唑 -3-基 } -3-氟苯甲醯胺、

3-氟 -4- { 4-甲基 -5-[1-甲基 -1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑 -3-基 } 苯甲醯胺、

4- { 5-[1- (4-氯 -2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-4-異丙基 -4H-1,2,4-三唑 -3-基 } 苯甲醯胺、

3-氯 -4- { 4-環丙基 -5-[1-甲基 -1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑 -3-基 } 苯甲醯胺、及、

3-氟 -4- { 4-異丙基 -5-[1-甲基 -1- (2,4,6-三氟苯氧基) 乙基]-4H-1,2,4-三唑 -3-基 } 苯甲醯胺。

2.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中化合物或其製藥學上可被許可的的鹽為 3-[1- (4-氯 -2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-5- (2-氯苯基) -4-甲基 -4H-1,2,4-三唑或其製藥學上可被許可的的鹽。

3.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中化合物或其製藥學上可被許可的的鹽為 4- { 5-[1- (4-氯 -2,6-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-4-甲基 -4H-1,2,4-三唑 -3-基 } -3-氟苯甲醯胺或其製藥學上可被許可的的鹽。

4.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中化合物或其製藥學上可被許可的的鹽為 4- { 4-環丙基 -5-[1- (2,4-二氟苯氧基) -1-甲基乙基]-4H-1,2,4-三唑 -3-基 } -3-氟苯甲醯胺或其製藥學上可被許可的的鹽。

5.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中疼痛為神經障礙性疼痛。

6.如申請專利範圍第 1 項之用途，其中疼痛為纖維肌疼痛症。