I473614

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I473614 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：098117816 (22)申請日： 中華民國 98 (2009) 年 05 月 27 日

(51)Int. Cl.： ***A61K31/519 (2006.01)*** ***A61K31/52 (2006.01)***
A61K31/522 (2006.01) ***C07D473/06 (2006.01)***
C07D473/34 (2006.01) ***C07D487/04 (2006.01)***
C07D487/14 (2006.01) ***C07D495/04 (2006.01)***
A61P43/00 (2006.01) *A61P25/04 (2006.01)*

(30)優先權：2008/05/29 日本 2008-141178
2008/11/27 日本 2008-302783

(71)申請人：協和發酵麒麟有限公司 (日本) KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD. (JP)
日本

(72)發明人：大內潤 OUCHI, JUN (JP) ；九里俊二 KONORI, SHUNJI (JP) ；小島陽三 KOJIMA, YOZO (JP) ；篠田克己 SHINODA, KATSUMI (JP) ；佐佐木克敏 SASAKI, KATSUTOSHI (JP) ；白倉史郎 SHIRAKURA, SHIRO (JP)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW	I288137	US	5587378
US	6545000B1	US	2007/0105919A1
WO	02/055083A1	WO	02/055524A1
WO	03/011864A1	WO	2006/032273A1

Bailey Alexis et al.;"Changes in Spinal δ and κ Opioid Systems in Mice Deficient in the A2A Receptor Gene";The Journal of Neuroscience,2002,vol.22,no.21,pages 9210~9220.

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：2 共 156 頁

(54)名稱

耐鎮痛性之抑制劑

(57)摘要

本發明提供含有具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作為有效成分的抑制鴉片類藥物系鎮痛藥(Opioid)之不適作用的用劑、該不適作用為鎮痛耐性或便秘之可抑制鴉片類藥物系鎮痛藥(Opioid)的不適作用之用劑、以及該不適作用為鎮痛耐性之抑制鴉片類藥物系鎮痛藥(Opioid)的不適作用之用劑等。

774594

公告本

發明專利說明書

（本申請書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿

A61K	31/519	2006.01
A61K	31/52	2006.01
A61K	31/522	2006.01
C07D	473/06	2006.01
C07D	473/34	2006.01
C07D	487/04	2006.01
C07D	487/14	2006.01
C07D	495/04	2006.01
A61P	43/00	2006.01
A61P	25/04.	2006.01

※申請案號：98117816

※申請日：98 年 05 月 27 日　　※IPC 分類：

一、發明名稱：（中文／英文）

耐鎮痛性之抑制劑

二、中文發明摘要：

本發明提供含有具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作爲有效成分的抑制鴉片類藥物系鎮痛藥（Opioid）之不適作用的用劑、該不適作用爲鎮痛耐性或便秘之可抑制鴉片類藥物系鎮痛藥（Opioid）的不適作用之用劑、以及該不適作用爲鎮痛耐性之抑制鴉片類藥物系鎮痛藥（Opioid）的不適作用之用劑等。

三、英文發明摘要：

四、指定代表圖：

（一）本案指定代表圖為：無。

（二）本代表圖之元件符號簡單說明：無

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：無

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於含有具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作爲有效成分之抑制鴉片類藥物系鎮痛藥（Opioid）的不適作用（例如，鎮痛耐性、痛覺過敏、依賴、便秘、欲睡等）之用劑等。

【先前技術】

鴉片類藥物對於嚴重急性及慢性的疼痛廣泛被使用。鴉片類藥物顯示強烈鎮痛效果，另一方面，已知其會表示鎮痛耐性、痛覺過敏、便秘、依賴、欲睡等不適作用（The Medical Clinics of North America 2007年，第91卷，p. 199）。自過去，作爲鴉片類藥物所引起的鎮痛耐性或痛覺過敏的主要治療及/或預防方法，已進行對鴉片類藥物投予量之增量、鴉片類藥物轉換、投予途徑之變更等。然而，鴉片類藥物投予量之增量中，鴉片類藥物本身所具有的便秘、漲氣、欲睡、呼吸抑制、錯亂、免疫抑制等副作用亦逐漸嚴重，由總合見解得知，臨床有效性之降低成爲問題。又，鴉片類藥物轉換或投予途徑之變更中，因疼痛部位或患者之病症史（例如腎障害、肝障害等）使得選擇性受到限定之情況不少。

作爲減少依賴等之鴉片類藥物的不適作用之方法，例如有如以下之報告。（1）鴉片類藥物與超低用量之鴉片類藥物拮抗藥的混合劑之（Oxytrex；「The Journal of

Pain」2005年，第6卷，p. 392）或（Embeda；「Annual Meeting of The American Society of Anesthesiologists」2007年，要旨A1370）與單獨投予鴉片類藥物時相比較，可減輕鴉片類藥物之身體依賴性。（2）甲基拿淬松可改善因鴉片類藥物投予所誘發之便秘（「The Annals of Pharmacotherapy」2007年，第41卷，p. 984）。（3）胺胍可抑制嗎啡的鎮痛耐性與身體依賴性（「European Journal of Pharmacology」2006年、第540卷，p. 60-66）。（4）菲那諾（finasteride）可抑制嗎啡之鎮痛耐性與身體依賴性（「Hormones and Behavior」2007年、第51卷，p. 605）。（5）N-甲基-D-天冬胺酸（NMDA）受體拮抗藥可抑制鴉片類藥物之鎮痛耐性或依賴（「Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology」2000年，第361卷，p. 425；「The Clinical Journal of Pain」2000年，第16卷，p. S73-9）。（6）GM1神經節苷脂（Ganglioside）之阻斷劑可抑制嗎啡之鎮痛耐性或身體依賴性等（US2004-0087607）。（7）腺苷受體拮抗劑之3,7-二甲基-1-丙炔基黃嘌呤（DMPX）可抑制因嗎啡所引起的精神性依賴（參照非專利文獻1）。（8）DMPX可抑制因海洛因所引起的精神性依賴（參照非專利文獻2、專利文獻1）。（9）8-（3-氯苯乙烯）咖啡因（CSC）可抑制因嗎啡所引起的精神性依賴（參照非專利文獻3）。（10）腺苷受體拮抗劑之ZM241385可抑制鴉片類藥物肽之一的DAMGO所引起的對興奮性突觸後電流之影響（參照非專

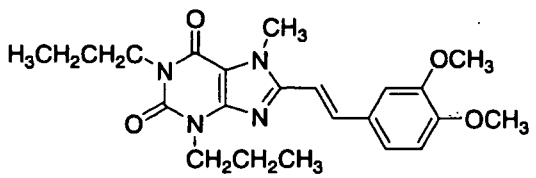
利文獻 4）。（11）腺苷受體拮抗劑之 SCH59261 與 CSC 可抑制嗎啡之身體依賴性（參照非專利文獻 8）。

另一方面，已知腺苷廣泛分佈於活體內，介著該受體，對於中樞神經系統、心肌、腎臟、平滑肌等顯示各式各樣之生理作用（參照非專利文獻 5）。

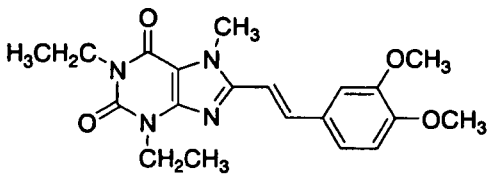
例如已知腺苷 A_1 拮抗劑具有排便促進作用（參照非專利文獻 6）。又，已知腺苷 A_{2A} 受體特別與中樞神經系統相關，其拮抗劑可作爲例如帕金森氏症病等之治療藥使用（參照非專利文獻 7），又已知不寧腿症候群（RLS）等之使用於治療之腺苷 A_{2A} 受體拮抗劑與鴉片類藥物所成之組成物等（參照專利文獻 2 及 3）。又，已知使用腺苷 A_{2A} 受體拮抗劑的乙醇或鴉片類藥物等亂用藥物之慢性代謝等的輕減方法（參照專利文獻 1 及 4）、或呈現慢性筋骨痛之疾病的治療方法（參照專利文獻 5）等。且，已知腺苷 A_{2B} 受體拮抗劑可作爲便秘之治療藥使用（參照專利文獻 6）。

作爲具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物，例如已知有下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）、（VIII）等所示化合物（參照專利文獻 7～13、非專利文獻 9～11）。

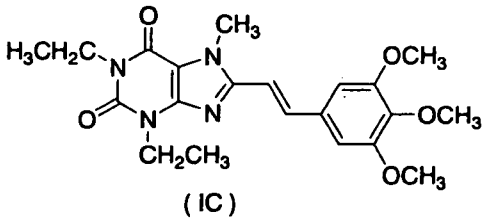
【化1】



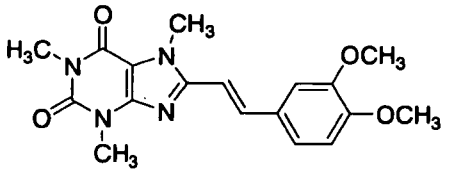
(IA)



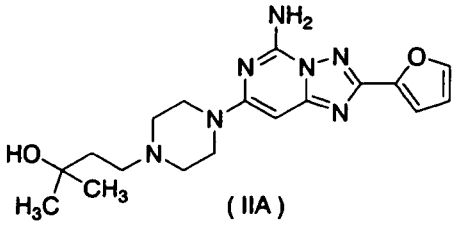
(IB)



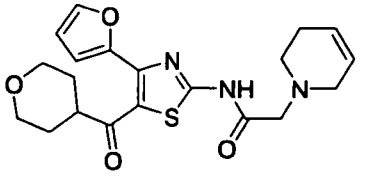
(IC)



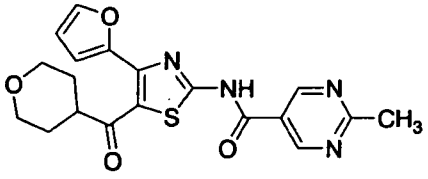
(ID)



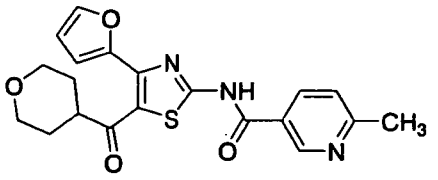
(IIA)



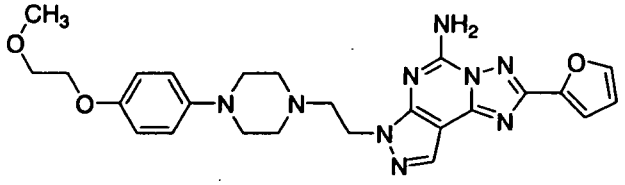
(IIIA)



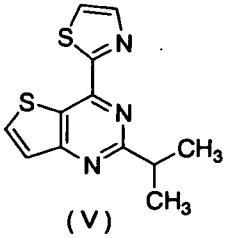
(IIIB)



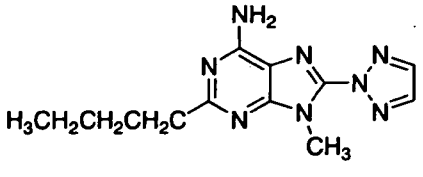
(IIIC)



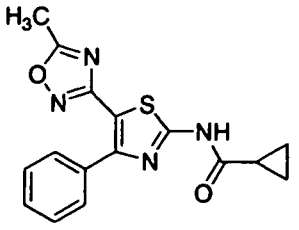
(IVA)



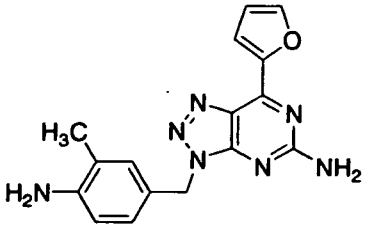
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

〔專利文獻〕

〔專利文獻 1〕

國際公開第 2006/009698 號說明書

〔專利文獻 2〕

國際公開第 2007/047293 號說明書

〔專利文獻 3〕

國際公開第 2007/038212 號說明書

〔專利文獻 4〕

國際公開第 2006/059713 號說明書

〔專利文獻 5〕

國際公開第 2005/094885 號說明書

〔專利文獻 6〕

國際公開第 01/080893 號說明書

〔專利文獻 7〕

美國專利第 5587378 號說明書

〔專利文獻 8〕

國際公開 00/17201 號說明書

〔專利文獻 9〕

國際公開 2005/063743 號說明書

〔專利文獻 10〕

國際公開 2002/055524 號說明書

〔專利文獻 11〕

國際公開第 2003/011864 號說明書

〔專利文獻 12〕

國際公開第 2006/032273 號說明書

〔專利文獻 13〕

國際公開第 2002/055083 號說明書

〔非專利文獻〕

〔非專利文獻 1〕

「European Journal of Pharmacology」1999 年、第 383 卷、p. 107

〔非專利文獻 2〕

「Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America」2006 年、第 103 卷、p. 7877

〔非專利文獻 3〕

「Research Communications in Alcohol and Substances of Abuse」1997 年、第 18 卷、p. 141

〔非專利文獻 4〕

「Neuroscience Letters」2005 年、第 376 卷、p. 102

〔非專利文獻 5〕

「Nature Reviews Drug Discovery」2006 年、第 5 卷、p. 247

〔非專利文獻 6〕

「Jpn. J. Pharmacol.」1995 年、第 68 卷、p. 119

〔非專利文獻 7〕

「Progress in Neurobiology」2007 年、第 83 卷、p. 332

〔非專利文獻 8〕

「Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology」2003 年、第 368 卷、p. 113

〔非專利文獻 9〕

「European Journal of Pharmacology」1994 年、第 267 卷、p. 335

〔非專利文獻 10〕

「Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters」2007 年、第 17 卷、p.1376

〔非專利文獻 11〕

「Journal of Medicinal Chemistry」1993 年、第 36 卷、p.1333

【發明內容】

本發明的目的爲提供一種含有具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作爲有效成分之抑制鴉片類藥物的不適作用（例如，鎮痛耐性、痛覺過敏、便秘、依賴、欲睡等）之用劑等。

本發明係關於以下之（1）～（93）。

（1）一種抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑，其特徵爲將具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作爲有效成分。

（2）如（1）所記載的用劑，其中不適作用爲鎮痛耐性、痛覺過敏、便秘、依賴或欲睡。

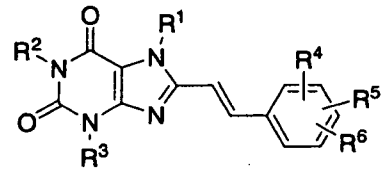
（3）如（1）所記載的用劑，其中不適作用爲鎮痛耐性或便秘。

（4）如（1）所記載的用劑，其中不適作用爲鎮痛耐

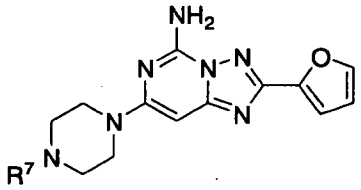
性。

（5）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有劑腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）中任一所示化合物。

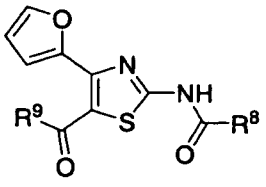
【化2】



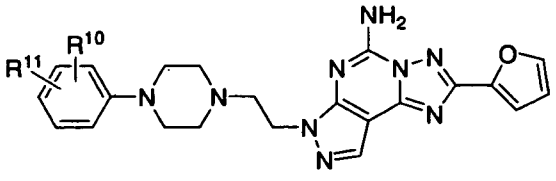
(I)



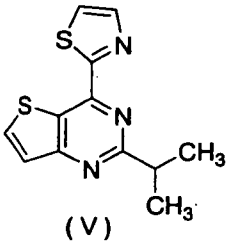
(II)



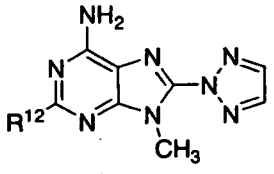
(III)



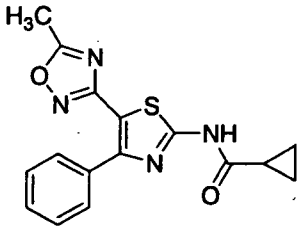
(IV)



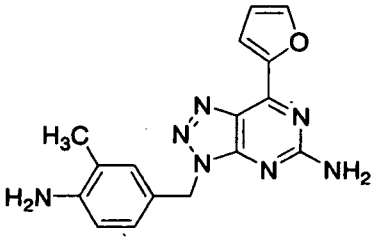
(V)



(VI)



(VII)



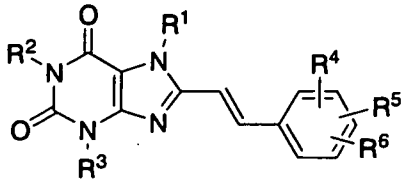
(VIII)

（式中，R^1 表示氫原子或甲基，R^2 及 R^3 表示相同或相異之甲基、乙基、丙基、丁基或異丙基，R^4、R^5 及 R^6 表示相同或相異之氫原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟原子、氯原子或溴原子；R^7 表示甲基、乙基、丙基、丁基、或 3-甲基丁基、或這些基由羥基所取代之基；R^8 表示苯基、吡啶基、嘧啶基或 5,6-二氫-2H-吡啶基甲基、或這些基由選自氯原子、甲基、乙基、甲氧基及乙氧基的 1～3 個取代基所取代之基，R^9 表示吡啶基或四氫吡喃基

；R^{10} 及 R^{11} 表示相同或相異、氫原子、氟原子或 2-甲氧基乙氧基；R^{12} 表示甲基、乙基、丙基或丁基）。

（6）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）所示化合物。

【化3】

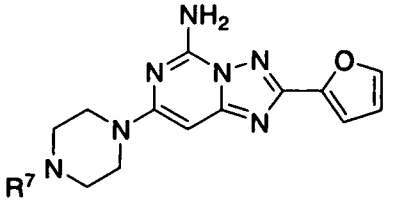


(I)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5 及 R^6 各與前述同義）

（7）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（II）所示化合物。

【化4】

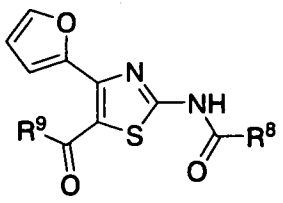


(II)

（式中，R^7 與前述同義）

（8）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（III）所示化合物。

【化5】

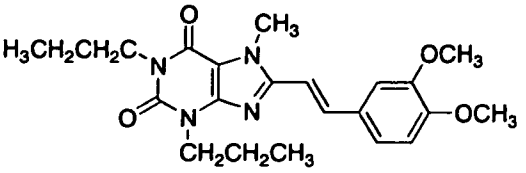


(III)

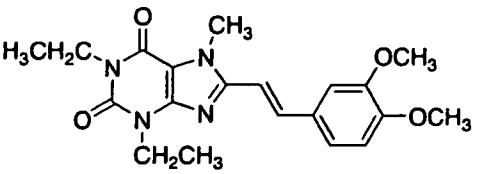
（式中，R^8及R^9各與前述同義）

（9）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

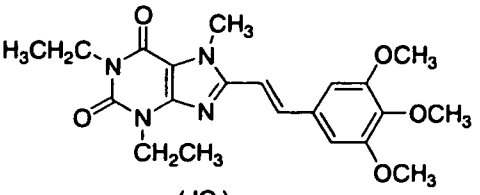
【化6】



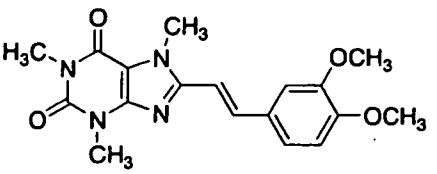
(IA)



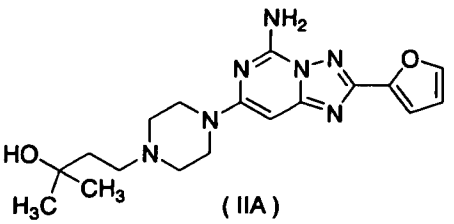
(IB)



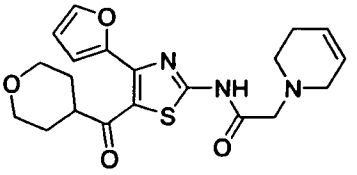
(IC)



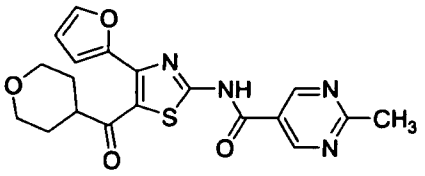
(ID)



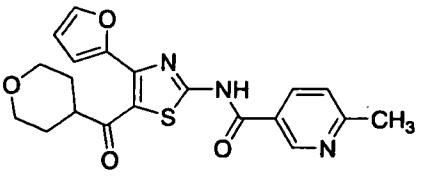
(IIA)



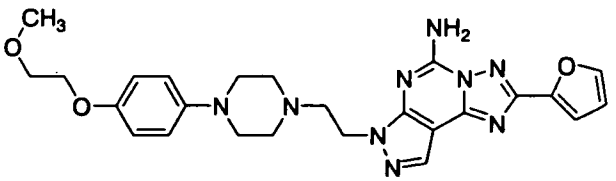
(IIIA)



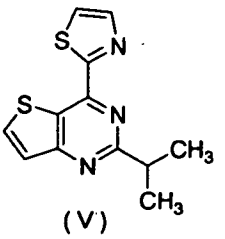
(IIIB)



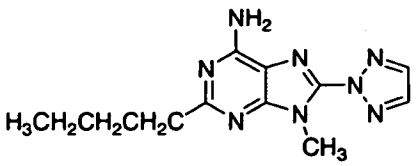
(IIIC)



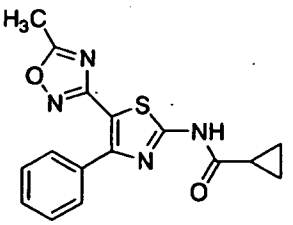
(IVA)



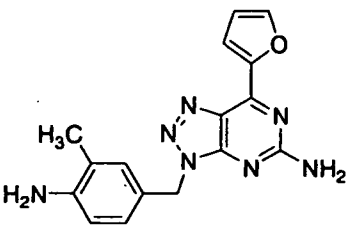
(V)



(VIA)



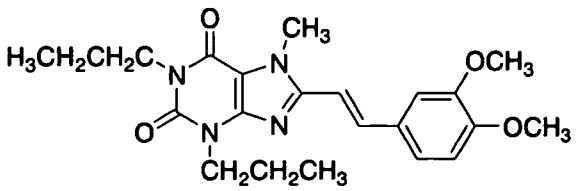
(VII)



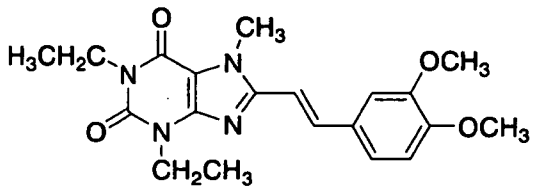
(VIII)

（10）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）或（IB）所示化合物。

【化7】



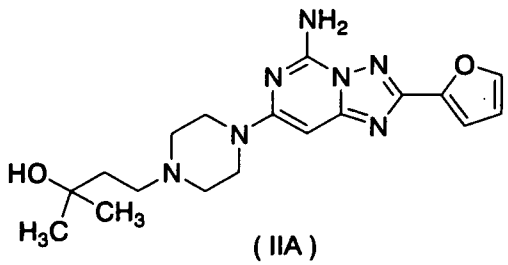
(IA)



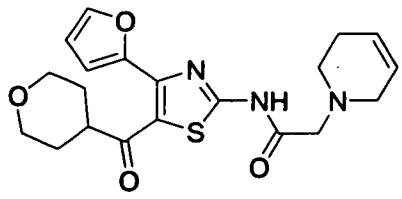
(IB)

（11）如（1）～（4）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IIA）、（IIIA）、（IIIB）或（IIIC）所示化合物。

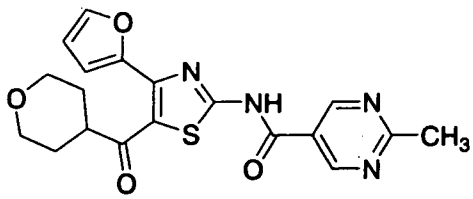
【化8】



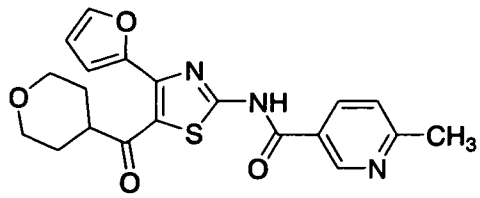
(IIA)



(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

（12）如（1）～（11）中任一項所記載之用劑，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-prodine）、Alfentanil、異美沙多（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene

）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、基嗎啡（Benzylmorphine）、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左

旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

（13）如（1）～（11）中任一項所記載之用劑，其中鴉片類藥物爲嗎啡、芬太奴（fentanyl）或 Oxycodone。

（14）如（1）～（11）中任一項所記載之用劑，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

（15）一種疼痛之治療及/或預防劑，其特徵爲含有組合（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物。

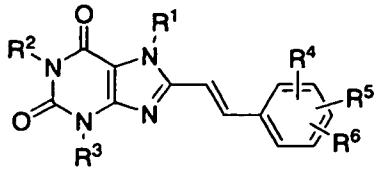
（16）一種疼痛之治療及/或預防劑，其特徵爲同時或間隔一段時間後分別投予（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之以（a）與（b）作爲有效成分者。

（17）如（15）或（16）所記載的用劑，其中疼痛爲選自侵害受容性疼痛、癌性疼痛、腰背部痛、術後痛、帶狀疱疹痛、骨關節痛、腰背部痛、風濕性關節痛、骨關節炎所引起的疼痛、線維肌痛症、肌筋膜疼痛（Myofascial pain）、內臟痛、發炎性疼痛、神經因性疼痛、絞扼性神經障害（Entrapment neuropathy）、帶狀疱疹後神經痛、糖尿病性疼痛、神經性腰痛、AIDS 病毒感染後之疼痛、脊髓損傷後之疼痛及三叉神經痛所成群之疼痛。

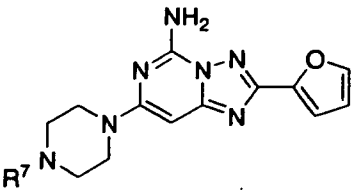
（18）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～

（VIII）之任一所示化合物。

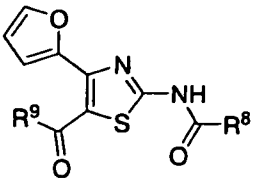
【化9】



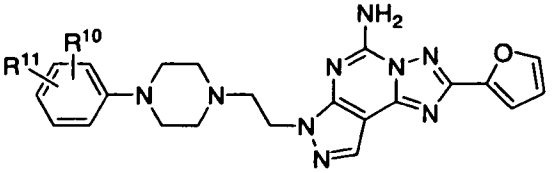
(I)



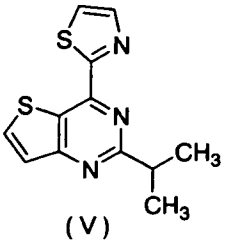
(II)



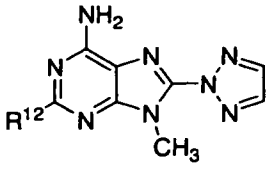
(III)



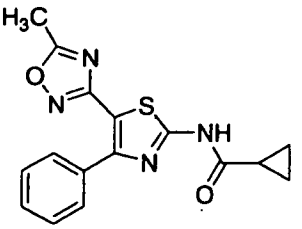
(IV)



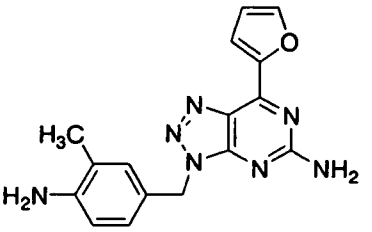
(V)



(VI)



(VII)

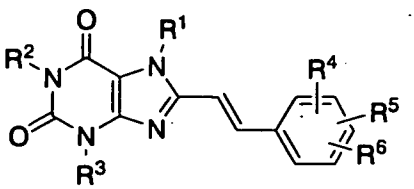


(VIII)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（19）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）所示化合物。

【化10】



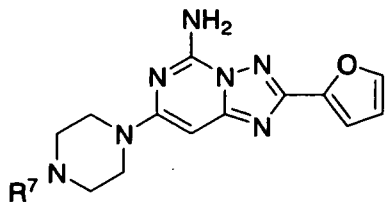
(I)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6各與前述同義）

（20）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其

中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（II）所示化合物。

【化11】

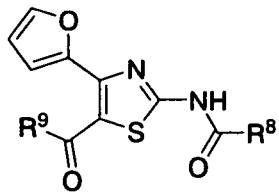


(II)

（式中，R^7 與前述同義）

（21）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（III）所示化合物。

【化12】

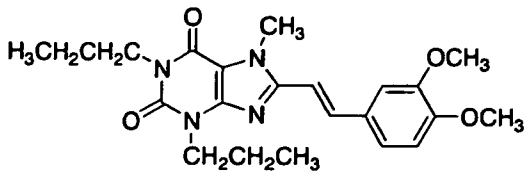


(III)

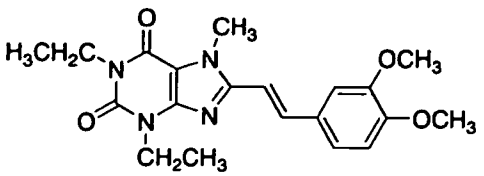
（式中，R^8 及 R^9 各與前述同義）

（22）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

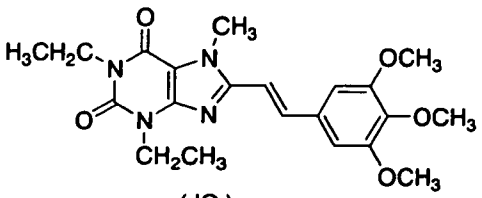
【化13】



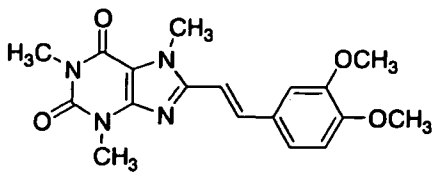
(IA)



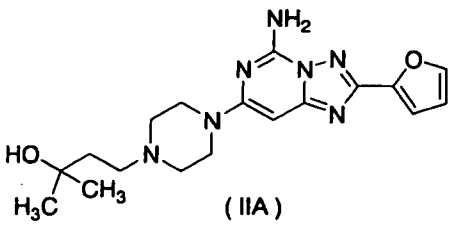
(IB)



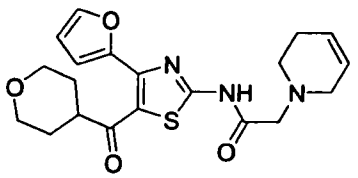
(IC)



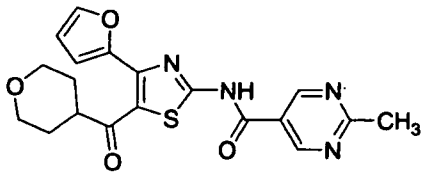
(ID)



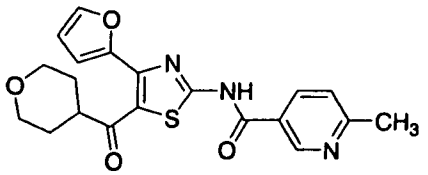
(IIA)



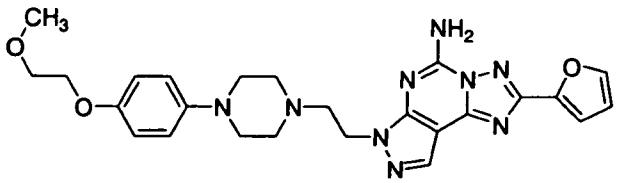
(IIIA)



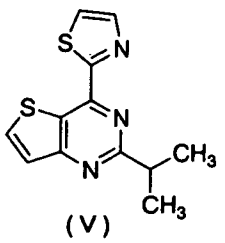
(IIIB)



(IIIC)



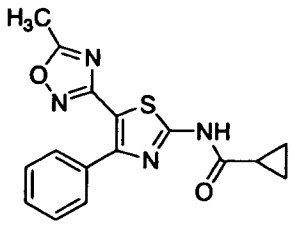
(IVA)



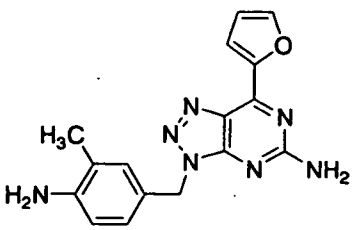
(V)



(VIA)



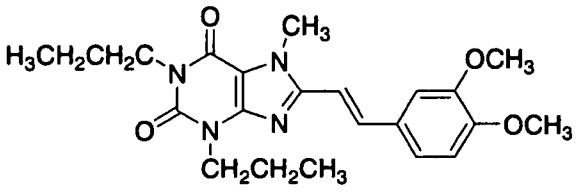
(VII)



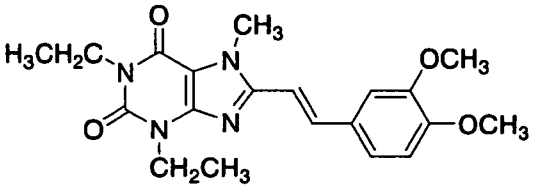
(VIII)

（23）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）或（IB）所示化合物。

【化14】



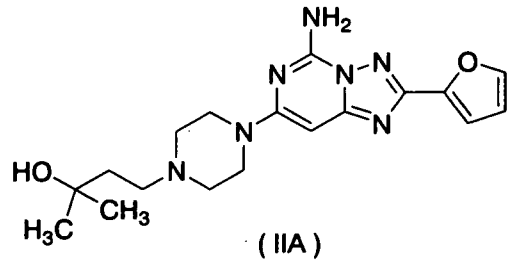
(IA)



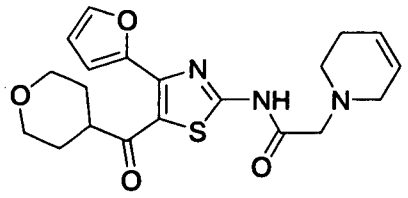
(IB)

（24）如（15）～（17）中任一項所記載之用劑，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IIA）、（IIIA）、（IIIB）或（IIIC）所示化合物。

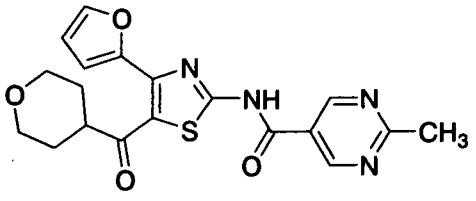
【化15】



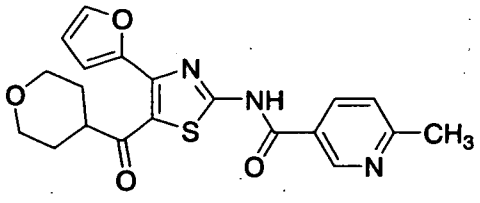
(IIA)



(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

（25）如（15）～（24）中任一所記載之用劑，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（

Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、基嗎啡（Benzylmorphine）、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（

levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

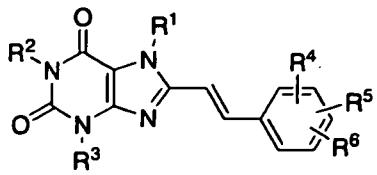
（26）如（15）～（24）中任一項所記載的用劑，其中鴉片類藥物爲嗎啡、芬太奴（fentanyl）或 Oxycodone。

（27）如（15）～（24）中任一項所記載的用劑，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

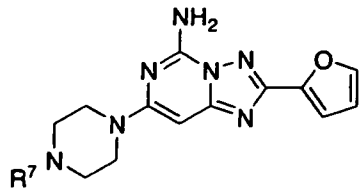
（28）一種套組，其特徵爲含有包含（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽的第1成分、與包含（b）鴉片類藥物之第2成分。

（29）如（28）所記載的套組，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

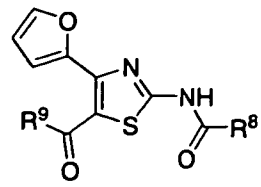
【化16】



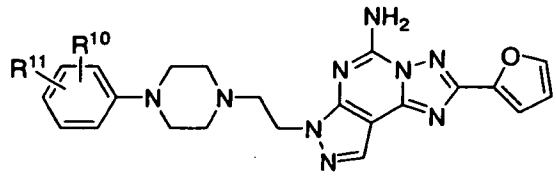
(I)



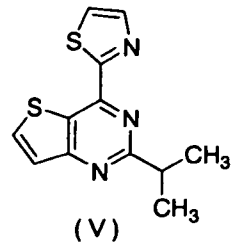
(II)



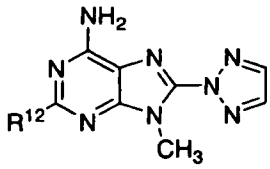
(III)



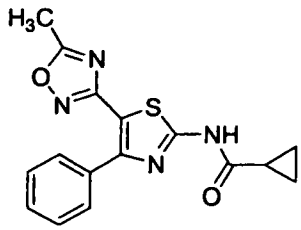
(IV)



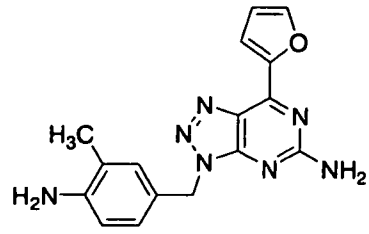
(V)



(VI)



(VII)

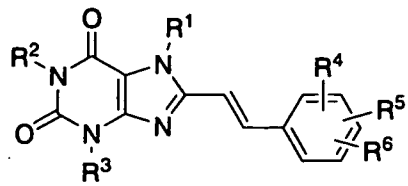


(VIII)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（30）如（28）所記載之套組，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）所示化合物。

【化17】

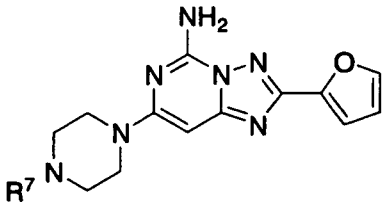


(I)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6各與前述同義）

（31）如（28）所記載的套組，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（II）所示化合物。

【化１８】

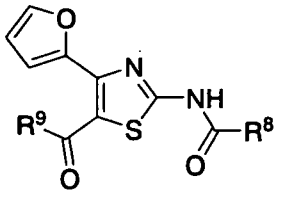


(II)

（式中，R^7與前述同義）

（32）如（28）所記載的套組，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（III）所示化合物。

【化１９】

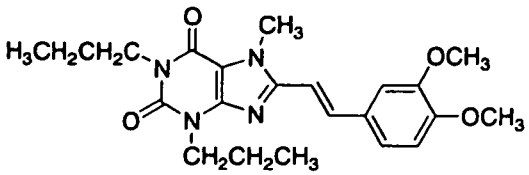


(III)

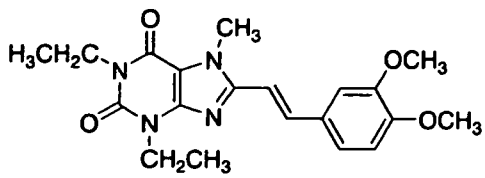
（式中，R^8及 R^9各與前述同義）

（33）如（28）所記載的套組，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

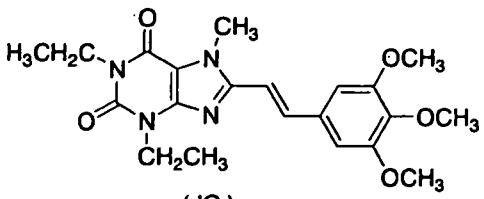
【化２０】



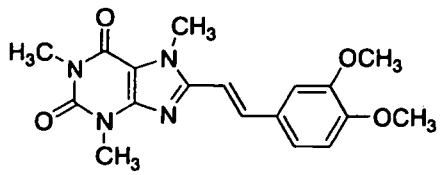
(IA)



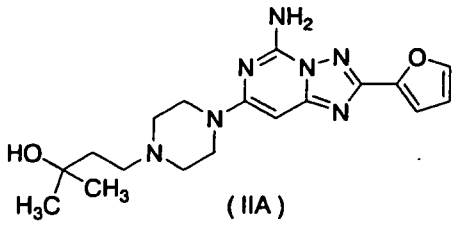
(IB)



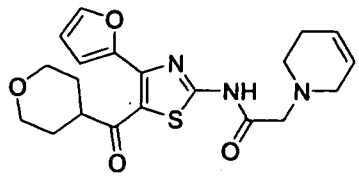
(IC)



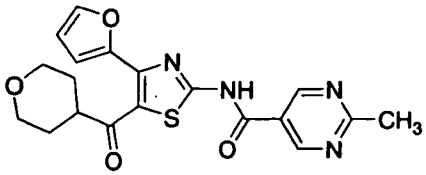
(ID)



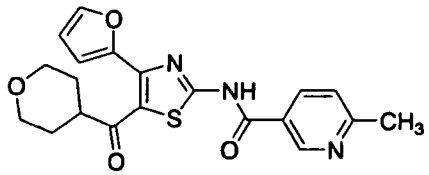
(IIA)



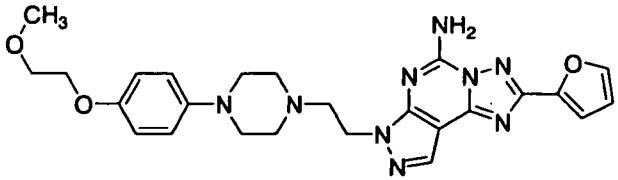
(IIIA)



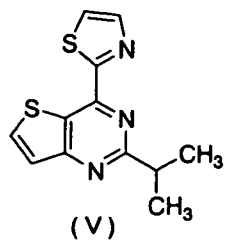
(IIIB)



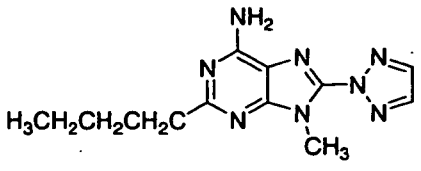
(IIIC)



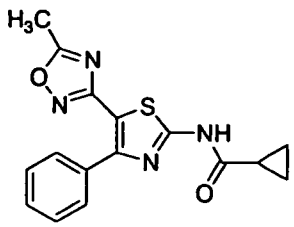
(IVA)



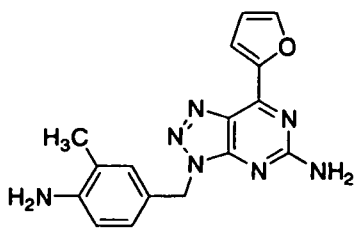
(V)



(VIA)



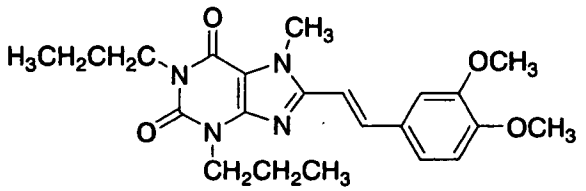
(VII)



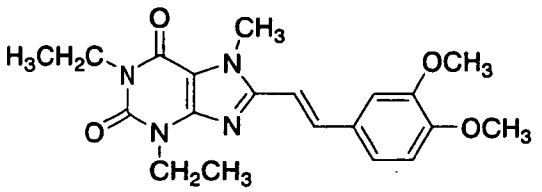
(VIII)

（34）如（28）所記載的套組，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）或（IB）所示化合物。

【化21】



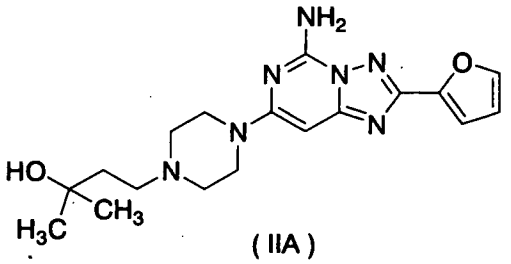
(IA)



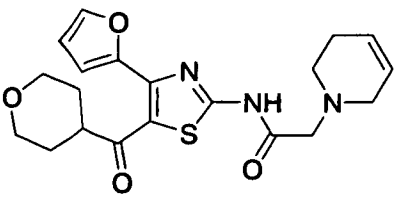
(IB)

（35）如（28）所記載的套組，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IIA）、（IIIA）、（IIIB）或（IIIC）所示化合物。

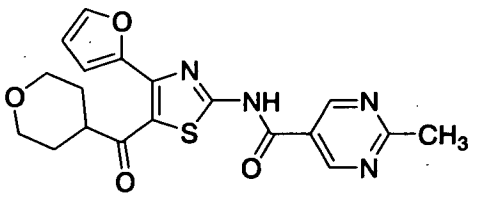
【化22】



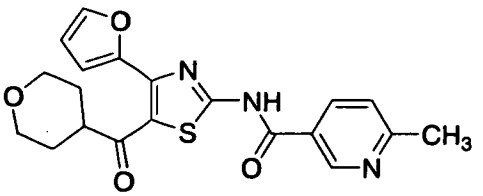
(IIA)



(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

（36）如（28）～（35）中任一項所記載的套組，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（

Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙多（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙多（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（

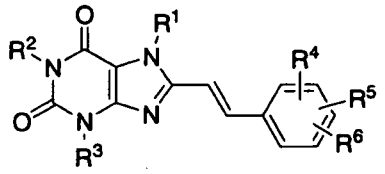
Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

（37）如（28）～（35）中任一項所記載的套組，其中鴉片類藥物爲嗎啡、芬太奴（fentanyl）或 Oxycodone。

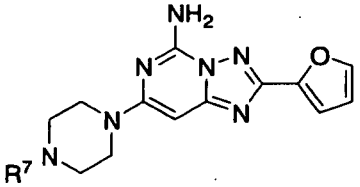
（38）如（28）～（35）中任一項所記載的套組，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

（39）一種醫藥組成物，其特徵爲含有（a）下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物。

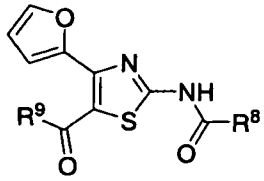
【化23】



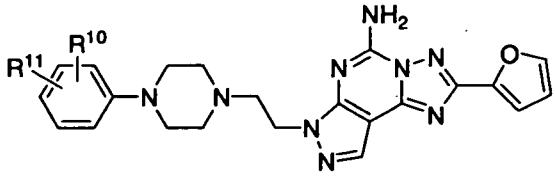
(I)



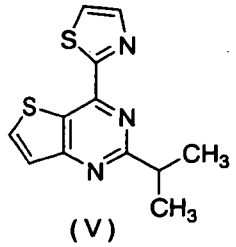
(II)



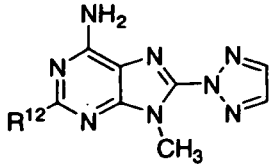
(III)



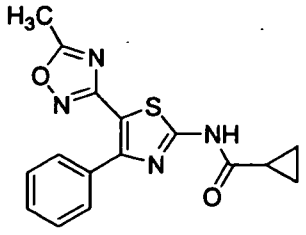
(IV)



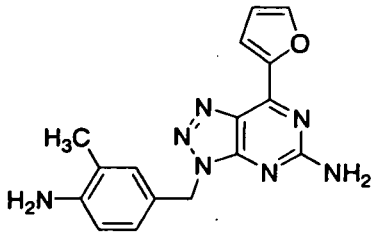
(V)



(VI)



(VII)



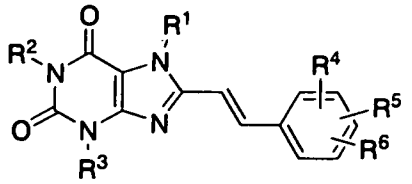
(VIII)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（40）一種醫藥組成物，其特徵爲含有（a）下述式

（I）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物。

【化24】

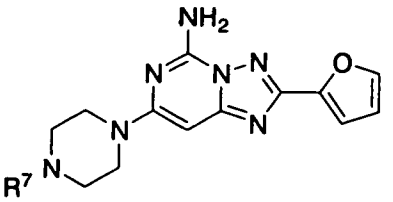


(I)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5及R^6各與前述同義）

（41）一種醫藥組成物，其特徵爲含有（a）下述式（II）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物。

【化25】

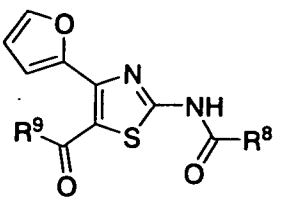


(II)

（式中，R^7與前述同義）

（42）一種醫藥組成物，其特徵爲含有（a）下述式（III）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物。

【化26】

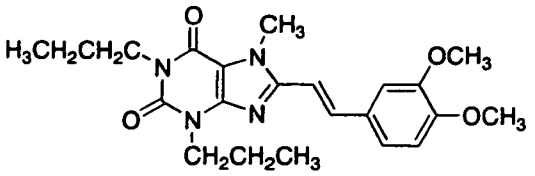


(III)

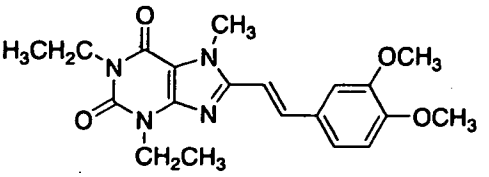
（式中，R^8及R^9各與前述同義）

（43）一種醫藥組成物，其特徵爲含有（a）下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物。

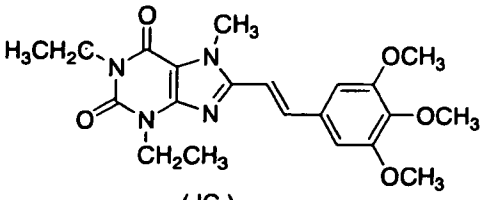
【化27】



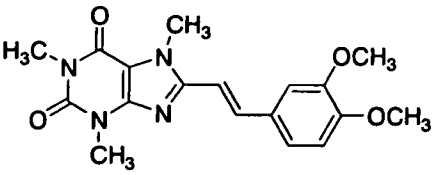
(IA)



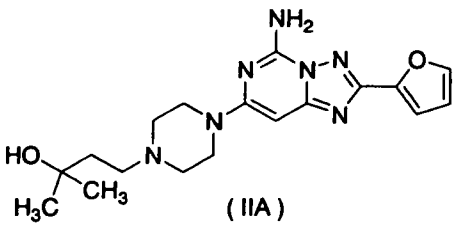
(IB)



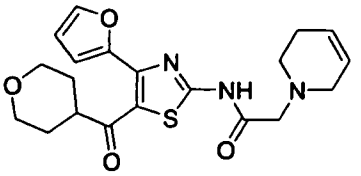
(IC)



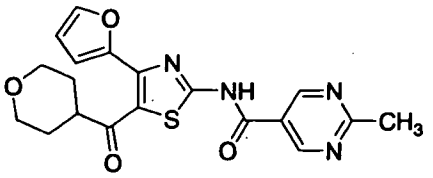
(ID)



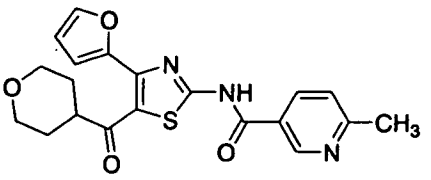
(IIA)



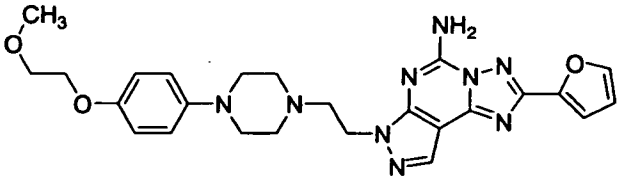
(IIIA)



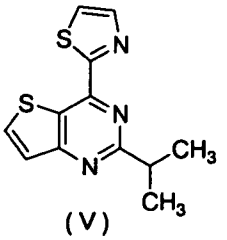
(IIIB)



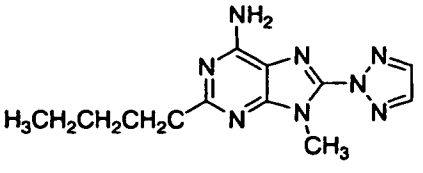
(IIIC)



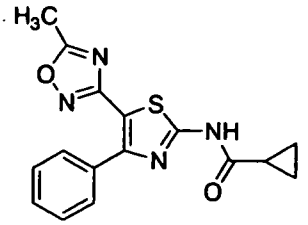
(IVA)



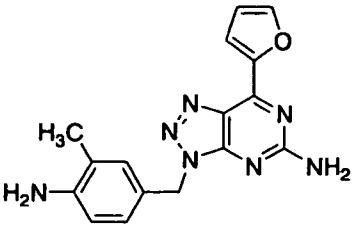
(V)



(VIA)



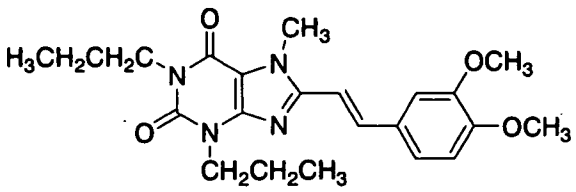
(VII)



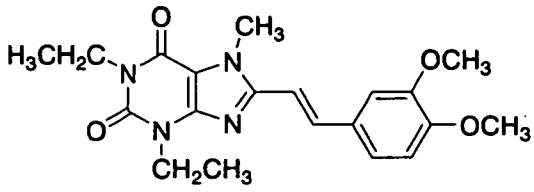
(VIII)

(44)一種醫藥組成物，其特徵爲含有(a)下述式(IA)或(IB)所示化合物或其藥學上可被許可之鹽、與(b)鴉片類藥物。

【化28】



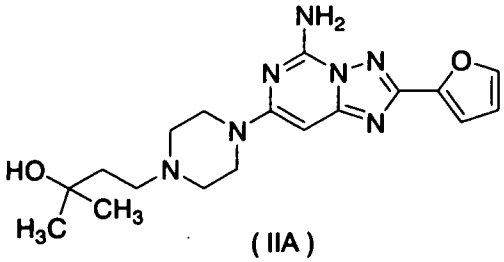
(IA)



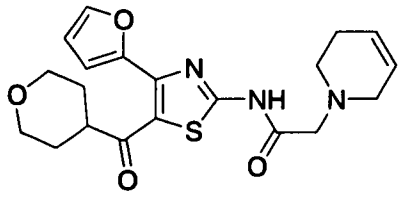
(IB)

(45)一種醫藥組成物，其特徵爲含有(a)下述式(IIC)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所示化合物或其藥學上可被許可之鹽、與(b)鴉片類藥物。

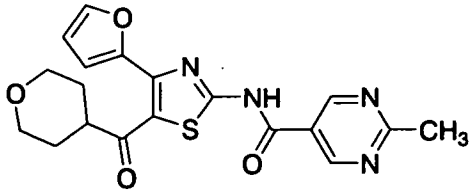
【化29】



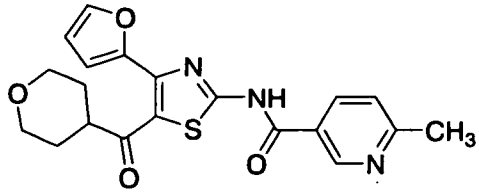
(IIA)



(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

(46)如(39)～(45)中任一項所記載的醫藥組成物，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀(Anileridine)、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀(Allylprodine)、α-普魯汀(α-prodine)、Alfentanil、異美沙冬(Isomethadone)、甲乙胺二噻吩丁烯(Ethylmethyl-thiambutene)、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨(Etonitazene)、Etazocine、腦內啡(Endorphin)、腦啡肽(enkephalin)、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮(Oxymorphone)、克羅尼他

淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非

那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

（47）如（39）～（45）中任一項所記載的醫藥組成物，其中鴉片類藥物爲嗎啡、芬太奴（fentanyl）或Oxycodone。

（48）如（39）～（45）中任一項所記載的醫藥組成物，其中鴉片類藥物爲嗎啡物。

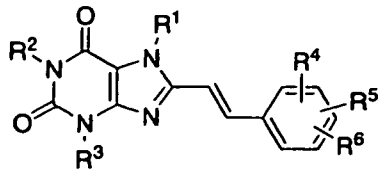
（49）一種鴉片類藥物之不適作用的抑制方法，其特徵爲含有投予有效量之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用的化合物或其藥學上可被許可之鹽。

（50）如（49）所記載的方法，其中不適作用爲鎮痛耐性或便秘。

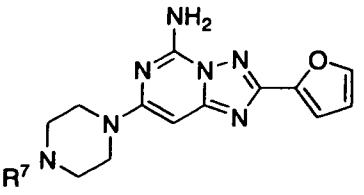
（51）如（49）所記載的方法，其中不適作用爲鎮痛耐性。

（52）如（49）～（51）中任一項所記載的方法，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

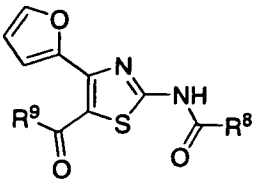
【化30】



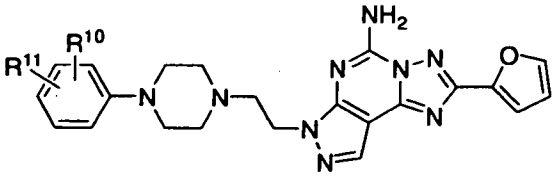
(I)



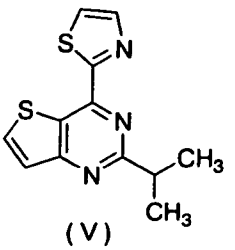
(II)



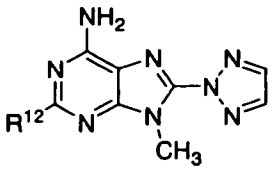
(III)



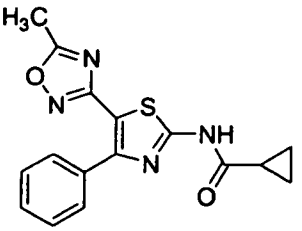
(IV)



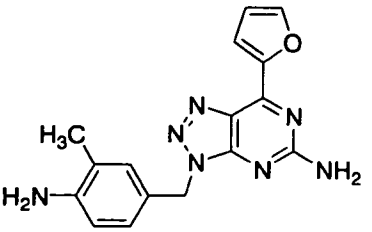
(V)



(VI)



(VII)

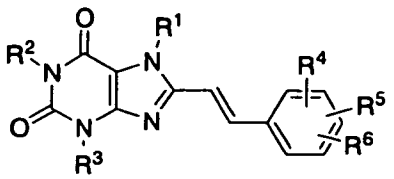


(VIII)

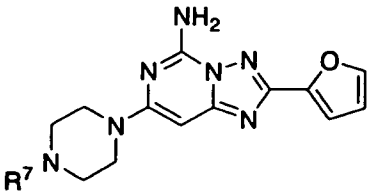
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（53）如（49）～（51）中任一項所記載的方法，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物。

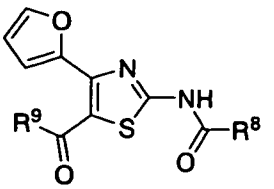
【化31】



(I)



(II)



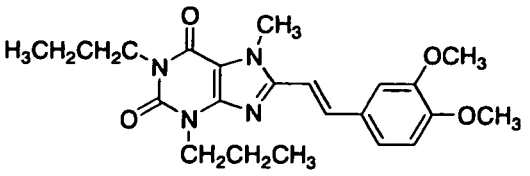
(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與前述同義）

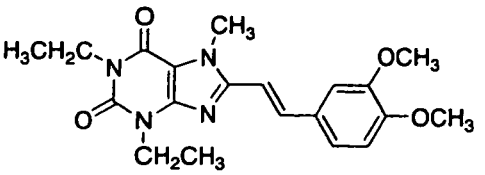
（54）如（49）～（51）中任一項所記載的方法，其

中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

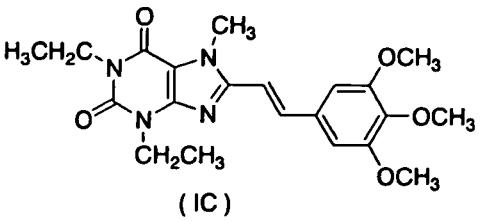
【化32】



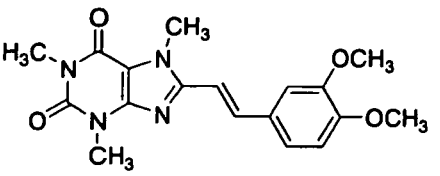
(IA)



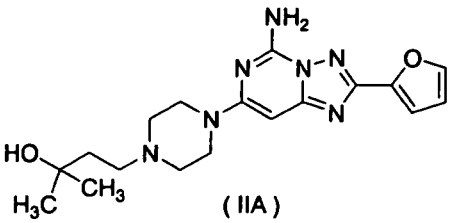
(IB)



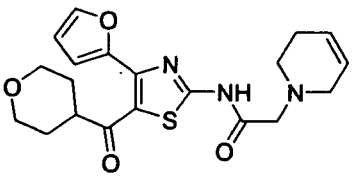
(IC)



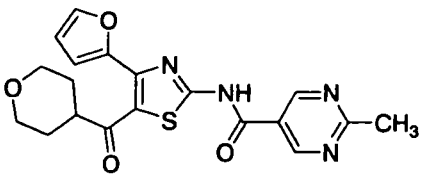
(ID)



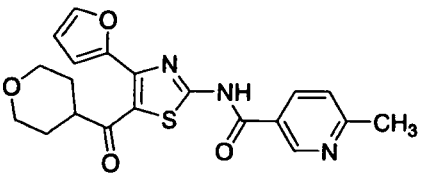
(IIA)



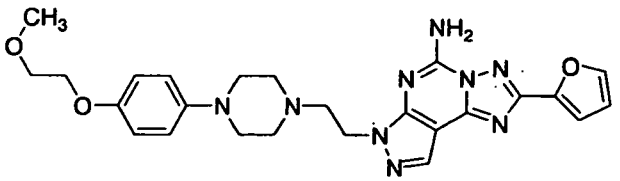
(IIIA)



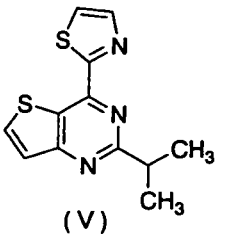
(IIIB)



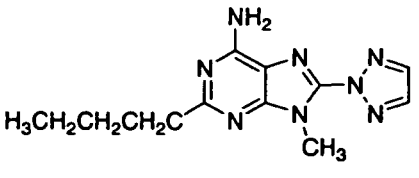
(IIIC)



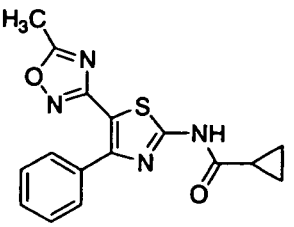
(IVA)



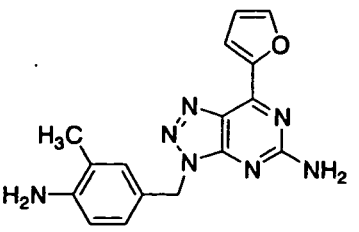
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

（55）如（49）～（54）中任一項所記載的方法，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-

prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二

甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

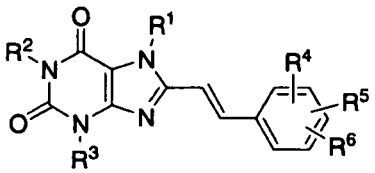
（56）如（49）～（54）中任一項所記載的方法，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

（57）一種疼痛之治療及/或預防方法，其特徵爲含有組合（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽的有效量、與（b）鴉片類藥物之有效量後投予。

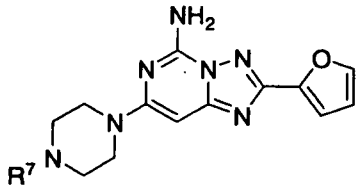
（58）一種疼痛之治療及/或預防方法，其特徵爲含有同時或間隔一段時間後分別投予（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽的有效量、與（b）鴉片類藥物之有效量。

（59）如（57）或（58）所記載之方法，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

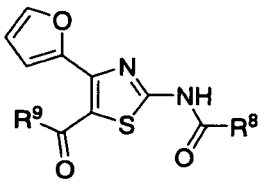
【化33】



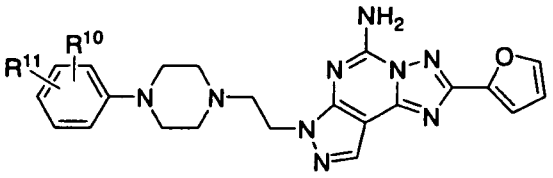
(I)



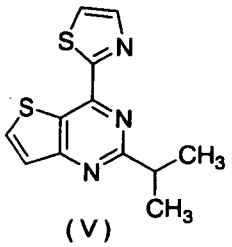
(II)



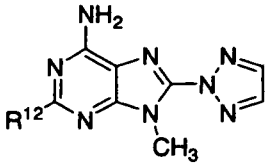
(III)



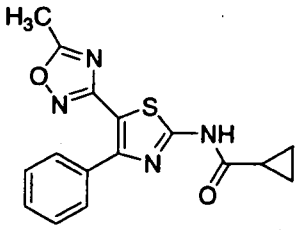
(IV)



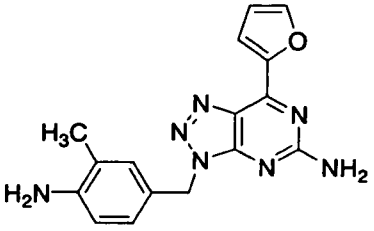
(V)



(VI)



(VII)

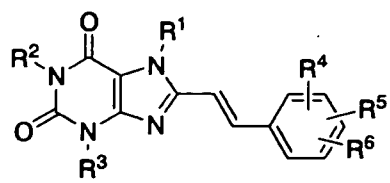


(VIII)

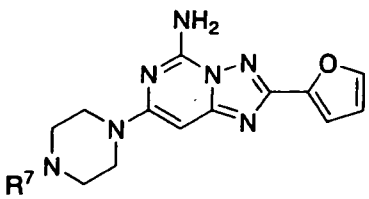
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（60）如（57）或（58）所記載之方法，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物。

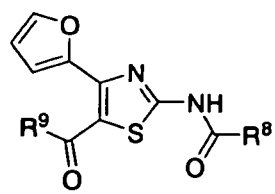
【化34】



(I)



(II)



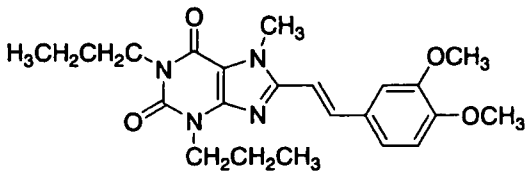
(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與前述同義）

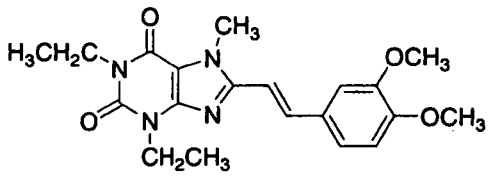
（61）如（57）或（58）所記載之方法，其中具有腺

苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

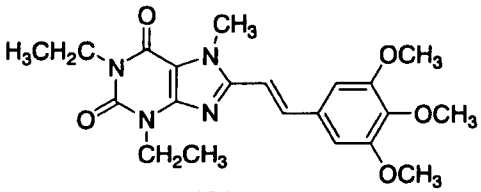
【化35】



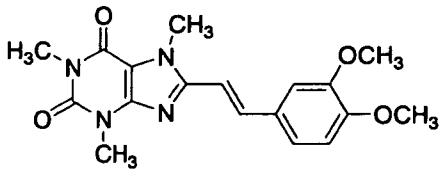
(IA)



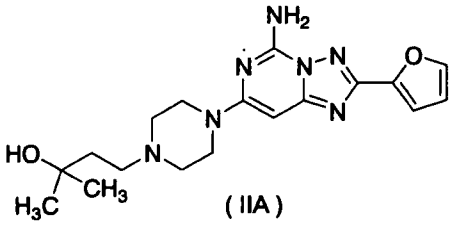
(IB)



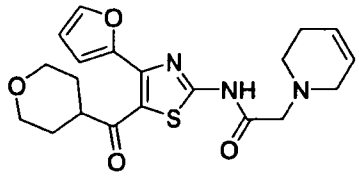
(IC)



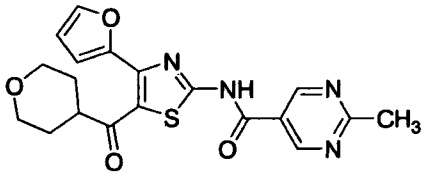
(ID)



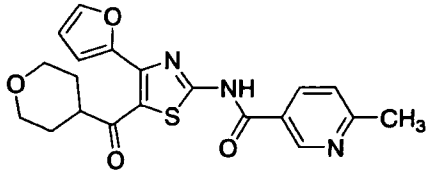
(IIA)



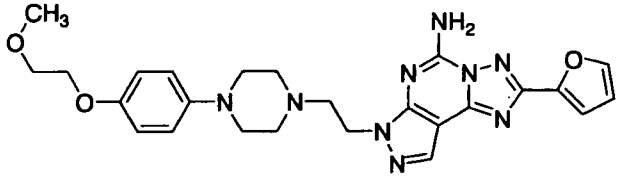
(IIIA)



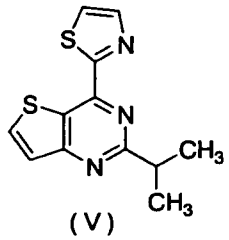
(IIIB)



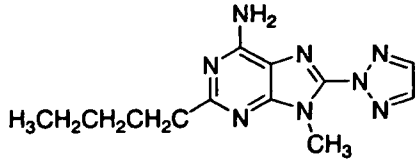
(IIIC)



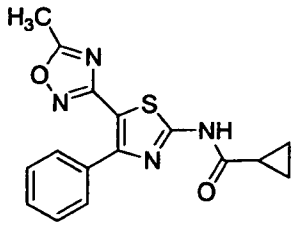
(IVA)



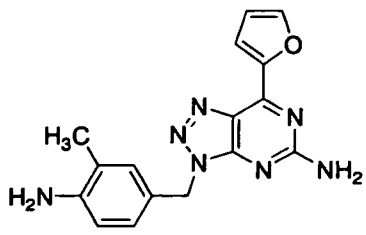
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

(62) 如(57)～(61)中任一項所記載的方法，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀(Anileridine)、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀(Allylprodine)、α-普魯汀(α-

prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、

普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

（63）如（57）～（61）中任一項所記載的方法，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

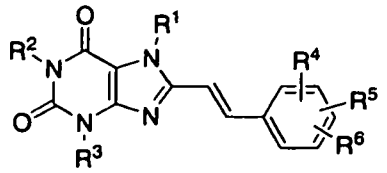
（64）一種使用，其特徵爲於鴉片類藥物的不適作用之抑制劑製造上之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用的化合物或其藥學上可被許可之鹽的使用。

（65）如（64）所記載之使用，其中不適作用爲鎮痛耐性或便秘。

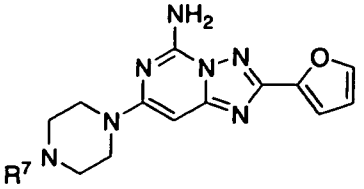
（66）如（64）所記載之使用，其中不適作用爲鎮痛耐性。

（67）如（64）～（66）中任一項所記載的使用，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

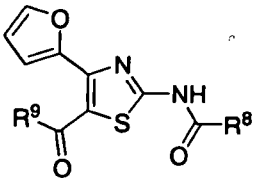
【化36】



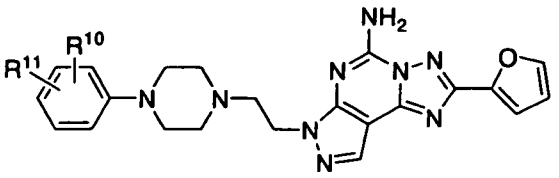
(I)



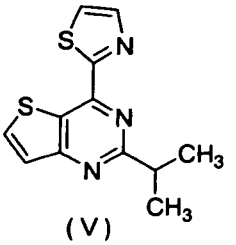
(II)



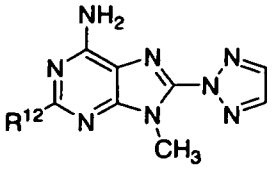
(III)



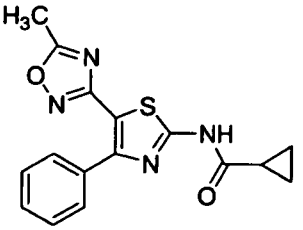
(IV)



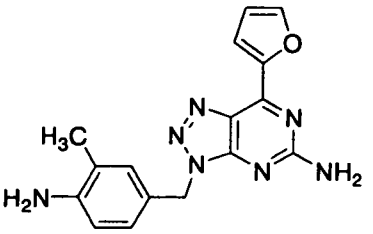
(V)



(VI)



(VII)

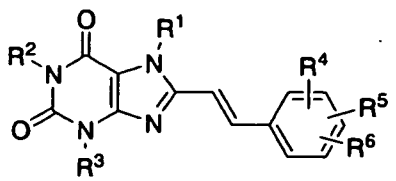


(VIII)

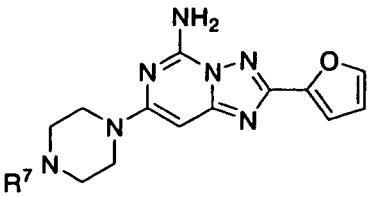
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（68）如（64）～（66）中任一項所記載的使用，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物。

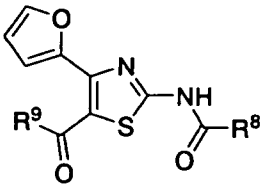
【化37】



(I)



(II)



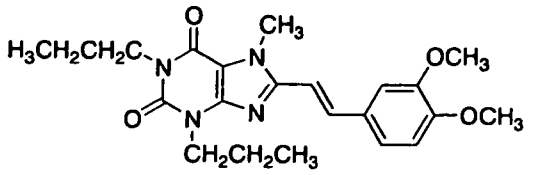
(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與前述同義）

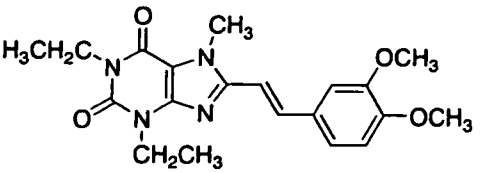
（69）如（64）～（66）中任一項所記載的使用，其

中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

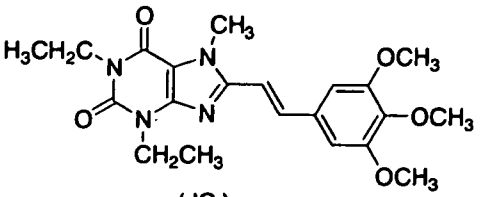
【化38】



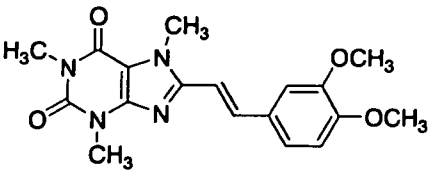
(IA)



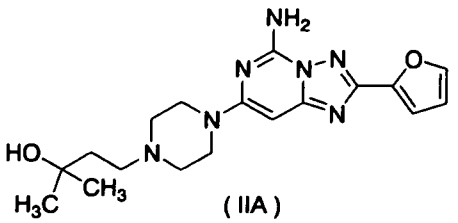
(IB)



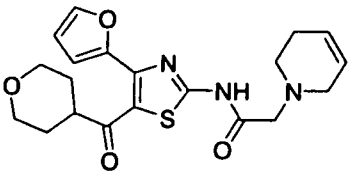
(IC)



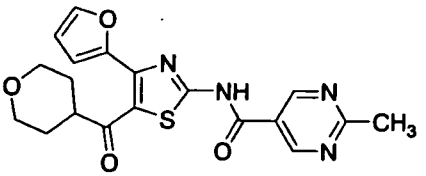
(ID)



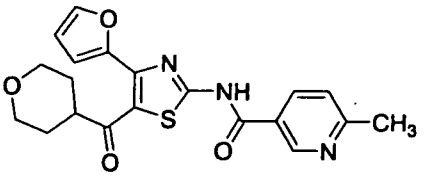
(IIA)



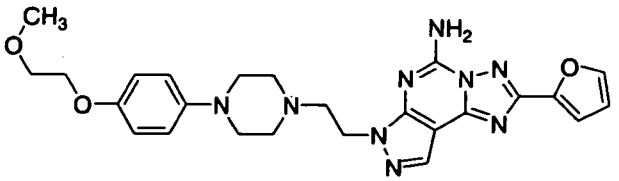
(IIIA)



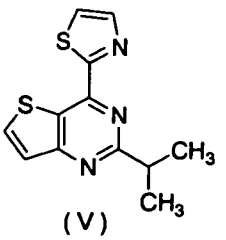
(IIIB)



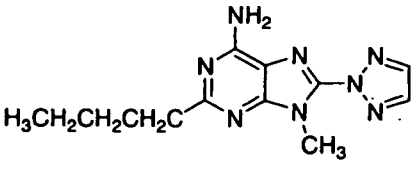
(IIIC)



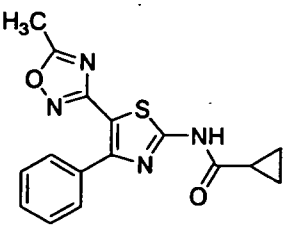
(IVA)



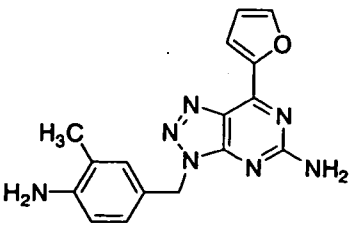
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

(70)如(64)～(69)中任一項所記載的使用，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀(Anileridine)、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀(Allylprodine)、α-普魯汀(α-

prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二

甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

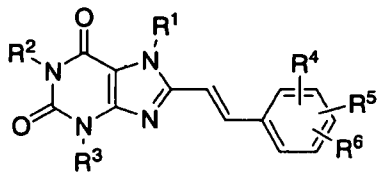
（71）如（64）～（69）中任一項所記載的使用，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

（72）一種使用，其特徵爲於疼痛之治療及/或預防劑的製造上，具有（a）腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之組合的使用。

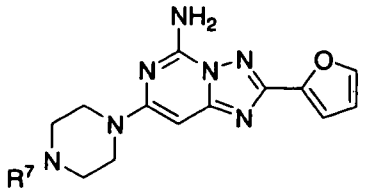
（73）一種使用，其特徵爲同時或間隔一段時間後分別投予（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物時的疼痛之治療及/或預防劑的製造上，（a）及（b）之使用。

（74）如（72）或（73）所記載之使用，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

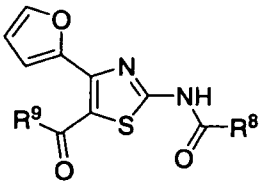
【化39】



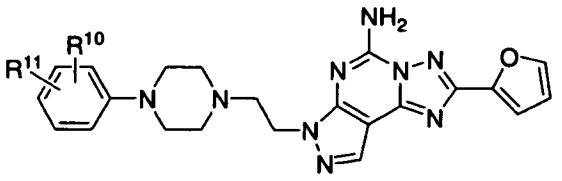
(I)



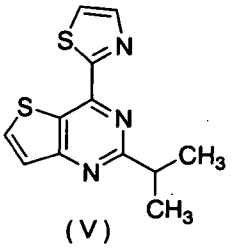
(II)



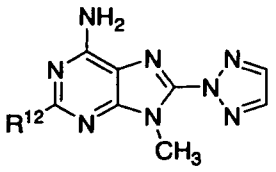
(III)



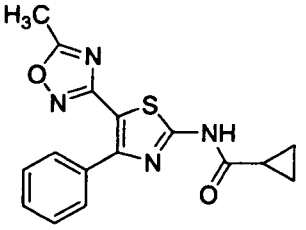
(IV)



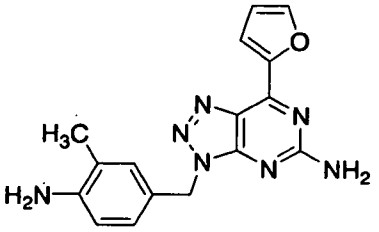
(V)



(VI)



(VII)

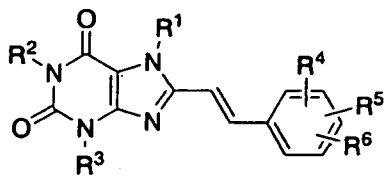


(VIII)

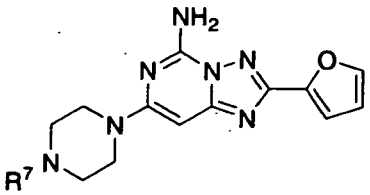
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（75）如（72）或（73）所記載之使用，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽。

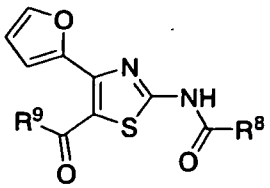
【化40】



(I)



(II)



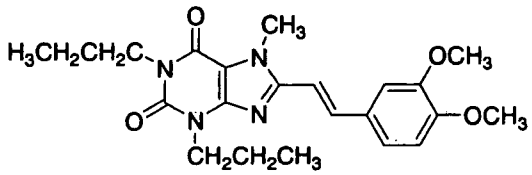
(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與前述同義）

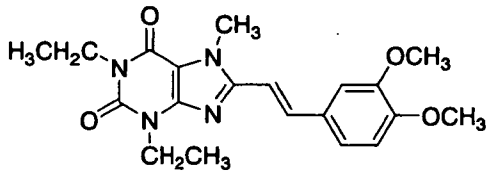
（76）如（72）或（73）所記載之使用，其中具有腺

苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

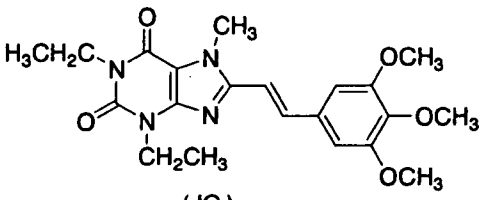
【化41】



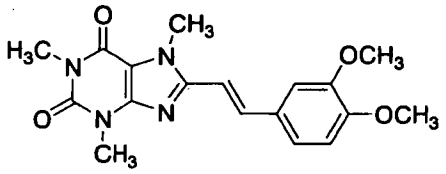
(IA)



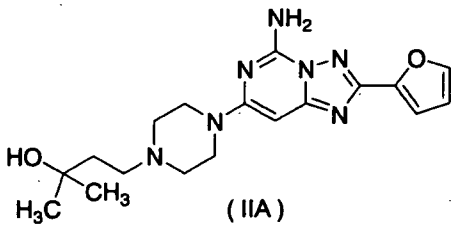
(IB)



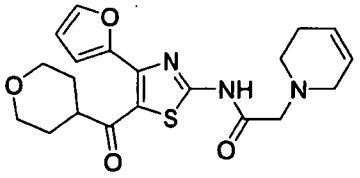
(IC)



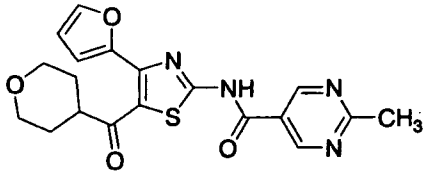
(ID)



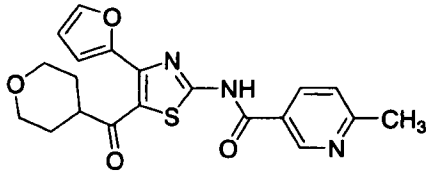
(IIA)



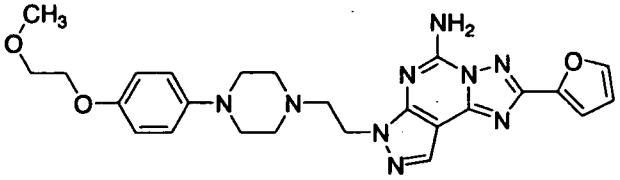
(IIIA)



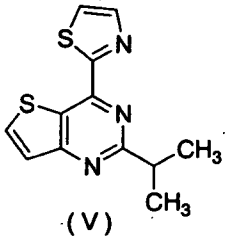
(IIIB)



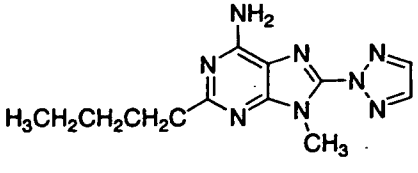
(IIIC)



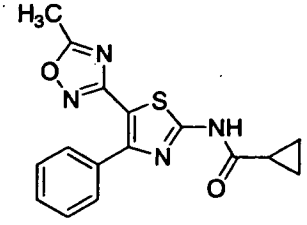
(IVA)



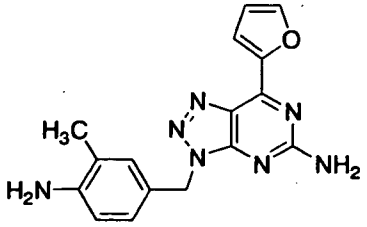
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（77）如（72）～（76）中任一項所記載的使用，其

中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、

美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、基嗎啡（Benzylmorphine）、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

（78）如（72）～（76）中任一項所記載的使用，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

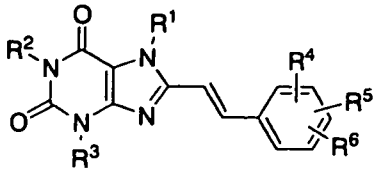
（79）一種具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽，其特徵爲使用於鴉片類藥物之不適作用的抑制。

（80）如（79）所記載之化合物或其藥學上可被許可之鹽，其中不適作用爲鎮痛耐性或便秘。

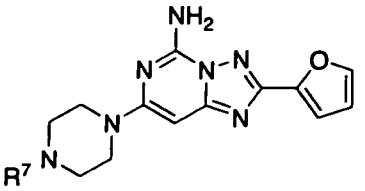
（81）如（79）所記載之化合物或其藥學上可被許可之鹽，其中不適作用爲鎮痛耐性。

（82）如（79）～（81）中任一項所記載的化合物或其藥學上可被許可之鹽，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

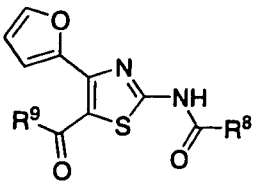
【化42】



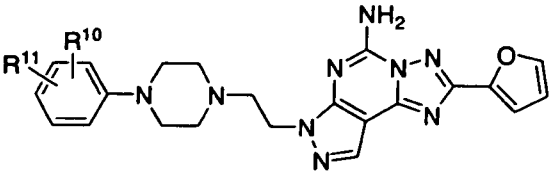
(I)



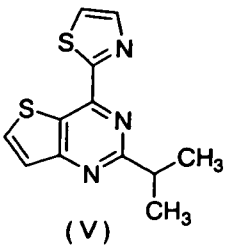
(II)



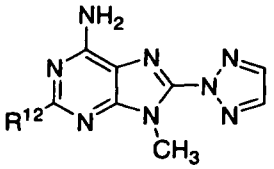
(III)



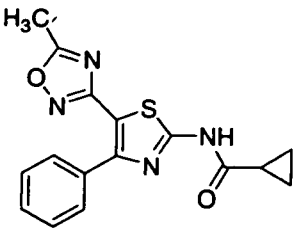
(IV)



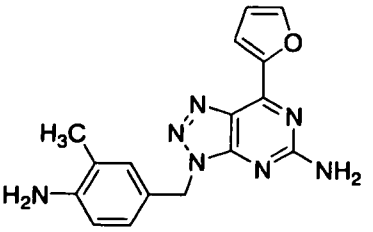
(V)



(VI)



(VII)

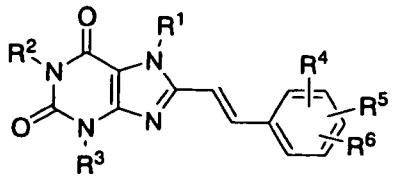


(VIII)

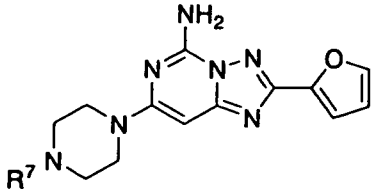
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（83）如（79）～（81）中任一項所記載的化合物或其藥學上可被許可之鹽，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物。

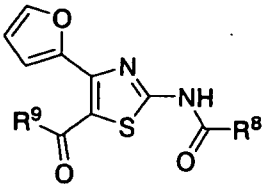
【化43】



(I)



(II)



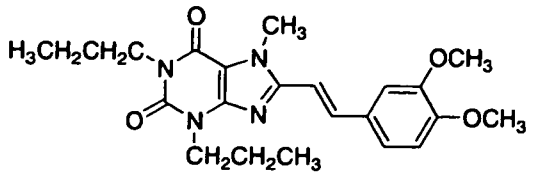
(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與前述同義）

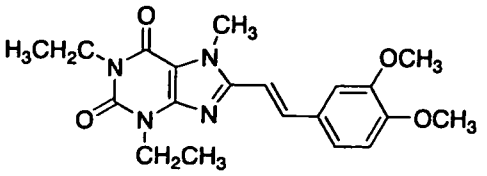
（84）如（79）～（81）中任一項所記載的化合物或

其藥學上可被許可之鹽，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

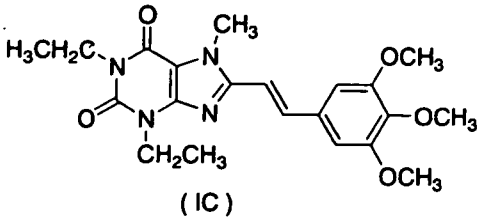
【化44】



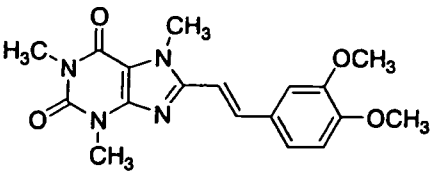
(IA)



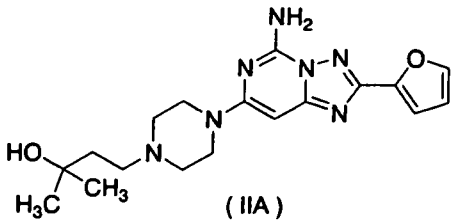
(IB)



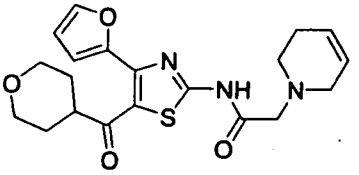
(IC)



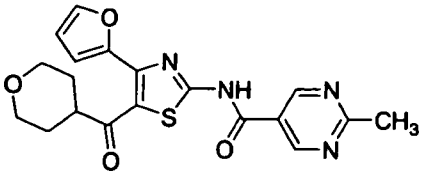
(ID)



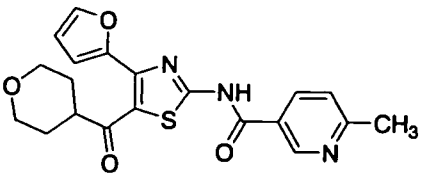
(IIA)



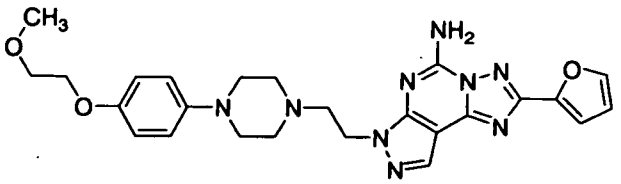
(IIIA)



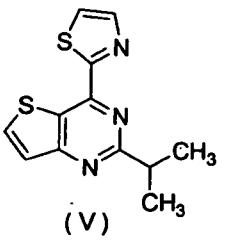
(IIIB)



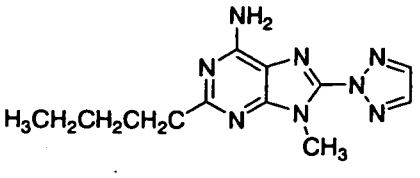
(IIIC)



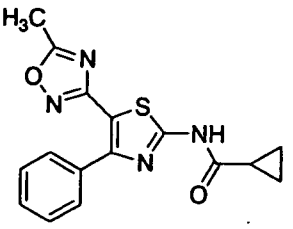
(IVA)



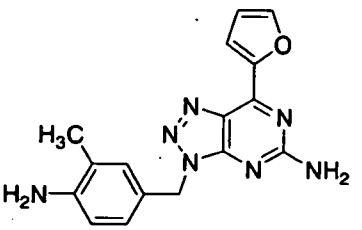
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

(85) 如(79)～(84)中任一項所記載的化合物或其藥學上可被許可之鹽，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀(Anileridine)、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀(

Allylprodine）、α-普魯汀（α-prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕

西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

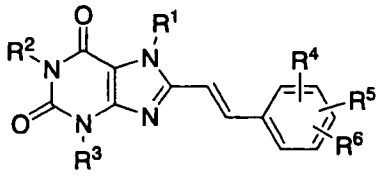
（86）如（79）～（84）中任一項所記載的化合物或其藥學上可被許可之鹽鴉片類藥物，其爲嗎啡之。

（87）一種（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物的組合，其特徵爲使用於疼痛之治療及/或預防。

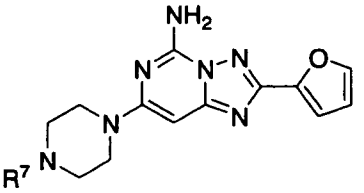
（88）一種（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之組合，其特徵爲同時或間隔一段時間後分別使用於疼痛之治療及/或預防上。

（89）如（87）或（88）所記載之組合，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）～（VIII）之任一所示之化合物。

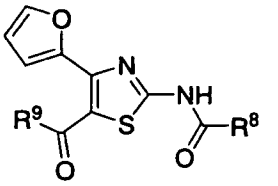
【化45】



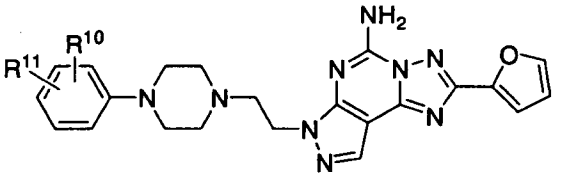
(I)



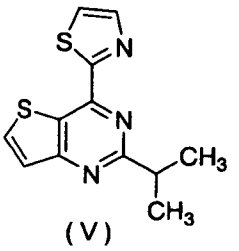
(II)



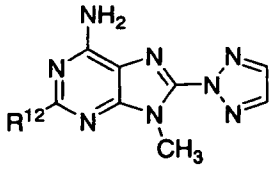
(III)



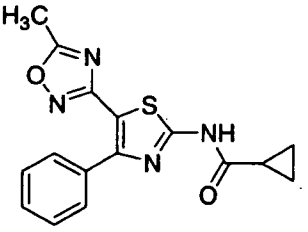
(IV)



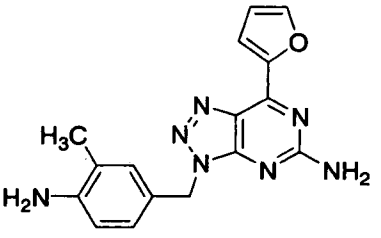
(V)



(VI)



(VII)

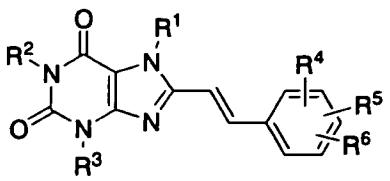


(VIII)

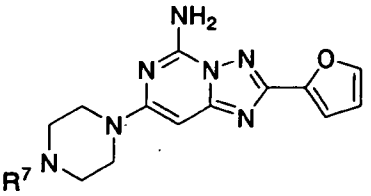
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

（90）如（87）或（88）所記載之組合，其中具有腺苷A_{2A}受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物。

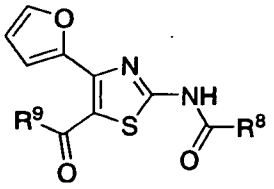
【化46】



(I)



(II)



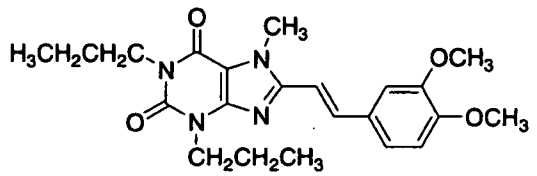
(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與前述同義）

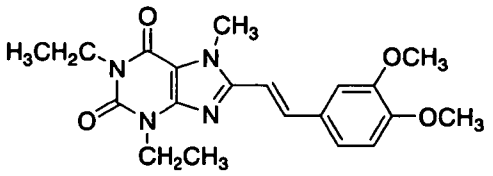
（91）如（87）或（88）所記載之組合，其中具有腺

苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物。

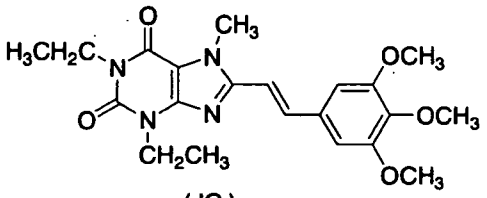
【化47】



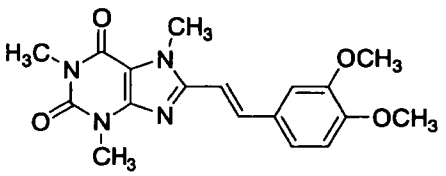
(IA)



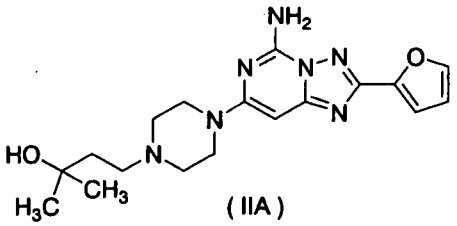
(IB)



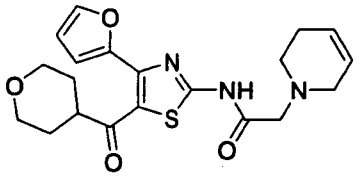
(IC)



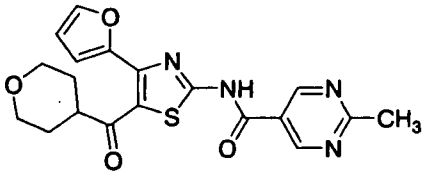
(ID)



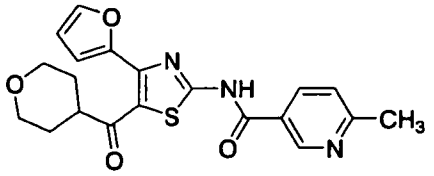
(IIA)



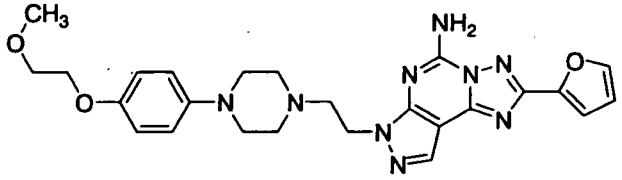
(IIIA)



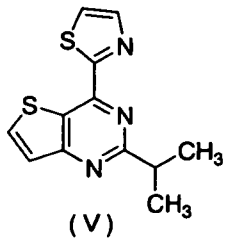
(IIIB)



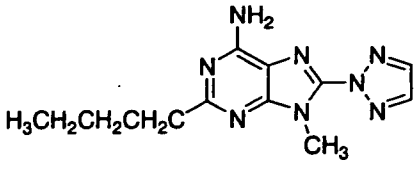
(IIIC)



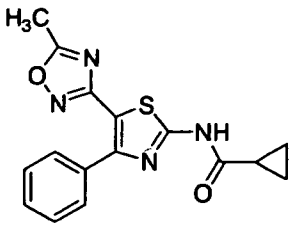
(IVA)



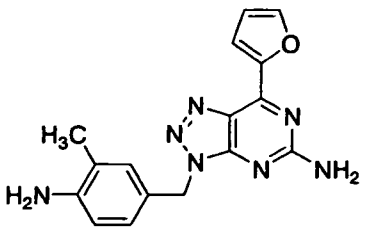
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

（92）如（87）～（91）中任一項所記載的組合，其中鴉片類藥物爲選自安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-

prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、

普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）及瑞芬太尼（Remifentanil）所成群之鴉片類藥物。

（93）如（87）～（91）中任一項所記載的組合，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

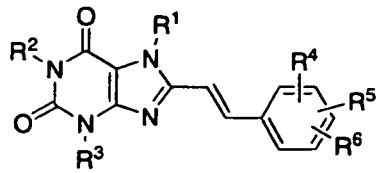
藉由本發明可提供一種含有具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作爲有效成分之抑制鴉片類藥物的不適作用（例如鎮痛耐性、痛覺過敏、便秘、依賴、欲睡等）之用劑等。

實施發明之最佳形態

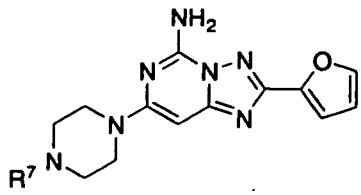
作爲本發明、或本發明所使用的具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物，具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物即可，並無特別限定、較佳者可舉出於腺苷 A_{2A} 受體上具有選擇性拮抗作用者之化合物。

具體而言，例如以下述式（I）～（VIII）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽爲佳、

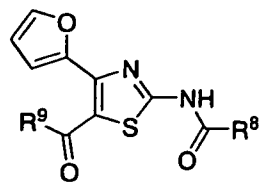
【化48】



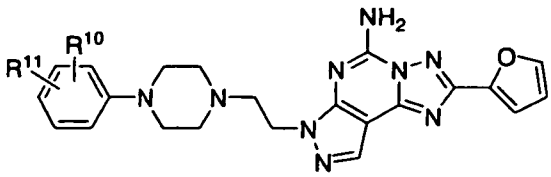
(I)



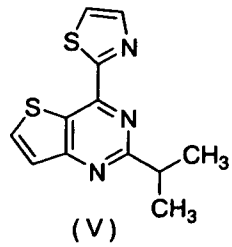
(II)



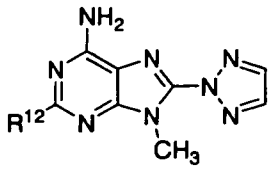
(III)



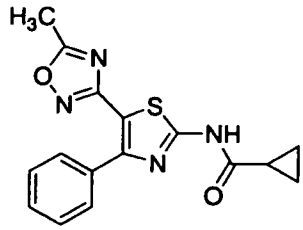
(IV)



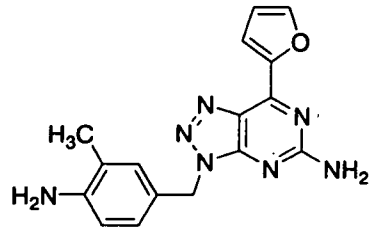
(V)



(VI)



(VII)

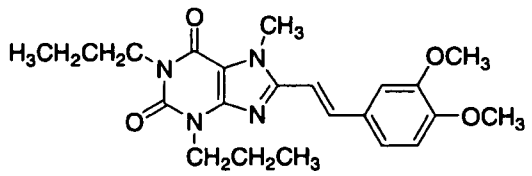


(VIII)

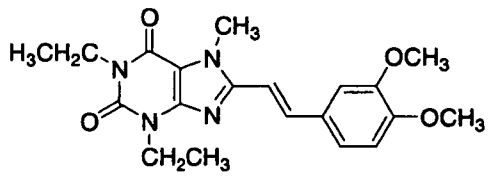
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與前述同義）

更具體的爲例如以下述式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（V）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽爲佳。

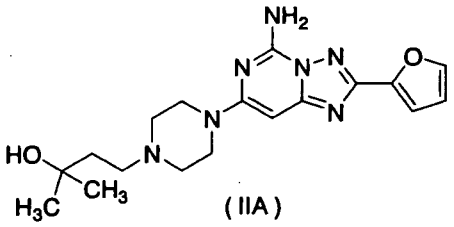
【化４９】



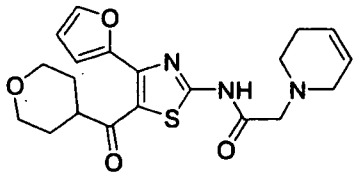
(IA)



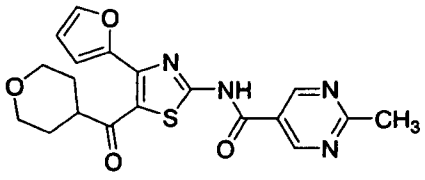
(IB)



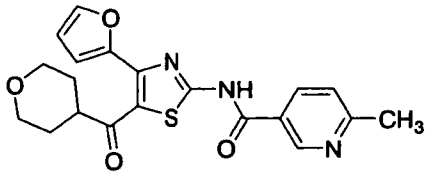
(IIA)



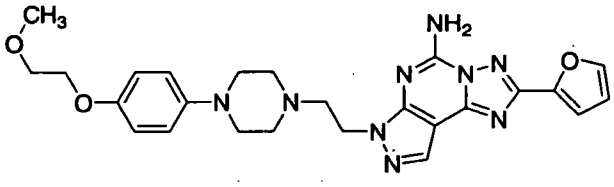
(IIIA)



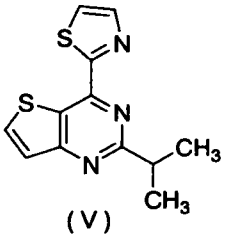
(IIIB)



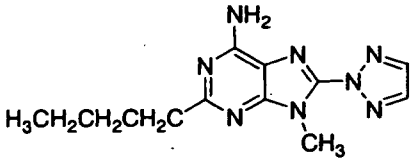
(IIIC)



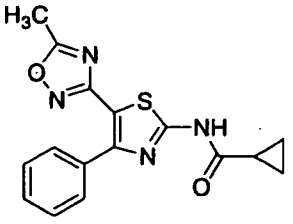
(IVA)



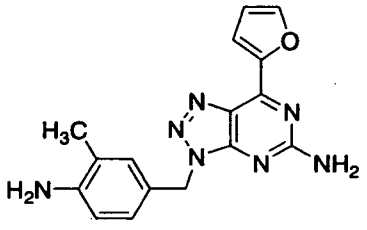
(V)



(VIA)



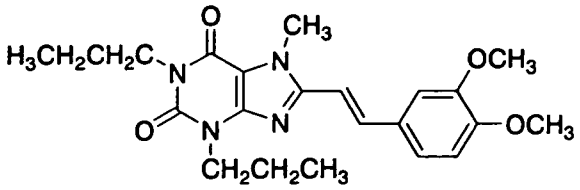
(VII)



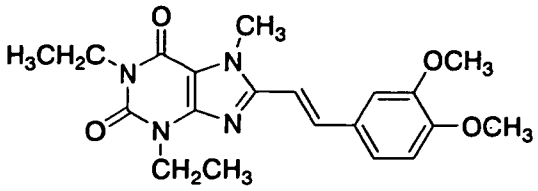
(VIII)

更佳爲，例如可舉出下述式（ＩＡ）或（ＩＢ）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽。

【化５０】



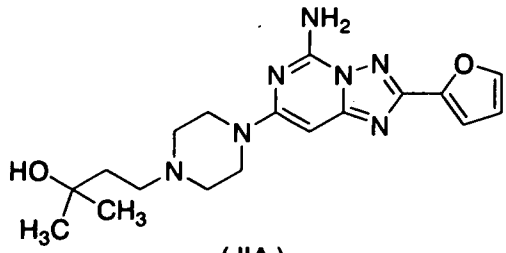
(IA)



(IB)

又，例如亦可舉出下述式（IIA）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽。

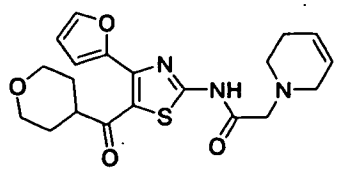
【化51】



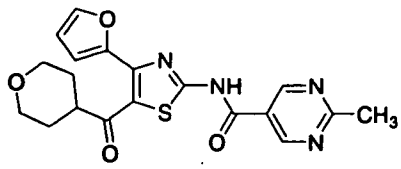
(IIA)

且，例如亦可舉出下述式（IIIA）、（IIIB）或（IIIC）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽。

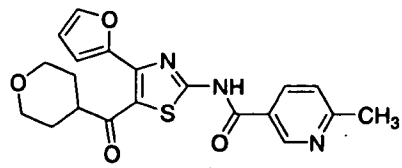
【化52】



(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)

本發明或使用於本發明之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽，包含藥學上可被可許之胺基酸加成鹽、金屬鹽、銨鹽、有機胺加成鹽、胺基酸加成鹽等。

作爲本發明或本發明所使用的具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物的酸加成鹽，例如可舉出鹽酸鹽、硫酸鹽、溴化氫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽、乙酸鹽、甲磺酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽等有機酸鹽，作爲藥學上可被許可之金屬鹽，例如可舉出鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、鎂鹽、鈣鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鋅鹽等，作爲藥學上可被許可之銨鹽，例如可舉出銨鹽、四甲基銨鹽等鹽，作爲藥學上可被許可之有機胺

加成鹽，例如可舉出嗎啉、哌啶等加成鹽，作爲藥學上可被可許可之胺基酸加成鹽，例如可舉出甘胺酸、苯基丙胺酸、賴胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等之加成鹽。

本發明或本發明所使用的具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽，可依據過去種種已知方法而製造。例如化合物（I）可依據 WO94/01114、US5587378、J. Med. Chem.、1993、36、1333-1342 等所記載之方法製造。化合物（II）可依據 WO00/17201 等所記載之方法製造。化合物（III）可依據 WO2005/063743 等所記載之方法製造。化合物（IV）可依據 WO2001/092264 等所記載之方法製造。化合物（V）可依據 WO2002/055524 等所記載之方法製造。化合物（VI）可依據 WO2003011864 等所記載之方法製造。化合物（VII）可依據 WO2006/032273 等所記載之方法製造。化合物（VIII）可依據 WO2002/055083 等所記載之方法製造。

本發明、或本發明所使用之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用的化合物中亦存在幾何異構物、光學異構物等之立體異構物、互變異構物等者，但本發明之抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑、疼痛之治療及/或預防劑、套組、醫藥組成物、抑制鴉片類藥物之不適作用之方法、疼痛之治療及/或預防方法、抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑的製造之使用、疼痛之治療及/或預防劑的製造之使用、以及組合中亦含有此等，可使用所有可能之異構物及彼等混合物，本發明之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用的化合物中含有彼

等外，亦包含可能異構物及彼等混合物。

欲取得本發明或本發明所使用的具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物的鹽時，各化合物以鹽之形式獲得時，可直接純化即可，又以遊離形式獲得時，將各化合物於適當溶劑中溶解或懸濁後，加入酸或鹼進行分離、純化即可。

又，本發明或本發明所使用之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用的化合物或其藥學上可被許可之鹽有時以與水或各種溶劑之加成物的形式下存在，這些加成物亦可使用於本發明之抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑、疼痛之治療及/或預防劑、套組、醫藥組成物、鴉片類藥物之不適作用的抑制方法、疼痛之治療及/或預防方法、抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑的製造上之使用、疼痛之治療及/或預防劑的製造上之使用、以及組合上。

作爲本發明所使用的鴉片類藥物，例如可舉出作用於鴉片類藥物受體之顯示鎮痛作用的藥物，具體可舉出安尼勒立汀（Anileridine）、阿片、Ampromide、丙烯普魯汀（Allylprodine）、α-普魯汀（α-prodine）、Alfentanil、異美沙冬（Isomethadone）、甲乙胺二噻吩丁烯（Ethylmethyl-thiambutene）、乙基嗎啡、Ethoheptazine、愛托尼他淨（Etonitazene）、Etazocine、腦內啡（Endorphin）、腦啡肽（enkephalin）、Oxycodone、羥二氫嗎啡酮（Oxymorphone）、克羅尼他淨（Clonitazene）、酚派丙酮（Ketobemidone）、古柯鹼（Cocaine）、可待因（codeine）、Silmorphone、Diamorphine、嗎福二苯丁

酸乙酯（Dioxaphetyl butyrate）、Didezocine、地諾芬（Dynorphin）、二氫可待因（codeine）、二氫嗎啡、狄匹潘濃（Dipipanone）、二甲胺二噻吩丁烯（dimethyl-thiambutene）、狄門諾沙多（Dimenoxadol）、狄美菲坦諾（Dimepheptanol）、蘇芬坦尼（Sufentanil）、Thyridine、右旋嗎拉密特（Dextromoramide）、二氫去氧嗎啡、特拉嗎竇（Tramadol）、那碎因（Narceine）、納洛芬（Nalorphine）、納布芬（Nalbuphine）、菸鹼醯嗎啡、左旋原嗎汎（Norlevorphanol）、原美沙冬（Normethadone）、原嗎啡、原匹潘濃（Norpipanone）、Papaveretum、Hydrocodone、Hydroxypetydine、氫嗎啡、匹密諾汀（Piminodine）、匹立屈密特（Piritramide）、芬太奴（fentanyl）、吩那唑新（Phenazocine）、芬那多松（Phenadoxone）、吩諾配立汀（Phenoperidine）、吩諾嗎汎（Phenomorphan）、美妥芬諾（Butorphanol）、丁基原啡因（Buprenorphine）、備解素（properdin）、普帕西芬（propoxyphene）、普魯亥他淨（Proheptazine）、二甲哌替啶（promedol）、海洛因、培集屈密特（Bezitramide）、苯甲嗎啡、Pentazosine、Mirophine、美沙冬（methadone）、美他唑新（Metazocine）、Metopone、Meptazinol、配西汀（meperidine）、嗎啡、列巴歐仿（levallorphan）、列伯非那多芬太奴、左旋嗎汎（Levorphanol）、瑞芬太尼（Remifentanil）等，較佳可舉出嗎啡、芬太奴（fentanyl）、Oxycodone 等，更佳可舉

出嗎啡等。這些可單獨或組合使用。

這些鴉片類藥物爲藥學上可被許可之鹽（作爲該藥學上可被許可之鹽，包含藥學上可被許可之酸加成鹽、金屬鹽、銨鹽、有機胺加成鹽、胺基酸加成鹽等，例如可舉出鹽酸鹽、硫酸鹽、溴化氫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽等無機酸鹽、乙酸鹽、甲磺酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽等有機酸鹽、鈉鹽、鉀鹽等鹼金屬鹽、鎂鹽、鈣鹽等鹼土類金屬鹽、鋁鹽、鋅鹽等金屬鹽、銨鹽、四甲基銨鹽等銨鹽、嗎啉、哌啶等有機胺加成鹽、甘胺酸、苯基丙胺酸、賴胺酸、天冬胺酸、麩胺酸等胺酸加成鹽等）或其水和物等型式下存在，本發明的疼痛之治療及/或預防劑、套組、醫藥組成物、疼痛之治療及/或預防方法、疼痛之治療及/或預防劑的製造上之使用、以及組合中亦可使用此等。

又，上述所例示之鴉片類藥物可作爲販賣品獲得、或依據過去已知的方法製造而得。

本發明的抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑及具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物，例如可與上述鴉片類藥物同時使用，又，本發明的抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑、套組、醫藥組成物、鴉片類藥物之不適作用的抑制方法以及組合，例如可使用於疼痛之治療及/或預防上。作爲可使用本發明的抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑、疼痛之治療及/或預防劑、套組、醫藥組成物、鴉片類藥物之不適作用的抑制方法、疼痛之治療及/或預防方法、具

有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物、以及組合之疼痛，雖無特別限定，例如可舉出於治療及/或預防上使用過去鴉片類藥物的疼痛（例如，慢性疼痛等），具體可舉出侵害受容性疼痛、神經因性疼痛等。更具體例如可舉出侵害受容性疼痛、癌性疼痛、腰背部痛、外傷性頸部症候群所引起的疼痛、外症痛、術後痛、熱傷痛、分娩痛、帶狀疱疹痛、頭痛、偏頭痛、骨關節痛、腰背部痛、風濕性關節痛、骨關節炎所引起的疼痛、線維肌痛症、肌筋膜疼痛（Myofascial pain）、內臟痛、發炎性疼痛、神經因性疼痛、絞扼性神經障害（Entrapment neuropathy）、幻肢痛、手術後之遷延性疼痛、外傷後之遷延性疼痛、帶狀疱疹後神經痛、糖尿病性疼痛、神經性腰痛、AIDS 病毒感染後之疼痛、腦中風後之視床痛、脊髓損傷後之疼痛、三叉神經痛、舌咽神經痛等，較佳爲例如可舉出侵害受容性疼痛、癌性疼痛、腰背部痛、術後痛、帶狀疱疹痛、骨關節痛、腰背部痛、風濕性關節痛、骨關節炎所引起的疼痛、線維肌痛症、肌筋膜疼痛（Myofascial pain）、內臟痛、發炎性疼痛、神經因性疼痛、絞扼性神經障害（Entrapment neuropathy）、帶狀疱疹後神經痛、糖尿病性疼痛、神經性腰痛、AIDS 病毒感染後之疼痛、脊髓損傷後之疼痛、三叉神經痛等。

本發明之鴉片類藥物的不適作用爲，例如投予嗎啡、芬太奴（fentanyl）、Oxycodone 等鴉片類藥物時成爲問題之症狀或副作用等，例如藉由投予鴉片類藥物所產生的

鎮痛耐性、痛覺過敏、依賴、便秘、嘔吐、食欲不振、欲睡、暈眩、呼吸抑制、不安、搔癢、麻痺性腸阻塞（Paralytic ileus）、哈欠、噴嚏、流淚、發汗、惡心、腹痛、散瞳、頭痛、不眠、譫妄、振戰、全身肌肉痛、全身關節痛、呼吸促迫、退藥症候、氣喘、呼吸緩慢、不規則呼吸、呼吸異常、錯亂、無氣肺、氣管支痙攣、喉頭浮腫、中毒性巨大結腸、不整脈、血壓變動、顏面潮紅、眩暈、不穩、興奮、視調節障害、口渴、發疹、排尿障害、頭蓋內壓亢進等症狀。本藉由發明之抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑或鴉片類藥物之不適作用的抑制方法，例如可對於投予上述鴉片類藥物所引起的上述所舉出的症狀等進行治療及/或預防，其中治療及/或預防鎮痛耐性、痛覺過敏、依賴、便秘、嘔吐、食欲不振、欲睡、暈眩、呼吸抑制、不安、搔癢、麻痺性腸阻塞（Paralytic ileus）等爲佳，較佳爲鎮痛耐性、痛覺過敏、依賴、便秘、嘔吐、食欲不振、欲睡等，更佳爲鎮痛耐性、痛覺過敏、依賴、便秘等，最佳爲鎮痛耐性、痛覺過敏、便秘等，特佳爲鎮痛耐性、便秘等。

本發明的抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑及鴉片類藥物之不適作用的抑制方法所使用之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽爲，將上述的具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽直接單獨下投予亦可，作爲一般各種醫藥製劑而提供爲佳。又，這些醫藥製劑爲使用於動物或人者。

本發明的抑制鴉片類藥物的不適作用之用劑及鴉片類藥物之不適作用的抑制方法之相關醫藥製劑，可含有作爲活性成分之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用的化合物或其藥學上可被許可之鹽可單獨、或與作爲任意其他治療之有效成分的混合物。又，這些醫藥製劑爲，活性成分與藥學上可被許可之一種或其以上之載體（例如稀釋劑、溶劑、賦形劑等）一起混合，藉由製劑學之技術領域中熟知的任意方法製造。

作爲投予途徑，可望使用治療上最有效果者，可舉出經口或例如靜脈內、經皮等非經口。

作爲投予形態，例如可舉出錠劑、注射劑、塞劑、貼合劑。

可使用對經口投予爲適當之添加劑，例如錠劑等爲可使用乳糖等賦形劑、澱粉等崩壞劑、硬脂酸鎂等滑澤劑、羥基丙基纖維素等結合劑等而製造。

可使用對非經口投予爲適當之添加劑，例如注射劑等可使用鹽溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合液等稀釋劑或溶劑等而製造。塞劑、貼合劑等亦可依據過去公知之方法製造。

具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽的投予量及投予次數，依其投予形態、所使用之鴉片類藥物的種類、效力、投予量及/或投予形態、患者之年齡、體重、所要治療之症狀性質或嚴重度等而不同，但一般經口時，每一成人爲 0.01～1000 mg，較佳爲 0.05

～100 mg之範圍下1天1次至數次投予。靜脈內投予等非經口投予時，一般爲每一成人 0.001～1000 mg，較佳爲 0.01～100 mg分1天1次至數次投予。然而有關這些投予量及投予次數，可藉由前述種種條件而變動。

本發明的醫藥組成物、或疼痛之治療及/或預防劑、疼痛之治療及/或預防方法、疼痛之治療及/或預防劑的製造上之使用、組合所使用之（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物，如同含有各有效成分者，例如僅爲與藥學上可被許可之載體進行製劑化者即可，即使作爲單劑（合劑），可使用或投予複數製劑之組合，其中以2個以上之製劑組合爲佳。作爲複數製劑之組合，使用或投予時，可同時或間隔一段時間分別使用或投予。且，這些製劑，例如可作爲錠劑、注射劑、塞劑、貼合劑等形態下使用爲佳。

（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之用量比（重量/重量）配合所使用之（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之組合、（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之各效力等可適宜調整即可，具體爲例如 1/100000（（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽/（b）鴉片類藥物）～1000/1 爲佳，較佳爲 1/50000～500/1，更佳爲 1/6000～100/1 特佳爲 1/4000～15/1，極佳爲 1/1000～

10/1，最佳爲 1/100～10/1 之間的比。

以複數製劑之組合進行投予時，例如將含有（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽的第 1 成分、與含有（b）鴉片類藥物之第 2 成分，進行各另外製劑化，作成套組，使用此套組的各可同時或間隔一段時間對於同一對象以同一途徑或相異途徑進行投予。

作爲該套組，例如不會於保存時因外部溫度或藉由光之內容物成分之變性、或不會於容器中溶離化學成分等容器即可，其材質、形狀等並無特別限定，可使用由 2 個以上容器（例如 vial 管瓶、袋子等）與內容物所成，內容物之上述第 1 成分與第 2 成分可藉由另外途徑（例如試管等）或相同途徑之可投予形態者即可。具體可舉出錠劑、注射劑等套組。

如上述，本發明的醫藥組成物、疼痛之治療及/或預防劑、或組合爲含有（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物，各作爲有效成分之製劑化者即可，可爲單劑或複數製劑之組合下使用、投予或製造。這些疼痛之治療及/或預防劑等對於錠劑等經口的投予或注射劑、塞劑、貼合劑等非經口的投予爲適當之單位服用形態爲佳。

這些製劑於各有效成分以外，可同時混合藥學上可被許可之一種或其以上之載體（例如，稀釋劑、溶劑、賦形劑等），藉由製劑學之技術領域中已知的任意方法而製造

。

適用於經口投予，例如於錠劑等，可使用乳糖等賦形劑、澱粉等崩壞劑、硬脂酸鎂等滑澤劑、羥基丙基纖維素等結合劑等而製造。

適用於非經口投予，例如於注射劑等，可使用鹽溶液、葡萄糖溶液或鹽水與葡萄糖溶液之混合液等稀釋劑或溶劑等而製造。塞劑、貼合劑等亦可由過去公知方法而製造。

上述目的下，將（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物之複數製劑組合使用或投予時，各用量及投予次數依各有效成分之效力、投予形態、患者之年齡、體重、症狀等不同，一般爲每一天中，（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物各爲以下用量下進行投予爲佳。

經口時，例如作爲錠劑進行投予時，將（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物以每一成人，各爲 0.1～1000 mg 與 0.1～10000 mg，較佳爲 0.1～500 mg 與 0.1～5000 mg，更佳爲 0.5～500 mg 與 1～3000 mg，特佳爲 0.5～300 mg 與 1～2000 mg，一般爲一天中分爲一次或數次，可同時或間隔一段時間分別投予。

非經口時，例如作爲注射劑等進行投予時，將（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可

之鹽、與（b）鴉片類藥物以每一成人，各爲 0.1～1000 mg 與 0.1～10000 mg，較佳爲 0.1～500 mg 與 0.1～5000 mg，更佳爲 0.5～500 mg 與 1～3000 mg，特佳爲 0.5～300 mg 與 1～2000 mg，一般爲一天分爲一次或數次，可同時或間隔一段時間分別投予。

又上述之目的中，將（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物作爲單劑使用或投予時，各用量及投予次數依各有效成分之效力、投予形態、患者的年齡、體重、症狀等不同，上述複數製劑之組合於使用或投予時，將各用量調製爲 1 種製劑下，進行使用或投予爲佳。

然而，有關這些投予量及投予次數，依前述種種條件而有所變動。

其次，藉由具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽的鴉片類藥物之不適作用的抑制效果、及（a）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）鴉片類藥物經組合後投予之效果可藉由試驗例而做具體說明。

【實施方式】

試驗例 1 藉由化合物（I）之嗎啡鎮痛耐性抑制作用

實驗材料及方法

1. 使用動物

使用體重 19～25 g 的雄性 ddY 系大鼠（3～4 週齡，

日本 SLC 公司），提供於實驗前，飼養於室溫 19～25℃，濕度 30～70%，12 小時明暗循環（光亮期 上午 7 時～下午 7 時，黑暗期下午 7 時～上午 7 時）。餌及水則同時自由地攝取。

2. 使用藥劑及調製法

以下，於嗎啡之使用中，所有麻藥研究者之指導下，依據麻藥操作規則進行試驗。嗎啡以 0.6 mg/mL 之濃度溶解於生理食鹽液中，以 6 mg/kg 之用量進行皮下投予。化合物（IA）以 1 mg/mL 之濃度懸浮於 0.5%甲基纖維素（0.5%MC），以 10 mg/kg 之用量進行經口投予。

3. 鎮痛作用之測定

侵害性疼痛以加熱板法進行測定。將大鼠放置於設定爲 53℃之加熱板裝置（35100, Ugo Basile, Comerio, VA, Italy）上，至顯示逃避行動（舔腳、咬牙、振動、跳躍）的時間（潛在時間）作爲疼痛閾值。實驗中，使用投藥開始前之反應潛在時間爲 6～16 秒的動物。又，欲減少對刺激部位之損傷至最小限，切斷時間爲 45 秒。鎮痛作用爲於藥物反覆投予最終日（第 7 天）、藥物投予後、30、60 及 120 分鐘測定反應潛在時間而進行評估。

4. 統計處理

實驗結果以平均值±標準誤差表示。統計學解析爲使用統計解析軟體 SAS（SAS Institute Inc, Cary, NC, USA）進行。2 群間之比較使用 Wilcoxn rank sum test。$P<0.05$ 做爲有意差。

5. 實驗結果

結果如圖 1 所示。將嗎啡進行 7 天反覆投予之群（嗎啡反覆投予群；1 天 2 次，僅第 7 天進行 1 次投予）中，與嗎啡單次投予群（將生理食鹽液以 1 天 2 次進行 6 天反覆投予，僅第 7 天進行嗎啡投予）相比較，反應潛在時間有意且顯著地減弱，確認其鎮痛耐性之形成。嗎啡投予 30 分前進行化合物（IA）之經口投予的併用反覆投予群中，與嗎啡單次投予群相比較，確認鎮痛作用之減弱，表示鎮痛耐性之形成受到抑制。且，將化合物（IA）以單獨進行反覆投予的群（化合物（IA）反覆投予群）中，未確認出對反應潛在時間之影響。

由上述試驗得知，化合物（IA）具有抑制嗎啡鎮痛耐性的效果。由此得知，組合化合物（I）與鴉片類藥物使用時，因鴉片類藥物之慢性投予所導致之鎮痛耐性的表現可受到抑制。

試驗例 2 藉由化合物（I）之嗎啡所誘發之便秘抑制作用

實驗材料及方法

1. 使用動物

使用體重 23～27 g 之雄性 ddY 大鼠（5 週齡，日本 SLC 公司），提供於實驗前，飼養於室溫 19～25℃，濕度 30～70%，12 小時明暗循環（光亮期 上午 7 時～下午 7 時，黑暗期下午 7 時～上午 7 時）。餌及水爲同時自由攝

取。採便時則斷食·斷水。

2. 使用藥劑及調製法

嗎啡以 0.3 mg/mL 的濃度溶解於生理食鹽液，以 3 mg/kg 之用量進行皮下投予。化合物（IA）以 1 mg/mL 的濃度懸浮於 0.5%MC，以 10 mg/kg 之用量下進行經口投予。

3. 便秘抑制作用之測定

試驗當日，欲進行個體識別，於大鼠之尾巴上附上號碼後測定體重。測定體重之同時，經口投予 0.5%MC 或化合物（IA）。0.5%MC 或化合物（IA）投予 30 分鐘後進行生理食鹽液或嗎啡之皮下投予後，開始採便。嗎啡投予 3 小時後採集大便。計算排便量之個數並進行評估。

4. 統計處理

實驗結果以平均值±標準誤差表示。統計學的解析使用統計解析軟體 SAS（SAS Institute Inc, Cary, NC, USA）進行。2 群間之比較進行 Wilcoxn rank sum test。$P<0.05$ 作爲有意差。

5. 實驗結果

結果如圖 2 所示。嗎啡投予群中，與正常群相比較，排便量顯著減少而確認便秘。於嗎啡投予 30 分鐘前進行化合物（IA）之經口投予的併用投予群中，與嗎啡投予群相比，排便量顯著增加，確認其便秘抑制作用。又，僅投予化合物（IA）之化合物（IA）投予群及投予嗎啡與化合物（IA）之併用投予群中，並未引起腹瀉。

藉由上述試驗得知，化合物（IA）具有可抑制因嗎啡所誘發之便秘的效果。即，化合物（I）可改善因嗎啡所誘發之便秘，組合化合物（I）與鴉片類藥物使用時，可改善藉由鴉片類藥物之投予所產生的便秘。

試驗例 3 藉由化合物（III）之嗎啡鎮痛耐性抑制作用

實驗材料及方法

1. 使用動物

使用體重 19～25 g 的雄性 ddY 系大鼠（3～4 週齡，日本 SLC 公司），提供於實驗前，飼養於室溫 19～25℃，濕度 30～70%，12 小時明暗循環（光亮期 上午 7 時～下午 7 時，黑暗期下午 7 時～上午 7 時）。餌及水同時自由攝取。

2. 使用藥劑及調製法

以下，於嗎啡之使用中，所有麻藥研究者之指導下，依據麻藥操作規則進行試驗。嗎啡以 0.6 mg/mL 之濃度溶解於生理食鹽液中，以 6 mg/kg 之用量進行皮下投予。化合物（IIIB）以 0.3 mg/mL 之濃度懸浮於 0.5%MC，以 3 mg/kg 之用量進行經口投予。化合物（IIIC）以 0.1 mg/mL 之濃度懸浮於 0.5%MC，以 1 mg/kg 之用量進行經口投予。

3. 鎮痛作用之測定

侵害性疼痛以加熱板法進行測定。將大鼠放置於設定

爲 53℃之加熱板裝置（35100, Ugo Basile, Comerio, VA, Italy）上，至顯示逃避行動（舔腳、咬牙、振動、跳躍）的時間（潛在時間）作爲疼痛閾值。實驗中，使用投藥開始前之反應潛在時間爲 6～16 秒的動物。又，欲減少對刺激部位之損傷至最小限，切斷時間爲 45 秒。鎮痛作用爲於藥物反覆投予最終日（第 7 天）、藥物投予後、30、60 及 120 分鐘測定反應潛在時間而進行評估。

4. 統計處理

實驗結果以平均值±標準誤差表示。統計學的解析使用統計解析軟體 SAS（SAS Institute Inc, Cary, NC, USA）進行。2 群間之比較進行 Wilcoxn rank sum test。$P<0.05$ 作爲有意差。

5. 實驗結果

結果如表 1 及表 2 所示。

〔表 1〕

表1 藉由化合物（IIIB）所達到之嗎啡的鎮痛耐性之效果（反應潛在時間（秒））

潛在時間 (秒)	Pre 值 (最終日投藥前)	⊿變化 (各時點之潛在時間－pre 值)		
		0.5 小時	1 小時	2 小時
嗎啡單次投予群	11.4±0.8	21.9±1.9	11.8±1.1	2.9±0.9
嗎啡反覆投予群	9.3±0.6	11.4±1.3**	8.5±0.8*	3.4±0.7
併用反覆投予群	9.6±0.3	18.2±1.2##	13.5±0.8##	4.8±0.7
化合物(IIIB)反覆投予群	10.7±0.7	0.1±0.5	-0.1±0.4	0.4±1.2

**P<0.01，*P<0.05 [嗎啡單次投予群 vs 嗎啡反覆投予群]

##P<0.01 [嗎啡反覆投予群 vs 併用反覆投予群]

〔 表 2 〕

表2 藉由化合物（IIIC）所達到之嗎啡的鎮痛耐性之效果（反應潛在時間（秒））

潛在時間 (秒)	Pre 值 (最終日投藥前)	⊿變化 (各時點之潛在時間－pre 值)		
		0.5 小時	1 小時	2 小時
嗎啡單次投予群	10.7±0.7	20.2±1.9	6.3±1.7	2.3±0.5
嗎啡反覆投予群	10.8±0.7	7.7±1.3**	3.7±1.0	1.7±0.7
併用反覆投予群	10.9±0.7	16.1±2.4#	9.3±1.6#	1.9±0.9
化合物(IIIB)反覆投予群	12.4±1.0	-2.2±1.3	-1.0±0.7	-1.0±0.9

**P<0.01 [嗎啡單次投予群 vs 嗎啡反覆投予群]

##P<0.05 [嗎啡反覆投予群 vs 併用反覆投予群]

將嗎啡進行 7 天反覆投予之群（嗎啡反覆投予群；1 天 2 次，僅第 7 天進行 1 次投予）中，與嗎啡單次投予群（將生理食鹽液進行 1 天 2 次，反覆投予 6 天，僅第 7 天投予嗎啡）相比較，反應潛在時間有意且顯著減弱，確認鎮痛耐性之形成。於嗎啡投予 30 分鐘前，將化合物（IIIB）或（IIIC）進行經口投予之併用反覆投予群（併用反覆投予群；嗎啡反覆投予群中之各嗎啡投予的 30 分前之化合物（IIIB）或（IIIC）之投予）中，與嗎啡單次投予群相比較，未確認鎮痛作用之減弱，表示鎮痛耐性之形成受到抑制。且將化合物（IIIB）或（IIIC）以單獨進行反覆投予之群（化合物（IIIB）反覆投予群、化合物（IIIC）反覆投予群）中，未確認到對反應潛在時間之影響。

藉由上述試驗，化合物（IIIB）及（IIIC）具有抑制嗎啡鎮痛耐性的效果被確認。由此得知，藉由組合化合物（IIIB）、（IIIC）等化合物（III）與鴉片類藥物使用時，可抑制鴉片類藥物的慢性投予所引起的鎮痛耐性之表現

。

藉由試驗例 4 化合物（IC）及（ID）之嗎啡鎮痛耐性抑制作用

對於化合物（IC）及（ID）之嗎啡的鎮痛耐性所達到之效果做調查。實驗爲與試驗例 3 同樣地進行。化合物（IC）及（ID）各使用 10 mg/kg 之用量。結果如表 3 所示。統計學的解析中，2 群間之比較使用 Wilcoxn rank sum test，多群間之比較使用 Kruskal-Wallis test。

〔表 3〕

表 3 藉由化合物（IC）及化合物（ID）所達到之嗎啡的鎮痛耐性之效果（反應潛在時間（秒））

潛在時間 (秒)	Pre 值 (最終日投藥前)	⊿變化 (各時點之潛在時間－pre 值)		
		0.5 小時	1 小時	2 小時
嗎啡單次投予群	12.8±1.5	19.5±2.0	6.4±1.5	-0.8±1.5
嗎啡反覆投予群	10.5±1.4	7.5±1.3**	1.7±1.5**	1.2±1.4
化合物(IC)與嗎啡之併用反覆投予群	11.4±1.2	16.0±1.8##	5.1±1.7	0.9±1.3
化合物(ID)與嗎啡之併用反覆投予群	12.2±1.4	14.3±1.7##	5.1±1.3#	-0.1±1.4
化合物(IC)反覆投予群	9.8±0.8	1.0±0.7	3.3±1.2	1.7±0.7
化合物(ID)反覆投予群	9.5±0.7	2.1±0.8	2.3±1.3	2.5±0.9

**P<0.01 [嗎啡單次投予群 vs 嗎啡反覆投予群]

##P<0.01，#P<0.05 [嗎啡反覆投予群 vs 併用反覆投予群]

將嗎啡進行 7 天反覆投予之群（嗎啡反覆投予群；1 天 2 次，僅第 7 天進行 1 次投予）中，與嗎啡單次投予群（將生理食鹽液進行 1 天 2 次，反覆投予 6 天，僅第 7 天

投予嗎啡）相比較，反應潛在時間有意且顯著減弱，確認鎮痛耐性之形成。嗎啡投予前 30 分鐘進行化合物（IC）或（ID）之經口投予的併用反覆投予群（併用反覆投予群；嗎啡反覆投予群中之各嗎啡投予 30 分鐘前進行化合物（IC）或（ID）之投予）中，與嗎啡反覆投予群相比較，反應潛在時間的減弱爲輕度，表示鎮痛耐性之形成受到抑制。且，將化合物（IC）或（ID）單獨進行反覆投予之群（化合物（IC）反覆投予群、化合物（ID）反覆投予群）中，未確認到對反應潛在時間之影響。

藉由上述試驗，化合物（IC）及（ID）具有抑制嗎啡鎮痛耐性的效果被確認。由本試驗、與試驗例 1 之結果得知，化合物（IA）、（IB）、（IC）、（ID）等化合物（I）與鴉片類藥物組合使用時，可抑制鴉片類藥物的慢性投予所引起的鎮痛耐性之表現。

試驗例 5 藉由化合物（IIA）、（VIA）及（VII）之嗎啡鎮痛耐性抑制作用

對於化合物（IIA）、（VIA）及（VII）之嗎啡的鎮痛耐性所達到之效果做調查。實驗爲與試驗例 3 同樣地進行。使用化合物（IIA）100 mg/kg、化合物（VIA）30 mg/kg、化合物（VII）60 mg/kg 之用量。結果如表 4 所示。統計學的解析中，2 群間之比較使用 Wilcoxn rank sum test，多群間之比較使用 Kruskal-Wallis test。

〔表 4〕

表 4　藉由化合物（IIA）、化合物（VIA）及化合物（VII）所達到之嗎啡的鎮痛耐性之效果（反應潛在時間（秒））

潛在時間 (秒)	Pre 值 (最終日投藥前)	⊿變化 (各時點之潛在時間－pre 值)		
		0.5 小時	1 小時	2 小時
嗎啡單次投予群	8.8±0.6	16.8±2.7	10.4±2.2	8.8±0.6
嗎啡反覆投予群	9.1±.9	7.3±1.2*	5.4±1.3	2.7±0.8
化合物(IIA)與嗎啡之併用反覆投予群	8.2±0.5	12.8±1.9	6.4±1.7	2.4±1.2
化合物(VIA)與嗎啡之併用反覆投予群	8.6±1.1	13.0±2.4	7.6±1.7	1.9±1.3
化合物(VII)與嗎啡之併用反覆投予群	8.2±0.5	12.8±2.1	7.8±1.3	1.8±0.8
化合物(VII)反覆投予群	9.9±0.6	-0.8±1.0	-0.7±1.0	0.0±0.6
化合物(VIA)反覆投予群	9.7±1.1	-0.8±1.3	0.2±2.1	-0.2±1.1
化合物(IIA)反覆投予群	9.0±0.7	1.2±1.5	1.7±1.4	0.9±1.1

*P<0.05 [嗎啡單次投予群 vs 嗎啡反覆投予群]

將嗎啡進行 7 天反覆投予之群（嗎啡反覆投予群；1 天 2 次，僅第 7 天進行 1 次投予）中，與嗎啡單次投予群（將生理食鹽液進行 1 天 2 次，反覆投予 6 天，僅第 7 天投予嗎啡）相比較，反應潛在時間有意且顯著減弱，確認鎮痛耐性之形成。嗎啡投予前 30 分鐘進行化合物（IIA）、（VIA）或（VII）之經口投予的併用反覆投予群（併用反覆投予群；嗎啡反覆投予群中之各嗎啡投予及 30 分前進行化合物（IIA）、（VIA）或（VII）之投予）中，與嗎啡反覆投予群相比較，反應潛在時間的減弱爲輕度，表示鎮痛耐性之形成受到抑制。且化合物（IIA）、（VIA）或（VII）以單獨進行反覆投予的群（化合物（IIA）反覆

投予群、化合物（VIA）反覆投予群、或化合物（VII）反覆投予群）中，未確認到對反應潛在時間之影響。

藉由上述試驗，化合物（IIA）、（VIA）及（VII）具有抑制嗎啡鎮痛耐性的效果被確認。由本試驗之結果得知，化合物（IIA）等化合物（II）、化合物（VIA）等化合物（VI）或化合物（VII）與鴉片類藥物組合使用時，可抑制鴉片類藥物的慢性投予所引起的鎮痛耐性之表現。

試驗例 6 藉由化合物（IVA）及（VIII）之嗎啡鎮痛耐性抑制作用

對於化合物（IVA）及（VIII）的嗎啡之鎮痛耐性所達到之效果做調查。實驗爲與試驗例 3 同樣地進行。化合物（IVA）及（VIII）各使用 30 mg/kg 之用量。結果如表 5 所示。統計學的解析中，2 群間之比較使用 Wilcoxn rank sum test，多群間之比較使用 Kruskal-Wallis test。

〔表 5〕

表 5　藉由化合物（IVA）及化合物（VIII）所達到之嗎啡的鎮痛耐性之效果（反應潛在時間（秒））

潛在時間 (秒)	Pre 值 (最終日投藥前)	⊿變化 (各時點之潛在時間－pre 值)		
		0.5 小時	1 小時	2 小時
嗎啡單次投予群	12.4±1.0	18.0±2.2	6.8±1.3	1.9±1.0
嗎啡反覆投予群	12.0±1.1	6.8±1.3**	3.1±1.0**	0.4±0.9
化合物(IVA)與嗎啡之併用反覆投予群	11.7±0.9	14.9±1.6##	8.3±0.4##	0.7±1.1
化合物(VIII)與嗎啡之併用反覆投予群	12.3±0.8	13.6±1.6##	7.8±0.8##	1.1±0.8
化合物(IVA)反覆投予群	12.6±1.2	0.5±0.6	-0.4±1.0	-0.5±1.4
化合物(VIII)反覆投予群	12.1±1.1	-0.5±0.9	0.1±0.9	-1.1±1.1

**P<0.01，*P<0.05 [嗎啡單次投予群 vs 嗎啡反覆投予群]

##P<0.01，#P<0.05 [嗎啡反覆投予群 vs 併用反覆投予群]

將嗎啡進行 7 天反覆投予之群（嗎啡反覆投予群；1 天 2 次，僅第 7 天進行 1 次投予）中，與嗎啡單次投予群（將生理食鹽液進行 1 天 2 次，反覆投予 6 天，僅第 7 天投予嗎啡）相比較，反應潛在時間有意且顯著減弱，確認鎮痛耐性之形成。嗎啡投予前 30 分鐘進行化合物（IVA）或（VIII）之經口投予的併用反覆投予群（併用反覆投予群；嗎啡反覆投予群中之各嗎啡投予前 30 分前進行化合物（IVA）或（VIII）之投予）中，與嗎啡反覆投予群相比較，反應潛在時間的減弱爲輕度，表示鎮痛耐性之形成受到抑制。且，化合物（IVA）或（VIII）以單獨進行反覆投予之群（化合物（IVA）反覆投予群或化合物（VIII）反覆投予群）中，未確認到對反應潛在時間之影響。

藉由上述試驗，化合物（IVA）及（VIII）具有抑制

嗎啡鎮痛耐性的效果被確認。由本試驗之結果得知，將化合物（IVA）等化合物（IV）、或化合物（VIII）與鴉片類藥物組合使用時，可抑制鴉片類藥物的慢性投予所引起的鎮痛耐性之表現。

試驗例 7 藉由化合物（IA）之 Oxycodone 鎮痛耐性抑制作用

實驗材料及方法

1. 使用動物

使用體重 18～23 g 的雄性 ddY 系大鼠（3～4 週齡，日本 SLC 公司），提供於實驗前，飼養於室溫 19～25℃，濕度 30～70%，12 小時之明暗循環（明亮期上午 7 時～下午 7 時、黑暗期下午 7 時～上午 7 時）。餌及水爲同時自由攝取。

2. 使用藥劑及調製法

以下於 Oxycodone 之使用中，所有麻藥研究者之指導下，依據麻藥操作規則進行試驗。Oxycodone 以 2 mg/mL 的濃度下使用注射用蒸餾水進行調製，以 20 mg/kg 之用量進行經口投予。化合物（IA）以 1 mg/mL 之濃度懸浮於 0.5%MC，以 10 mg/kg 之用量進行經口投予。

3. 鎮痛作用之測定

侵害性疼痛以加熱板法進行測定。將大鼠放置於設定爲 53℃之加熱板裝置（MK-350B，室町機械），直到顯示逃避行動（舔腳、咬牙、振動、跳躍）的時間（潛在時間

）作爲疼痛閾值。實驗中，使用投藥開始前之反應潛在時間爲 6～16 秒之動物。又，欲減少對刺激部位之損傷至最小限，將切斷時間設定爲 45 秒。測定鎮痛作用爲藥物反覆投予最終日（第 4 天）、藥物投予後、於 30、60 及 120 分鐘之反應潛在時間而評估。

4. 統計處理

實驗結果以平均值±標準誤差表示。統計學的解析使用統計解析軟體 SAS 進行。2 群間之比較使用 Wilcoxn rank sum test。P<0.05 爲有意差。

5. 實驗結果

結果如表 6 所示。

〔表 6〕

表 6 藉由化合物(IA)所達到之 Oxycodone 的鎮痛耐性之效果(反應潛在時間(秒))

潛在時間 (秒)	Pre 值 (最終日投藥前)	⊿變化 (各時點之潛在時間－pre 值)		
		0.5 小時	1 小時	2 小時
Oxycodone 單次投予群	11.7±1.0	17.5±4.2	11.8±2.0	6.9±2.4
Oxycodone 反覆投予群	12.4±1.1	5.9±3.4*	2.7±2.3**	0.1±1.3**
併用反覆投予群	11.9±0.7	13.5±2.6	6.0±1.6	2.2±1.6
化合物反覆投予群	11.9±1.2	-0.2±1.7	-0.4±2.2	-0.1±2.2

**P<0.01，*P<0.05 [Oxycodone 單次投予群 vsOxycodone 反覆投予群]

將 Oxycodone 進行 4 天反覆投予之群（Oxycodone 反覆投予群；1 天 2 次，僅第 4 天爲 1 次投予）中，與 Oxycodone 單次投予群（將注射用蒸餾水爲 1 天 2 次，3 天反覆投予，僅第 4 天投予 Oxycodone 投予）相比較，反應潛在時間有意且顯著減弱，確認鎮痛耐性之形成。

Oxycodone 投予前 30 分鐘進行化合物（IA）之經口投予的併用反覆投予群中，與 Oxycodone 反覆投予群相比較，反應潛在時間的減弱爲輕度，表示鎮痛耐性之形成受到抑制。且，化合物（IA）以單獨進行反覆投予之群（化合物（IA）反覆投予群）中，未確認到對反應潛在時間之影響。

藉由上述試驗，化合物（IA）中具有抑制 Oxycodone 鎮痛耐性之效果被確認。

已知化合物（IA）具有強力且選擇性之具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用（Eur. J. Pharmacol., 1994, 267(3), 335）。又，化合物（I）～（VIII）具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用爲已知（例如、Nature Reviews 2006、5、247、J. Med. Chem.、1993、36、1333、US5587378、WO00/17201、WO2005/063743、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007、17、1376、WO2002/055524、WO2003/011864、WO2006/032273、WO2002/055083 等）。

因次，由試驗例 1 及 3～7 得知具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物（例如，化合物（I）～（VIII））或其藥學上可被許可之鹽具有可抑制鴉片類藥物之鎮痛耐性的效果。

又，由上述試驗例 2 得知具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物（例如，化合物（I）～（VIII））或其藥學上可被許可之鹽可改善嗎啡等鴉片類藥物所誘發之便秘，具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物（例如，化合物（I）～

（VIII））或其藥學上可被許可之鹽與鴉片類藥物之組合使用時，可改善鴉片類藥物之投予所引起的便秘。

即，藉由上述試驗例 1～7 可得知，具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物（例如，化合物（I）～（VIII））或其藥學上可被許可之鹽與鴉片類藥物之組合使用時，可抑制鴉片類藥物之不適作用（例如，鎮痛耐性、便秘等）。且，具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物（例如，化合物（I）～（VIII））或其藥學上可被許可之鹽與鴉片類藥物之組合使用時，可期待抑制鴉片類藥物之投予量的增量，作爲其結果，依據鴉片類藥物之投予量的增量，認爲可抑制鴉片類藥物的不適作用（例如，欲睡、暈眩、呼吸抑制、幻覺、不安、搔癢等）。即，具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽與鴉片類藥物之組合使用時，對於鴉片類藥物之不適作用可被減低之疼痛之治療及/或預防上有用。因此，本發明之疼痛之治療及/或預防劑、疼痛之治療及/或預防方法，藉由嗎啡等鴉片類藥物之不適作用（例如，鎮痛耐性、便秘等），對於無法得到鴉片類藥物原本之有用效果的患者特別有效。

以下將本發明之態樣藉由實施例做具體說明，本發明之範圍並未受限於彼等實施例。

〔實施例 1〕

依據常法，調製出以下組成所成之錠劑。混合化合物（IA）40 g、乳糖 286.8 g 及馬鈴薯澱粉 60 g，於此加入

羥基丙基纖維素之 10%水溶液 120 g。將該混合物依據常法進行混煉、造粒並乾燥後，經整粒並成爲打錠用顆粒。於此加入硬脂酸鎂 1.2 g 並混合，以具有徑 8 mm 之杵的打錠機（菊水公司製 RT-15 型）進行打錠，得到錠劑（每 1 錠含有有效成分 20 mg）。

〔表 7〕

表 7

處方	化合物（IA）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 2〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 8〕

表 8

處方	化合物（IB）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 3〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 9〕

表 9

處方	化合物（IIA）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 4〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 10〕

表 10

處方	化合物（IIIA）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 5〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 11〕

表 11

處方	化合物（IIIB）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 6〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 12〕

表 12

處方	化合物（IIIC）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 7〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 13〕

表 13

處方	化合物（IVA）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 8〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 14〕

表 14

處方	化合物（V）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 9〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 15〕

表 15

處方	化合物（VIA）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 10〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 16〕

表 16

處方	化合物（VII）	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 11〕

與實施例 1 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 17〕

表 17

處方	嗎啡	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 12〕

藉由常法，調製出以下組成所成之錠劑。混合化合物（IA）40 g、嗎啡 40g、乳糖 246.8 g 及馬鈴薯澱粉 60 g，於此加入羥基丙基纖維素之 10%水溶液 120 g。該混合物依據常法混煉、造粒並乾燥後，經整粒成爲打錠用顆粒。於此加入硬脂酸鎂 1.2 g 並混合，以具有徑 8 mm 之杵的打錠機（菊水公司製 RT-15 型）進行打錠，得到錠劑（每 1 錠含有化合物（IA）20 mg 及嗎啡 20 mg）。

〔表 18〕

表 18

處方	化合物（IA）	20	mg
	嗎啡	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 13〕

與實施例 12 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 19〕

表 19

處方	化合物（IB）	20	mg
	嗎啡	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 14〕

與實施例 12 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 20〕

表 20

處方	化合物（IIA）	20	mg
	嗎啡	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 15〕

與實施例 12 同樣下，調製出具有以下組成之錠劑。

〔表 21〕

表 21

處方	化合物（IIIA）	20	mg
	嗎啡	20	mg
	乳糖	123.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	羥丙基纖維素	6	mg
	硬脂酸鎂	0.6	mg
		200	mg

〔實施例 16〕

依據常法，調製出以下組成所成之注射劑。將化合物（IB）1 g 添加於注射用蒸餾水並混合，再添加鹽酸及氫氧化鈉水溶液使其調整至 pH 爲 7 後，使注射用蒸餾水之全量爲 1000 mL。將所得之混合液於無菌下各填充於玻璃 vial 管瓶中 2 mL，得到注射劑（每 1vial 管瓶中含有活性成分 2 mg）。

〔表 22〕

表 22

處方	化合物（IB）	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔實施例 17〕

與實施例 16 同樣下，調製出具有以下組成之注射劑。

〔表 23〕

表 23

處方	化合物（IVA）	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔實施例 18〕

與實施例 16 同樣下，調製出具有以下組成之注射劑。

〔表 24〕

表 24

處方	嗎啡	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔實施例 19〕

依據常法，調製出以下組成所成之注射劑。將化合物（IB）1 g 及嗎啡 1 g 添加於注射用蒸餾水並混合，再添加鹽酸及氫氧化鈉水溶液使 pH 調整至 7 後，使注射用蒸餾水之全量至 1000 mL。將所得之混合液於無菌下各填充於玻璃 vial 管瓶中 2 mL，得到注射劑（每 1vial 管瓶中含有化合物（IB）2 mg 及嗎啡 2 mg）。

〔表 25〕

表 25

處方	化合物（IB）	2	mg
	嗎啡	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔實施例 20〕

與實施例 19 同樣下，調製出具有以下組成之注射劑。

〔表 26〕

表 26

處方	化合物（IB）	2	mg
	海洛因	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔實施例 21〕

與實施例 19 同樣下，調製出具有以下組成之注射劑。

〔表 27〕

表 27

處方	化合物（IVA）	2	mg
	海洛因	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔實施例 22〕

與實施例 19 同樣下，調製出具有以下組成之注射劑。

〔表 28〕

表 28

處方	化合物（V）	2	mg
	海洛因	2	mg
	鹽酸	適量	
	氫氧化鈉水溶液	適量	
	注射用蒸餾水	適量	
		2.00	mL

〔產業上可利用性〕

藉由本發明，可提供一種含有具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物或其藥學上可被許可之鹽作爲有效成分之可抑制鴉片類藥物系鎮痛藥（Opioid）的不適作用之用劑等。

【圖式簡單說明】

〔圖 1〕表示本發明之試驗例 1，其爲對於嗎啡鎮痛耐性之化合物（IA）的效果顯示圖。縱軸爲反應潛在時間（秒）、橫軸爲投予後時間（小時）。

〔圖 2〕表示本發明之試驗例 2，其爲對於嗎啡所誘發之便秘之的化合物（IA）之效果顯示圖。縱軸表示排便

量（個數）。柱狀圖由左至右各別爲表示正常群、嗎啡投予群、化合物（IA）投予群、併用投予群之結果者。

【主要元件符號說明】

1.圖 1

-◆-：嗎啡單次投予群

-▲-：嗎啡反覆投予群

-●-：併用反覆投予群

-■-：化合物（IA）反覆投予群

**：P<0.01[嗎啡單次投予群 vs.嗎啡反覆投予群（Wilcoxn rank sum test）]

##：P<0.01[嗎啡反覆投予群 vs.併用反覆投予群（Wilcoxn rank sum test）]

#：P<0.05[嗎啡反覆投予群 vs.併用反覆投予群（Wilcoxn rank sum test）]

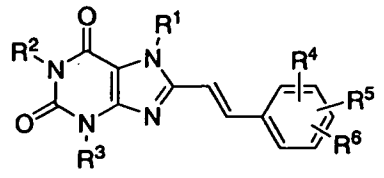
2.圖 2

**：P<0.01（Wilcoxn rank sum test）

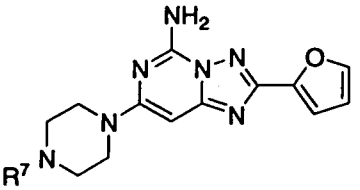
第 098117816 號 103年9月10日修(更)正本 民國 103 年 9 月 10 日修正

七、申請專利範圍：

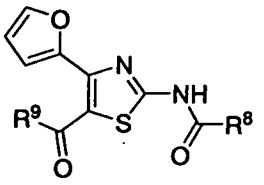
1.一種套組，其特徵爲具有含有（a）下述式（I）～（IV）及（VI）～（VIII）之任一所示之化合物或其藥學上可被許可之鹽的第 1 成分、與含有（b）選自嗎啡及 Oxycodone 之鴉片類藥物的第 2 成分；



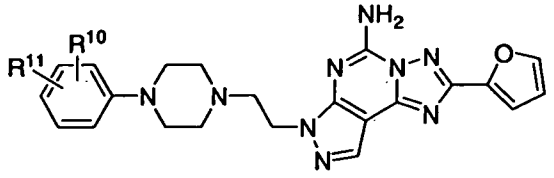
(I)



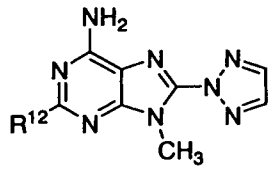
(II)



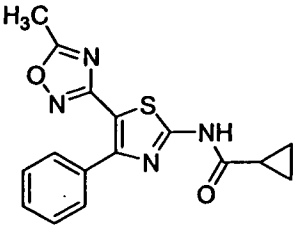
(III)



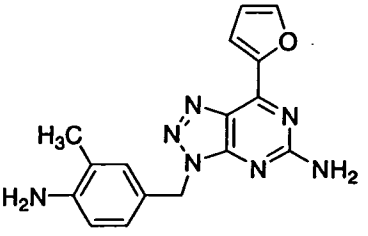
(IV)



(VI)



(VII)

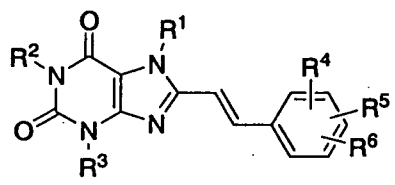


(VIII)

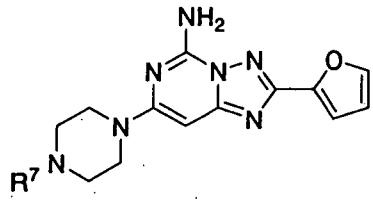
（式中，R^1 表示氫原子或甲基，R^2 及 R^3 表示相同或相異之甲基、乙基、丙基、丁基或異丙基，R^4、R^5 及 R^6 表示相同或相異之氫原子、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、氟原子、氯原子或溴原子；R^7 表示甲基、乙基、丙基、丁基、或 3-甲基丁基、或這些基由羥基所取代之基；R^8 表示苯基、吡啶基、嘧啶基或 5,6-二氫-2H-吡啶基甲基、或這些基由選自氯原子、甲基、乙基、甲氧基及乙氧

基之 1～3 個取代基所取代之基，R^9 表示吡啶基或四氫吡喃基；R^{10} 及 R^{11} 表示相同或相異之氫原子、氟原子或 2-甲氧基乙氧基；R^{12} 表示甲基、乙基、丙基或丁基）。

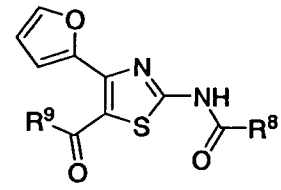
2.如申請專利範圍第 1 項之套組，其爲含有（a）爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽之第 1 成分；



(I)



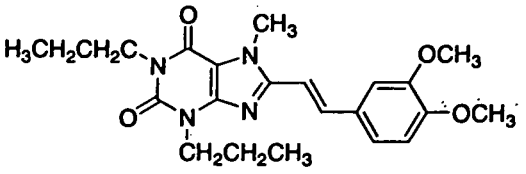
(II)

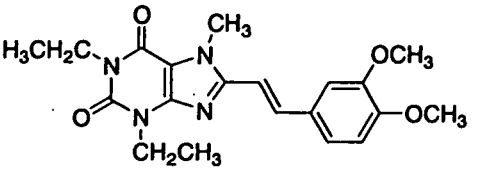


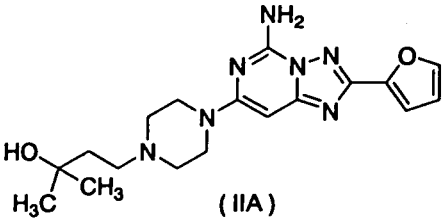
(III)

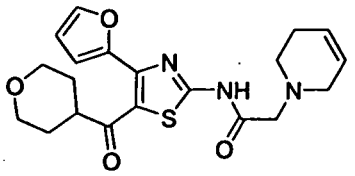
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8 及 R^9 各與請求項 1 所述內容同義）。

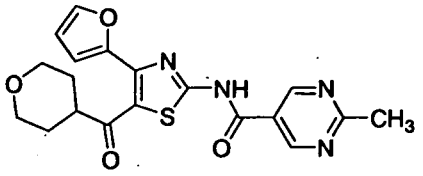
3.如申請專利範圍第 1 項之套組，其爲含有（a）爲下述式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽的第 1 成分；

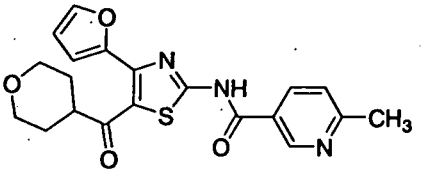

(IA)

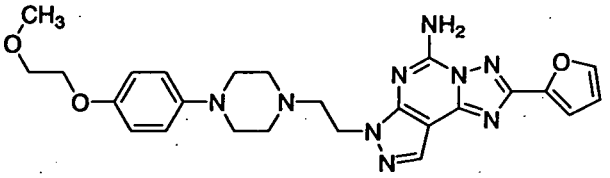

(IB)

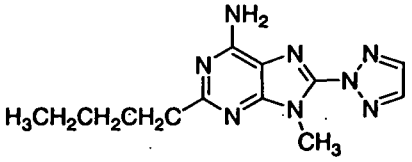

(IIA)

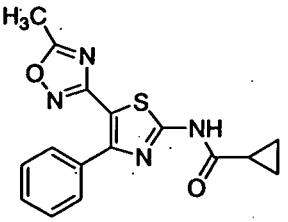

(IIIA)

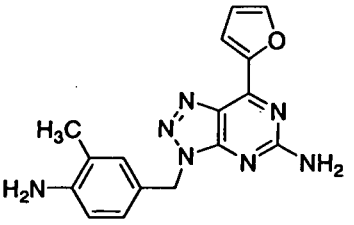

(IIIB)


(IIIC)


(IVA)


(VIA)

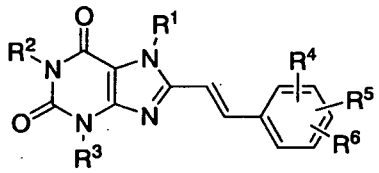

(VII)

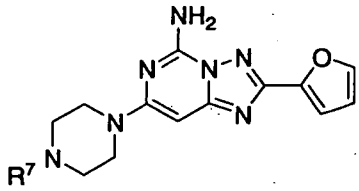

(VIII)

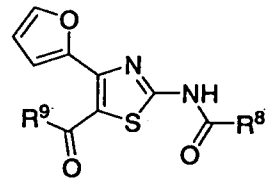
。

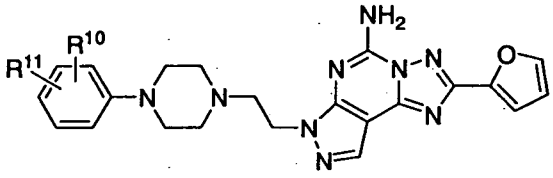
4.申請專利範圍第 1 項至第 3 項中任一項之套組，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

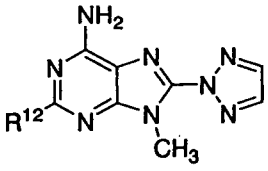
5.一種醫藥組成物，其特徵爲含有（a）下述式（I）～（IV）及（VI）～（VIII）之任一所示之化合物或其藥學上可被許可之鹽、與（b）選自嗎啡及 Oxycodone 之鴉片類藥物；

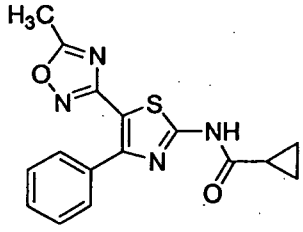

(I)

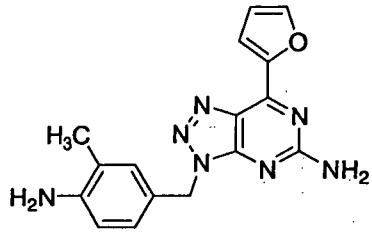

(II)


(III)


(IV)

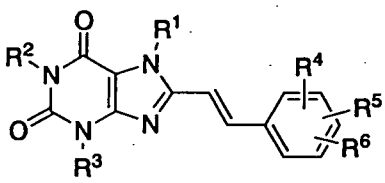

(VI)

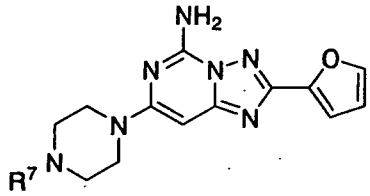

(VII)

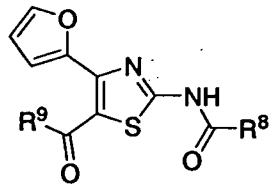

(VIII)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與請求項 1 所述內容同義）。

6.如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中（a）爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽；


(I)

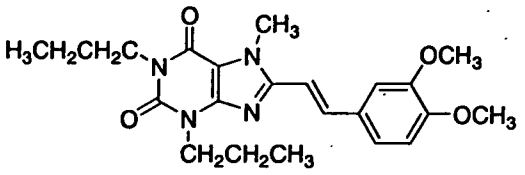

(II)

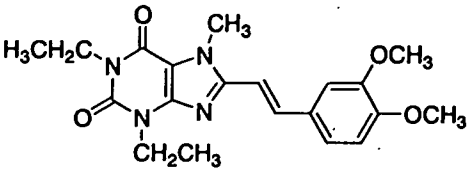

(III)

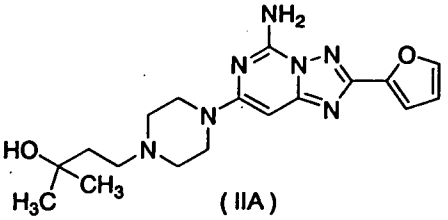
（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與請求項 1 所述內容前述同義）。

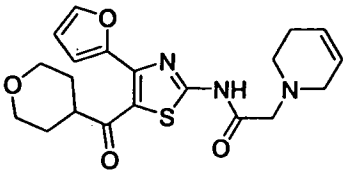
7.如申請專利範圍第 5 項之醫藥組成物，其中（a）爲下述式（IA）、（IB）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）

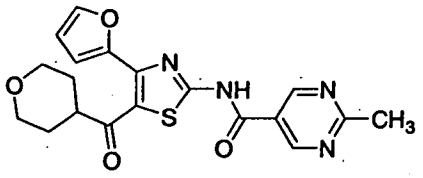
、（IIIC）、（IVA）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽；

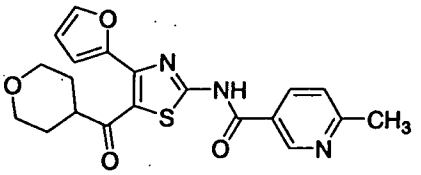

(IA)

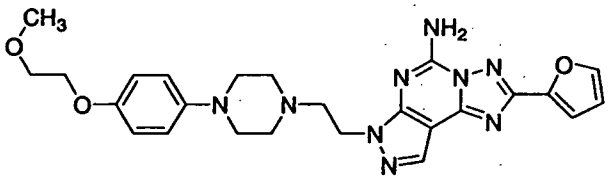

(IB)

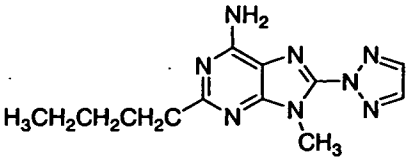

(IIA)

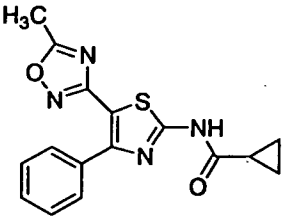

(IIIA)

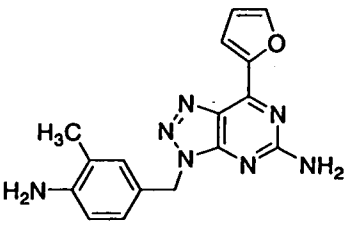

(IIIB)


(IIIC)


(IVA)


(VIA)


(VII)

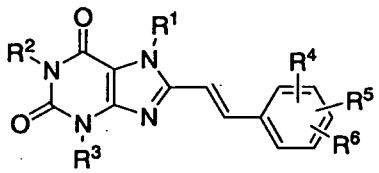

(VIII)

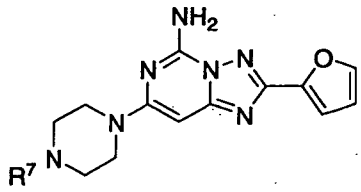
。

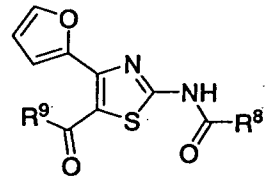
8.如申請專利範圍第 5 項至第 7 項中任一項之醫藥組成物，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

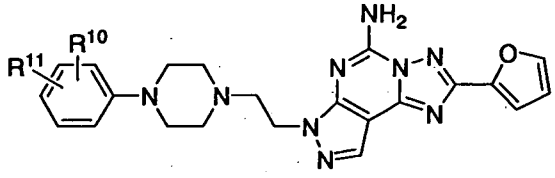
9.一種使用，其特徵爲於選自嗎啡及 Oxycodone 之鴉片類藥物的鎮痛耐性之抑制劑的製造上，使用下述式

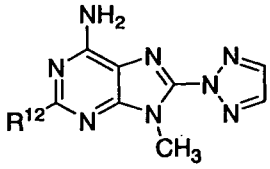
（I）～（IV）及（VI）～（VIII）之任一所示之化合物或其藥學上可被許可之鹽；

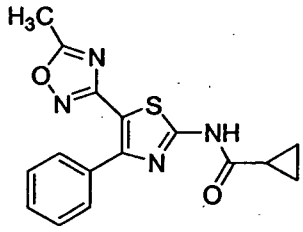

(I)

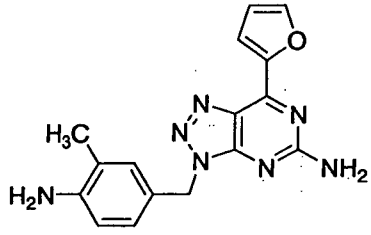

(II)


(III)


(IV)

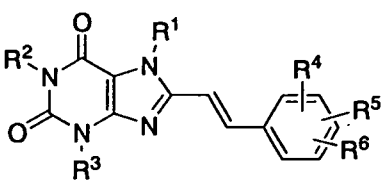

(VI)

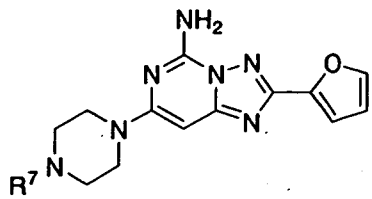

(VII)

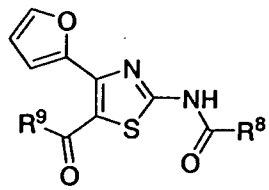

(VIII)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}及R^{12}各與請求項 1 所述內容同義）。

10.如申請專利範圍第 9 項之使用，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（I）、（II）或（III）所示化合物；

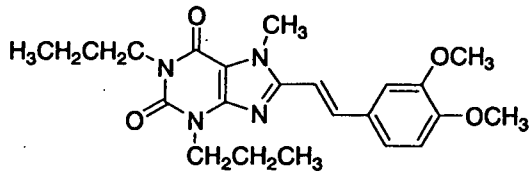

(I)


(II)

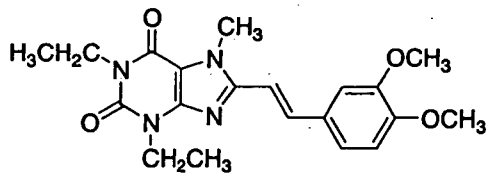

(III)

（式中，R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6、R^7、R^8及R^9各與請求項 1 所述內容同義）。

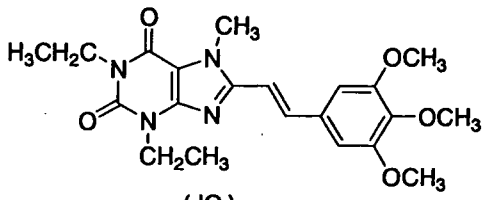
11.如申請專利範圍第 9 項之使用，其中具有腺苷 A_{2A} 受體拮抗作用之化合物爲下述式（IA）、（IB）、（IC）、（ID）、（IIA）、（IIIA）、（IIIB）、（IIIC）、（IVA）、（VIA）、（VII）或（VIII）所示化合物或其藥學上可被許可之鹽；



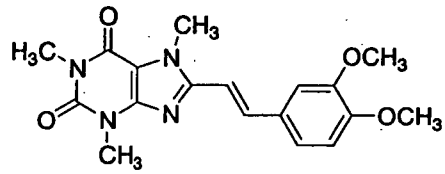
(IA)



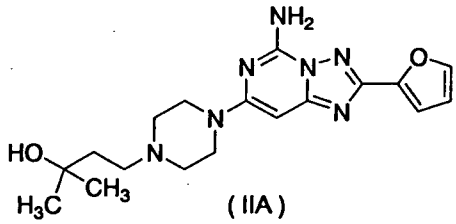
(IB)



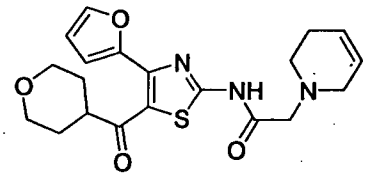
(IC)



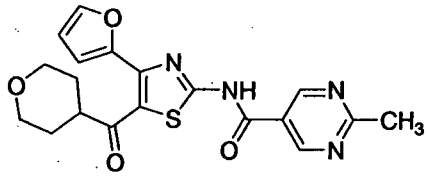
(ID)



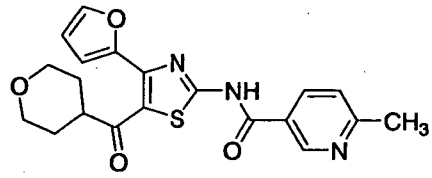
(IIA)



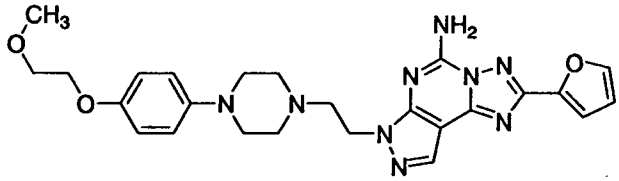
(IIIA)



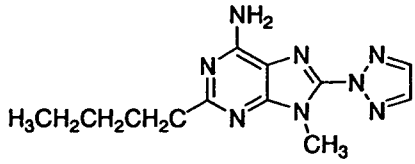
(IIIB)



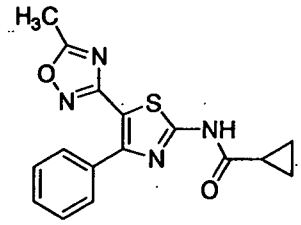
(IIIC)



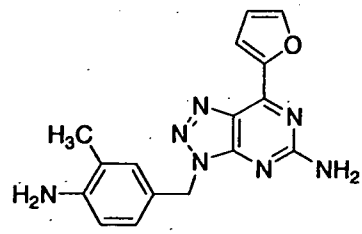
(IVA)



(VIA)



(VII)



(VIII)

12.如申請專利範圍第 9 項至第 11 項中任一項之使用，其中鴉片類藥物爲嗎啡。

圖1

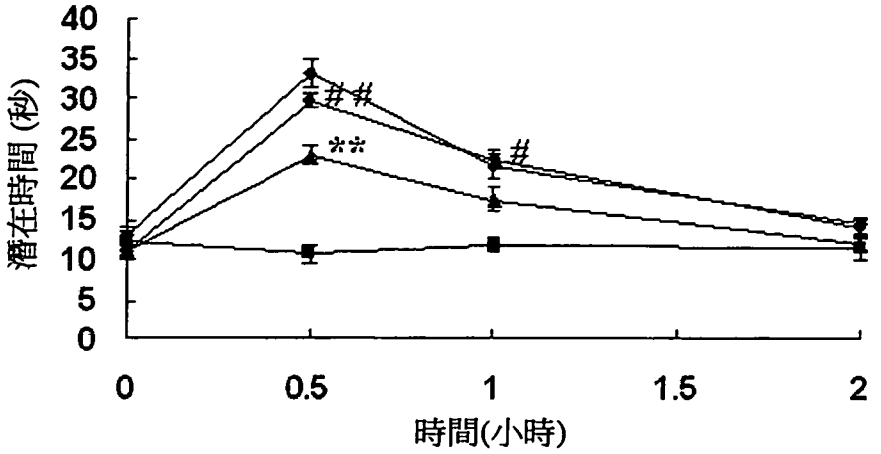
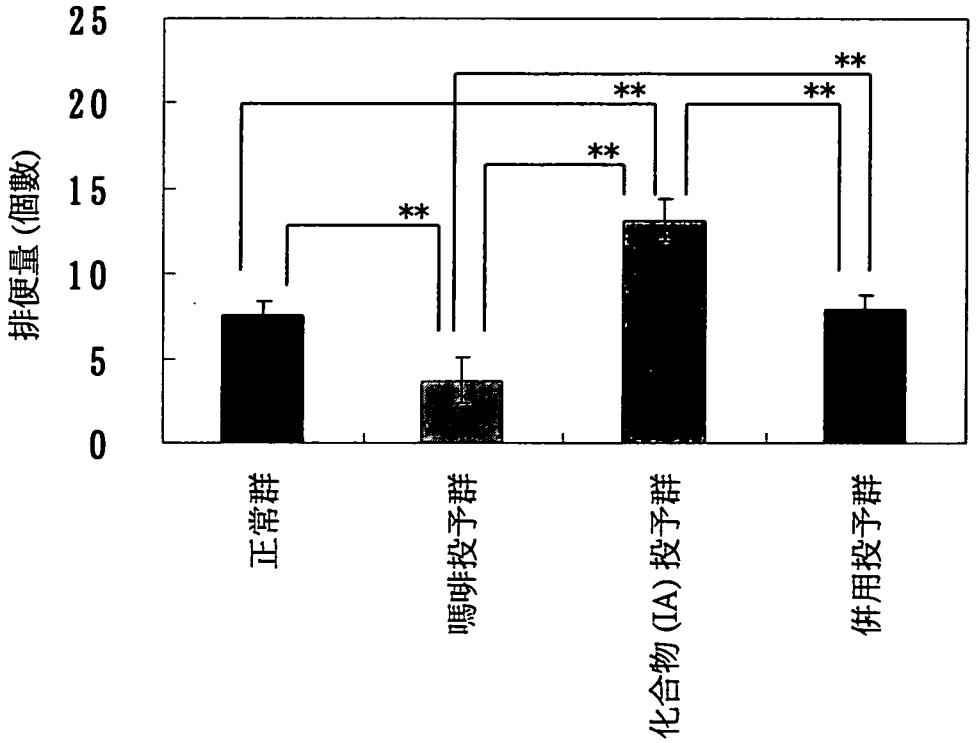

潛在時間 (秒)
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
0.5
1
1.5
2
時間(小時)
#
#
#
**

圖2


排便量 (個數)
25
20
15
10
5
0
**
**
**
**
**
正常群
嗎啡投予群
化合物 (IA) 投予群
併用投予群