

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-502139

(P2006-502139A)

(43) 公表日 平成18年1月19日(2006.1.19)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/195 (2006.01)	A 6 1 K 31/195	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/197 (2006.01)	A 6 1 K 31/197	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 61 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2004-528754 (P2004-528754)	(71) 出願人	593141953 ファイザー・インク
(86) (22) 出願日	平成15年8月4日(2003.8.4)		アメリカ合衆国・ニューヨーク州・ニュー ヨーク・イースト・42nd・ストリート ・235
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月15日(2005.4.15)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(86) 国際出願番号	PCT/IB2003/003476	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠武
(87) 国際公開番号	W02004/016259	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 国際公開日	平成16年2月26日(2004.2.26)	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(31) 優先権主張番号	0219024.7	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(32) 優先日	平成14年8月15日(2002.8.15)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 相乗作用性組合わせ

(57) 【要約】

本発明は、痛み、特に神経障害痛の治療処置、予防処置または姑息的処置に使用するための、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬の組合わせに関する。特に好ましいアルファ-2-デルタリガンドは、ガバペンチンおよびプレガバリンである。特に好ましいPDEV阻害薬は、シルデナフィル、バルデナフィルおよびタダラフィルである。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

相乗作用比のアルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬またはそれらのいずれかの医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む組合わせ。

【請求項 2】

アルファ-2-デルタリガンドが、ガバペンチン、プレガバリン、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンおよびC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸ならびに(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項 1 に記載の組合わせ。

10

【請求項 3】

アルファ-2-デルタリガンドが、ガバペンチンまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ。

【請求項 4】

アルファ-2-デルタリガンドが、プレガバリンまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 または 2 に記載の組合わせ。

20

【請求項 5】

PDEV阻害薬が、

5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)；

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(タダラフィル、IC-351)；

2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル)；

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；および

1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；

またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組合わせ。

30

【請求項 6】

PDEV阻害薬が、シルデナフィルまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組合わせ。

40

【請求項 7】

PDEV阻害薬が、バルデナフィルまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組合わせ。

【請求項 8】

PDEV阻害薬が、タダラフィルまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組合わせ。

【請求項 9】

痛みの治療処置、予防処置または姑息的処置のための、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組合わせ。

【請求項 10】

50

痛みが神経障害痛である、請求項 9 に記載の組合わせ。

【請求項 1 1】

ガバペンチン、プレガバリンおよび PCT/IB02/01146 の式 (i) ~ (xxv) の化合物以外のアルファ-2-デルタリガンド、ならびに PDEV 阻害薬を含む、組合わせ。

【請求項 1 2】

痛みの治療処置、予防処置または姑息的処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組合わせの使用。

【請求項 1 3】

痛みが神経障害痛である、請求項 1 2 に記載の使用。

【請求項 1 4】

療法有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の組合わせを適切な賦形剤またはキャリアーと共に含む医薬組成物。

【請求項 1 5】

アルファ-2-デルタリガンドおよび PDEV 阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む、ヒトに投与するための相乗作用性組合わせであって、CCI 誘発性静的異痛のラットモデルにおける 1:1 ~ 10:1 重量部のオーダーの相乗作用性組合わせ範囲に相当する w / w 組合わせ範囲の相乗作用性組合わせ。

【請求項 1 6】

請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の、アルファ-2-デルタリガンドおよび PDEV 阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む、ヒトに投与するための相乗作用性組合わせであって、アルファ-2-デルタリガンドおよび PDEV 阻害薬の用量範囲が CCI 誘発性静的異痛のラットモデルにおけるそれぞれ 1 ~ 10mg / kg および 0.1 ~ 1mg / kg の相乗作用性範囲に相当する相乗作用性組合わせ。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、アルファ-2-デルタリガンドおよび cGMP PDEV (' PDEV ') 阻害薬の組合わせ、特に相乗効果を示す、特に痛みおよび関連障害の治療処置、予防処置または姑息的処置のためのものに関する。

【0002】

発明の背景

アルファ-2-デルタリガンドは、³H- ガバペンチンをブタ脳膜から選択的に排除し、電位依存性カルシウムチャンネルのアルファ-2-デルタ (α_2) サブユニットとの高親和性相互作用を示す化合物であると定義できる。アルファ-2-デルタリガンドには、³H- ガバペンチンを排除しないが、排除する化合物と構造的に類似し、³H- ガバペンチンとわずかに異なる部位においてアルファ-2-デルタに結合するか、またはヒトの脳アルファ-2-デルタには結合するが、ブタのアルファ-2-デルタには結合しないと予想される化合物も含まれる。それらは GABA 類似体としても知られる。

【0003】

アルファ-2-デルタリガンドは、多数の適応症に関して記載されている。最もよく知られているアルファ-2-デルタリガンドであるガバペンチン (gabapentin) (NEURONTIN、登録商標)、1-(アミノメチル)-シクロヘキシル酢酸は、US 4024175 を含む特許ファミリーの特許文献に最初に記載された。この化合物は、てんかんおよび神経障害痛の治療用として承認されている。

【0004】

第2のアルファ-2-デルタリガンドであるプレガバリン (pregabalin)、(S)-(+)-4-アミノ-3-(2-メチルプロピル)ブタン酸は、欧州特許出願公開番号 EP 641330 にてんかんの治療に有用な抗痙攣性治療薬として、また EP 0934061 に痛みの治療用として記載されている。

【0005】

10

20

30

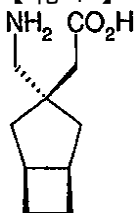
40

50

さらにWO 0128978には、一連のアルファ-2-デルタリガンド、特に下記の(1, 3, 5) (3-アミノ-メチル-ビスクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸が記載されている：

【0006】

【化1】



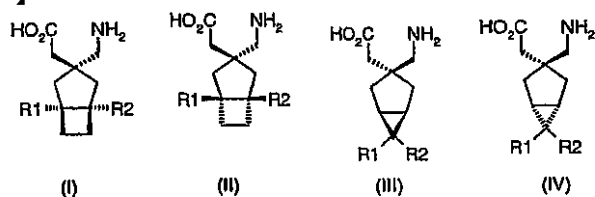
10

【0007】

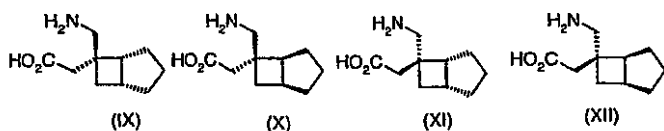
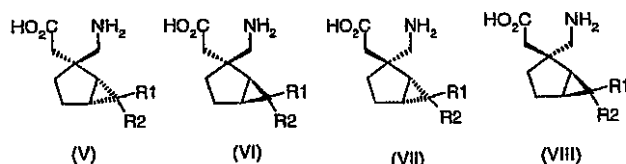
より最近になって、国際特許出願番号PCT/IB02/01146(本発明の優先権主張日の時点では公開されていない)(WO 02/085839として公開)に、痛みを含めた多数の適応症の処置に用いられる次式の連のアルファ-2-デルタリガンドが記載されている：

【0008】

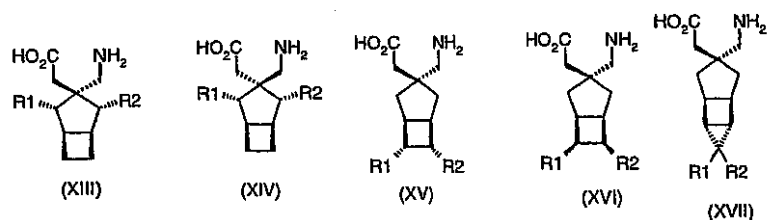
【化2】



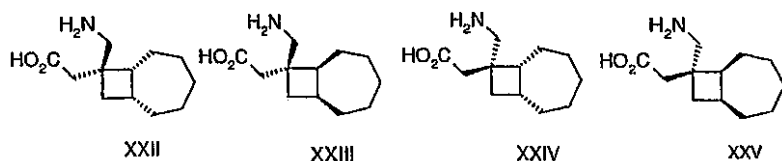
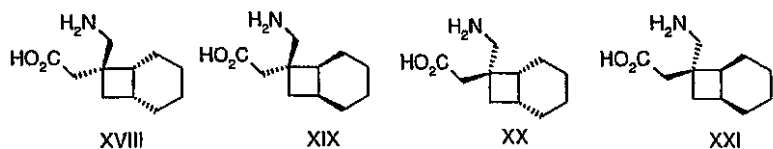
20



30



40



【0009】

これらにおいて、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立してH、炭素原子1~6個の直鎖または分枝鎖アルキル、炭素原子3~6個のシクロアルキル、フェニルおよびベンジルから選択され、ただし式(XVII)のトリシクロオクタン化合物の場合、 R^1 と R^2 が同時に水素であることはない。

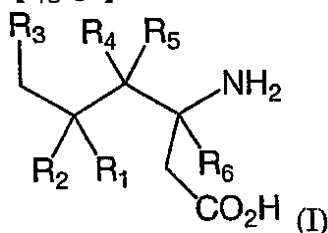
50

【 0 0 1 0 】

本発明の優先権主張日の時点では公開されていない国際特許出願番号PCT/IB03/00976に、下記の式Iの化合物、およびその医薬的に許容できる塩類が記載されている：

【 0 0 1 1 】

【 化 3 】



10

【 0 0 1 2 】

式中のR₁は、水素、または所望により1~5個のフッ素原子で置換された(C₁-C₆)アルキルであり；

R²は、水素、または所望により1~5個のフッ素原子で置換された(C₁-C₆)アルキルであり；あるいは

R₁とR²は、それらが結合している炭素原子と一緒に3~6員シクロアルキル環を形成し；

R³は、(C₁-C₆)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル-(C₁-C₃)アルキル、フェニル、フェニル-(C₁-C₃)アルキル、ピリジル、ピリジル-(C₁-C₃)アルキル、フェニル-N(H)-、またはピリジル-N(H)-であり、これらにおいて前記アルキル部分はそれぞれ所望により1~5個のフッ素原子、好ましくは0~3個のフッ素原子で置換されていてもよく、フェニルおよびピリジル、ならびにフェニル-(C₁-C₃)アルキルおよびピリジル-(C₁-C₃)アルキルのフェニルおよびピリジル部分は、それぞれ所望により独立して下記のものから選択される1~3個の置換基、好ましくは0~2個の置換基で置換されていてもよく；クロロ、フルオロ、アミノ、ニトロ、シアノ、(C₁-C₃)アルキル、所望により1~3個のフッ素原子で置換された(C₁-C₃)アルキル、および所望により1~3個のフッ素原子で置換された(C₁-C₃)アルコキシ；

20

R₄は、水素、または所望により1~5個のフッ素原子で置換された(C₁-C₆)アルキルであり；

30

R₅は、水素、または所望により1~5個のフッ素原子で置換された(C₁-C₆)アルキルであり；

R₆は、水素または(C₁-C₆)アルキルである。

【 0 0 1 3 】

サイクリックグアノシン3',5'-リン酸ホスホジエステラーゼ5型(cGMP PDEV)酵素の阻害薬('PDEV阻害薬')は、PDEV酵素に対する高い親和性および選択性をもち、他のホスホジエステラーゼアイソフォームに対してはほとんどまたは全く親和性をもたない化合物であることを特色とし、多数の適応症の治療に有用であると記載されている。特にシルデナフィル(sildenafil)(5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン)(VIAGRA、登録商標)は多数の心血管障害の治療用として記載され、雄性勃起機能不全症(MED)に対する第1の経口有効治療薬として有用なことが証明された。神経障害の治療におけるPDEV阻害薬の使用は、欧州特許出願番号EP 1129706およびWO 01/26659に記載されている。シルデナフィルの鎮痛効果は、Jain et al., Brain Research, 909,170-178 (2001); Asomoza-Espinosa et al., Eur.J.Pharm., 418,195-200 (2001); および Mixcoatl-Zecutal et al., Eur.J.Pharm., 400,81-87 (2001)に最近記載された。

40

【 0 0 1 4 】

発明の概要

アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬を用いる併用療法により、痛みの処置に予想外の改善が得られることが今回見いだされた。アルファ-2-デルタリガンドとPDEV阻

50

害薬を同時、逐次または個別に投与すると、相乗的に相互作用して痛みを抑制する。この予想外の相乗作用により、各化合物の必要量を減らすことができ、化合物および処置の副作用が軽減し、臨床効果が増強される。

【0015】

したがって第1態様として、本発明は、プレガバリンおよびガバペンチン以外のアルファ-2-デルタリガンド、ならびにPDEV阻害薬を含む、組合わせ製剤を提供する。あるいは、除外にはPCT/IB02/01146の化合物(i)~(xxv)が含まれる場合もある。

【0016】

別態様または他の態様として、本発明は、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬を含む相乗作用性組合わせ製剤を提供する。

本発明に使用するためのアルファ-2-デルタリガンドの例は、下記のものである：US 40 24175に開示されるもの、特にガバペンチン、EP 641330に開示されるもの、特にプレガバリン、US 5563175、WO 9733858、WO 9733859、WO 9931057、WO 9931074、WO 9729101、WO 02085839に開示されるもの、特に[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸、WO 9931075に開示されるもの、特に3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンおよびC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、WO 9921824に開示されるもの、特に(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、WO 0190052、WO 0128978に開示されるもの、特に(1,3,5)(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸、EP 0641330、WO 9817627、WO 0076958に開示されるもの、特に(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、PCT/IB03/00976に開示されるもの、特に(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸および(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸、EP 1178034、EP 1201240、WO 9931074、WO 03000642、WO 0222568、WO 0230871、WO 0230881、WO 02100392、WO 02100347、WO 0242414、WO 0232736およびWO 0228881に開示されるもの、ならびにその医薬的に許容できる塩類および溶媒和物；これらをすべて本明細書に援用する。

10

20

【0017】

本発明の好ましいアルファ-2-デルタリガンドには下記のものが含まれる：ガバペンチン、プレガバリン、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸、3-(1-アミノメチル-シクロヘキシルメチル)-4H-[1,2,4]オキサジアゾール-5-オンおよびC-[1-(1H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘプチル]-メチルアミン、(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸、(1,3,5)(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸、(3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸ならびに(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸。

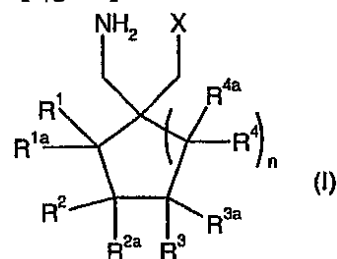
30

【0018】

本発明の有用な環式アルファ-2-デルタリガンドは下記の式(I)により表わすことができ、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である：

【0019】

【化4】



40

【0020】

式中のXは、カルボン酸またはカルボン酸バイオアイソスター (bioisostere) であり；
nは、0、1または2であり；

50

R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} は、それぞれ独立してHおよび C_1 - C_6 アルキルから選択され；あるいは

R^1 と R^2 、または R^2 と R^3 は、一緒になって C_3 - C_7 シクロアルキル環を形成し、これは所望により C_1 - C_6 アルキルから選択される1または2個の置換基で置換されていてよい。

【0021】

式(1)において、適切には R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり、 R^2 および R^3 は独立してHおよびメチルから選択され；あるいは R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} はHであり、 R^1 と R^2 または R^2 と R^3 は一緒になって C_3 - C_7 シクロアルキル環を形成し、これは所望により1または2個のメチル置換基で置換されていてよい。適切なカルボン酸バイオイソスターは、テトラゾリルおよびオキサジアゾロニルから選択される。Xは、好ましくはカルボン酸である。

10

【0022】

式(1)において、好ましくは R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり、 R^2 および R^3 は独立してHおよびメチルから選択され；あるいは R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} および R^{4a} はHであり、 R^1 と R^2 または R^2 と R^3 は一緒になって C_4 - C_5 シクロアルキル環を形成し；あるいはnが0である場合、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり、 R^2 と R^3 はシクロペンチル環を形成し；あるいはnが1である場合、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり、 R^2 および R^3 は両方ともメチルであり、あるいは R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり、 R^2 と R^3 はシクロブチル環を形成し；あるいはnが2である場合、 R^1 、 R^{1a} 、 R^2 、 R^{2a} 、 R^3 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり；あるいはnは0であり、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^4 および R^{4a} はHであり、 R^2 と R^3 はシクロペンチル環を形成する。

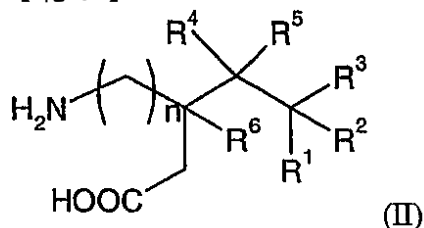
20

【0023】

本発明の有用な非環式アルファ-2-デルタリガンドは下記の式(II)により表わすことができ、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である：

【0024】

【化5】



30

【0025】

式中：

nは、0または1であり； R^1 は、水素または(C_1 - C_6)アルキルであり； R^2 は、水素または(C_1 - C_6)アルキルであり； R^3 は、水素または(C_1 - C_6)アルキルであり； R^4 は、水素または(C_1 - C_6)アルキルであり； R^5 は、水素または(C_1 - C_6)アルキルであり； R^6 は、水素または(C_1 - C_6)アルキルである。

【0026】

式(II)によれば、適切には R^1 は C_1 - C_6 アルキルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 ~ R^6 は水素であり、nは0または1である。より適切には、 R^1 はメチル、エチル、n-プロピルまたはn-ブチルであり、 R^2 はメチルであり、 R^3 ~ R^6 は水素であり、nは0または1である。 R^2 がメチルであり、 R^3 ~ R^6 が水素であり、かつnが0である場合、 R^1 は適切にはエチル、n-プロピルまたはn-ブチルである。 R^2 がメチルであり、 R^3 ~ R^6 が水素であり、かつnが1である場合、 R^1 は適切にはメチルまたはn-プロピルである。式(II)の化合物は、適切には3S,5R立体配置である。

40

【0027】

本発明に使用するためのPDEV阻害薬の例は下記のものである：EP-A-0463756に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0526004に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピ

50

リミジン-7-オン類；国際特許出願公開W0 93/06104に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際特許出願公開W0 93/07149に開示される異性体ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開W0 93/12095に開示されるキナゾリン-4-オン類；国際特許出願公開W0 94/05661に開示されるピリド[3,2-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開W0 94/00453に開示されるプリン-6-オン類；国際特許出願公開W0 98/49166に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際特許出願公開W0 99/54333に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0995751に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開W0 00/24745に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-0995750に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類；国際特許出願公開W0 95/19978に開示されるヘキサヒドロピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン類；EP-A-1092719および国際特許出願公開W0 99/24433に開示されるイミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン類；ならびに国際特許出願公開W0 93/07124に開示される二環式化合物；これらをすべて本明細書に援用する。

【0028】

本発明に使用するのに適したPDEV阻害薬の他の例には下記のものが含まれる：国際特許出願公開W0 01/27112に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；国際特許出願公開W0 01/27113に開示されるピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン類；EP-A-1092718に開示される化合物およびEP-A-1092719に開示される化合物；EP-A-1241170に開示される三環式化合物；国際特許出願公開W0 02/074774に開示されるアルキルスルホン化合物；国際特許出願公開W0 02/072586に開示される化合物；国際特許出願公開W0 02/079203に開示される化合物；ならびに国際特許出願公開W0 02/074312に開示される化合物；これらをすべて本明細書に援用する。

【0029】

本発明に使用するのに適したPDEV阻害薬のさらに他の例には下記のものが含まれる：W0 03000691、W0 02098875、W0 02064591、W0 02064590およびW0 0108688に記載されるカルボリン誘導体；W0 02098877に記載されるピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-B]インドール-1,4-ジオン誘導体；W0 02098428に記載される四環式化合物；W0 02088123およびW0 0200656に記載される化合物；W0 0238563およびW0 02000657に記載される縮合ピラジンジオン誘導体；W0 0236593に記載されるインドール誘導体；W0 0228865およびW0 0228859に記載される縮合ピリンドール誘導体；W0 022885およびW0 0194345に記載されるヘキサヒドロピラジノ[1',2':1,6]ピリド[3,4-B]インドール-1,4-ジオン誘導体；W0 0210166に記載される縮合複素環誘導体；W0 0200658に記載されるサイクリックGMP特異的ホスホジエステラーゼ阻害薬；W0 0194347に記載される四環式ジケトピペラジン化合物；ならびに用途出願W0 0219213に記載される化合物；これらをすべて本明細書に援用する。

【0030】

本発明に関して有用なさらに他のPDEV阻害薬には下記のものが含まれる：4-プロモ-5-(ピリジルメチルアミノ)-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-3(2H)ピリダジノン；1-[4-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キノゾリニル]-4-ピペリジン-カルボン酸，一ナトリウム塩；(+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-ヘキサヒドロ-2-[4-(トリフルオロメチル)-フェニルメチル-5-メチル-シクロペンツ-4,5]イミダゾ[2,1-b]プリン-4(3H)オン；フラズロシリン(furazlocillin)；cis-2-ヘキシル-5-メチル-3,4,5,6a,7,8,9,9a-オクタヒドロシクロペンツ[4,5]-イミダゾ[2,1-b]プリン-4-オン；3-アセチル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシラート；3-アセチル-1-(2-クロロベンジル)-2-プロピルインドール-6-カルボキシラート；4-プロモ-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-6-(3-(4-クロロフェニル)プロポキシ)-3(2H)ピリダジノン；1-メチル-5-(5-モルホリノアセチル-2-n-プロポキシフェニル)-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ(4,3-d)ピリミジン-7-オン；1-[4-[(1,3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)アミノ]-6-クロロ-2-キノゾリニル]-4-ピペリジン-カルボン酸，一ナトリウム塩；Pharmaprojects No.4516 (Glaxo Wellcome)；Pharmaprojects No.5051 (Bayer)；Pharmaprojects No.5064 (協和発酵；W0 96/26940参照)；Pharmaprojects No.5069 (Schering Plough)；GF-19696

0 (Glaxo Wellcome) ; E-8010およびE-4010 (エーザイ) ; Bay-38-3045および38-9456 (Bayer) ; FR 229934およびFR 226807 (藤沢) ; ならびにSch-51866。

【 0 0 3 1 】

本発明による使用に好ましいPDEV阻害薬には下記のものが含まれる：

(i) 5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)、1-[[3-(6,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-メチルピペラジンとしても知られる(EP-A-0463756参照)；

(ii) 5-(2-エトキシ-5-モルホリノアセチルフェニル)-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(EP-A-0526004参照)； 10

(iii) 3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-n-プロポキシフェニル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(WO 98/49166参照)；

(iv) 3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-(ピリジン-2-イル)メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(WO 99/54333参照)；

(v) (+)-3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)-2-(2-メトキシ-1(R)-メチルエトキシ)ピリジン-3-イル]-2-メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、3-エチル-5-{5-[4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル]-2-([1(R)-2-メトキシ-1-メチルエチル]オキシ)ピリジン-3-イル}-2-メチル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オンとしても知られる(WO 99/54333参照)； 20

(vi) 5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジンとしても知られる(WO 01/27113、例8参照)；

(vii) 5-[2-iso-プトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-(1-メチルピペラジン-4-イル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(WO 01/27113、例15参照)； 30

(viii) 5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-フェニル-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(WO 01/27113、例66参照)；

(ix) 5-(5-アセチル-2-プロポキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(WO 01/27112、例124参照)；

(x) 5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(WO 01/27112、例132参照)；

(xi) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(タダラフィル(tadalafil)、IC-351、Cialis(登録商標))、すなわち国際特許出願公開WO 95/19978の例78および95の化合物、ならびに例1、3、7および8の化合物； 40

(xii) 2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル(vardenafil))、1-[[3-(3,4-ジヒドロ-5-メチル-4-オキソ-7-プロピルイミダゾ[5,1-f]-as-トリアジン-2-イル)-4-エトキシフェニル]スルホニル]-4-エチルピペラジンとしても知られる、すなわち国際特許出願公開WO 99/24433の例20、19、337および336の化合物；

(xiii) WO 00/27848に記載のピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-4-オン類、特にN-[[3-(4,7-ジヒドロ-1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-4-プロポキシフェニル]スルホニル]-1-メチル-2-ピロリジンプロパンアミド[DA-8159(WO 00 50

/27848の例68)] ;

(xiv) 国際特許出願公開W0 93/07124の例11の化合物 ;

(xv) 4-(4-クロロベンジル)アミノ-6,7,8-トリメトキシキナゾリン ; ならびに

(xvi) 7,8-ジヒドロ-8-オキソ-6-[2-プロポキシフェニル]-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン ;

(xvii) 1-[3-[1-[(4-フルオロフェニル)メチル]-7,8-ジヒドロ-8-オキソ-1H-イミダゾ[4,5-g]キナゾリン-6-イル]-4-プロポキシフェニル]カルボキサミド ;

(xviii) 5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン ; ならびに

(xix) 1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン ; ならびに

その医薬的に許容できる塩類および溶媒和物。

【0032】

個々のPDEV阻害薬の適性は、文献法を用いてその有効性および選択性を評価し、次いで医薬標準法に従ってその毒性、吸収、代謝、薬物動態などを評価することによって、容易に判定できる。

【0033】

PDEV阻害薬は、好ましくは100nM未満、より好ましくは50nM未満、さらに好ましくは10nM未満のIC₅₀をもつ。

PDEV阻害薬のIC₅₀値は、後記のPDE5アッセイ法を用いて測定できる。

【0034】

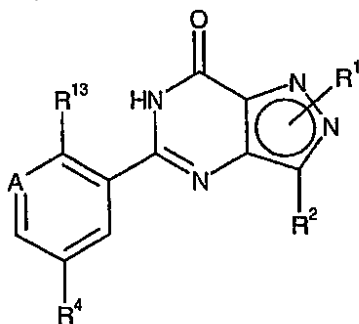
好ましくは、本発明による医薬組合せ中に使用されるPDEV阻害薬は、PDEV酵素に対して選択的である。それらはPDE3と対比して好ましくは100より大きい、より好ましくは300より大きいPDEV選択性をもつ。より好ましくは、PDEV阻害薬はPDE3およびPDE4の両方と対比して好ましくは100より大きい、より好ましくは300より大きいPDEV選択性をもつ。選択比は、当業者が容易に判定できる。PDE3およびPDE4酵素のIC₅₀値は、確立された文献法により測定できる。参照：S A Ballard et al., Journal of Urology, 1998, vol.159, p.2164-2171、および後記に詳述。

【0035】

本発明の有用なPDEV阻害薬は下記の式(III)により表わすことができ、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物である :

【0036】

【化6】



(III)

【0037】

式中 :

Aは、CHまたはNである ;

R¹は、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆アルケニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₃-C₆シクロアルケニル、またはC₁-C₃ペルフルオロアルキルであり、これらにおいてアルキル基は分枝鎖または直鎖であり、アルキル、アルケニル、シクロアルキルまたはC₁-C₃ペルフルオロアルキル基は所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている : ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシ； C_1 - C_4 アルコキシ； C_3 - C_6 シクロアルキル； C_1 - C_3 ペルフルオロアルキル；下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されたフェニル： C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシ（これらにおいてハロアルキルおよびハロアルコキシ基は1個以上のハロ原子を含む）、ハロ、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} ；これらにおいて R^{11} はH、 C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_1 - C_4 アルカノイル、 C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシであり、 R^{12} は C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_1 - C_4 アルカノイル、 C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシである； NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ または NR^7COR^{11} であり、これらにおいて R^7 および R^8 はそれぞれ独立してH、 C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 CO_2R^9 、 SO_2R^9 から選択され、これらにおいてアルキル、アルケニルまたはアルコキシ基は所望により NR^5R^6 、 C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシで置換されており、 R^9 はH、ヒドロキシ C_2 - C_3 アルキル、 C_1 - C_4 アルカノイルまたは C_1 - C_4 アルキルであり、これは所望によりフェニルで置換されており、このフェニル基は所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている： C_1 - C_4 アルキル、これは所望により下記のもので置換されている： C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシ、 C_1 - C_4 アルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} または CO_2R^{11} ； Het^1 ； Het^2 ；または Het^3 ；あるいは R^1 は Het^4 またはフェニルであり、このフェニル基は所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている： C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_1 - C_4 アルコキシ、ハロ、CN、 CF_3 、 OCF_3 、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} ；

R^2 は、H、 C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 アルケニルまたは $(CH_2)_n$ (C_3 - C_6 シクロアルキル)であり、ここでnは0、1または2であり、これらにおいてアルキルまたはアルケニル基は所望により1個以上のフルオロ置換基で置換されている；

R^{13} は、 OR^3 または NR^5R^6 である；

R^3 は、下記のものである： C_1 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_6 アルキニル、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_1 - C_6 ペルフルオロアルキルまたは $(C_3$ - C_6 シクロアルキル) C_1 - C_6 アルキル；これらは所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている： C_3 - C_5 シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_3 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_6 アルキニル、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 または Het^4 、これらにおいて C_1 - C_6 アルキルおよび C_1 - C_4 アルコキシ基は所望により末端にハロアルキル基、たとえば CF_3 をもつことができる； C_3 - C_6 シクロアルキル； Het^1 、 Het^2 、 Het^3 または Het^4 ；

R^4 は、下記のものである： C_1 - C_4 アルキル、所望によりOH、 NR^5R^6 、CN、 $CONR^5R^6$ または CO_2R^7 で置換されている； C_2 - C_4 アルケニル、所望によりCN、 $CONR^5R^6$ または CO_2R^7 で置換されている； C_2 - C_4 アルカノイル、所望により NR^5R^6 で置換されている；ヒドロキシ C_2 - C_4 アルキル、所望により NR^5R^6 で置換されている； $(C_2$ - C_3 アルコキシ) C_1 - C_2 アルキル、所望によりOHまたは NR^5R^6 で置換されている； $CONR^5R^6$ ； CO_2R^7 ；ハロ； NR^5R^6 ； $NHSO_2NR^5R^6$ ； $NHSO_2R^8$ ；またはフェニルもしくはヘテロサイクリル、これらはいずれも所望によりメチルで置換されている；あるいは R^4 は、ピロリジニルスルホニル、ピペリジノルスルホニル、モルホリノルスルホニルまたはピペラジン-1-イルスルホニル基であり、これはピペラジニル基の4-位に置換基 R^{10} をもち、このピペラジニル基は所望により1個以上の C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_3 アルコキシ、 NR^7R^8 または $CONR^7R^8$ 基で置換されており、所望によりその4-N-オキシドの形である；

R^5 および R^6 は、それぞれ独立してHおよび C_1 - C_4 アルキルから選択され、これは所望により C_3 - C_5 シクロアルキルまたは C_1 - C_4 アルコキシで置換されており、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、4-(NR^9)-ピペラジニルまたはイミダゾリル基を形成し、これらの基は所望によりメチルまたはヒドロキシで置換されている；

R^{10} は、下記のものである：H； C_1 - C_6 アルキル、 $(C_1$ - C_3 アルコキシ) C_2 - C_6 アルキル、ヒドロキシ C_2 - C_6 アルキル、 $(R^7R^8N)C_2$ - C_6 アルキル、 $(R^7R^8NCO)C_1$ - C_6 アルキル、 $CONR^7R^8$ 、CS、 NR^7R^8 または $C(NH)NR^7R^8$ 、これらは所望によりこれは所望により下記のものから選択され

る1または2個の置換基で置換されている：ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 CONR^5R^6 、フェニル、これは所望により C_1 - C_4 アルキルまたは C_1 - C_4 アルコキシで置換されている； C_2 - C_6 アルケニルまたは Het^4 ；

Het^1 は、N-結合した4-、5-または6-員の窒素含有複素環式基であり、これは所望によりさらにS、NまたはOから選択される1個以上の異種原子を含む；

Het^2 は、O、SまたはN異種原子を含むC-結合した5-員複素環式基であり、これは所望によりOまたはSから選択される1個以上の異種原子を含む；

Het^3 は、OまたはSを含むC-結合した6-員複素環式基であり、これは所望によりO、SまたはNから選択される1個以上の異種原子を含み、あるいは Het^3 は3個のN異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基である；

Het^4 は、O、SまたはNから選択される1、2または3個の異種原子を含むC-結合した4-、5-または6-員複素環式基である；これらの複素環式基 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 または Het^4 はいずれも飽和、部分不飽和または芳香族であってよく、これらの複素環式基はいずれも所望により C_1 - C_4 アルキル、 C_2 - C_4 アルケニル、 C_1 - C_4 アルコキシ、ハロ、 CO_2R^{11} 、 COR^{11} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{12}$ または NHR^{11} から選択される1個以上の置換基で置換されていてもよく、ならびに/あるいはこれらの複素環式基のいずれかはベンゾ縮合している；

あるいは、 R^{13} が OR^3 または R^3NR^5 を表わす場合； R^1 は、Het、アルキルHet、アリアルまたはアルキルアリアルを表わし、後5つの基はすべて所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもち：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ； R^2 は、H、ハロ、シアノ、ニトロ、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、低級アルキル、Het、アルキルHet、アリアルまたはアルキルアリアルを表わし、後5つの基はすべて所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもち：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ； R^3 は、H、低級アルキル、アルキルHetまたはアルキルアリアルを表わし、後3つの基はすべて所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもち：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ； R^4 は、H、ハロ、シアノ、ニトロ、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$ 、 SOR^{18} 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 C(O)AZ 、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、Het、アルキルHet、アリアルまたはアルキルアリアルを表わし、後7つの基はすべて所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもち：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ；Yは、CまたはS(O)を表わし、YがS(O)である場合は R^{16} および R^{17} のうち一方は存在しない；Aは、低級アルキレンを表わす；Zは、 OR^6 、ハロ、Hetまたはアリアルを表わし、後2つの基は両方とも所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ； R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、独立してHまたは低級アルキルを表わす； R^{10} および R^{11} は、独立してHまたは低級アルキルを表わし、後の基は所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもち：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 OC(O)R^7 、 C(O)R^8 、 C(O)OR^9 、 $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ 、またはHetもしくはアリアル、これらは所望により後11のうち1個以上で置換されている；あるいは R^{10} および R^{11} のうち一方は低級アルコキシ、アミノまたはHetであってよく、後2つの基は両方とも所望により低級アルキルで置換されている； R^{12} および R^{13} は、独立してHまたは低級アルキルを表わし、あるいは R^{12} または R^{13} のうち一方はC(O)-低級アルキルまたはC(O)Hetであっ

10

20

30

40

50

てもよく、ここでHetは所望により低級アルキルで置換されている； R^{14} および R^{15} は、独立してHまたは低級アルキルを表わし、あるいは R^{14} および R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒に複素環式環を形成する； R^{16} および R^{17} は、独立してHまたは低級アルキルを表わし、あるいは R^{16} および R^{17} のうち一方はHetまたはアリアルであってもよく、後2つの基は両方とも所望により低級アルキルで置換されている；Hetは所望により置換された4~12員複素環式基を表わし、これは芳香族または非芳香族であり、1以上の二重結合を含んでもよく、単環または二環であってもよく、N、SおよびOから選択される1個以上の異種原子を含む。

【0038】

式(III)において、PDEV阻害薬はハロ基を含んでもよい。ここで“ハロ”はフルオロ、クロロ、プロモまたはヨードを意味する。 10

式(III)において、PDE5阻害薬は1個以上のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキレンおよびアルケニレン基を含んでもよい。これらは非分枝鎖または分枝鎖であってもよい。

【0039】

式(III)において、本発明に従って使用するための好ましい化合物群は下記のものである： R^1 はH、メチルまたはエチルであり； R^2 はH、所望によりOHで置換された C_1 - C_3 アルキル、またはメトキシであり； R^3 は C_2 - C_3 アルキルまたはアリルであり； R^4 はスルホニルピペリジノまたは4-N-(R^{10})-スルホニルピペラジン-1-イル基であり； R^5 はH、 NR^7R^8 または $CONR^7R^8$ であり； R^{10} はH、 C_1 - C_3 アルキル、ヒドロキシ C_2 - C_6 アルキル、 $CONR^7R^8$ 、 $CSNR^7R^8$ または $C(NH)NR^7R^8$ であり； R^7 および R^8 はそれぞれ独立してHまたはメチルである。 20

【0040】

式(III)において、本発明に従って使用するための好ましい他の化合物群は下記のものである： R^1 は所望によりHetで置換された C_1 - C_2 アルキル；2-(モルホリン-4-イル)またはベンジルである； R^2 は C_2 - C_4 アルキルである； R^{13} は OR^3 または NR^5R^6 である； R^3 は下記のものである： C_1 - C_4 アルキル、これは所望によりシクロプロピル、シクロブチル、OH、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、フラン-3-イル、ピリジン-2-イルおよびピリジン-3-イルから選択される1または2個の置換基で置換されている；シクロブチル；1-メチルピペリジン-4-イル；テトラヒドロフラン-3-イルまたはテトラヒドロピラン-4-イル； R^5 および R^6 はそれぞれ独立してH、および所望によりシクロプロピルまたはメトキシで置換された C_1 - C_2 アルキルから選択され、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニルまたはモルホリニル基を形成している； R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に4- R^{10} -ピペラジニル基を形成し、これは所望により1または2個のメチル基で置換されており、所望によりその4-N-オキシドの形である； R^{10} は下記のものである：H； C_1 - C_3 アルキル、これは所望によりOH、 NR^5R^6 、 $CONR^5R^6$ から選択される1または2個の置換基で置換されている；フェニル、これは所望によりメトキシ、ベンゾジオキソール-5-イルおよびベンゾジオキサン-2-イルで置換されている；アリル；ピリジン-2-イル；ピリジン-4-イルまたはピリミジン-2-イル；Hetはピリジン-2-イル；1-オキシドピリジン-2-イル；6-メチルピリジン-2-イル；6-メトキシピリジン-2-イル；ピリダジン-3-イル；ピリミジン-2-イルおよび1-メチルイミダゾール-2-イルから選択される。この群のうち、より好ましいものは下記の化合物である： R^1 は下記のものである： C_1 - C_2 アルキル、これは所望により下記のもので置換されている：Het；2-(モルホリン-4-イル)またはベンジル； R^2 は C_2 - C_4 アルキルである； R^{13} は OR^3 である； R^3 は下記のものである： C_1 - C_4 アルキル、これは所望により下記のものでモノ置換されている：シクロプロピル、シクロブチル、OH、メトキシ、エトキシ、フェニル、フラン-3-イルまたはピリジン-2-イル；シクロブチル；テトラヒドロフラン-3-イルまたはテトラヒドロピラン-4-イル； R^5 および R^6 はそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニルまたはモルホリニル基を形成している； R^7 および R^8 はそれらが結合している窒素原子と一緒に4- R^{10} -ピペラジニル基を形成し、これは所望によりその4-N-オキシドの形である； R^{10} は所望によりOHでモノ置換された C_1 - C_3 アルキルである；Hetはピリジン-2-イル；1- 40 50

オキシドピリジン-2-イル；6-メチルピリジン-2-イル；6-メトキシピリジン-2-イル；ピリダジン-3-イル；ピリミジン-2-イルおよび1-メチルイミダゾール-2-イルから選択される。

【0041】

式(III)において、本発明に従って使用するための好ましい他の化合物群は下記のものである： R^1 は、 C_1 - C_6 アルキルまたは C_3 - C_6 アルケニルであり、これらのアルキルまたはアルケニル基は分枝鎖または直鎖であってよく、あるいは R^1 は C_3 - C_6 シクロアルキルまたは C_4 - C_6 シクロアルケニルであり、 R^1 が C_1 - C_3 アルキルである場合、このアルキル基は下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており； R^1 が C_4 - C_6 アルキル、 C_3 - C_6 アルケニル、 C_3 - C_6 シクロアルキルまたは C_4 - C_6 シクロアルケニルである場合、これらのアルキル、アルケニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル基は所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている：ヒドロキシ； C_1 - C_4 アルコキシ； C_3 - C_4 シクロアルキル；下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されたフェニル： C_1 - C_3 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシ、ハロ、CN、 NO_2 、 NHR^{11} 、 $NHCOR^{12}$ 、 $NHSO_2R^{12}$ 、 SO_2R^{12} 、 SO_2NHR^{11} 、 COR^{11} 、 CO_2R^{11} ；これらにおいてハロアルキルおよびハロアルコキシ基は1個以上のハロ原子を含む； NR^7R^8 、 $CONR^7R^8$ または NR^7COR^{11} ；N-結合した4-員のN-含有複素環式基であるHet¹基；O、SまたはNを含むC-結合した5-員複素環式基であり、所望によりN、OまたはSから選択される1個以上の異種原子を含むHet²基；OまたはSを含むC-結合した6-員複素環式基であり、所望によりO、SまたはNから選択される1個以上の異種原子を含むHet³基、あるいは3個のN異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基であるHet³基；これらにおいて R^7 、 R^8 、 R^{11} および R^{12} は、本明細書において前記に定めたものである；あるいは R^1 は下記のものである：S、OまたはNから選択される1個の異種原子を含むC-結合した4-または5-員複素環式基であるHet⁴基；SまたはOから選択される1、2または3個の異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基であるHet⁴基；3個の窒素異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基であるHet⁴基；1または2個の窒素異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基であるHet⁴基；これらは C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 CO_2R^{11} 、 SO_2NR^{12} 、 COR^{11} 、 NHR^{11} または $NHCOR^{12}$ から選択される1個以上の置換基で置換されており、所望によりさらにS、OまたはNから選択される異種原子を含み、これらの複素環式基Het¹、Het²、Het³またはHet⁴は適宜、飽和、部分不飽和または芳香族であり、これらの複素環式基はいずれも所望により C_1 - C_4 アルキル、 C_3 - C_4 アルケニル、 C_1 - C_4 アルコキシ、ハロ、 CO_2R^{11} 、 SO_2R^{12} 、 COR^{11} または NHR^{11} から選択される1個以上の置換基で置換されており、これらにおいて R^{11} は本明細書において前記に定めたものであり、ならびに/あるいはこれらの複素環式基のいずれかはベンゾ縮合している；あるいは R^1 はフェニルであり、これは CF_3 、 OCF_3 、 SO_2R^{12} または CO_2R^{12} から選択される1個以上の置換基で置換され、これらにおいて R^{12} は下記のものである： C_1 - C_4 アルキル、これは所望により下記のもので置換されている：フェニル、 C_1 - C_4 ハロアルキルまたは C_1 - C_4 ハロアルコキシ、これらのハロアルキルおよびハロアルコキシ基は1個以上のハロ原子を含む； R^2 は、 C_1 - C_6 アルキルである； R^{13} は OR^3 である； R^3 は下記のものである： C_1 - C_6 アルキル、これは所望により下記のものから選択される1または2個の置換基で置換されている： C_3 - C_5 シクロアルキル、ヒドロキシ、 C_1 - C_4 アルコキシ、ベンジルオキシ、 NR^5R^6 、フェニル、フラニル、テトラヒドロフラニルまたはピリジニル、これらにおいて C_1 - C_6 アルキルおよび C_1 - C_4 アルコキシ基は所望により末端にハロアルキル基、たとえば CF_3 をもつことができる；あるいは R^3 は、 C_3 - C_6 シクロアルキル、1-(C_1 - C_4 アルキル)ピペリジニル、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルである； R^4 は、ピペラジン-1-イルスルホニル基であり、これはピペラジニル基の4-位に置換基 R^{10} をもち、ピペラジニル基は所望により1または2個の C_1 - C_4 アルキル基で置換されており、所望によりその4-N-オキシドの形である； R^5 および R^6 は、それぞれ独立してHおよび C_1 - C_4 アルキルから選択され、これは所望により C_3 - C_5 シクロアルキルまたは C_1 - C_4 アルコキシで置換されており、あるいはそれらが結合している窒素原子と一緒にアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはモルホリニル基を形成している； R^{10} は下記のものである：H； C_1 - C_4 アルキル、これは所望により下記

のものから選択される1または2個の置換基で置換されている：ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 CONR^5R^6 、フェニル、これは所望により C_1 - C_4 アルキルまたは C_1 - C_4 アルコキシで置換されている； C_3 - C_6 アルケニ； Het^4 ；ただし、 R^1 がフェニルで置換された C_1 - C_3 アルキルである場合、このフェニル基は下記のもので置換されることはない： C_1 - C_4 アルコキシ；CN；ハロ； CF_3 ； OCF_3 ；または C_1 - C_4 アルキル。この化合物群のうちより好ましいのは下記のものである： R^1 は下記のものである： C_1 - C_6 アルキル、このアルキルは分枝鎖または直鎖であってよく、あるいは R^1 は C_3 - C_6 シクロアルキルであり、 R^1 が C_1 - C_3 アルキルである場合、このアルキル基は下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており； R^1 が C_4 - C_6 アルキルまたは C_3 - C_6 シクロアルキルである場合、これらのアルキルまたはシクロアルキル基は所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されている：ヒドロキシ； C_1 - C_2 アルコキシ； C_3 - C_5 シクロアルキル； NR^7R^8 、 $\text{NR}^7\text{COR}^{11}$ または COR^{11} 、これらにおいて R^7 および R^8 はそれぞれ独立して C_1 - C_4 アルキルまたは CO_2R^9 から選択され、 R^9 および R^{11} は本明細書において前記に定めたものである；N-結合した4-員のN-含有複素環式基である Het^1 基；OまたはSを含むC-結合した6-員複素環式基であり、所望によりO、SまたはNから選択される1個以上の異種原子を含む Het^3 基、あるいは3個のN異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基である Het^3 基；あるいは R^1 は、S、OまたはNから選択される1個の異種原子を含むC-結合した4-員複素環式基である Het^4 基であり、あるいは R^1 は、SまたはOから選択される1、2または3個の異種原子を含むC-結合した6-員複素環式基である Het^4 基であり、これらの複素環式基 Het^1 、 Het^2 、 Het^3 または Het^4 は飽和、部分不飽和または芳香族であり、所望により C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 COR^{11} または NHR^{11} から選択される1個以上の置換基で置換されており、これらにおいて R^{11} および R^{12} は本明細書において前記に定めたものであり、ならびに/あるいはこれらの複素環式基のいずれかはベンゾ縮合している；あるいは R^1 はフェニルであり、これは CF_3 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ から選択される1個以上の置換基で置換されており、これらにおいて R^{11} および R^{12} は本明細書において前記に定めたものである； R^2 は、 C_1 - C_4 アルキルである； R^{13} は OR^3 である； R^3 は、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、i-ブチルまたはt-ブチルなどのアルキルであり、これらは所望により下記のものから選択される1または2個の置換基で置換されている：シクロプロピル、シクロブチル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ベンジルオキシ、フェニル、ベンジル、フラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イルメチル、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イルまたは NR^5R^6 、ここで R^5 および R^6 はそれぞれ独立してHおよび C_1 - C_2 アルキルから選択される； R^4 は、ピペラジン-1-イルスルホニル基であり、これはピペラジニル基の4-位に置換基 R^{10} をもち、ピペラジニル基は所望により1または2個の C_1 - C_4 アルキル基で置換されており、所望によりその4-N-オキシドの形である； R^{10} は、H、 C_1 - C_3 アルキルであり、これは所望により下記のものから選択される1または2個の置換基で置換されている：ヒドロキシ、 NR^5R^6 、 CONR^5R^6 、ここで R^5 および R^6 はそれぞれ独立してH、 C_1 - C_4 アルキルおよび C_3 アルケニルから選択される。

【0042】

式(III)において、本発明に従って使用するための好ましい他の化合物群は下記のものである： R^1 は、H、低級アルキル、Het、アルキルHetまたはアルキルアリーールである（後4つの基はすべて所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもつ：シアノ、低級アルキル、 OR^6 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ または $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ）； R^2 は、H、ハロ、低級アルキル、Hetまたはアリーールである（後3つの基はすべて所望により前記に定めた置換基、好ましくは下記の基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもつ： $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ または $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ）； R^3 は、 C_1 - C_4 アルキルまたは C_3 - C_4 シクロアルキルを表わし、これらは所望により下記のものから選択される1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもつ：ハロ、シアノ、ニトロ、低級アルキル、ハロ（低級アルキル）、 OR^6 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ および $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ）； R^4 は、ハロ、シアノ、ニトロ、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ 、 $\text{N}[\text{Y}(\text{O})\text{R}^{17}]_2$ 、 $\text{NR}^{16}\text{Y}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 SOR^{18} 、 SO

${}_2\text{NR}^{19}$ 、C(O)AZ、低級アルキル、低級アルキニル、Hetまたはアリールを表わし、後3つの基はすべて所望により前記に定めた1個以上の置換基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらの置換基をもつ；Y、A、Z、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{18} 、 R^{19} およびHetは、本明細書において前記に定めたものである。この他群においてより好ましいものは、 R^1 が、所望により置換された低級アルキル、より好ましくは低級アルキル、低級アルコキシ-末端基付き低級アルキル、 $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ -末端基付き低級アルキル、またはN-モルホリノ-末端基付き低級アルキルを表わす化合物である。あるいは、 R^1 は、4-ピペリジニルまたは3-アゼチジニル基を表わすことができ、これらは所望によりピペリジニル基の窒素原子において低級アルキルまたはC(O)OR⁹で置換されている。この他群におけるそのようなより好ましい化合物において、 R^2 は、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹²R¹³、低級アルキル（所望により1個以上のO、SまたはNにより中断され、所望によりNにおいて低級アルキルまたはアシルで置換されている）、または所望により置換されたアリールもしくはHetを表わす。より好ましくは、 R^2 が中断された低級アルキルである場合、中断する原子は1個以上のOおよび低級アルキル化-Nであり、 R^2 がアリールである場合、それは所望により置換されたフェニルまたはピリジルである。この他群の特に好ましい化合物は、 R^2 が下記のもの表わす化合物である：C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹²R¹³、C₁-C₄アルキル（所望によりOまたはNにより中断され、所望によりNにおいて低級アルキルで置換されている）、所望により置換されたフェニル、または所望により置換されたピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリミジン-5-イル、ピラジン-2-イル、ピラゾール-4-イル、オキサジアゾール-2-イル、フラン-2-イル、フラン-3-イル、テトラヒドロフラン-2-イル、およびイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル。このより好ましい他の化合物の群において、 R^3 は、低級アルキルまたはシクロアルキルを表わすことができる。同様に、Xは好ましくはOである。そのような他のより好ましい化合物は、下記のもの表わす R^4 をもつ：ハロ、低級アルキル、低級アルキニル、所望により置換されたHet、所望により置換されたアリール、C(O)R⁸、C(O)AZ、C(O)OR⁹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹²R¹³またはNR¹⁶Y(O)R¹⁷。 R^4 のより好ましい基は下記のものである：C(O)R⁸（たとえばアセチル）、ハロ（たとえばヨード）、SO₂NR¹⁹（ R^{19} は低級アルキルを表わす）およびC(O)NR¹⁰R¹¹（たとえば R^{10} および R^{11} は独立してHおよび低級アルキルを表わし、ならびに/あるいは R^{10} および R^{11} のうち一方は低級アルコキシである）、またはNHB、ここでBはH、SO₂CH₃またはC(O)Hetを表わす。 R^4 が下記のもの表わす化合物がさらに好ましい：ヨード、低級アルキル、低級アルキニル（後2つの基は下記の基で置換されており、ならびに/あるいは末端にそれらをもつ：C(O)OR⁹（ R^9 はHまたはC₁-C₆アルキルを表わす）、N(H)Y(O)R¹⁷、N[Y(O)R¹⁷]₂、所望により置換されたHetまたはNR¹²R¹³（ R^{12} および R^{13} は一緒に、OまたはN-S(O)₂-で中断されたC₃-C₅アルキレン（所望により置換されたアリール）を表わす）。

【0043】

本発明について、特にガバペンチン、プレガバリンおよび(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸、ならびにその医薬的に許容できる塩または溶媒和物から選択されるアルファ-2-デルタリガンドと共に使用するためのより好ましいPDEV阻害薬は、下記の群から選択される：

5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン（シルデナフィル）；

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン（タダラフィル、IC-351）；

2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン（バルデナフィル）；

5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；および

1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；
ならびにその医薬的に許容できる塩および溶媒和物。

【0044】

特にガバペンチン、プレガバリンおよび(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸、ならびにその医薬的に許容できる塩または溶媒和物から選択されるアルファ-2-デルタリガンドと共に使用する特に好ましいPDEV阻害薬は、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)ならびにその医薬的に許容できる塩および溶媒和物である。クエン酸シルデナフィルが好ましい塩である。

10

【0045】

本発明の別態様または他の態様として、ガバペンチンおよび下記のものから選択されるPDEV阻害薬を含む組み合わせ、特に相乗作用性組み合わせが提供される：シルデナフィル、1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、バルデナフィルもしくはタダラフィル、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物。特に好ましい組み合わせは、ガバペンチンとシルデナフィル、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む。

【0046】

本発明の別態様または他の態様として、ガバペンチンおよび下記のものから選択されるPDEV阻害薬を含む組み合わせ、特に相乗作用性組み合わせが提供される：シルデナフィル、1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、バルデナフィルもしくはタダラフィル。特に好ましい組み合わせは、ガバペンチンとシルデナフィルを含む。

20

【0047】

本発明のサラニ他の態様または好ましい態様として、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、およびPDEV阻害薬を含む組み合わせ、特に相乗作用性組み合わせが提供される。適切には、[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、および下記のものから選択されるPDEV阻害薬を含む組み合わせが提供される：シルデナフィル、1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、バルデナフィルもしくはタダラフィル、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、好ましくはシルデナフィルまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

30

【0048】

適切には、(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、および下記のものから選択されるPDEV阻害薬を含む組み合わせが提供される：シルデナフィル、1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、バルデナフィルもしくはタダラフィル、またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物、好ましくはシルデナフィルまたはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

40

【0049】

50

本発明のさらに好ましい態様として、組合わせは下記のものから選択される：

ガバペンチンとシルデナフィル；

ガバペンチンとバルデナフィル；

ガバペンチンとタダラフィル；

ガバペンチンと1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；

ガバペンチンと5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

プレガバリンとシルデナフィル；

プレガバリンとバルデナフィル；

プレガバリンとタダラフィル；

プレガバリンと1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；

プレガバリンと5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸とシルデナフィル；

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸とバルデナフィル；

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸とタダラフィル；

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸と1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；および

[(1R,5R,6S)-6-(アミノメチル)ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-6-イル]酢酸と5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸とシルデナフィル；

(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸とバルデナフィル；

(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸とタダラフィル；

(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸と1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；および

(1,3,5)-(3-アミノ-メチル-ピシクロ[3.2.0]ヘプツ-3-イル)酢酸と5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸とシルデナフィル；

(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸とバルデナフィル；

(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸とタダラフィル；

(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸と1-{6-エトキシ-5-[3-エチル-6,7-ジヒドロ-2-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-2H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-ピリジルスルホニル}-4-エチルピペラジン；

(3S,4S)-(1-アミノメチル-3,4-ジメチル-シクロペンチル)-酢酸と5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン；

またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

単一剤形の本発明の組み合わせは、哺乳動物対象、好ましくはヒトへの投与に適する。投与は1日1回(o.d.)、2回(b.i.d.)または3回(t.i.d.)、適切にはb.i.d.またはt.i.d.、より適切にはb.i.d.、最も適切にはo.d.であろう。したがって本発明の他の態様においては、哺乳動物対象において痛みを治療処置、予防処置または姑息的処置する方法であって、有効な、特に相乗作用性のアルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬の組み合わせを1日1回、2回または3回、適切には2回または3回、より適切には2回、最も適切には1回投与することを含む方法が提供される。

【 0 0 5 1 】

1以上の成分間の相乗的相互作用を判定するには、処置を必要とする患者にそれらの成分を種々のw/w比率範囲および用量で投与することにより、効果を得るための最適範囲および効果を得るための各成分の絶対用量範囲を確実に測定することができる。ヒトについては、患者において実施する臨床試験の複雑さおよびコストのため、この形式の試験を相乗作用の第1モデルとして採用するのは実用的でない。しかし、本明細書に示すように、ある種における相乗作用の所見から他の種および既存の動物モデルにおける効果を推定して相乗作用を判定することができ、薬物動態/薬力学的方法の適用によりそのような試験の結果を用いて他の種に必要な有効用量および血漿中濃度比の範囲、ならびに絶対用量および血漿中濃度を推定することもできる。動物モデルとヒトでみられる効果の間に確立された相関性から、動物における相乗作用は異痛を誘発するための外科処置(たとえば長期結紮傷害、chronic constriction injury)または化学的処置(たとえばストレプトゾシン)を施したげっ歯類における静的および動的異痛測定を用いて証明するのが最良であることが示唆される。そのようなモデルにはプラトー効果があるので、神経障害痛患者において用量節減の利点となる相乗作用に関してそれらの有用性を評価するのが最良である。神経障害痛の処置に用いられる既存の薬物が部分的な応答しか示さない他のモデルは、組み合わせが2成分の最大耐量において相乗的に作用して向上した最大効力を生じる可能性を推定するのにさらに適する。

【 0 0 5 2 】

したがって本発明の他の態様として、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む、ヒトに投与するための相乗作用性組み合わせであって、相乗的相互作用の同定に最初に用いた、ヒト以外の動物モデル、好ましくはラットモデルにおいてみられた絶対範囲に相当するw/w組み合わせ範囲の相乗作用性組み合わせを提供する。適切には、ヒトにおける比率範囲は、下記のものから選択されるヒト以外における範囲に相当する：1:50~50:1重量部、1:50~20:1、1:50~10:1、1:50~1:1、1:20~50:1、1:20~20:1、1:20~10:1、1:20~1:1、1:10~50:1、1:10~20:1、1:10~10:1、1:10~1:1、1:1~50:1、1:1~20:1および1:1~10:1。より適切には、ヒトにおける比率範囲はヒト以外における相乗作用範囲1:10~20:1重量部に相当する。好ましくは、ヒトにおける範囲はヒト以外における1:1~10:1重量部のオーダーの範囲に相当する。ガバペンチンとシルデナフィルについては、ヒトにおける範囲はヒト以外の(好ましくはラット)モデルにおける相乗作用投与量範囲1:1~10:1重量部のオーダーに相当する。

【 0 0 5 3 】

ヒトに関しては、動物で証明された相乗作用をもつ薬剤がヒトにおいてもその相乗作用と一致した効果をもつことを証明するために、ヒトにおいて幾つかの実験的疼痛モデルを使用できる。この目的に適合すると思われるヒトモデルの例には、下記のものが含まれる：熱/カプサイシンモデル(Petersen, K.L. & Rowbotham, M.C. (1999) NeuroReport 10, 1611-1516)、i.d.カプサイシンモデル(Andersen, O.L., Felsby, S., Nicolaisen, L., Bjerring, P., Jsen, T.S., & Arendt-Nielsen, L. (1996) Pain 66, 51-62)が含まれ、反復カプサイシン外傷(Witting, N., Sversson, P., Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T.S., (2000) Somatosensory Motor Res. 17, 5-12)、および累積または最終応答(Curatolo, M. et al. (2000) Anesthesiology 93, 1517-1530)。これらのモデルについて、痛みの強さまた

は痛覚過敏面積の主観的評価を終点として用い、あるいは電気生理学的またはイメージング技術（たとえば機能性磁気共鳴イメージング）に依存したより客観的な終点を用いることができる（Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) Brain 125, 1326-1336）。これらのモデルはすべて、ある組み合わせが動物実験でみられた相乗作用を支持する証拠をヒトにおいて示すと結論できるには、客観的な確認の証拠を必要とする。

【0054】

ヒトにおける本発明について、適切なアルファ-2-デルタリガンド：PDEV阻害薬の比率範囲は、1：50～50：1重量部、1：50～20：1、1：50～10：1、1：50～1：1、1：20～50：1、1：20～20：1、1：20～10：1、1：20～1：1、1：10～50：1、1：10～20：1、1：10～10：1、1：10～1：1、1：1～50：1、1：1～20：1および1：1～10：1、より適切には1：10～20：1、好ましくは1：1～10：1から選択される。ガバペンチンとシルデナフィルの組み合わせについて、本発明はそれぞれ1：10～10：1w/w、より適切には1：5～5：1の比率範囲の適切な用量を提供する。

【0055】

相乗作用の各成分の最適量は、動物モデルにおいて公開された方法に従って判定できる。しかし、ヒトの場合（痛みの実験モデルにおいてすら）、組み合わせの各成分のすべての療法関連用量において全体的な暴露-応答関係を判定する試験のコストがきわめて高い可能性がある。少なくともまず、動物において最適相乗作用を与える用量から外挿した用量で相乗作用と一致する効果がみられるかどうかを推定することが必要であろう。動物からヒトへ用量を定めるには、各成分の相対的な体重/体表面積、相対吸収率、分布、代謝および排出、ならびに相対的な血漿タンパク質結合などの要因を考慮する必要があり、これらの理由でヒトについて（患者についても）推定した最適用量比は、動物において最適であることが示された用量比と同一ではない可能性がある。しかし、動物およびヒトの薬物動態技術分野の専門家は両者の関係を理解し、計算することができる。動物とヒトの効果の関連性を確立する際に重要なものは、動物試験に用いた各成分について得られた血漿濃度である。これらはヒトにおいて効力をもたらすと予想される、各成分の血漿濃度に関連するからである。薬物動態/薬力学モデリング（アイソボログラム（isobologram）、相互作用指数および応答表面モデリングなどの方法を含む）およびシミュレーションは、特にこれら両成分のうち一方または両方が既にヒトにおいて試験されている場合、ヒトにおける相乗作用投与量比を推定するのに役立つであろう。

【0056】

動物またはヒトにおいて相乗作用がみられるという結論が薬物動態相互作用のみによるかどうかを確認することが重要である。たとえば、ある化合物により他の化合物の代謝が阻害されると、偽りの薬力学的相乗作用の印象を与える可能性がある。ガバペンチンとシルデナフィルを用いた動物試験において、反復して血液試料を採取し、これらの薬物の既知の薬物動態特性によれば相乗的な痛み相互作用を誘発する用量でこれらの化合物を投与した場合に、薬物動態相互作用の証拠はないことが示された。これは、痛みに関する相乗作用が薬力学的なものであり、これらの各薬剤がそれらのそれぞれの受容体および/または酵素ターゲットと相互作用した結果起きることを証明する。

【0057】

したがって、本発明の他の態様によれば、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む、ヒトに投与するための相乗作用性組み合わせであって、各成分の用量範囲が、相乗的相互作用を同定するために最初に用いたヒト以外の動物モデル、好ましくはラットモデルにおいてみられた絶対相乗作用量に相当する相乗作用性組み合わせが提供される。ヒトにおけるアルファ-2-デルタリガンドの用量範囲は、適切にはラットにおける1～20mg/kg、より適切には1～10mg/kgの用量範囲に相当し、PDEV阻害薬についての相当する用量範囲は0.1～10mg/kg、より適切には0.1～1mg/kgである。ガバペンチンおよびシルデナフィルについて、ヒトにおける用量範囲は、適切にはラットモデルにおけるガバペンチン1～10mg/kgおよびシルデナフィル0.1～

1mg/kgの相乗作用範囲に相当する。

【0058】

適切には、ヒトに使用するアルファ-2-デルタリガンドの用量は、1~1200mg、1~500mg、1~100mg、1~50mg、1~25mg、500~1200mg、100~1200mg、100~500mg、50~1200mg、または50~500mg、適切には50~100mg、b.i.d.またはt.i.d.、適切にはt.i.d.から選択される範囲である；適切には、PDEV阻害薬の用量は、1~200mg、1~100mg、1~50mg、1~25mg、10~100mg、10~50mgまたは10~25mg、適切には10~100mg、b.i.d.またはt.i.d.、適切にはt.i.d.から選択される範囲である。ガバペンチンおよびシルデナフィルについて、適切な用量範囲は50~600mg：10~100mg t.i.d.である。

【0059】

療法効果をもたらすのに必要な本発明のアルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬の組合わせの血漿濃度範囲が、処置される種および使用する成分に依存することは、当業者に自明であろう。たとえばラットにおけるガバペンチンおよびシルデナフィルについて、ガバペンチンのCmax値は0.520~10.5μg/ml、シルデナフィルのCmax値は0.02~2.1μg/mlである。

【0060】

標準的なPK/PDおよびアロメトリー方法を用いて、動物モデルでみられた血漿濃度値を外挿して他の種、特にヒトにおける値を推定することができる。したがって本発明の他の態様として、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む、ヒトに投与するための相乗作用性組合わせであって、各成分の血漿濃度範囲が、相乗的相互作用を同定するために最初に用いたヒト以外の動物モデル、好ましくはラットモデルにおいてみられた絶対範囲に相当する相乗作用性組合わせが提供される。適切には、ヒトにおける血漿濃度範囲は、アルファ-2-デルタリガンドについてはラットモデルにおける0.05~10.5μg/ml、PKPD阻害薬については0.005~2.1μg/mlの範囲に相当する。ガバペンチンおよびシルデナフィルについて、ヒトにおける血漿濃度範囲は、ガバペンチンについてはラットモデルにおける0.05~10.5μg/ml、シルデナフィルについては0.005~2.1μg/mlの範囲に相当する。タンパク質結合特性は、両成分についてラットとヒトで類似するので、上記の血漿濃度範囲はヒトに関連する。

【0061】

したがって他の態様として本発明は、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬またはその医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物を含む、ヒトに投与するための相乗作用性組合わせであって、これらの成分の血漿濃度範囲がアルファ-2-デルタリガンドについて最高20μg/ml、PKPD阻害薬について4μg/mlのCmax値を含み、より適切にはそれぞれ0.5~10μg/mlおよび0.02~2.1μg/ml、好ましくは0.05~20μg/mlおよび0.005~4μg/mlである相乗作用性組合わせが提供される。

【0062】

本発明の特に好ましい組合わせには、組合わせの各変数が各変数についての適切なパラメーターから選択されるものが含まれる。本発明のさらに好ましい組合わせには、組合わせの各変数が各変数についてのより適切な、最も適切な、好ましい、またはより好ましいパラメーターから選択されるものが含まれる。

【0063】

発明の詳細な記載

本発明の組合わせの化合物は、非溶媒和形および溶媒和形（水和形を含む）として存在することができる。一般に溶媒和形（水和形を含む）には同位体置換体（たとえばD20、d6-アセトン、d6-DMSO）を含めることができ、これらは非溶媒和形と均等であり、本発明の範囲に含まれる。

【0064】

特定の本発明化合物は1以上のキラル中心をもち、それぞれの中心がRまたはS立体構造で存在する可能性がある。本発明は、すべての鏡像異性体形およびエピマー形ならびにその適宜な混合物を含む。ジアステレオ異性体、またはcisとtrans異性体の分離は、常法に

10

20

30

40

50

より、たとえば本発明化合物またはその適切な塩もしくは誘導体の立体異性体混合物の分別結晶化、クロマトグラフィーまたはH.P.L.C.により達成できる。

【0065】

本発明の多数のアルファ-2-デルタリガンドがアミノ酸である。アミノ酸は両親媒性であるので、薬理的に適合する塩類は、適切な無毒性の無機または有機の酸または塩基である。適切な酸付加塩は下記のものである：酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシラート、炭酸水素塩/炭酸塩、硫酸水素塩、カムシル酸塩 (camsylate)、クエン酸塩、エジシラート (edisylate)、エシラート (esylate)、フマル酸塩、グルセプテート (gluceptate)、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヒベンズ酸塩 (hibenzate)、塩酸塩/クロリド、臭化水素酸塩/プロミド、ヨウ化水素酸塩/ヨージド、リン酸水素塩、イセチオン酸塩、D-およびL-乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシラート、メチルスルホン酸塩、2-ナプシル酸塩 (napsylate)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、パルモエート (palmoate)、リン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、D-およびL-酒石酸塩、ならびにトシラート。適切な塩基塩は無毒性塩類を形成する塩基から形成され、その例はナトリウム、カリウム、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、コリン、ジオールアミン、オールアミン、アルギニン、グリシン、トロメタミン、ベンザチン、リシン、メグルミンおよびジエタノールアミン塩である。たとえばテトラメチルアンモニウムイオンを用いて、第四級アンモニウムイオンを含む塩類も調製できる。本発明化合物は、両性イオンとして形成することもできる。さらに、本発明の多数のPDEV阻害薬がアミンであり、多数のアルファ-2-デルタリガンドが酸官能基をもつので、本発明の他の態様は、2成分を特に1:1の組合わせで含有する塩形を含む。適切な組合わせ塩形は、ガバペンチンとシルデナフィルの1:1組合わせにより形成される塩である。

【0066】

本発明のアミノ酸化合物に適した塩形は、塩酸塩である。適切な塩類に関する概説については、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, ドイツ、ワインハイム (2002) を参照されたい。

【0067】

本発明の範囲には、包接化合物 (clathrate)、薬物-ホスト封入複合体も含まれ、これは前記の溶媒和物と異なり、薬物とホストが化学量論的量ではない量で存在するものである。そのような複合体の概説については、Haleblian による J Pharm Sci., 64(8), 1269-1288, (1975年8月) を参照されたい。

【0068】

以下、本発明化合物という記載はすべて、その塩類および溶媒和物、ならびに本発明化合物およびその塩類の包接化合物を含む。

本発明化合物のこの範囲には、その多形も含まれる。

【0069】

本発明の前記化合物のプロドラッグが本発明の範囲に含まれる。化学的に修飾した薬物、すなわちプロドラッグは、親と異なる薬物動態をもち、より容易に粘膜上皮を通過し、塩類の形成および/または溶解度がより良好であり、全身安定性が改善されるべきである (たとえば血漿半減期の延長)。これらの化学修飾には下記のものを含めることができる：

(1) たとえばエステラーゼまたはリパーゼにより開裂しうるエステルまたはアミド誘導体。エステル誘導体を得るには、薬物分子のカルボン酸部分から既知の方法でエステルを誘導する。アミド誘導体を得るには、薬物分子のカルボン酸部分またはアミン部分から既知の方法でアミドを誘導する；

(2) 特異的または非特異的プロテイナーゼにより認識されうるペプチド。ペプチドを既知の方法で薬物分子のアミン部分またはカルボン酸部分とのアミド結合形成により薬物分子に結合させることができる；

(3) プロドラッグ形または修飾プロドラッグ形の膜選択により、作用部位に蓄積する

誘導体；

(4) 1~3のいずれかの組み合わせ。

【0070】

アミノアシル-グリコール酸および-乳酸は、アミノ酸のプロドラッグとして知られている (Wermuth C.G., Chemistry and Industry, 1980:433-435)。アミノ酸のカルボニル基を既知の方法でエステル化できる。プロドラッグおよびソフトドラッグ (soft drug) が当技術分野で知られている (Palomino E., Drugs of the Future, 1990; 15(4):361-368)。これらの2つの引用文献を本明細書に援用する。

【0071】

本発明の組み合わせは、痛み、特に神経障害痛の全般的な処置に有用である。生理的な痛みは、外部環境からの潜在的に有害な刺激による危険性を警告するために仕組まれた重要な防御機序である。このシステムは特異的な一連の一次感覚ニューロンにより作動し、専ら末梢導入機序を介した侵害刺激により活性化される (Millan 1999 Prog.Neurobio. 57: 1-164: 総合的概説について)。これらの感覚線維は侵害受容器として知られ、伝導速度の遅い小径軸索突起を特色とする。侵害受容器は侵害刺激の強さ、持続時間および質を符号化し、かつ脊髄へ向いたそれらの局所構成された突起により刺激の位置を符号化する。侵害受容器は、2つの主タイプ、すなわちA-デルタ線維 (有髄) およびC線維 (無髄) の侵害受容神経線維上にある。侵害受容器入力により発生する活動が、後角における複雑なプロセッシングの後、直接に、または脳幹中継核を介して、視床腹側へ伝達され、次いで皮質へ伝達されて、そこで痛覚が発生する。

10

20

【0072】

強い急性痛と慢性痛は、病態生理学的プロセスにより作動する同一経路を伴うと思われる、それ自体が防御機序を提供するのではなく、広範な疾病状態に関連する衰弱症状の一因となる。痛みは多くの外傷および疾病状態の特徴である。疾病または外傷により身体組織に対する実質的な傷害が起きた場合、侵害受容器活性化の特性が変化する。末梢では傷害部位周囲で局所的に、また中枢では侵害受容器の末端部位で、感作される。これにより損傷部位および付近の正常組織が過敏になる。急性痛の場合、これらの機序は有用であって修復プロセスを作動させ、傷害が治癒すると過敏状態は正常に戻る。しかし、多くの慢性痛状態は過敏状態が治癒プロセスよりはるかに持続し、普通は神経系傷害によるものである。この傷害はしばしば求心性神経線維の適応不良をもたらす (Woolf & Salter 2000 Science 288:1765-1768)。患者の症状に不快感および異常な感受性の特徴が含まれる場合に、臨床痛がある。患者はきわめて不均質な傾向を示し、多様な痛み症状を呈する可能性がある。多数の典型的な痛みサブタイプがある：1) 鈍痛、灼熱痛または刺痛などの自発痛；2) 侵害刺激に対する痛み応答が強調される (痛覚過敏)；3) 普通は無害な刺激により発生する痛み (異痛) (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44)。腰痛、関節炎痛、中枢神経系外傷、または神経障害痛を伴う患者は類似の症状を示す場合があるが、原機序は異なるので、異なる処置方式が必要であろう。したがって、痛みは病態生理が異なるため多数の異なる領域に分類でき、これには侵害痛、炎症痛、神経障害痛などが含まれる。あるタイプの痛みは複数の病因をもち、したがって1より多い領域に分類される可能性があることを留意すべきである。たとえば腰痛、癌の痛みは、侵害性、炎症性および神経障害性の要素をもつ可能性がある。

30

40

【0073】

侵害痛は、組織傷害により、または傷害を引き起こす可能性のある強い刺激により誘発される。傷害部位の侵害受容器が刺激を導入することにより痛み求心性神経が活性化され、それらの末端レベルの脊髄が感作される。次いでこれが脊髄路から脳へ中継され、そこで痛みが知覚される (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44)。侵害受容器の活性化により2タイプの求心性神経線維が活性化される。有髄A-デルタ線維は速やかに伝達して鋭い刺痛感覚に関与し、一方、無髄C線維はより遅い速度で伝達して鈍痛または疼痛を伝搬する。中等度ないし強い急性侵害痛は挫傷/捻挫、術後痛 (あらゆるタイプの外科処置に伴う痛み)、外傷後痛、火傷、心筋梗塞、急性膵臓炎、および腎石疝痛の顕著な特徴

50

であるが、これらに限定されない。癌関連の急性疼痛症候群も、一般に化学療法毒性、免疫療法、ホルモン療法および放射線療法などの療法の相互作用によるものである。中等度ないし強い急性侵害痛は下記における顕著な特徴であるが、これに限定されない：癌痛、これは腫瘍関連疼痛（たとえば骨痛、頭痛および顔面痛、内臓痛）であり、あるいは癌療法に関連する（たとえば化学療法後症候群、慢性外科処置後疼痛症候群、放射線療法後症候群）；腰痛、これは椎間円板の脱出もしくは断裂、または椎間関節、仙腸骨関節、副棘筋もしくは後縦靱帯の異常による。

【0074】

神経障害痛は、神経系の原発性病変または機能不全により開始または引き起こされる痛みと定義される（LASP定義）。神経損傷は外傷および疾病により起きる可能性があり、したがって‘神経障害痛’には多様な病因をもつ多数の障害が含まれる。これには糖尿病性神経障害、帯状疱疹後神経痛、腰痛、癌性神経障害痛、化学療法誘発性神経障害、HIV神経障害、幻想肢痛、手根管症候群、慢性アルコール症、甲状腺機能低下症、三叉神経痛、尿毒症、外傷誘発性神経障害、またはビタミン欠乏症が含まれるが、これらに限定されない。神経障害痛は防御の役割をもたないので、病的である。それは元の原因が消失した後もしばしば長期間存在し、一般に数年間にわたって持続し、患者の生活の質を著しく低下させる（Woolf and Mannion 1999 Lancet 353:1959-1964）。神経障害痛の症状は、同一疾患を伴う患者間ですらしばしば不均質であるので、処置が困難である（Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp.6:S141-S147; Woolf and Mannion 1999 Lancet 353:1959-1964）。それらには自発痛が含まれ、これは持続性、または発作性および異常な誘発性の痛み、たとえば痛覚過敏（侵害刺激に対する感受性の亢進）および異痛（普通は無害である刺激に対する感受性）の可能性がある。

【0075】

炎症プロセスは、組織傷害または異物の存在に応答して活性化される複雑な一連の生化学的事象および細胞事象であり、腫脹および痛みを生じる（Levin and Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56）。関節炎痛は炎症痛集団の大部分を占める。リウマチ性疾患は先進国で最も一般的な慢性炎症状態のひとつであり、リウマチ性関節炎（RA）は廃疾の一般的な原因である。RAの正確な病因は分かっていないが、現在の仮説は遺伝的要因および微生物学的要因の両方が重要なことを示唆する（Grennan & Jayson 1994: Textbook of Pain 397-407）。約1600万人の米国人が症候性の骨関節炎（OA）または変性性の関節疾患を伴うと推定されている。彼らの大部分は60歳を超え、これは集団の年齢が上昇するのに伴って4000万人に増加すると予想され、著しい規模の公衆衛生問題となる（Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36:679-686; McCarthy et al., 1994 Textbook of Pain 387-395）。OAを伴う大部分の患者は痛みのため医学的注目を求めている。関節炎は精神社会的機能および身体機能に対する著しい影響をもち、後期人生における廃疾の主因であることが知られている。他のタイプの炎症痛には炎症性腸疾患（IBD）が含まれるが、これに限定されない。

【0076】

他のタイプの痛みには下記のものが含まれるが、これらに限定されない：

- 筋骨格障害：下記のものが含まれるが、これらに限定されない：筋痛、線維性筋痛、脊椎炎、血清陰性（非リウマチ性）関節障害、非関節性リウマチ、異栄養性障害（dystrophinopathy）、グリコーゲン分解症、多発性筋炎、化膿性筋炎；

- 中枢発作後痛、多発硬化症、脊髄傷害、パーキンソン病およびてんかんを含めた（これらに限定されない）神経系の病変または機能不全により起きる痛みとして定義される中枢痛または‘視床痛’；

- 心臓痛および血管痛：下記のものが含まれるが、これらに限定されない：狭心症、心筋梗塞、僧帽弁狭窄症、心膜炎、レイノー現象、強皮症、骨格筋虚血；

- 内臓痛および消化器障害。内臓には腹腔の臓器が含まれる。これらの臓器には、性器、脾臓および消化器系の一部が含まれる。内臓に関連する痛みは、神経障害性、侵害性および炎症性のものであり、消化器系の内臓痛および消化器系以外の内臓痛に分類できる。

一般にみられる消化器 (GI) 障害には、機能性腸障害 (FBD) および炎症性腸疾患 (IBD) が含まれる。これらのGI障害には、現在は中等度にしか抑制されない広範な疾病状態が含まれ、これには下記のもが含まれる - FBDについては、胃 - 食道逆流、消化不良、刺激性腸症候群 (IBS) および機能性腹痛症候群 (FAPS)、ならびに - IBSについては、クローン病、回腸炎および潰瘍性大腸炎、これらはすべて定型的に内蔵痛を生じる。他のタイプの内蔵痛には、月経困難症、骨盤痛、膀胱炎および膵炎に関連する痛みが含まれる；

- 頭痛：下記のもが含まれるが、これらに限定されない：片頭痛、前兆を伴う片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、群発性頭痛、緊張性頭痛；

- 口腔顔面痛：歯痛、顎関節顔面筋痛が含まれるが、これらに限定されない。

【0077】

10

したがって、さらに他の態様として、痛み、特に神経障害痛の治療処置、予防処置または姑息的処置のための医薬の製造における、PCT/IB02/01146の式(i)~(xxv)の化合物およびプレガバリンまたはガバペンチン以外のアルファ-2-デルタリガンド (プレガバリンまたはガバペンチンの除外は神経障害の処置における使用に限定される)、ならびにPDEV阻害薬の、同時、逐次または個別使用が提供される。好ましい態様として、この使用は適切には本明細書において前記に述べたいずれかの組合わせを含む。

【0078】

別態様として、痛み、特に神経障害痛の治療処置、予防処置または姑息的処置のための方法であって、プレガバリンまたはガバペンチン以外の療法有効量のアルファ-2-デルタリガンド (プレガバリンまたはガバペンチンの除外は神経障害の処置における使用に限定される)、およびPDEV阻害薬を、哺乳動物に同時、逐次または個別投与する方法が提供される。別態様として、除外にはPCT/IB02/01146の式(i)~(xxv)の化合物が含まれる場合がある。好ましい態様として、この方法は適切には本明細書において前記に述べたいずれかの組合わせを含む。

20

【0079】

別態様として、痛み、特に神経障害痛の治療処置、予防処置または姑息的処置のための医薬の製造における、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬の相乗作用性組合わせの同時、逐次または個別使用が提供される。好ましい態様として、この使用は適切には本明細書において前記に述べたいずれかの組合わせを含む。

【0080】

30

別態様として、痛み、特に神経障害痛の治療処置、予防処置または姑息的処置のための方法であって、療法相乗作用量のアルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬を哺乳動物に同時、逐次または個別投与する方法が提供される。好ましい態様として、この方法は適切には本明細書において前記に述べたいずれかの組合わせを含む。

【0081】

本発明のアルファ-2-デルタリガンドの生物活性は、 $[^3\text{H}]$ ガバペンチンおよびブタ脳組織由来の 2 サブユニットを用いる放射性リガンド結合アッセイにより測定できる (Ge N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., J. Biol. Chem., 1996; 271:5879-5776)。結果を 2 結合親和性 μM または nM で表わすことができる。

40

【0082】

サイクリックグアノシンーリン酸 (cGMP) に対する本発明のPDEV阻害薬の *in vitro* 阻害活性は、WO 01/27113に記載される詳細に従ってそれらの IC_{50} 値を判定することにより測定できる。機能活性は、S A Ballard et al. (Brit. J. Pharmacology, 1996, 118(suppl.)) ,抄録153P) の記載に従って評価できる。

【0083】

本発明の組合わせの構成要素を、個別、同時または逐次投与できる。本発明の他の態様として、アルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬の相乗作用性組合わせ、ならびに適切な容器を含む、パッケージが提供される。

【0084】

50

本発明の組合わせは、所望により他の1種類以上の薬理活性物質と共に投与することもできる。この適切な任意薬剤には、下記のものが含まれる：

(i) オピオイド鎮痛薬、たとえばモルフィン、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レパロルファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンおよびペンタゾシン；

(ii) オピオイドアンタゴニスト、たとえばナロキソン、ナルトレキソン；

(iii) 非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID)、たとえばアスピリン、ジクロフェナク (diclofenac)、ジフルニサル (diflunisal)、エトドラク (etodolac)、フェンブフェン (fenbufen)、フェノプロフェン (fenoprofen)、フルフェニサル (flufenisal)、フルルビプロフェン (flurbiprofen)、イブプロフェン (ibuprofen)、インドメタシン、ケトプロフェン (ketoprofen)、ケトロラク (ketorolac)、メクロフェナム酸 (meclofenamic acid)、メフェナム酸 (mefenamic acid)、ナブメトン (nabumetone)、ナプロキセン (naproxen)、オキサプロジン (oxaprozin)、フェニルブタゾン (phenylbutazone)、ピロキシカム (piroxicam)、スリンダク (sulindac)、トルメチン (tolmetin)、ゾメピラク (zomepirac)、およびそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(iv) パルビツール酸系鎮静薬、たとえばアモバルビタール (amobarbital)、アプロバルビタール (aprobarbital)、ブタバルビタール (butabarbital)、ブタビタール (butabital)、メフォバルビタール (mephobarbital)、メタルビタール (metharbital)、メトヘキシタール (methohexital)、ペントバルビタール (pentobarbital)、フェノバルビタール (phenobarbital)、セコバルビタール (secobarbital)、タルブタール (talbutal)、テアミラール (theamylal)、チオペンタール (thiopental)、およびそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(v) 鎮静作用をもつベンゾジアゼピン類、たとえばクロルジアゼポキシド (chlordiazepoxide)、クロラゼパート (clorazepate)、ジアゼパム (diazepam)、フルラゼパム (flurazepam)、ロラゼパム (lorazepam)、オキサゼパム (oxazepam)、テマゼパム (temazepam)、トリアゾラム (triazolam)、およびそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(vi) 鎮静作用をもつH₁アンタゴニスト、たとえばジフェンヒドラミン、ピリラミン (pyrilamine)、プロメタジン (promethazine)、クロルフェニラミン、クロルシクリジン、およびそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(vii) その他の鎮静薬、たとえばグルテチミド (glutethimide)、メプロバメート (meprobamate)、メタキアロン (methaqualone)、ジクロラルフェナゾン (dichloralphenazone)、およびそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(viii) 骨格筋弛緩薬、たとえばバクロフェン (baclofen)、トルペリゾン (tolperisone)、カリソプロドール (carisoprodol)、クロルゾキサゾン (chlorzoxazone)、シクロベンザプリン (cyclobenzaprine)、メトカルバモール (methocarbamol)、オルフェナジン (orphenadine)、およびそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(ix) NMDA受容体アンタゴニスト、たとえばデキストロメトルファン ((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン) およびその代謝産物デキストルファン ((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン)、ケタミン (ketamine)、メマンチン (memantine)、ピロロキノリンキノンおよびcis-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジンカルボン酸、ならびにそれらの医薬的に許容できる塩類または溶媒和物；

(x) アルファ-アドレナリン作動性化合物、たとえばドキサゾシン (doxazosin)、タムスロシン (tamsulosin)、クロニジン (clonidine) および4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-リル)-5-(2-ピリジル)キナゾリン；

(xi) 三環系抗うつ薬、たとえばデシプラミン (desipramine)、イミプラミン (imipramine)、アミトリプチリン (amitriptyline) およびノルトリプチリン (nortriptyline)

);

(xii) 抗痙攣薬、たとえばカルバマゼピン (carbamazepine)、バルプロエート (valproate)、ラモトリジン (lamotrigine);

(xiii) セロトニン再取込み阻害薬、たとえばフルオキセチン (fluoxetine)、パロキセチン (paroxetine)、シタロプラム (citalopram) およびセルトラリン (sertraline);

(xiv) 混合セロトニン - ノルアドレナリン再取込み阻害薬、たとえばミルナシプラン (milnacipran)、ベンラファキシン (venlafaxin) およびデュロキセチン (duloxetine);

(xv) ノルアドレナリン再取込み阻害薬、たとえばレボキセチン (reboxetine);

(xvi) タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に Nk-3、NK-2 および NK-1 アンタゴニスト、たとえば (R,9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-5-(4-メトキシフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ [2,1-g][1,7]ナフチリジン-6-13-ジオン (TAK-637)、5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-ホルホリニル]メチル]-1,2-ジヒドロ-3H-1,2,4-トリアゾール-3-オン (MK-869)、ラネピタント (lanepitant)、ダピタント (dapitant) および 3-[[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]メチルアミノ]-2-フェニル-ピペリジン (2S,3S);

(xvii) ムスカリンアンタゴニスト、たとえばオキシブチン (oxybutin)、トルテロジン (tolterodine)、プロピペリン (propiverine)、塩化トロプシウム (tropium chloride) およびダリフェナシン (darifenacin);

(xviii) COX-2 阻害薬、たとえばセレコキシブ (celecoxib)、ロフェコキシブ (rofecoxib) およびバルデコキシブ (valdecoxib);

(xix) 非選択的 COX 阻害薬 (好ましくは GI 保護を備えたもの)、たとえばニトロフルルビプロフェン (nitroflurbiprofen) (HCT-1026);

(xx) コールタール系鎮痛薬、特にパラセタモール (paracetamol);

(xxi) 神経遮断薬、たとえばドロペリドール (droperidol);

(xxii) バニロイド受容体アゴニスト、たとえばレジンフェラトキシン (resiniferatoxin);

(xxiii) ベータ - アドレナリン作動性化合物、たとえばプロプラノロール;

(xxiv) 局所麻酔薬、たとえばメキシレチン (mexiletine)、リドカイン (lidocaine);

(xxv) コルチコステロイド、たとえばデキサメタゾン;

(xxvi) セロトニン受容体アゴニストおよびアンタゴニスト;

(xxvii) コリン作動性 (ニコチン性) 鎮痛薬; ならびに

(xxviii) その他の薬剤、たとえばトラマドール (Tramadol、登録商標)。

【0085】

したがって本発明は、痛み、特に神経障害痛の治療処置、予防処置または姑息的処置に際して同時、逐次または個別に使用するための、アルファ-2-デルタリガンド、PDEV 阻害薬、および 1 種類以上の他の療法薬、たとえば上記に挙げたものを含む組合わせ製剤にも及ぶ。

【0086】

本発明の組合わせを単独で投与することができるが、一般に一方または両方の構成要素を、意図する投与経路および医薬標準法に関して選択した適切な医薬用の賦形剤、希釈剤またはキャリアーと混合して投与する。適宜、助剤を添加できる。助剤は保存剤、酸化防止剤、着香剤または着色剤であってよい。本発明化合物は即時 -、遅延 -、改変 -、持続 -、パルス - または制御 - 放出タイプのものであってよい。

【0087】

本発明の組合わせの構成要素を下記の経路で投与できるが、これらに限定されない: 口腔、頬内または舌下に、錠剤、カプセル剤、マルチ - およびナノ - 粒子剤、ゲル剤、塗膜

10

20

30

40

50

剤（粘膜付着剤を含む）、散剤、卵形錠、エリキシル剤、トローチ剤（液体充填したものを含む）、咀嚼錠、液剤、懸濁剤および噴霧剤の形で。本発明化合物は、浸透圧剤形で、または高エネルギー形分散剤の形で、またはコーティング粒子、または即時溶解性、即時崩壊性剤形（Liang and Chen, Ashley Publications, 2001に記載）として投与することもできる。本発明化合物は、凍結乾燥または噴霧乾燥した結晶質または非晶質製剤として投与することもできる。本発明化合物の適切な配合物は、所望により親水性または疎水性マトリックス中のもの、イオン交換樹脂複合体、コーティング剤形または非コーティング剤形、およびUS 6,106,864に記載される他のタイプであってよい。そのような医薬組成物、たとえば錠剤は、下記のものを含んでもよい：賦形剤、たとえば微結晶性セルロース、乳糖、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、グリシンおよびデンプン（好ましくはトウモロコシ、パレイショまたはタピオカのデンプン）、マンニトール、崩壊剤、たとえばグリコール酸デンプンナトリウム、クロスカルメロースナトリウムおよびある種の複合ケイ酸塩、ならびに造粒結合剤、たとえばポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、トリグリセリド、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ベントナイト、ショ糖、ソルビトール、ゼラチンおよびアラビアゴム。さらに、固体組成物に滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ペヘン酸グリセリル、PEGおよびタルク、または湿潤剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウムを添加してもよい。さらに、ポリマー、たとえば炭水化物、リン脂質およびタンパク質を含んでもよい。

10

20

30

40

50

【0088】

即時分散性または溶解性製剤（fast dispersing or dissolving dosage formulation、FDDF）は、下記の成分を含むことができる：アスパルテーム、アセスルフェームカリウム（acesulfame potassium）、クエン酸、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（crospovidone）、ジアスコルビン酸（ascorbic acid）、アクリル酸エチル、酢酸エチル、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、メタクリル酸メチル、ミントフレーバー、ポリエチレングリコール、ヒュームドシリカ、二酸化ケイ素、グリコール酸デンプンナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、ソルビトールまたはキシリトール。FDDFについて述べる際に本明細書中で用いる分散性または溶解性という用語は、使用する薬物の溶解度に依存する。すなわち、薬物が不溶性である場合は即時分散性剤形を製造でき、薬物が可溶性である場合は即時溶解性剤形を製造できる。

【0089】

固体剤形、たとえば錠剤は、標準法、たとえば直接圧縮法、または湿式、乾式もしくは溶融造粒法、溶融凝固および押し出し法により製造される。錠剤コアは単層または多層であってよく、これを当技術分野で既知の適宜なオーバーコートでコーティングしてもよい。

【0090】

同様なタイプの固体組成物を、カプセル、たとえばゼラチン、デンプンまたはHPMCカプセル内の充填物として用いることもできる。これに関して好ましい賦形剤には、ラクトース、デンプン、セルロース、乳糖、または高分子量ポリエチレングリコールが含まれる。液体組成物を、軟または硬カプセル、たとえばゼラチンカプセル内の充填物として用いることもできる。水性または油性の懸濁剤、液剤、シロップ剤および/またはエリキシル剤については、本発明化合物を各種の甘味剤または着香剤、着色剤または色素、乳化剤および/または沈殿防止剤、ならびに希釈剤、たとえば水、エタノール、プロピレングリコール、メチルセルロース、アルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、グリセリン、油、ヒドロコロイド剤、およびその組合わせと混和することができる。さらに、これらの化合物および賦形剤を含む配合物は、使用前に水のほか適切なビヒクルにより構成するための乾燥製剤として提供することもできる。

【0091】

液剤製剤には、液剤、懸濁剤および乳剤、たとえば水または水-プロピレングリコール液剤が含まれる。非経口注射用には、液体製剤をポリエチレングリコール水溶液中の溶液

として配合できる。口腔用として適した水性液剤は、有効成分を水に溶解し、適切な着色剤、着香剤、安定剤および増粘剤を所望により添加することによって調製できる。口腔用として適した水性懸濁剤は、微細に分割した有効成分を、粘稠な物質、たとえば天然ゴムまたは合成ゴム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および他の周知の沈殿防止剤を含む水に分散させることによって調製できる。

【0092】

本発明の組合わせの構成要素を、注射により、すなわち静脈内、筋肉内、皮内、十二指腸内、または腹腔内、動脈内、クモ膜下、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、髄腔内または皮下に投与することもでき、あるいはそれらを注入、無針注射器または埋込剤注入などの方法で投与することができる。そのような非経口投与のためには、それらを無菌の水性液剤、懸濁剤または乳剤（またはミセルを含有しうるような系）の形で使用するのが最良であり、それらは当技術分野で既知である他の物質、たとえば溶液を血液と等張にするのに十分な塩類または炭水化物、たとえばグルコースを含有してもよい。必要ならば水性液剤を適切に緩衝化すべきである（好ましくは3~6のpHに）。ある形態の非経口投与については、それらを無菌非水性系、たとえば固定油（モノ-またはジグリセリドを含む）および脂肪酸（オレイン酸を含む）の形で使用できる。無菌条件下での適切な非経口配合物の調製、たとえば凍結乾燥は、当業者に周知の医薬標準法によって容易に行うことができる。あるいは、有効成分は使用前に適切なビヒクル（たとえば発熱物質を含まない無菌水）で構成するための粉末形態であってもよい。

【0093】

本発明の組合わせの構成要素は、鼻内に、または吸入により投与することができる。それらは乾燥粉末の形で（単独で、混合物、たとえば乳糖との乾燥ブレンド、またはたとえばリン脂質との混合成分粒子として）乾燥粉末吸入器から、あるいはエアゾル噴霧剤の形で加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー（好ましくは電気流体力学を利用して微細ミストを発生させるもの）またはネブライザーから、適切な噴射剤、たとえばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、ヒドロフルオロアルカン、たとえば1,1,1,2-テトラフルオロエタン（HFA 134A[商標]）もしくは1,1,1,2,3,3,3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227EA[商標]）、二酸化炭素、さらにペルフルオロ炭化水素、炭化水素ペルフルブロン（Perflubron、商標）、または他の適切なガスを用いて、または用いずに、送達するのが好都合である。加圧エアゾル剤の場合、投与単位は計量された用量を送達する弁を設けることにより決定できる。加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーまたはネブライザーには、たとえばエタノール（所望により水性エタノール）、または分散、可溶化もしくは放出延長に適した物質、および噴射剤の混合物を溶剤として用いた、有効化合物の溶液または懸濁液を収容することができ、これらはさらに滑沢剤、たとえばトリオレイン酸ソルビタンを含有してもよい。吸入器または吹入器に使用するためのカプセル、PTPおよびカートリッジ（たとえばゼラチンまたはHPMCで作製）は、本発明化合物の粉末ミックス、適切な粉末基剤、たとえば乳糖またはデンプン、および性能改善剤、たとえばL-ロイシン、マンニトールもしくはステアリン酸マグネシウムを収容するように配合できる。

【0094】

本発明の組合わせの構成要素を吸入用の乾燥粉末配合物または懸濁配合物中に使用前に、吸入による送達に適したサイズ（一般に5ミクロン未満と考えられる）に微細化する。微細化は、広範な方法、たとえばスパイラルジェットミリング、流動床ジェットミリング、超臨界流体結晶化法の使用、または噴霧乾燥により達成できる。

【0095】

電気流体力学を利用して微細なミストを発生させるアトマイザー内に使用するのに適切な液剤配合物は、作動毎に1 μ g~10mgの本発明化合物を含有することができ、作動容量は1~100 μ lで変更できる。代表的な配合物は、本発明化合物、プロピレングリコール、無菌水、エタノールおよび塩化ナトリウムを含むことができる。プロピレングリコールの代わりに他の溶剤、たとえばグリセロールまたはポリエチレングリコールを使用できる。

【0096】

あるいは、本発明の組合わせの構成要素を、表皮、粘膜、真皮または経皮的に、たとえばゲル剤、ヒドロゲル剤、ローション剤、液剤、クリーム剤、軟膏剤、散粉剤、ドレッシング、フォーム、フィルム、皮膚パッチ剤、カシエ剤、埋込剤、スポンジ、線維、包帯、マイクロエマルジョンおよびその組合わせの形で局所投与することができる。そのような用途のために、本発明化合物をたとえば下記のうち1種類以上を含む混合物に懸濁または溶解することができる：鉱油、パラフィン油、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、固定油（合成モノ-またはジグリセリドを含む）および脂肪酸（オレイン酸を含む）、水、モノステアリン酸ソルピタン、ポリエチレングリコール、流動パラフィン、ポリソルベート60、セチルエステルろう、セテアリアルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、アルコール類、たとえばエタノール。あるいは、透過促進剤を使用できる。下記のものも使用できる：ポリマー、炭水化物、タンパク質、リン脂質：ナノ粒子（たとえばニオソームまたはリポソーム）の形のもの、または懸濁もしくは溶解したもの。さらに、それらをイオントフォレーシス、エレクトロポレーション、フォノフォレーシス（phonophoresis）およびソノフォレーシス（sonophoresis）により送達してもよい。

10

【0097】

あるいは本発明の組合わせの構成要素を直腸に、たとえば坐剤またはペッサリーの形で投与できる。それらを腔経路で投与してもよい。たとえば、常温では固体であるが体腔内では液化および/または溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤、たとえばカカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコールと薬物を混合することにより、これらの組成物を調製できる。

20

【0098】

本発明の組合わせの構成要素を眼内経路で投与することもできる。眼用として、本発明化合物は、pH調整した等張無菌塩類溶液中の微細懸濁剤として、または好ましくはpH調整した等張無菌塩類溶液中の液剤として配合できる。ポリマー、たとえば架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロース系ポリマー（たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース）、またはヘテロ多糖ポリマー（たとえばゲランゴム（gelan gum））を添加してもよい。あるいは、それらを軟膏剤、たとえばパラフィンまたは鉱油中に配合するか、生分解性（たとえば吸収性ゲルスポンジ、またはコラーゲン）または非-生分解性（たとえばシリコーン）埋込剤、カシエ剤、点滴剤、レンズに含有させるか、あるいは粒子系または小胞系、たとえばニオソームまたはリポソームにより送達することができる。配合物は所望により保存剤、たとえば塩化ベンザルコニウムと混和することができる。さらに、それらをイオントフォレーゼにより送達できる。たとえば点滴剤を用いて（これに限定されない）、それらを耳内に投与してもよい。

30

【0099】

本発明の組合わせの構成要素を、シクロデキストリンと一緒に用いることもできる。シクロデキストリンは、薬物分子と封入型および非封入型の複合体を形成することが知られている。薬物-シクロデキストリン複合体の形成により、薬物分子の溶解度、溶解速度、味の隠蔽、生物学的利用能および/または安定性を変化させることができる。薬物-シクロデキストリン複合体は一般に大部分の剤形および投与経路に有用である。薬物との複合体を直接形成する代わりに、シクロデキストリンを補助添加剤として、たとえばキャリアー、希釈剤または可溶化剤として用いることもできる。アルファ-、ベータ-およびガンマ-シクロデキストリンが最も一般的に用いられ、適切な例はWO-A-91/11172、WO-A-94/02518およびWO-A-98/55148に記載されている。

40

【0100】

用語'投与'には、ウイルス法またはウイルス以外の方法による送達が含まれる。ウイルス送達機序にはアデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクター、ヘルペスウイルスベクター、レトロウイルスベクター、レンチウイルスベクター、およびバキ

50

ユロウイルスベクターが含まれるが、これらに限定されない。ウイルス以外の方法による送達機序には、脂質仲介トランスフェクション、リポソーム、イムノリポソーム、リポフェクション、カチオン表面両親媒性物質 (cationic facial amphiphile, CFA)、およびその組み合わせが含まれる。そのような送達機序の経路には、粘膜、鼻腔、口腔、非経口、消化器、局所または舌下経路が含まれるが、これらに限定されない。

【0101】

したがって本発明の他の態様として、プレガバリンおよびガバペンチン以外のアルファ-2-デルタリガンド、PDEV阻害薬を含む組み合わせ、ならびに適切な賦形剤、希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物が提供される。あるいは、除外にはPCT/IB02/01146の化合物(i)~(xxv)が含まれる場合がある。適切には、この組成物は痛み、特に神経障害痛の処置に適する。

10

【0102】

本発明の別態様として、アルファ-2-デルタリガンド、PDEV阻害薬を含む相乗作用性組み合わせ、ならびに適切な賦形剤、希釈剤またはキャリアーを含む、医薬組成物が提供される。適切には、この組成物は痛み、特に神経障害痛の処置に適する。

【0103】

ヒト以外の動物への投与については、本明細書中で用いる用語 '医薬' を '動物薬' で置き換えることができる。

医薬製剤の構成要素は、好ましくは単位剤形である。そのような形態において、製剤は適量の有効成分を含有する単位剤形に小分割される。単位剤形はパッケージ製剤であってもよく、パッケージには個別量の製剤、たとえばパックされた錠剤、カプセル剤、およびバイアルまたはアンプル中の散剤が収容される。単位剤形はカプセル剤、錠剤、カシエ剤またはトローチ剤そのものであってもよく、あるいはこれらが適宜な数でパッケージされてもよい。単位剤形中の有効成分の量は、個々の用途および有効成分の効力に従って変更できる。一般に、それらの化合物の最適用量より少ない量から処置を開始する。その後、その状況で最適効果に達するまで投与量を少量ずつ増加する。便宜上、所望により全1日量を分割してその日のうちに少量ずつ投与してもよい。

20

【0104】

動物用としては、本発明による組み合わせまたはその動物用として許容できる塩類もしくは溶媒和物を、適切な許容できる配合物として、普通の獣医学的方法に従って投与し、個々の動物に最適な投与方式および投与経路は獣医が決定する。

30

【0105】

生物学的実施例

方法

動物

Charles River (英国ケント州マーゲート) から入手した雄Sprague Dawleyラット (200 ~ 250g) を6匹の群で収容した。すべての動物を12時間の明/暗サイクル (07時00分に点灯) 下に維持し、食物と水を任意に摂取させた。すべての実験が、薬物処置について知らされていない観察者により行われた。

【0106】

ラットのCCI外科処置

動物をイソフルランで麻酔した。先にBennet and Xie, 1988により記載されたように、坐骨神経を結紮した。処置期間中、動物を定温毛布上に置いた。外科処置準備の後、大腿2頭筋の鈍器切開により大腿中央の総坐骨神経を露出させた。坐骨神経三分岐部近くの神経を約7mm、付着組織から分離し、その周囲に約1mm間隔で4本の結紮系 (4-0絹) をゆるく結んだ。切開部の各層を閉じ、傷口を抗生物質の局所適用により処置した。

40

【0107】

組み合わせ剤がCCI誘発性静的および動的異痛に与える効果

ガバペンチンおよびシルデナフィルに対する用量-応答を、まず単独でCCIモデルにおいて調べた。組み合わせ剤は、固定比方式により試験された。各固定比の組み合わせそれぞれ

50

に対する用量 - 応答試験を実施した。各試験当日、薬物処置前に、フォン-フレイ毛 (von Frey hair) に対するベースライン脚引取り閾値 (paw withdrawal threshold, PWT) および綿棒 (cotton bud) 刺激に対する脚引取り遅れ (paw withdrawal latency, PWL) を測定した。ガバペンチンをそのまま経口投与し、続いてシルデナフィルを皮下投与し、5時間目までPWTおよびPWLを再検査した。静的データおよび動的データの両方について2時間目の時点のデータを表示する。この時点がピーク抗異痛効果を示すからである。

【0108】

異痛の評価

静的異痛は、Semmes-Weinsteinフォン-フレイ毛 (米国イリノイ州ステルティング) を用いて測定された。動物を金網底ケージに入れて、脚の裏側に触れることができるようにした。実験開始前に動物をこの環境に馴れさせた。力の程度を上昇させながら (0.7、1.2、1.5、2、3.6、5.5、8.5、11.8、15.1および29g) 最高6秒間、動物の右後脚の裏表面にフォン-フレイ毛で触れることにより、静的異痛を試験した。引取り応答が確立すると、その次の下降フォン-フレイ毛から始めて応答が起きなくなるまで、その脚を再試験した。最高の力29gでは応答を誘発するほか、脚を持ち上げたので、これを打ち切り時点とした。応答を誘発するのに要した最低量の力をPWT (g) として記録した。

【0109】

動的異痛は、後脚の裏表面を綿棒で軽く叩くことにより評価された。全般的運動活動の記録を避ける活動を示さない完全に馴れたラットにおいてこの操作を行うように注意を払った。各時点で少なくとも3回の測定値を求め、その平均値を脚引取り遅れ (PWL) とした。15秒以内に反応を示さない場合、操作を中止し、動物をこの引取り時間に帰属させた。したがって、15秒は事実上、引取りが無いことを表わす。引取り応答に伴って、脚を繰り返して縮める (flinching) または舐める (licking) ことがしばしばある。動物が8秒以前に綿刺激に応答した場合に動的異痛があるとみなした。

【0110】

結果

ガバペンチンおよびシルデナフィルが単独でCCI誘発性静的および動的異痛に与える効果

ガバペンチンは、用量依存性で (10~100mg/kg、経口) CCI誘発性の静的および動的両方の異痛の維持を遮断した; 最小有効量 (MED) 10mg/kg (図1、2)。100mg/kgの投与量ではこれらの応答を完全に遮断した。シルデナフィルは、用量依存性で (10~30mg/kg、皮下) CCI誘発性静的異痛の維持を遮断した; 最小有効量10mg/kg; 30mg/kgの投与量では約60%の遮断を生じた (図1)。シルデナフィルは、動的異痛の維持に対して中等度の効果をもち、30mg/kgのMEDで25%の遮断を生じた (図2)。

【0111】

ガバペンチンとシルデナフィルの組合わせがCCI誘発性静的異痛に与える効果

ガバペンチンおよびシルデナフィルは、CCI誘発性静的モデルにおいて投与後2時間目にピーク抗異痛作用を示した。したがって、明確にするためにすべての組合わせデータをこの時点に表示する。ガバペンチンとシルデナフィルを固定用量比1:10、1:1、10:1および20:1で投与した。固定用量比1:10および20:1により、ガバペンチンとシルデナフィルの組合わせは相加的相互作用を生じた (図3)。しかし固定用量比1:1および10:1では相乗作用を示し、それぞれ20mg/kgおよび11mg/kgの総用量で静的異痛を完全に遮断した (図3)。1:1の組合わせは単独で投与した場合の10倍低いガバペンチン用量および3倍低いシルデナフィル用量であり、一方1:1の比率は単独で投与した場合の10倍低いガバペンチン用量および30倍低いシルデナフィル用量である。

【0112】

ガバペンチンとシルデナフィルの組合わせがCCI誘発性動的異痛に与える効果

ガバペンチンおよびシルデナフィルは、CCI誘発性静的モデルにおいて投与後2時間目にピーク抗異痛作用を示した。したがって、明確にするためにすべての組合わせデータをこの時点に表示する。ガバペンチンとシルデナフィルを固定用量比1:10、1:1、10:1および2

0:1で投与した。静的異痛のものと同様なデータが動的異痛についてもみられた。固定用量比1:10および20:1により、ガバペンチンとシルデナフィルの組み合わせは相加的相互作用を生じた(図4)。しかし固定用量比1:1および10:1では相乗作用を示し、それぞれ20mg/kgおよび11mg/kgの総用量で動的異痛を完全に遮断した(図4)。1:1の組み合わせは単独で投与した場合の10倍低いガバペンチン用量および3倍低いシルデナフィル用量であり、一方1:1の比率は単独で投与した場合の10倍低いガバペンチン用量および30倍低いシルデナフィル用量である。

【0113】

同様な実験を同じモデルにおいて、シルデナフィルと組み合わせた他のアルファ-2-デルタリガンド(プレガバリン)、およびガバペンチンと組み合わせた他のPDEV阻害薬3-エチル-5-[5-(4-エチルピペラジン-1-スルホニル)-2-プロポキシ-フェニル]-2-ピリジン-2-イルメチル-2,6-ジヒドロ-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(化合物AA)について実施した。これらの実験の結果を下記に表の形でまとめる(表1および2)。

【0114】

【表1】

表 1.

比率 プレガバリン: シルデナフィル	プレガバリン (mg/kg)	シルデナ フィル (mg/kg)	% 異痛の 回復率	全 用量	相互作用
1:0	30	-	100	30	-
0:1	-	30	50	30	-
1:1	10	10	100	20	相乗作用
10:1	10	1	100	11	相乗作用

表 2.

比率 プレガバリン: 化合物 AA	プレガバリン (mg/kg)	シルデナ フィル (mg/kg)	% 異痛の 回復率	全 用量	相互作用
1:0	100	-	100	100	-
0:1	-	30	50	30	-
10:1	10	1	100	11	相乗作用

【0115】

プレガバリンとシルデナフィルの組み合わせがCCI誘発性静的異痛に与える効果

プレガバリンおよびシルデナフィルは、CCI誘発性静的モデルにおいて投与後2時間目にピーク抗異痛作用を示した。プレガバリンとシルデナフィルを固定用量比1:1および10:1で投与した。これらの固定用量比は相乗作用を示し、それぞれ20mg/kgおよび11mg/kgの総用量により静的異痛を完全に遮断した。1:1の比率は単独で投与した場合の3倍低いプレガバリン用量および3倍低いシルデナフィル用量であり、一方1:1の比率は単独で投与した場合の3倍低いプレガバリン用量および30倍低いシルデナフィル用量である。

【0116】

ガバペンチンと化合物AAの組合わせがCCI誘発性静的異痛に与える効果

ガバペンチンおよび化合物AAは、CCI誘発性静的モデルにおいて投与後2時間目にピーク抗異痛作用を示した。ガバペンチンと化合物AAを固定用量比10:1で投与した。この固定用量比は相乗作用を示し、それぞれ11mg/kgの総用量で静的異痛を完全に遮断した。1:1の比率は単独で投与した場合の10倍低いガバペンチン用量および30倍低い化合物AA用量である。

【0117】

本発明の適切なPDEV阻害薬は、前記の参考特許文献の記載に従って製造でき、あるいはこれらの文献に基づいて当業者が容易に製造できる。

本発明の適切なアルファ-2-デルタリガンドは、本明細書中の下記の記載または前記の参考特許文献の記載に従って製造でき、あるいはこれらの文献に基づいて当業者が容易に製造できる。

【0118】

化学的実施例

実施例1 . (3S,5R)-3-アミノメチル-5-メチル-オクタン酸塩酸塩

(R)-2,6-ジメチル-ノン-2-エン . TFH (800mL) 中の(S)-シトロネリルブロミド (50g, 0.228mol) に、0 でLiCl (4.3g)、続いてCuCl₂ (6.8g) を添加した。30分後、塩化メチルマグネシウム (TFH中の3M溶液152mL, Aldrich) を添加し、溶液を室温に高めた。10時間後、溶液を0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を慎重に添加した。生じた2層を分離し、水相をエーテルで抽出した。有機相を合わせて乾燥 (MgSO₄) および濃縮して、(R)-2,6-ジメチル-ノン-2-エンを得た。32.6g; 93%。さらに精製せずに使用した。

【0119】

【化7】

¹H NMR (400

MHz; CDCl₃) δ 5.1 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.8 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

【0120】

(R)-4-メチル-ヘプタン酸 . アセトン (433mL) 中の(R)-2,6-ジメチル-ノン-2-エン (20g, 0.13mol) に、H₂SO₄ (33mL) / H₂O (146mL) 中のCrO₃ (39g, 0.39mol) 溶液を、50分間かけて添加した。6時間後、追加量の、H₂SO₄ (22mL) / H₂O (100mL) 中のCrO₃ (26g, 0.26mol) を添加した。12時間後、溶液をブラインで希釈し、溶液をエーテルで抽出した。有機相を合わせて乾燥 (MgSO₄) および濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (6:1 から2:1までのヘキサン / EtOAcの勾配) により、(R)-4-メチル-ヘプタン酸を油として得た。12.1g; 65%。MS, m/z (相対強度) : 143 [M-H, 100%]。

【0121】

(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-ヘプタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン . TFH (500mL) 中の(R)-4-メチル-ヘプタン酸 (19g, 0.132mol) およびトリエチルアミン (49.9g, 0.494mol) に、0 でトリメチルアセチルクロリド (20g, 0.17mol) を添加した。1時間後、LiCl (7.1g, 0.17mol)、続いて(4R,5S)-(+)-4-メチル-5-フェニル-2-オキサゾリジン) 3 (30g, 0.17mol) を添加した。混合物を室温に高め、16時間後、濾液を吸引により除去し、溶液を減圧濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (7:1 ヘキサン / EtOAc) により、(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-ヘプタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オンを油として得た。31.5g; 79%。[]_D = +5.5 (c 1, CHCl₃中)。MS, m/z (相対強度) : 304 [M+H, 100%]。

【0122】

10

20

30

40

50

(3S,5R)-5-メチル-3-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 t-ブチルエステル . TFH (200mL) 中の(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-ヘプタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン (12.1g, 0.04mol) に、-50 でナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (TFH中の1M溶液48mL) を添加した。30分後、プロモ酢酸 t-ブチル (15.6g, 0.08mol) を添加した。溶液を-50 で4時間攪拌し、次いで室温に高めた。16時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液を添加し、2層を分離した。水相をエーテルで抽出し、有機相を合わせて乾燥 (MgSO₄) および濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ (9:1 ヘキサン / EtOAc) により、(3S,5R)-5-メチル-3-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 t-ブチルエステルを白色固体として得た。12g; 72%。 [α]_D = +30.2 (c 1, CHCl₃ 中)。

10

【 0 1 2 3 】

【 化 8 】

¹³C NMR(100 MHz; CDCl₃) δ 176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88,

55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

【 0 1 2 4 】

(S)-2-((R)-2-メチル-ペンチル)-コハク酸 4-t-ブチルエステル . H₂O (73mL) およびTFH (244mL) 中の(3S,5R)-5-メチル-3-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 t-ブチルエステル (10.8g, 0.025mol) に、0 で、予備混合したLiOH (0.8M溶液51.2mL) およびH₂O₂ (30%溶液14.6mL) を添加した。4時間後、さらに12.8mLのLiOH (0.8M溶液) および3.65mLのH₂O₂ (30%溶液) を添加した。30分後、亜硫酸水素ナトリウム (7g)、亜硫酸ナトリウム (13g)、および水 (60mL)、続いてヘキサン (100mL) およびエーテル (100mL) を添加した。2層を分離し、水相をエーテルで抽出した。有機相を合わせて濃縮すると油が得られ、これをヘプタン (300mL) に溶解した。生じた固体を濾別し、濾液を乾燥 (MgSO₄) および濃縮して、(S)-2-((R)-2-メチル-ペンチル)-コハク酸 4-t-ブチルエステル (6g, 93%) を得た。これをさらに精製せずに直ちに使用した。MS, m/z (相対強度) : 257 [M+H, 100%]。

20

【 0 1 2 5 】

(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-オクタン酸 t-ブチルエステル . (S)-2-((R)-2-メチル-ペンチル)-コハク酸 4-t-ブチルエステル (6.0g, 23.22mmol) およびトリエチルアミン (3.64mL, 26.19mmol) の、トルエン (200mL) 中における溶液を、ジフェニルホスホリルアジド (5.0mL, 23.22mmol) で処理し、室温で0.5時間攪拌した。次いで反応混合物を3時間、加熱還流し、短時間冷却し、ベンジルアルコール (7.2mL, 69.7mmol) を添加し、溶液さらに3時間加熱した。反応混合物を放冷した後、エチルエーテル (200mL) で希釈し、有機相を合わせて飽和NaHCO₃ およびブラインで順に洗浄し、乾燥 (Na₂SO₄) させた。濃縮した有機成分を8:1 ヘキサン : 酢酸エチルで溶離するクロマトグラフィ (MPLC) により精製して、(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-オクタン酸 t-ブチルエステル (6.4g, 75.8%) を得た。MS : M+1 : 364.2, 308.2。

30

40

【 0 1 2 6 】

(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸 t-ブチルエステル . (3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-オクタン酸 t-ブチルエステル (2.14g, 5.88mmol) の、TFH (50mL) 中における溶液を、Pd/C (0.2g) およびH₂ により50psiで2時間処理した。次いで反応混合物を濾過し、油が得られるまで真空濃縮して、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸 t-ブチルエステルを定量的収率で得た。MS : M+1 : 230.2, 174.1。

【 0 1 2 7 】

(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸塩酸塩 . (3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸 t-ブチルエステル (2.59g, 11.3mmol) の、6N HCl (100mL) 中におけるスラリーを、18時間、加熱還流し、冷却し、セライト (Celite) で濾過した。濾液を25mLに真空濃縮し

50

、生じた結晶を濾過および乾燥して、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸塩酸塩を得た。融点142.5~142.7 (1.2g, 50.56%)。2回目の採取分(0.91g)が濾液から得られた。分析：C₉H₁₉NO₂・HClについて計算値：C：51.55，H：9.61，N：6.68，Cl：16.91。実測値：C：51.69，H：9.72，N：6.56，Cl：16.63。

(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸塩酸塩。30mLのメチルt-ブチルエーテル中に含有された5.3gの2S-(2R-メチル-ペンチル)-コハク酸4-t-ブチルエステルを、室温で3.5mLのトリエチルアミン、続いて6.4gのジフェニルホスホリルアジドと反応させる。45℃まで発熱反応させ、少なくとも4時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、放置すると相が分離する。下層を廃棄し、上層を水、続いて希HCl水溶液で洗浄する。次いで上層を10mLの6N HCl水溶液と合わせて45~65℃で攪拌する。反応混合物を真空蒸留により約10~14mLに濃縮し、約5℃に冷却しながら結晶化させる。生成物を濾過により採集した後、生成物をトルエンで洗浄し、トルエンに再懸濁する。生成物を真空下での加熱により乾燥させると2.9g(67%)の白色結晶質生成物が得られる。この生成物をHCl水溶液から再結晶する。融点137℃。

【0128】

【化9】

¹H NMR (400 MHz, D₆ DMSO) δ 0.84 - 0.88 (重なった d と t, 6H), 1.03 -

1.13 (m, 1H), 1.16 - 1.37 (m, 4H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, J = 7, 17 Hz),

2.67 (dd, 1H, J = 6, 17 Hz), 3.40 (m, 1H), 8.1 (br s, 3H), 12.8 (br s, 1H).

【0129】

実施例2。(3S,5R)-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸

メタンスルホン酸(S)-3,7-ジメチル-オクタン-6-エニルエステル。CH₂Cl₂(800mL)中のS-(-)-シトロネロール(42.8g, 0.274mol)およびトリエチルアミン(91mL, 0.657mol)に、0℃で、CH₂Cl₂(200mL)中のメタンスルホニルクロリド(26mL, 0.329mol)を添加した。0℃で2時間後、溶液を1N HCl、次いでブラインで洗浄した。有機相を乾燥(MgSO₄)および濃縮して、表題化合物を油(60.5g, 94%)として得た。これをさらに精製せずを使用した。MS, m/z(相対強度)：139[100%], 143[100%]。

【0130】

(R)-2,6-ジメチル-オクタン-2-エン。TFH(1L)中のメタンスルホン酸(S)-3,7-ジメチル-オクタン-6-エニルエステル(60g, 0.256mol)に、0℃で水素化アルミニウムリチウム(3.8g, 0.128mol)を添加した。7時間後、さらに3.8gの水素化アルミニウムリチウムを添加し、溶液を室温に高めた。18時間後、さらに3.8gの水素化アルミニウムリチウムを添加した。さらに21時間後、1Nクエン酸で慎重に反応を停止し、溶液をさらにブラインで希釈した。生じた2相を分離し、有機相を乾燥(MgSO₄)および濃縮して、表題化合物を油として得た。これをさらに精製せずを使用した。MS, m/z(相対強度)：139[M+H, 100%]。

【0131】

(R)-4-メチル-ヘキサン酸。(R)-4-メチル-ヘプタン酸の合成と同様な方法を用いて、この酸を油(9.3g, 56%)として得た。IR(薄膜)2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414, cm⁻¹; MS, m/z(相対強度)：129[M-H, 100%]。

【0132】

(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-ヘキサノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン。(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-ヘプタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オンの合成と同様な方法を用いて、表題化合物を油(35.7g, 95%)として得た。MS, m/z(相対強度)：290[M+H, 100]。

【0133】

(3S,5R)-5-メチル-3-[1-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-イル)-メタノイル]-ヘプタン酸t-ブチルエステル。(3S,5R)-5-メチル-3-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸t-ブチルエステル

の製造と同様な方法に従って、表題化合物を油 (7.48g, 31%) として得た。MS, m/z (相対強度) : 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D^{25} = +21.6$ (c 1, CHCl₃ 中)。

(S)-2-((R)-2-メチル-ブチル)-コハク酸 4-t-ブチルエステル。H₂O (53mL) および TFH (176mL) 中の (3S,5R)-5-メチル-3-[1-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-イル)-メタノイル]-ヘプタン酸 t-ブチルエステル (7.26g, 0.018mol) に、0 で、予備混合した LiOH (0.8M 溶液 37mL) および H₂O₂ (30% 溶液 10.57mL) を添加し、溶液を室温に高めた。2時間後、亜硫酸水素ナトリウム (7g)、亜硫酸ナトリウム (13g)、および水 (60mL) を添加し、2層を分離し、水相をエーテルで抽出した。有機相を濃縮すると油が得られ、これをヘプタン (200mL) に溶解した。生じた固体を濾別し、濾液を乾燥 (MgSO₄) および濃縮して、表題化合物を油 (4.4g) として得た。これをさらに精製せずに使用した。MS, m/z (相対強度) : 243 [100%]。

10

【0134】

(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-ヘプタン酸, t-ブチルエステル - この化合物を、前記と同様にして、(S)-2-((R)-2-メチル-ブチル)-コハク酸, 4-t-ブチルエステルから出発して製造し、(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-ヘプタン酸, t-ブチルエステルを油 (収率 73.3%) として得た。

【0135】

【化10】

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.84(t, 3H, J = 7.33 Hz), 0.89(d, 3H, J = 6.60 Hz), 1.12-1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.43-1.59 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.07 (t, 2H J = 12.95 Hz), および 7.28-7.34 (m, 5H).

20

【0136】

(3S,5R)-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸, t-ブチルエステル - この化合物を、前記と同様にして、(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-ヘプタン酸, t-ブチルエステルを (3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-オクタン酸, t-ブチルエステルの代わりに用いて製造し、表題化合物を得た。

【0137】

【化11】

¹H NMR (400

30

MHz; CDCl₃) δ 0.84 (重なった t and d, 6H), 1.08-1.16(m, 2H), 1.27-1.30(m, 2H), 1.42(s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 2.15 (dd, 1H, J = 8.54 and 15.62 Hz), 2.29(dd, 1H, J = 4.15 and 15.37 Hz), および 3.20(br s, 2H).

【0138】

(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸塩酸塩 - (3S,5R)-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸, t-ブチルエステル (1.44g, 6.69mmol) の、3N HCl 中におけるスラリーを、3時間、加熱還流し、セライトで濾過し、濃縮乾固した。得られた固体をエチルエーテル中で摩砕処理して、(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ヘプタン酸塩酸塩 (0.95g, 85%) を得た。融点 126.3 ~ 128.3。分析: C₈H₁₇NO₂ · HCl · 0.1 H₂O について計算値: C: 48.65, H: 9.29, N: 7.09, Cl: 17.95。実測値: C: 48.61, H: 9.10, N: 7.27, Cl: 17.87。MS: M+1: 160.2。

40

【0139】

実施例 3。(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸

(R)-4-メチル-オクタン酸。塩化リチウム (0.39g, 9.12mmol) および塩化銅(I) (0.61g, 4.56mmol) を 45mL の TFH 中で周囲温度において混和し、15分間攪拌し、次いで 0 に冷却し、この時点でエチルマグネシウムブロミド (TFH 中の 1M 溶液 45mL, 45mmol) を添加した。(S)-シトロネリルブロミド (5.0g, 22.8mmol) を滴加し、溶液を一夜攪拌しながら徐々に周囲温度に高めた。飽和 NH₄Cl (水溶液) を慎重に添加して反応を停止し、Et₂O および飽

50

和 NH_4Cl （水溶液）と共に30分間攪拌した。相を分離し、有機相を乾燥（ MgSO_4 ）および濃縮した。この粗製(R)-2,6-ジメチル-デス-2-エンを精製せずに使用した。アセトン50mL中における(R)-2,6-ジメチル-デス-2-エン（3.8g, 22.8mmol）の溶液に、0 でジョーンズ試薬（ H_2SO_4 （水溶液）中2.7M, 40mL, 108mmol）を添加し、溶液を一夜攪拌しながら徐々に周囲温度に高めた。混合物を Et_2O と H_2O 間で分配し、相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）および濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（8:1ヘキサン： EtOAc ）により精製して、2.14g（59%）の表題化合物を無色の油として得た。LRMS, m/z : 156.9（ M^+ ）。ジョーンズ試薬は、26.7gの CrO_3 、23mLの H_2SO_4 を混和し、 H_2O で100mLに希釈することにより、2.7M溶液として調製された。

【0140】

(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-オクタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン。25mLの CH_2Cl_2 中における(R)-4-メチル-オクタノ酸（2.14g, 13.5mmol）に、0 で3滴のDMF、続いて塩化オキサリル（1.42mL, 16.2mmol）を添加すると、激しくガスが発生した。溶液をそのまま周囲温度に高め、30分間攪拌し、濃縮した。その間に、40mLのTHF中におけるオキサゾリジノン（2.64g, 14.9mmol）の溶液に、-78 でn-ブチルリチウム（ヘキサン中の1.6M溶液, 9.3mL, 14.9mmol）を滴加した。混合物を10分間攪拌した時点で、10mLのTHF中における前記の酸塩化物を滴加した。反応物を-78 で30分間攪拌し、次いでそのまま周囲温度に高め、飽和 NH_4Cl で反応停止した。混合物を Et_2O と飽和 NH_4Cl （水溶液）の間で分配し、相を分離し、有機相を乾燥（ MgSO_4 ）および濃縮して、3.2gの表題化合物を無色の油として得た。LRMS, m/z : 318.2（ M^+ ）。

【0141】

(3S,5R)-5-メチル-3-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-ノナン酸t-ブチルエステル。ジソプロピルアミン（1.8mL, 12.6mmol）の、THF 30mL中における溶液に、n-ブチルリチウム（ヘキサン中の1.6M溶液, 7.6mL, 12.1 mmol）を添加し、混合物を10分間攪拌した時点で、THF 10mL中における(4R,5S)-4-メチル-3-((R)-4-メチル-オクタノイル)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン（3.2g, 10.1 mmol）を滴加した。溶液を30分間攪拌し、プロモ酢酸t-ブチル（1.8mL, 12.1mmol）を-50 で速やかに滴加し、混合物を3時間かけて徐々に10 に高めた。混合物を Et_2O と飽和 NH_4Cl の間で分配し、相を分離し、有機相を乾燥（ MgSO_4 ）および濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（16:1から8:1までのヘキサン： EtOAc ）により精製して、2.65g（61%）の表題化合物を無色結晶質固体として得た。融点 = 84 ~ 86 。 []_D²³+17.1（ $c=1.00$, CHCl_3 ）。

【0142】

(S)-2-((R)-2-メチル-ヘキシル)-コハク酸4-t-ブチルエステル。(3S,5R)-5-メチル-3-((4R,5S)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-ノナン酸t-ブチルエステル（2.65g, 6.14mmol）の、THF 20mL中における溶液に、0 で、 H_2O 10mL中における予備冷却した（0 ） $\text{LiOH} \cdot 1$ 水和物（1.0g, 23.8mmol）および過酸化水素（30重量%水溶液, 5.0mL）の溶液を添加した。混合物を90分間、激しく攪拌し、次いで周囲温度に高め、90分間攪拌した。0 で100mLの10% NaHSO_3 （水溶液）の添加により反応を停止し、 Et_2O で抽出した。相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥（ MgSO_4 ）および濃縮した。表題化合物を精製せずに使用した。

【0143】

(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチルノナン酸, t-ブチルエステル - この化合物を、前記と同様にして、(S)-2-((R)-2-メチルペンチル)コハク酸, 4-t-ブチルエステルの代わりに(S)-2-((R)-2-メチルヘキシル)コハク酸, 4-t-ブチルエステルから出発して製造し、表題化合物を油（収率71.6%）として得た。

【0144】

10

20

30

40

【化12】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 0.81(t, 3H, $J = 4.40$ Hz), 0.85(d, 3H, $J = 6.55$ Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.38-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), および 7.28-7.28(m, 5H).

【0145】

(3S,5R)-アミノ-5-メチル-ノナン酸, t-ブチルエステル - この化合物を、前記と同様にして、(3S,5R)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-オクタン酸, t-ブチルエステルの代わりに(3S,5R)-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5-メチル-ノナン酸, t-ブチルエステルから出発して製造した。収率 = 97%。 10

【0146】

【化13】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz; CDCl_3) δ 0.82 (重なった d と t, 6H), 1.02-1.08(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.47(br s, 1H), 1.80(s, 2H), 2.13(dd, 1H, $J = 8.54$ および 15.61 Hz), および 2.27(dd, 1H, $J = 4.15$ and 15.38 Hz).

【0147】

(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸塩酸塩 . (3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-ノナン酸, t-ブチルエステル (1.50g, 6.16mmol) の、3N HCl (100mL) 中における混合物を、3時間、加熱還流し、セライトで熱時濾過し、30mLに真空濃縮した。生じた結晶を採集し、さらに3N HClで洗浄し、乾燥させて、表題化合物を得た。融点142.5 ~ 143.3 。追加の採分量 (0.91g) が濾液から得られ、1.03g (70.4%) となった。分析: $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ について計算値: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85 . 実測値: C: 53.89, H: 10.11, N: 6.13 . MS: M+1: 188.1。 20

【0148】

実施例4 . (2R,4R)-2-アミノメチル-4-メチル-ヘプタン酸

5R-メチル-3R-(4S-メチル-2-オキソ-5R-フェニルオキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 . (3S,5R)-5-メチル-3-((4S,5R)-4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 t-ブチルエステル (3.9g, 9.34mmol) の、ジクロロメタン (150mL) 中における溶液を、トリフルオロ酢酸 (7,21mL, 93.4mmol) で処理し、周囲温度で18時間攪拌した。溶媒および試薬を真空中で除去した後、得られた残留物を100mLのヘキサン中で摩砕処理して、3.38gの表題化合物を得た (100%)。融点142 ~ 143 。 30

【0149】

[4R-メチル-2R-(4S-メチル-2-オキソ-5R-フェニルオキサゾリジン-3-カルボニル)ヘプチル]カルバミン酸ベンジルエステル . 5R-メチル-3R-(4S-メチル-2-オキソ-5R-フェニルオキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 (1.98g, 5.48mmol) およびトリエチルアミン (0.92mL, 6.57mmol) の溶液を、ジフェニルホスホリルアジド (1.2mL, 5.48mmol) で処理し、周囲温度で30分間攪拌し、次いで3時間、加熱還流した。短時間冷却した後、反応混合物をベンジルアルコール (2.8mL, 27.4mmol) で処理し、さらに3時間、加熱還流した。反応混合物を冷却し、エチルエーテル (150mL) で希釈し、 NaHCO_3 およびブラインで順に洗浄し、乾燥 (MgSO_4) および真空濃縮すると油が得られた。クロマトグラフィー (MPLC, 4:1 ヘキサン: 酢酸エチルで溶離) により精製して、表題化合物 (2.0g, 78.3%) を油として得た。MS M+1 = 467.1。 40

【0150】

2R-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-4R-メチルヘプタン酸 . [4R-メチル-2R-(4S-メチル-2-オキソ-5R-フェニルオキサゾリジン-3-カルボニル)ヘプチル]カルバミン酸ベンジルエステル (4.12g, 8.83mmol) の、3:1 THF: 水 (100mL) 中における溶液を、0 50

に冷却し、0.8N LiOH (17.5mL, 14mmol) および30% H₂O₂ (4.94mL, 44mmol) の混合物で処理した。反応混合物を冷時3時間攪拌した後、水 (30mL) 中におけるNaHSO₃ (2.37g) およびNa₂SO₃ (4.53g) のスラリーで反応停止し、1時間攪拌した。反応混合物をエチルエーテル (200mL) で希釈し、分配し、有機相をラインで洗浄し、乾燥させた (MgSO₄)。濃縮した有機抽出液を、酢酸エチルで溶離してクロマトグラフィー処理 (MPLC) し、1.25gの2R-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-4R-メチルヘプタン酸 (46%) を得た。MS M+1 = 308.1。

【 0 1 5 1 】

(2R,4R)-2-アミノメチル-4-メチル-ヘプタン酸塩酸塩。2R-(ベンジルオキシカルボニルアミノメチル)-4R-メチル-ヘプタン酸 (1.25g, 4.07mmol) およびPd/C (20%, 0.11g) の、メタノール (50mL) 中における混合物を、50psiで18時間水素化した。触媒を濾過により除去した後、溶媒を真空中で除去し、生じた固体をエーテル中で摩砕処理して、(2R,4R)-2-アミノメチル-4-メチル-ヘプタン酸塩酸塩 (0.28g, 40%) を得た。融点: 226.3 ~ 228.0。MS M+1 = 174.0。分析: C₉H₁₉NO₂ · 0.1 H₂Oについて計算値: C: 61.75, H: 11.06, N: 8.00。実測値: C: 61.85, H: 10.83, N: 8.01。

【 0 1 5 2 】

実施例 5。2-アミノメチル-4,4-ジメチル-ヘプタン酸塩酸塩

2-シアノ-4,4-ジメチル-ヘプタ-2,6-ジエン酸エチルエステル。2,2-ジメチル-ペンツ-4-エナール (5.0g, 44mmol)、シアノ酢酸エチルエステル (5.12mL, 48mmol)、ピペリジン (1.3mL, 14mmol) および酢酸 (4.52mL, 80mmol) の、トルエン170mL中における溶液を、ディーン-スターク (Dean-Stark) 分離器を備えたフラスコ内で18時間、加熱還流した。数mLの水がトラップに採集された。反応物を冷却し、1N HCl、NaHCO₃ およびラインで順に洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると油が得られた。この油を、ヘキサン中20%EtOAcで溶離してクロマトグラフィー処理し、2ロットの合計8.3g (91%) を得た。

【 0 1 5 3 】

【 化 1 4 】

¹H NMR

(400 MHz; CDCl₃) 1.28 (s, 6H), 1.32 (t, 3H, J = 7 Hz), 2.26 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.72 (m, 1H).

【 0 1 5 4 】

2-アミノメチル-4,4-ジメチル-ヘプタン酸塩酸塩。2-シアノ-4,4-ジメチル-ヘプタ-2,6-ジエン酸エチルエステル (5.88g, 28mmol) を、エタノール91mLおよびHCl 6mLの混合物に溶解し、0.4gのPtO₂で処理した。100psiの水素圧下に室温で15時間、反応を実施した。触媒を濾過し、濾液を濃縮して、3.8gの目的生成物2-アミノメチル-4,4-ジメチル-ヘプタン酸エチルエステルを油として得た。MS(APCI): 216.2 (M+1)。この油を75mLの6N HCl中で18時間還流した。反応物が冷却する間に沈殿が生じた。この固体を濾過し、さらにHCl溶液で洗浄し、エーテルで摩砕処理して、清浄な表題化合物を得た。

【 0 1 5 5 】

【 化 1 5 】

MS

(APCI): 188.1 (M+1)⁺, 186.1 (M-1)⁺. ¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): 0.91 (9H, m), 1.30 (5H, m), 1.81 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 2.72 (1H, m), 3.04 (2H, m);

【 0 1 5 6 】

分析: C₁₀H₂₁NO₂ · HClについて計算値: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85。実測値: C: 58.83, H: 10.15, N: 6.22, Cl: 15.40。融点229.5 ~ 231.0。

実施例 6 . (S)-3-アミノ-5,5-ジメチル-オクタン酸

3-(4,4-ジメチル-ヘプタノイル)-(R)-4-メチル-(S)-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン: 4,4-ジメチル-ヘプタン酸 (1.58g, 10mmol) およびトリエチルアミン (4.6mL) の、THF 50mL中における溶液を、0 に冷却し、2,2-ジメチル-プロピオニルクロリド (1.36 mL) で処理した。1時間後、4R-メチル-5S-フェニル-オキサゾリジン-2-オン (1.95g, 11mmol) および塩化リチウム (0.47g, 11mmol) を添加し、混合物を18時間攪拌した。沈殿を濾過し、THFでさらに十分に洗浄した。濾液を真空濃縮すると油性の固体が得られた。この固体を200mLのEt₂Oに溶解し、飽和NaHCO₃、0.5N HClおよび飽和NaClで順に洗浄し、乾燥 (MgSO₄) および真空濃縮して、表題化合物を油 (3.0g, 95%) として得た。

【 0 1 5 7 】

10

【 化 1 6 】

¹HNMR (400 MHz; CDCl₃): 0.73-0.84 (m, 12H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 4.70 (m, 1H, J = 7 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.22-7.37 (m, 5H).

【 0 1 5 8 】

5,5-ジメチル-(S)-3-((R)-4-メチル-2-オキソ-(S)-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 t-ブチルエステル: 実施例 1 に従って、5.07g (16mmol) の3-(4,4-ジメチル-ヘプタノイル)-4-メチル-5-フェニル-オキサゾリジン-2-オン、18mL (1N, 18mmol) のNaHMDS溶液および4.72mL (32mmol) のプロモ酢酸 t-ブチルエステルから、3.40g (49.3%) の表題化合物を結晶質固体として得た。融点 83 ~ 85 。

20

【 0 1 5 9 】

(S)-2-(2,2-ジメチル-ペンチル)コハク酸 4-t-ブチルエステル: 実施例 1 に従って、3.4g (7.9mmol) の5,5-ジメチル-3-(4-メチル-2-オキソ-5-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-オクタン酸 t-ブチルエステル、16mL (12.8mmol) の0.8N LiOHおよび4.5mLの30% H₂O₂から、2.42g (>100%) の表題化合物を油として得た。

【 0 1 6 0 】

【 化 1 7 】

¹HNMR (400

30

MHz; CDCl₃): 0.77-0.82 (m, 9H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (dd, 1H, J = 8 Hz, 16 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 6 Hz, 16 Hz), 2.59 (dd, 1H, J = 8 Hz, 16 Hz), 2.75-2.85 (m, 1H).

【 0 1 6 1 】

(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5,5-ジメチル-オクタン酸 t-ブチルエステル: 実施例 1 に従って、2.14g (7.9mmol) の2-(2,2-ジメチル-ペンチル)コハク酸 4-t-ブチルエステル、1.7mLのDPPA、1.1mLのEt₃Nおよび2.44mLのBnOHから、1.63g (2工程で54.8%) の表題化合物を油として得た。

40

【 0 1 6 2 】

【 化 1 8 】

¹HNMR (400

MHz; CDCl₃): 0.78-0.89 (m, 9H), 1.10-1.30 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, 2H, J = 5 Hz), 4.95-4.05 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 7.22-7.30 (m, 5H).

【 0 1 6 3 】

(S)-3-アミノ-5,5-ジメチル-オクタン酸 t-ブチルエステル: 実施例 1 に従って、1.63

50

gの3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-5,5-ジメチル-オクタン酸t-ブチルエステルおよび0.2gの20% Pd/Cから表題化合物を得た。MS, m/z, 244.2 (M+1)⁺。

【0164】

(S)-3-アミノ-5,5-ジメチル-オクタン酸塩酸塩： 実施例1に従って、3-アミノ-5,5-ジメチル-オクタン酸t-ブチルエステルを3N HClで処理して、286mgの表題化合物を固体として得た。MS (APCI), m/z, 188.1 (M+1)⁺, 186.1 (M-1)⁺。分析：C₁₀H₂₁NO₂・HCl・0.12 H₂Oについて計算値：C：53.17, H：9.92, N：6.20, Cl：15.69。実測値：C：53.19, H：10.00, N：6.08, Cl：15.25。mp = +20° (MeOH)。融点194.2~195.2。

【0165】

実施例7 . 2-アミノメチル-3-(1-メチル-シクロプロピル)-プロピオン酸

10

2-シアノ-3-(1-メチル-シクロプロピル)-アクリル酸エチルエステル . 50mLのCH₂Cl₂中における1-メチルシクロプロパン-メタノール (Aldrich, 1.13mL, 11.6mmol) に、中性アルミナ (2.5g)、次いでPCC (2.5g, 11.6mmol) を添加し、混合物を周囲温度で3時間攪拌した。混合物を1cmのシリカゲルプラグで真空下に濾過し、Et₂Oですすいだ。濾液を約5mLの総容量に濃縮した。残留物にTHF (10mL)、シアノ酢酸エチル (1.2mL, 11.3mmol)、ピペリジン (5滴)、最後に酢酸 (5滴) を添加した。全体を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、Et₂Oと飽和NaHCO₃の間で分配した。相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) および濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (10 15%のEtOAc / ヘキサン) により、0.53g (25%) のエステルを無色の油として得た。これを放置すると結晶化した。分析：C₁₀H₁₃NO₂について計算値：C：67.02, H：7.31, N：7.82。実測値：C：66.86, H：7.47, N：7.70。

20

【0166】

2-アミノメチル-3-(1-メチル-シクロプロピル)-プロピオン酸エチルエステル . 16mLのEtOH：THF (1:1) 中における2-シアノ-3-(1-メチル-シクロプロピル)-アクリル酸エチルエステル (0.45g, 2.51mmol) に、RaNi (0.4g) を添加し、混合物をパル (Parr) 振とう機内で48psiにおいて15.5時間水素化した。次いでパールマン (Pearlman) 触媒 (0.5g) を添加し、水素化をさらに15時間続けた。反応混合物を濾過および濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー (2 3 4 5 6 8%のMeOH / CH₂Cl₂) により、0.25g (54%) のアミノエステルを無色の油として得た。LRMS, m/z：186.1 (M+1)。

【0167】

30

2-アミノメチル-3-(1-メチル-シクロプロピル)-プロピオン酸 . 2-アミノメチル-3-(1-メチル-シクロプロピル)-プロピオン酸エチルエステル (0.25g, 1.35mmol) の、メタノール10mL中における溶液に、0 で10%NaOH水溶液 (10mL) を添加した。混合物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで濃縮してメタノールを除去した。残留物を0 に冷却し、濃HClでpH 2の酸性にした。周囲温度に高めた後、混合物をDOWEX-50WX8-100イオン交換樹脂に装入し、リトマスが中性になるまでH₂Oで溶離した。5%NH₄OH水溶液 (100mL) で溶離を続け、アルカリ性画分を濃縮して0.15g (71%) のアミノ酸を無色固体として得た。LRMS, m/z：158.0 (M+1)。

【0168】

実施例8 . (3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸

40

(5S)-5-メチル-オクタ-2,6-ジエン酸t-ブチルエステル . (S)-3-メチル-ヘクス-4-エン酸エチルエステル* (1.0g, 6.4mmol) の、トルエン30mL中における溶液に、-78 でDIBALH (THF中1.0M, 6.4mL) を5分間かけて滴加した。混合物を-78 で45分間攪拌し、この時点で5滴のメタノールを添加すると、H₂が激しく発生した。ガスの発生がもはやみられなくまるまでメタノール (約5mL) を添加した。この時点で冷浴を取り除き、約5mLの飽和酒石酸Na⁺ K⁺ 水溶液を添加した。混合物が室温に達したとき、さらに飽和酒石酸Na⁺ K⁺ およびEt₂Oを添加し、相がほぼ透明になるまで (約1時間) 攪拌を続けた。相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、揮発性の関係で約10mLの総容量に濃縮した。粗製混合物を、10mmolのエステルから前記の方法で製造した追加バッチのアルデヒドと合わせ、精製せずに全体を使用した。THF 25mL中における水素化ナトリウム (鉍油中

50

60%分散液)の懸濁液に、H₂の発生が制御されるように、P,P-ジメチルホスホスノ酢酸t-ブチル(3.0mL, 15mmol)を1時間かけて滴加した。添加終了後、トルエン(約20mLの総容量)中の粗製アルデヒドを速やかに滴加し、混合物を周囲温度で一夜攪拌した。混合物をEt₂Oと飽和NH₄Cl水溶液の間で分配し、相を分離し、有機相をブラインで洗浄し、乾燥(MgSO₄)および濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(0-3-5%のEtOAc/ヘキサン)により、1.0g(29%, 2工程)の不飽和エステルを淡黄色の油として得た。

【0169】

【化19】

¹H NMR (CDCl₃) δ 6.75 (m, 1H),

5.66 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H),

10

0.91 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0170】

* (S)-3-メチル-ヘクス-4-エン酸エチルエステルは(S)-trans-3-ペンテン-2-オール [Liang, J.; Hoard, D.W.; Van Khau, V.; Martinelli, M.J.; Moher, E.D.; Moore, R.E.; Tius, M.A. J.Org.Chem., 1999, 64, 1459] から、文献プロトコル [Hill, R.; Soman, R.; Sawada, S. J.Org.Chem., 1972, 37, 3737] に従ってオルト酢酸トリエチルを用いるジョンソン-クライゼン (Johnson-Claisen) 転位により製造された。

【0171】

(3R,5S)-3-[ベンジル-(1-フェニル-エチル)-アミノ]-5-メチル-オクツ-6-エン酸t-ブチルエステル。(S)-(-)-N-ベンジル-N-メチルベンジルアミン(0.60mL, 2.85mmol)の、THF 9.0mL中における溶液に、-78 でn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M, 1.6mL)を速やかに滴加すると、濃いピンク色になった。混合物を-78 で30分間攪拌した時点で、1.0 mLのTHF中における(5S)-5-メチル-オクタ-2,6-ジエン酸t-ブチルエステル(0.5g, 2.38mmol)を徐々に滴加すると、淡黄褐色になり、これが3時間で濃色になった。混合物を-78 で3時間攪拌し、次いで飽和NH₄Cl水溶液で反応停止した。混合物を室温に高め、一夜攪拌し、次いでEtOAcと飽和NH₄Cl水溶液の間で分配した。相を濃縮し、有機相を乾燥(MgSO₄)および濃縮した。残留物のフラッシュクロマトグラフィー(3-5%のEtOAc/ヘキサン)により、0.52g(52%)のアミノエステルを黄色の油として得た。

20

30

【0172】

【化20】

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 8H), 5.27 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.72

(d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.41 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.98 (dd,

J = 3.7, 14.2 Hz, 1H), 1.81 (dd, J = 9.3, 14.4 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.32

(s, 9H), 1.24 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.74 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

【0173】

(3S,5R)-3-アミノ-5-メチル-オクタン酸。(3R,5S)-3-[ベンジル-(1-フェニル-エチル)-アミノ]-5-メチル-オクツ-6-エン酸t-ブチルエステル(0.92g, 2.18mmol)の、MeOH 50 mL中における溶液に、20% Pd/C(0.20g)を添加し、混合物をパル振とう機内で48psiにおいて23時間水素化した。混合物を濾過および濃縮した。10mLのCH₂Cl₂中の粗製アミノエステルに、1.0mLのトリフルオロ酢酸を添加し、溶液を周囲温度で一夜攪拌した。混合物を濃縮し、残留物を最小量のH₂Oに溶解し、DOWEX-50WX8-100イオン交換樹脂に装入した。リトマスが中性になるまでカラムをH₂Oで溶離し、次いで5%NH₄OH水溶液(100mL)で溶離を続けた。アルカリ性画分を濃縮して0.25g(66%, 2工程)のアミノ酸を灰白色固体として得た。

40

【0174】

【化 2 1】

$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 3.41 (m, 1H), 2.36 (dd, $J = 5.1, 16.6$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 8.1, 16.6$ Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.73 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H). LRMS: m/z 172.1 (M-1).

【0 1 7 5】

実施例 9 . 2-アミノメチル-8-メチル-ノナン酸

2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸の場合と同様な方法を用いて、2-アミノメチル-8-メチル-ノナン酸を6-メチル-1-ヘプタノールから製造した。 m/z : 202.1 (M+)。 10

【0 1 7 6】

2-アミノメチル-4,8-ジメチル-ノナン酸

(R)-2,6-ジメチルヘプタン-1-オール： マグネシウム削片 (2.04g, 84mmol) およびヨウ素結晶を5mLのTHFに懸濁し、1-ブロモ-3-メチルブタン (0.3mL, 純) を添加した。混合物を加熱してグリニャール形成を開始した。残りの1-ブロモ-3-メチルブタン (8.63mL, 72mmol) をTHF (60mL) に希釈し、滴加した。混合物を周囲温度で2時間攪拌し、 -5°C に冷却した。温度を 0°C より低く維持しながら、塩化銅 (1.21g, 9mmol) およびLiCl (0.76g, 18mmol) の、THF (50mL) 中における溶液を滴加した。得られた混合物を20分間攪拌し、温度を 0°C より低く維持しながら、THF (20mL) 中の(R)-3-ブロモ-2-メチルプロパノールを滴加した。混合物を一夜かけて徐々に周囲温度に到達させた。反応混合物を水酸化アンモニウムおよび水で反応停止した。混合物をEtOAcで希釈し、20mLのEtOAcで3回抽出した。有機相をラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過および濃縮した。残留油をシリカゲルクロマトグラフィー (90/10 ヘキサン / EtOAc) により精製して、2.67gの(R)-2,6-ジメチルヘプタン-1-オールを得た。 20

【0 1 7 7】

(R)-1-ヨード-2,6-ジメチルヘプタン： 0°C に保持した CH_2Cl_2 中のトリフェニルホスフィン (6.55g, 19.67mmol) の混合物に、ヨウ素 (4.99g, 19.67mmol) およびイミダゾール (1.33g, 19.67mmol) を添加した。混合物を周囲温度に高め、1時間攪拌し、 0°C に冷却して CH_2Cl_2 (5mL) 中の(R)-2,6-ジメチルヘプタン-1-オールを滴加した。混合物を周囲温度に高め、1時間攪拌した時点でセライトのパッドにより濾過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮し、この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(R)-2,6-ジメチルヘプタン (2.44g) を得た。 30

【0 1 7 8】

(4R)-4,8-ジメチル-ノナン酸 t-ブチルエステル： THF (8mL) 中のジイソプロピルアミン (0.827mL, 5.9mmol) に、 -78°C でnBuLi (ペンタン中の2.6M溶液2.65mL) を添加した。溶液を -78°C で30分間攪拌し、続いて酢酸 t-ブチル (0.8mL, 5.9mmol) を添加した。混合物を -78°C で2時間攪拌し、次いでTHF (1mL) 中の(R)-1-ヨード-2,6-ジメチルヘプタン (0.3g, 1.18mmol) およびHMPA (1.5mL) を添加した。反応物を -78°C で攪拌し、一夜かけて徐々に周囲温度にし、次いで 35°C に加熱して反応を完結させた。塩化アンモニウム (飽和水溶液) の添加により反応を停止し、混合物をEtOAc (10mLで2回) で抽出した。有機相を合わせて水で洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過および濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (98/2 ヘキサン / EtOAc) により精製して、0.25gの(4R)-4,8-ジメチル-ノナン酸 t-ブチルエステルを得た。 40

【0 1 7 9】

(4R)-4,8-ジメチル-ノナン酸： 25mLの CH_2Cl_2 中における(4R)-4,8-ジメチル-ノナン酸 t-ブチルエステルを、 0°C でTFA (6mL) により処理した。混合物を周囲温度に高め、一夜攪拌した。溶媒を回転蒸発により除去し、混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (95/5 ヘキサン / EtOAc) により精製して、0.962gの(4R)-4,8-ジメチル-ノナン酸を得た。 m/z : 185 (M-)。 50

【0180】

3-(4R,8-ジメチル-ノナノイル)-4(S)-メチル-5(R)-フェニル-オキサゾリジン-2-オン：
 (4R,5S)-4-メチル-3-(R)-4-メチル-ヘプタノイル)-5-オキサゾリジン-2-オンと同様な
 方法を用いて、3-(4R,8-ジメチル-ノナノイル)-4(S)-メチル-5(R)-フェニル-オキサゾリ
 ジン-2-オン (1.35g) を得た。m/z：346.5 (M+)。

【0181】

[4R,8-ジメチル-2R-(4R-メチル-2-オキソ-5R-フェニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-
 ノニル]-カルバミン酸ベンジルエステル： 3-(4(R),8-ジメチル-ノナノイル)-4(S)-メ
 チル-5(R)-フェニル-オキサゾリジン-2-オン (1.05g, 3.04mmol) の、CH₂Cl₂ (12mL) お
 よびTiCl₄ (CH₂Cl₂中の1M溶液3.04mL) 中における溶液に、ジイソプロピルエチルアミン 10
 (0.55mL, 3.19mmol) を-20 で添加した。得られた濃赤色溶液を-20 で30分間攪拌した
 後、ベンジルカルバミン酸N-メトキシメチル (0.652g, 3.34mmol) の、CH₂Cl₂ (3.5mL)
 およびTiCl₄ (3.34mL) 中における溶液を添加した。混合物を0 で4時間攪拌した。飽和
 塩化アンモニウム水溶液の添加により反応を停止した。混合物をCH₂Cl₂ (15mL, 3回) で
 抽出した。有機相を合わせて1N HClで洗浄し、NaOHで中和し、続いてブラインで洗浄した
 。有機相を乾燥 (MgSO₄)、濾過、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (95/5 ヘキサ
 ン/EtOAc) により精製して、0.555gの[4R,8-ジメチル-2R-(4R-メチル-2-オキソ-5R-フェ
 ニル-オキサゾリジン-3-カルボニル)-ノニル]-カルバミン酸ベンジルエステルを得た。

【0182】

2(R)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-4(R),8-ジメチル-ノナン酸： (S)-2 20
 -((R)-2-メチル=ペンチル)コハク酸t-ブチルエステルの場合と同様な方法を用いて、0.19
 8gの2(R)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-メチル)-4(R),8-ジメチル-ノナン酸を得た
 。

【0183】

2-アミノメチル-4,8-ジメチル-ノナン酸： 2(R)-(ベンジルオキシカルボニルアミノ-
 メチル)-4(R),8-ジメチル-ノナン酸 (0.148g, 0.566mmol) を、20% Pd/Cの存在下に水素
 で処理し、濾過およびシリカゲルクロマトグラフィー (85/15 CH₂Cl₂ / MeOH) により精製
 した後、0.082gの2-アミノメチル-4,8-ジメチル-ノナン酸を得た。m/z：216.3 (M+)。

【0184】

実施例 10 . 2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸 30

2,2,6-トリメチル-ヘプタン酸メチルエステル： THF (22mL) 中のジイソプロピルアミ
 ン (1.54mL, 11.03mmol) に、-78 でnBuLi (ヘキサン中の1.6M溶液6.89mL) を添加した
 。溶液を-78 で30分間攪拌し、続いてイソ酪酸メチル (0.97mL, 8.48mmol) を添加した
 。混合物を-78 で2時間攪拌し、次いでTHF (6mL) 中の1-ヨード-4-メチルペンタン (1.8
 g, 8.48mmol) およびDMPU (0.55mL, 4.24mmol) を添加した。反応物を-78 で攪拌し、16
 時間かけて徐々に周囲温度に高めた。塩化アンモニウム (飽和水溶液) の添加により反応
 を停止し、混合物をEtOAc (10mL, 2回) で抽出した。有機相を合わせて水で洗浄し、乾燥
 (MgSO₄)、濾過、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (99/1 ヘキサン / EtOAc)
 により、1.57gの2,2,6-トリメチル-ヘプタン酸メチルエステルを得た。

【0185】

2,2,6-トリメチル-ヘプタン-1-オール： 2,2,6-トリメチル-ヘプタン酸メチルエステ
 ル (1.97g, 10.6mmol) をトルエン (65mL) に装入し、-78 に冷却した。DiBALH (トルエ
 ン中の1N溶液12.7mL) を滴加した。45分後、1.5mLのDiBALHを添加した。2時間後、-78
 で15mLのMeOHの添加により反応を停止した。混合物を周囲温度に高め、10mLの1N HClを添
 加するために-78 に再冷却した。混合物をEtOAc (15mL, 3回) で抽出した。有機相を合
 わせてブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄)、濾過、濃縮した。残留油をシリカゲルクロマ
 トグラフィー (95/5 ヘキサン / EtOAc) により精製して、2,2,6-トリメチル-ヘプタン-1-
 オール (0.88g) を得た。m/z：159 (M+)。

【0186】

2,2,6-トリメチル-ヘプタナール：クロロクロム酸ピリジニウム (PCC, 4.17g, 19.4 mm 50

ol) を、 CH_2Cl_2 中の中和アルミナ (14.6g) と混和し、周囲温度で15分間攪拌した。前記アルコールを CH_2Cl_2 中に希釈し、混合物を周囲温度で2時間攪拌した。溶液をセライトのパッドで濾過し、固体を CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を蒸発させて1.05gの2,2,6-トリメチル-ヘプタナールを得た。m/z 157 (M+)。これをさらに精製せずに使用した。

【0187】

2-シアノ-4,4,8-トリメチル-ノン-2-エン酸ベンジルエステル： 2,2,6-トリメチル-ヘプタナール (1.05g, 6.73mmol)、ピペリジン (0.19mL, 2.01mmol) およびシアノ酢酸ベンジル (1.29g, 7.4mmol) の、トルエン (50mL) 中における混合物に、氷酢酸 (0.72g, 12.1mmol) を添加した。フラスコにディーン-スタークトラップを取り付け、混合物を18時間、加熱還流した。混合物を冷却し、希HClで処理し、層を分離した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液、続いてブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO_4)、濾過および濃縮した。残留油をシリカゲルクロマトグラフィー (98/2 ヘキサン/EtOAc) により精製して、1.3gの2-シアノ-4,4,8-トリメチル-ノン-2-エン酸ベンジルエステルを得た。m/z 314 (M+)。

10

【0188】

2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸： THF (50mL) 中の2-シアノ-4,4,8-トリメチル-ノン-2-エン酸ベンジルエステル (1.3g, 4.14mmol) を、20% Pd/Cの存在下に水素で処理すると、シアノ酸とシアノメチルエステルの混合物が得られた。この混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、278mgの80105X41-1-2を得た。次いでこの酸を、MeOH/NH4OH中、ラネーニッケルの存在下に水素で処理して、0.16gの2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸を得た。m/z 230.3 (M+)。

20

【0189】

実施例 11 . 2-アミノメチル-4-エチル-オクタン酸

2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸の場合と同様な方法を用いて、2-エチルヘキサナールから2-アミノメチル-4-エチル-オクタン酸を製造した。m/z 202.1 (M+)。

【0190】

実施例 12 . 2-アミノメチル-4-エチル-8-メチル-ノナン酸

2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸の場合と同様な方法を用いて、シクロプロピルカルボン酸2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルフェニルから2-アミノメチル-8-メチル-ノナン酸を製造した。m/z 230.2 (M+)。

30

【0191】

実施例 13 . 3-アミノ-2-[1-(4-メチル-ペンチル)-シクロプロピルメチル]-プロピオン酸

2-アミノメチル-4,4,8-トリメチル-ノナン酸の場合と同様な方法を用いて、シクロプロピルカルボン酸2,6-ジ-t-ブチル-4-メチルフェニルから2-アミノメチル-8-メチル-ノナン酸を製造した。m/z 228.2 (M+)。

【0192】

実施例 14 . 2-アミノメチル-4-エチル-ヘキサン酸

2-アミノメチル-4,8-ジメチル-ノナン酸の場合と同様な方法を用いて、4-エチル-ヘキサン酸から2-アミノメチル-4-エチル-ヘキサン酸を製造した。m/z 174.1。

40

【0193】

実施例 15 . 3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ヘプタン酸

2-メチル-プロパン-2(S)-スルフィン酸 (1,3-ジメチル-ペンチリデン)-アミド： (S)-(-)-2-メチル-2-プロパンスルホンアミド (500mg, 4.1mmol)、4-メチル-2-ヘキサノン (470mg, 4.1mmol) およびチタン(IV)エトキシド (1.7mL, 8.3mmol) の溶液を18時間、加熱還流した。反応混合物を20mLのブラインに、激しく攪拌しながら注入した。得られた溶液をセライトで濾過し、有機層を分離した。水層を酢酸エチル (20mL, 2回) で抽出した。有機相を合わせて乾燥 (Na_2SO_4)、濾過、および濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中25% EtOAc) により精製して、575mgの2-メチル-プロパン-2(S)-スルフィン酸 (1,3-ジメチル-ペンチリデン)-アミドを黄色の油として得た。

50

【0194】

3,5-ジメチル3-(2-メチル-プロパン-2(S)-スルフィニルアミノ)-ヘプタン酸メチルエステル： リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(THF中の1M溶液5.1ml)の、THF(6mL)中における-78の溶液に、酢酸メチル(0.41mL, 5.1mmol)を滴加した。20分間攪拌した後、クロロチタニウムトリイソプロポキシド(2.5ml, 10mmol)の、THF(3mL)中における溶液を滴加した。1時間後、THF(3mL)中の2-メチル-プロパン-2(S)-スルフィン酸(1,3-ジメチル-ペンチリデン)-アミド(560mg, 2.6mmol)を、-78で滴加した。反応物を-78で5時間攪拌し、次いで10mLの塩化アンモニウム溶液の添加により反応停止し、室温に高めた。混合物を10mLの水で希釈し、濾過した。水層を酢酸エチル(20mL, 2回)で抽出した。有機相を合わせてブラインで洗浄し、乾燥(Na_2SO_4)、濾過、および濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中30% EtOAc)により精製して、360mgの3,5-ジメチル3-(2-メチル-プロパン-2(S)-スルフィニルアミノ)-ヘプタン酸メチルエステルを得た。

10

【0195】

3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ヘプタン酸： 3,5-ジメチル3-(2-メチル-プロパン-2(S)-スルフィニルアミノ)-ヘプタン酸メチルエステル(360mg, 1.2mmol)を、6N HCl(2mL)およびジオキサン(2mL)に溶解し、100°Cに6時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc(15mL)で抽出した。有機層をイオン交換クロマトグラフィーにより精製すると、3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ヘプタン酸(270mg)が得られ、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(70:25:5 CH_2Cl_2 / MeOH / NH_4OH)により再精製して、203mgの3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ヘプタン酸を白色固体として得た。m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$)。

20

【0196】

実施例16 . 3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ノナン酸

3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ヘプタン酸の場合と同様な方法を用いて、3(S)-アミノ-3,5-ジメチル-ノナン酸を製造した。m/z 202.1 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2+\text{H}$)。

【0197】

医薬組成物の実施例

以下の実施例において、用語 '有効化合物' または '有効成分' は、本発明によるアルファ-2-デルタリガンドおよびPDEV阻害薬および/または医薬的に許容できる塩もしくは溶媒和物の適切な組み合わせまたはその各構成要素を表わす。

30

【0198】

(i) 錠剤組成物

以下の組成物AおよびBは、成分(a)~(c)および(a)~(d)をポビドン溶液と共に湿式造粒し、続いてステアリン酸マグネシウムを添加し、圧縮することにより製造できる。

【0199】

【表 2】
組成物A

	<u>mg/錠</u>	<u>mg/錠</u>	
(a) 有効成分	250	250	
(b) 乳糖 B.P.	210	26	
(c) グリコール酸デンプンナトリウム	20	12	
(d) ポビドン B.P.	15	9	
(e) ステアリン酸マグネシウム	<u>5</u>	<u>3</u>	
	500	300	10

組成物B

	<u>mg/錠</u>	<u>mg/錠</u>	
(a) 有効成分	250	250	
(b) 乳糖 B.P.	150	150	
(c) アピセル PH 101	60	26	
(d) グリコール酸デンプンナトリウム	20	12	20
(e) ポビドン B.P.	15	9	
(f) ステアリン酸マグネシウム	<u>5</u>	<u>3</u>	
	500	300	

組成物C

	<u>mg/錠</u>	
有効成分	100	30
乳糖	200	
デンプン	50	
ポビドン	5	
ステアリン酸マグネシウム	<u>4</u>	
	359	

【0200】

以下の組成物DおよびEは、混合した成分を直接圧縮することにより製造できる。配合物Eに用いる乳糖は直接圧縮タイプのものである。

40

【0201】

【表 3】
組成物D

	<u>mg/錠</u>
有効成分	250
ステアリン酸マグネシウム	4
プレゲル化デンプン NF15	<u>146</u>
	400

10

組成物E

	<u>mg/錠</u>
有効成分	250
ステアリン酸マグネシウム	5
乳糖	145
アピセル	<u>100</u>
	500

20

組成物F (制御放出組成物)

	<u>mg/錠</u>
(a) 有効成分	500
(b) ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel K4M Premium)	112
(c) 乳糖 B.P.	53
(d) ポビドン B.P.C.	28
(e) ステアリン酸マグネシウム	<u>7</u>
	700

30

【0202】

この組成物は、成分(a)~(c)をポビドン溶液と共に湿式造粒し、続いてステアリン酸マグネシウムを添加し、圧縮することにより製造できる。

組成物G (腸溶コーティング錠)

組成物Cの腸溶コーティング錠は、錠剤を25mg/錠の腸溶ポリマー、たとえば酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはメタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルのアニオンポリマー (Eudragit L) でコーティングすることにより製造できる。Eudragit L以外のこれらのポリマーは、使用または貯蔵に際しての膜の亀裂発生を防ぐために、10% (使用するポリマーの量に対する重量%) の可塑剤をも含有すべきである。適切な可塑剤には、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチルおよびトリアセチンが含まれる。

40

【0203】

組成物H (腸溶コーティングした制御放出錠)

組成物Fの腸溶コーティング錠は、錠剤を50mg/錠の腸溶ポリマー、たとえば酢酸フタル

50

酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはメタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルのアニオンポリマー（Eudragit L）でコーティングすることにより製造できる。Eudragit L以外のこれらのポリマーは、使用または貯蔵に際しての膜の亀裂発生を防ぐために、10%（使用するポリマーの量に対する重量%）の可塑剤をも含有すべきである。適切な可塑剤には、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチルおよびトリアセチンが含まれる。

【0204】

(ii) カプセル剤組成物
組成物A

前記の組成物Dの成分を混合し、得られた混合物を2つ割り形硬ゼラチンカプセルに充填することにより、カプセル剤を製造できる。組成物B（前記）を同様に調製できる。

【0205】

【表4】

組成物B

	<u>mg/カプセル</u>	
(a) 有効成分	250	
(b) 乳糖 B.P.	143	
(c) グリコール酸デンプンナトリウム	25	
(d) ステアリン酸マグネシウム	<u>2</u>	20
	420	

組成物C

	<u>mg/カプセル</u>	
(a) 有効成分	250	
(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>	30
	600	

【0206】

Macrogol 4000BPを溶融し、有効成分をこの溶融物に分散させ、これを2つ割り形硬ゼラチンカプセルに充填することにより、カプセル剤を製造できる。

【0207】

【表5】

組成物D

	<u>mg/カプセル</u>	
有効成分	250	
レシチン	100	
ラッカセイ油	<u>100</u>	40
	450	

【0208】

有効成分をレシチンおよびラッカセイ油に分散させ、この分散液を軟質弾性ゼラチンカプセルに充填することにより、カプセル剤を製造できる。

【0209】

【表 6】

組成物E (制御放出カプセル剤)

	<u>mg/カプセル</u>
(a) 有効成分	250
(b) 微結晶性セルロース	125
(c) 乳糖 BP	125
(d) エチルセルロース	<u>13</u>
	513

10

【0210】

制御放出カプセル配合物は、下記により製造できる。混合した成分(a)~(c)を押出機で押し出し、次いで押出品を球状にし、乾燥させる。乾燥ペレットを放出制御膜(d)でコーティングし、2つ割り形硬ゼラチンカプセルに充填する。

【0211】

【表 7】

組成物E (腸溶カプセル剤)

	<u>mg/カプセル</u>
(a) 有効成分	250
(b) 微結晶性セルロース	125
(c) 乳糖 BP	125
(d) 酢酸フタル酸セルロース	50
(e) フタル酸ジエチル	<u>5</u>
	555

20

【0212】

腸溶カプセル組成物は、下記により製造できる。混合した成分(a)~(c)を押出機で押し出し、次いで押出品を球状にし、乾燥させる。可塑剤(e)を含有する腸溶膜(d)で乾燥ペレットをコーティングし、2つ割り形硬ゼラチンカプセルに充填する。

30

【0213】

組成物G (腸溶コーティングした制御放出カプセル剤)

組成物Eの腸溶コーティング錠は、制御放出ペレットを50mg/カプセルの腸溶ポリマー、たとえば酢酸フタル酸セルロース、ポリビニルアセテートフタレート、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、またはメタクリル酸およびメタクリル酸メチルエステルのアニオンポリマー(Eudragit L)でコーティングすることにより製造できる。Eudragit L以外のこれらのポリマーは、使用または貯蔵に際しての膜の亀裂発生を防ぐために、10%(使用するポリマーの量に対する重量%)の可塑剤をも含有すべきである。適切な可塑剤には、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチルおよびトリアセチンが含まれる。

40

【0214】

(iii) 静脈内注射用組成物

【0215】

【表 8】

有効成分	0.200g
発熱物質を含まない無菌リン酸緩衝液(pH9.0)	10ml

【0216】

有効成分を大部分のリン酸緩衝液に35~40 で溶解し、次いで容量を調整し、無菌マイクロポアフィルターで無菌10mlガラスバイアル(1型)内へ濾過し、これを無菌の蓋およ

50

びオーバーシールで密閉する。

【0217】

(iv) 筋肉内注射用組成物

【0218】

【表9】

有効成分	0.20g	
ベンジルアルコール	0.10g	
Glycofurol	1.45g	
注射用水	3.00ml になる量	10

【0219】

有効成分をグリコフロール (glycofurol) に溶解する。次いでベンジルアルコールを添加して溶解させ、水を添加して3mlにする。次いで混合物を無菌マイクロポアフィルターで無菌3mlガラスバイアル (1型) 内へ濾過し、密閉する。

【0220】

(v) シロップ組成物

【0221】

【表10】

有効成分	0.25g	20
ソルビトール溶液	1.50g	
グリセロール	1.00g	
安息香酸ナトリウム	0.005g	
フレーバー	0.0125ml	
精製水	5.0ml になる量	

【0222】

安息香酸ナトリウムを精製水の一部に溶解し、ソルビトール溶液を添加する。有効成分を添加し、溶解させる。得られた溶液をグリセロールと混合し、次いで精製水により必要容量に調整する。

【0223】

(vi) 坐剤組成物

【0224】

【表11】

	<u>mg/坐剤</u>	
有効成分	250	
硬脂肪, BP	1770	
(Witepsol H15 - Dynamit NoBel)		40
	2020	

【0225】

Witepsol H15の1/5をスチーム - ジャケット付きパン内で最高45 において溶融させる。2001mのふるいを通して有効成分をふるい入れ、カッティングヘッド付きSilversonを用いて滑らかな分散物になるまで混合しながら溶融基剤を添加する。混合物を45 に保持しながら、残りのWitepsol H15を懸濁物に添加し、攪拌して確実に均質なミックスにする。次いで懸濁物全体を連続攪拌しながら2501mのステンレス鋼スクリーンに通し、40 に放冷する。38~40 の温度で2.02gずつの混合物を適切なプラスチック型に充填し、これらの坐剤を室温に放冷する。

【0226】

(vii) ペッサリー組成物

【0227】

【表12】

	<u>mg/ペッサリー</u>	
有効成分 (631m)	250	
無水デキストロース	380	
バレイショデンプン	363	
ステアリン酸マグネシウム	<u>7</u>	10
	1000	

【0228】

上記の成分を直接混合し、得られた混合物を圧縮することにより、ペッサリーを製造する。

(viii) 経皮組成物

【0229】

【表13】

有効成分	200mg	
アルコール USP	0.1ml	20
ヒドロキシエチルセルロース		

【0230】

有効成分およびアルコールUSPをヒドロキシエチルセルロースと共にゲル化し、表面積10cm²の経皮用具に装填する。

【図面の簡単な説明】

【0231】

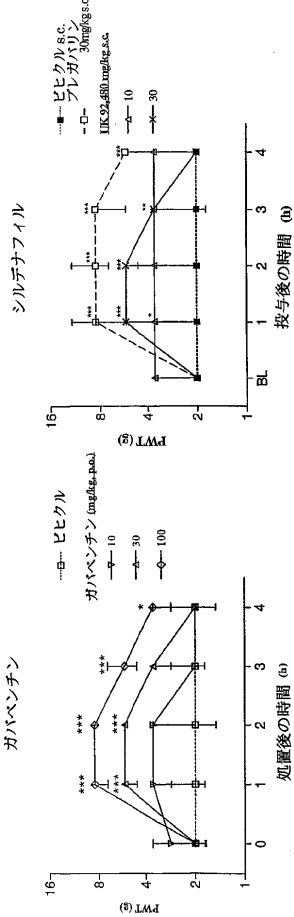
【図1】(a)ガバペンチンおよび(b)シルデナフィルがCCI誘発性静的異痛の維持に及ぼす作用。CCI動物において、薬物投与前にフォン-フレイ毛に対するベースライン(BL)脚引取り閾値(PWT)を測定した。薬物投与の4時間後までPWTを再検査した。結果を、脚引取りの誘発に要した中央力(g)として表わす(縦棒は四分の一および三を表わす)。* P<0.05、** P<0.01、*** P<0.005は、各時点でビヒクル処理群から有意差がある(マン-ホイットニーのU検定)。

【図2】(a)ガバペンチンおよび(b)シルデナフィルがCCI誘発性動的異痛の維持に及ぼす作用。CCI動物において、薬物投与前に右後脚について綿棒刺激に対するベースライン(BL)脚引取り遅れ(PWL)を測定した。4時間目までPWLを再検査した。結果を、後脚引取りの誘発に要した平均PWL(秒)として表わす。縦棒は±SEMを表わす。* P<0.05、** P<0.01は、各時点でビヒクル処理群から有意差がある(ANOVA、続いてダンネット(Dunnett)のt-検定)。

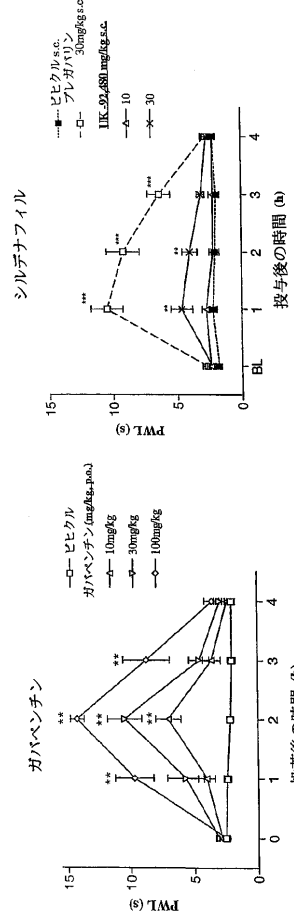
【図3】固定用量比のガバペンチンとシルデナフィルがCCI誘発性静的異痛の維持に及ぼす作用。すべてのデータを薬物投与後2時間目の時点で表わす。ガバペンチンおよびシルデナフィル単独での用量-応答データは図1から採用した。(a)1:10、(b)1:1、(c)10:1、(d)20:1の固定用量比のガバペンチンとシルデナフィルの組み合わせ。結果を、脚引取りの誘発に要した中央力(g)として表わす(縦棒は四分の一および三を表わす)。

【図4】固定用量比のガバペンチンとシルデナフィルがCCI誘発性動的異痛の維持に及ぼす作用。すべてのデータを薬物投与後2時間目の時点で表わす。ガバペンチンおよびシルデナフィル単独での用量-応答データは図1から採用した。(a)1:10、(b)1:1、(c)10:1、(d)20:1の固定用量比のガバペンチンとシルデナフィルの組み合わせ。結果を平均PWL(秒)として表わす。縦棒は±SEMを表わす。* P<0.05、** P<0.01は、各時点でビヒクル処理群から有意差がある(ANOVA、続いてダンネット(Dunnett)のt-検定)。

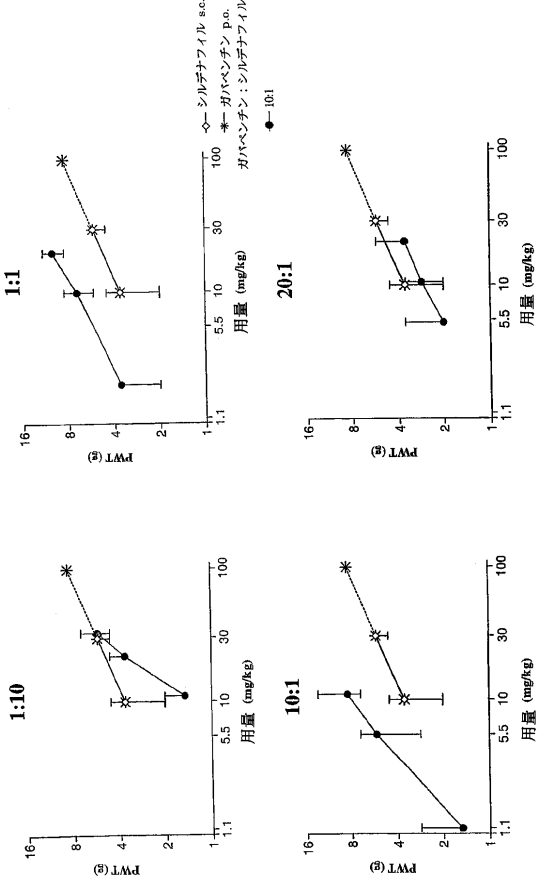
【図 1】



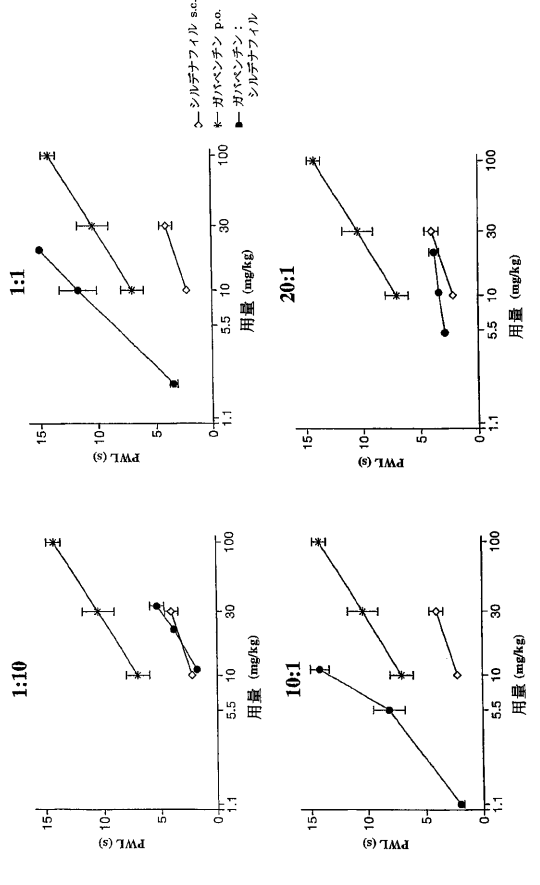
【図 2】



【図 3】



【図 4】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/IB 03/03476
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/195 A61K31/197 A61K31/522 A61K31/4985 A61K31/53 A61P25/00 A61P25/02		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, PAJ, WPI Data, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 129 706 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US)) 5 September 2001 (2001-09-05) cited in the application page 2, paragraph 1 page 3, paragraphs 11,12 page 4, paragraph 22 page 6, paragraph 44 page 7, paragraphs 48-56	1-10, 12-14
A	WO 02 19213 A (PORST HARTMUT ;LILLY ICOS LLC (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) page 1, line 10-15 page 8, line 3 -page 13, line 5 page 18, line 8-25 page 21, line 25-27 page 27, line 15-29 page 28, line 25-31; claims 2,12	1-16
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 12 November 2003		Date of mailing of the international search report 28/11/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Houyvet, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>SELAK I: "Pregabalin (Pfizer)." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND JUN 2001, vol. 2, no. 6, June 2001 (2001-06), pages 828-834, XP009020712 ISSN: 1472-4472 the whole document</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-16
Y	<p>WO 99 31075 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN ;HORWELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN CLARE) 24 June 1999 (1999-06-24) cited in the application page 1, line 24 -page 4, line 7 page 6, line 17 page 13, line 13 page 15, line 13-16 page 18, line 6-24</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-16
A	<p>WO 01 28978 A (RECEVEUR JEAN MARIE ;BLAKEMORE DAVID CLIVE (GB); BRYANS JUSTIN STE) 26 April 2001 (2001-04-26) cited in the application page 1, line 13-20 page 2, line 22 page 4, line 16-19; table 1 page 9, line 26 -page 10, line 16</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-16
Y	<p>WO 98 03167 A (SINGH LAKHBIR ;WARNER LAMBERT CO (US)) 29 January 1998 (1998-01-29) cited in the application page 1, line 4-6,17-24 page 2, line 1-18 page 5, line 9-19</p> <p style="text-align: center;">---</p>	1-16
P,X	<p>WO 02 085839 A (BLAKEMORE DAVID CLIVE ;BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); WILLIAMS SOPHIE) 31 October 2002 (2002-10-31) cited in the application page 1, line 5-9 page 4, line 5 -page 7, line 15 page 12, line 6-30 page 15, line 7-17 page 17, line 11,25,26 page 18, line 1-5</p> <p style="text-align: center;">-----</p>	1-14

International Application No. PCT/IB 03 03476

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-16 (in part)

Present claims 1-16 relate to an extremely large number of possible combinations, defined moreover by reference to desirable pharmacologic properties, namely "alpha-2-delta ligand" and "PDEV inhibitor". Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the combination claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the combinations obtained between the compounds of claim 2 and the compounds of claim 5 only.

It may also well be the case that compounds for the treatment of pain and neuropathic pain are well known but not yet defined as alpha-2-delta ligands or PDEV inhibitors.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-16 (in part)
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:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 1129706	A	05-09-2001	AU 6665000 A	26-04-2001
			CA 2323839 A1	21-04-2001
			EP 1129706 A2	05-09-2001
			HU 0004120 A2	28-11-2002
			JP 2001122803 A	08-05-2001
			JP 2003119131 A	23-04-2003
			NZ 507690 A	25-10-2002
			US 2003162782 A1	28-08-2003
			ZA 200005825 A	19-04-2002
WO 0219213	A	07-03-2002	AU 8683201 A	13-03-2002
			BR 0113644 A	29-07-2003
			CA 2419623 A1	07-03-2002
			EP 1313478 A2	28-05-2003
			WO 0219213 A2	07-03-2002
WO 9931075	A	24-06-1999	AU 765802 B2	02-10-2003
			AU 1392999 A	05-07-1999
			AU 759392 B2	10-04-2003
			AU 1455499 A	05-07-1999
			AU 759619 B2	17-04-2003
			AU 1796299 A	05-07-1999
			BR 9813656 A	10-10-2000
			BR 9814286 A	03-10-2000
			BR 9814287 A	03-10-2000
			CA 2304965 A1	24-06-1999
			CA 2304967 A1	24-06-1999
			CA 2304974 A1	24-06-1999
			CN 1279673 T	10-01-2001
			CN 1279667 T	10-01-2001
			CN 1279674 T	10-01-2001
			EP 1047678 A1	02-11-2000
			EP 1045834 A1	25-10-2000
			EP 1045839 A2	25-10-2000
			HU 0004439 A2	28-10-2001
			HU 0100069 A2	28-12-2001
			HU 0100472 A2	28-09-2001
			JP 2002508352 T	19-03-2002
			JP 2002508361 T	19-03-2002
			JP 2002508362 T	19-03-2002
			NO 20003037 A	14-06-2000
			NO 20003038 A	14-06-2000
			NO 20003039 A	14-06-2000
			NZ 503963 A	27-09-2002
			NZ 503980 A	27-09-2002
			NZ 503981 A	20-12-2002
			PL 341231 A1	26-03-2001
			PL 341291 A1	09-04-2001
PL 348305 A1	20-05-2002			
TR 200001794 T2	23-10-2000			
TR 200001795 T2	21-11-2000			
TR 200001800 T2	21-03-2001			
WO 9931074 A2	24-06-1999			
WO 9931075 A1	24-06-1999			
WO 9931057 A1	24-06-1999			
US 6518289 B1	11-02-2003			
US 6521650 B1	18-02-2003			
US 6545022 B1	08-04-2003			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 9931075	A	ZA 9811464 A	15-06-1999	
		ZA 9811472 A	07-07-1999	
		ZA 9811474 A	15-06-1999	
WO 0128978	A	26-04-2001	AU 1092001 A	30-04-2001
			BG 106719 A	28-02-2003
			BR 0014972 A	16-07-2002
			CA 2386297 A1	26-04-2001
			CN 1382118 T	27-11-2002
			CZ 20021310 A3	14-05-2003
			EE 200200211 A	16-06-2003
			EP 1226110 A1	31-07-2002
			HU 0203325 A2	28-02-2003
			JP 2003512348 T	02-04-2003
			NO 20021780 A	16-04-2002
			NZ 517961 A	20-12-2002
			SK 5232002 A3	01-07-2003
			TR 200201094 T2	23-09-2002
			WO 0128978 A1	26-04-2001
WO 9803167	A	29-01-1998	AT 241351 T	15-06-2003
			AU 714980 B2	13-01-2000
			AU 3602497 A	10-02-1998
			BR 9710536 A	17-08-1999
			CN 1223574 A , B	21-07-1999
			DE 69722426 D1	03-07-2003
			DK 934061 T3	22-09-2003
			EP 0934061 A1	11-08-1999
			HR 970387 A1	31-10-1998
			HU 9904361 A2	28-05-2000
			IL 126999 A	10-03-2002
			JP 2000515149 T	14-11-2000
			NO 990279 A	22-01-1999
			NZ 332762 A	29-09-2000
			PL 331325 A1	05-07-1999
			SI 934061 T1	31-10-2003
			US 6001876 A	14-12-1999
WO 9803167 A1	29-01-1998			
ZA 9706562 A	03-02-1998			
WO 02085839	A	31-10-2002	GB 2374595 A	23-10-2002
			WO 02085839 A1	31-10-2002
			US 2003078300 A1	24-04-2003

フロントページの続き

(51) Int. Cl.		F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K	31/53	(2006.01)	A 6 1 K 31/53
A 6 1 P	1/02	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	1/06	(2006.01)	A 6 1 P 1/06
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P	25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
			A 6 1 P 43/00 1 1 1
			A 6 1 P 43/00 1 2 1

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74) 代理人 100118902

弁理士 山本 修

(72) 発明者 フィールド, マーク・ジョン

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

(72) 発明者 ウィリアムズ, リチャード・グリフィス

イギリス国ケント シーティー 1 3 9 エヌジェイ, サンドウィッチ, ラムズゲート・ロード, ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・ディベロプメント

F ターム (参考) 4C084 AA20 MA02 NA08 NA14 ZA011 ZA021 ZA061 ZA081 ZA361 ZA661
 ZA671 ZA681 ZA811 ZA941 ZA961 ZB151 ZC412 ZC751 ZC752
 4C086 AA01 CB05 CB06 MA02 MA04 NA08 NA14 ZA01 ZA02 ZA06
 ZA08 ZA36 ZA66 ZA67 ZA68 ZA81 ZA94 ZA96 ZB15 ZC41
 ZC75
 4C206 AA01 FA44 MA02 MA04 NA08 NA14 ZA01 ZA02 ZA06 ZA08
 ZA36 ZA66 ZA67 ZA68 ZA81 ZA94 ZA96 ZB15 ZC41 ZC75