(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2010 年 3 月 18 日(18.03.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/029996 A1

(51) 国際特許分類:

| | |
|---|---|
| *A61K 31/03* (2006.01) | *A61K 31/44* (2006.01) |
| *A61K 31/045* (2006.01) | *A61K 31/4406* (2006.01) |
| *A61K 31/075* (2006.01) | *A61K 31/4409* (2006.01) |
| *A61K 31/085* (2006.01) | *A61K 31/445* (2006.01) |
| *A61K 31/135* (2006.01) | *A61K 31/4468* (2006.01) |
| *A61K 31/136* (2006.01) | *A61K 31/47* (2006.01) |
| *A61K 31/137* (2006.01) | *A61K 31/4704* (2006.01) |
| *A61K 31/165* (2006.01) | *A61K 31/4709* (2006.01) |
| *A61K 31/166* (2006.01) | *A61K 31/472* (2006.01) |
| *A61K 31/167* (2006.01) | *A61K 31/4725* (2006.01) |
| *A61K 31/18* (2006.01) | *A61K 31/495* (2006.01) |
| *A61K 31/192* (2006.01) | *A61K 31/496* (2006.01) |
| *A61K 31/195* (2006.01) | *A61K 31/4965* (2006.01) |
| *A61K 31/197* (2006.01) | *A61K 31/498* (2006.01) |
| *A61K 31/343* (2006.01) | *A61K 31/4985* (2006.01) |
| *A61K 31/353* (2006.01) | *A61K 31/502* (2006.01) |
| *A61K 31/357* (2006.01) | *A61K 31/505* (2006.01) |
| *A61K 31/40* (2006.01) | *A61K 31/506* (2006.01) |
| *A61K 31/4035* (2006.01) | *A61K 31/517* (2006.01) |
| *A61K 31/404* (2006.01) | *A61K 31/519* (2006.01) |
| *A61K 31/415* (2006.01) | *A61K 31/536* (2006.01) |
| *A61K 31/4155* (2006.01) | *A61K 31/5375* (2006.01) |
| *A61K 31/416* (2006.01) | *A61K 31/5377* (2006.01) |
| *A61K 31/4184* (2006.01) | *A61K 31/538* (2006.01) |
| *A61K 31/4192* (2006.01) | *A61K 31/54* (2006.01) |
| *A61K 31/4196* (2006.01) | *A61K 31/55* (2006.01) |
| *A61K 31/42* (2006.01) | *A61K 31/553* (2006.01) |
| *A61K 31/4245* (2006.01) | *A61K 45/00* (2006.01) |
| *A61K 31/426* (2006.01) | *A61P 25/04* (2006.01) |
| *A61K 31/428* (2006.01) | *A61P 29/00* (2006.01) |
| *A61K 31/433* (2006.01) | *A61P 43/00* (2006.01) |
| *A61K 31/4365* (2006.01) | *C07D 215/38* (2006.01) |

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/065912

(22) 国際出願日: 2009 年 9 月 11 日(11.09.2009)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2008-233398 2008 年 9 月 11 日(11.09.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和発酵キリン株式会社(**Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.**) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目６番１号 Tokyo (JP).

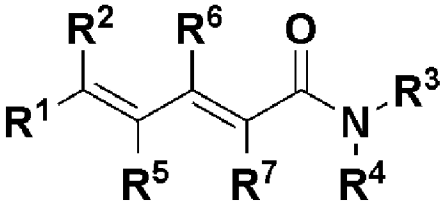
(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 加藤　由充 (**KATO, Yoshimitsu**). 白倉　史郎 (**SHIRAKURA, Shiro**).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) **Title**: PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称 : 医薬組成物



(I)

(57) **Abstract**: A pharmaceutical composition containing a pentadienamide derivative represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and (b) an analgesic. (In the formula, $R^1$ represents a substituted or unsubstituted aryl or a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclic group; $R^2$ represents a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclic group or the like; $R^3$ represents a hydrogen atom or the like; $R^4$ represents a substituted or unsubstituted lower alkyl, a substituted or unsubstituted aryl, a substituted or unsubstituted alicyclic heterocyclic group or the like; and $R^5$, $R^6$ and $R^7$ each represents a hydrogen atom or the like.)

(57) 要約: 一般式（I）（式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、$R^2$は置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の芳香族複素環基等を表し、$R^3$は水素原子等を表し、$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアリール、または置換もしくは非置換の脂環式複素環基等を表し、$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、水素原子等を表す）で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）鎮痛剤とを含有する医薬組成物等を提供する。

WO 2010/029996 A1

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

# 明　細　書

## 発明の名称 ： 医薬組成物

## 技術分野

[0001]　本発明は、ペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と鎮痛剤とを含有する医薬組成物等に関する。

## 背景技術

[0002]　臨床的に痛みは、侵害受容器が内因性発痛物質等により持続的に刺激されるために生じる侵害受容性疼痛、神経伝達にかかわる神経線維の働きに異常をきたした結果生じる神経因性疼痛、及び心因性疼痛に分類される。

疼痛に分類される疾患として、神経因性疼痛、炎症性疼痛及び癌性疼痛のほか、偏頭痛や群発頭痛等の頭痛等の各種疼痛が知られている。

[0003]　神経因性疼痛は、消炎性鎮痛剤やオピオイド鎮痛剤の効果が少ない難治性の疼痛で、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経因性疼痛、HIV関連疼痛、三叉神経痛、癌化学療法に伴う疼痛、線維筋痛症等が含まれる。また、侵害受容性疼痛と神経因性疼痛が混在する疼痛には、術後痛や癌性疼痛等が含まれる。

神経因性疼痛の治療には、外科療法、神経ブロック療法、電気刺激療法、薬物療法等が用いられている。薬物療法としては、抗癲癇剤、抗うつ剤、抗けいれん剤、オピオイド鎮痛剤、筋弛緩剤、抗不整脈剤等が使用されているが、副作用の問題や発生機序の多様性等により単剤では十分な鎮痛効果が得られないことが多い。

[0004]　例えば、抗うつ剤は、中枢におけるノルアドレナリン、セロトニン再取り込みを阻害し、下行性疼痛抑制系を賦活化することで、鎮痛作用を発揮すると考えられているが、悪心、吐き気、口渇、眠気等の副作用があり、疼痛治療に十分な用量まで投与ができない場合がある。オピオイド鎮痛剤は、近年、これまでオピオイドが効き難いとされてきた神経因性疼痛に対しても有効であることが報告され、今後、神経因性疼痛に対するオピオイド鎮痛剤の使用頻度は高くなることが予想される。しかしながら、オピオイド鎮痛剤には

、鎮静、便秘、呼吸抑制、嘔吐、眠気等の副作用があり、こうした副作用を回避するために投与量を減らすと、疼痛が適切に緩和されなくなる可能性がある。抗癲癇剤としても使用されているガバペンチン及びプレガバリンは、欧米において神経因性鎮痛剤として上市されている薬剤である。これらの薬剤は、電位依存性カルシウムチャネルのα2δサブユニットに結合することにより、シナプスにおける神経伝達物質の放出を制御して鎮痛効果を発揮していると考えられている。しかしながら、臨床における有効性は必ずしも十分ではなく（50%程度）、めまい、眠気、体重増加等の副作用が認められる。

[0005] 従って、これらの薬剤の鎮痛作用を増強することができる薬剤（治療方法）の開発が期待されている。

一方、本発明で用いられる化合物を有効成分として含有するTRPV1（Transient Receptor Potential Vanilloid 1）受容体拮抗剤が知られている（特許文献1参照）。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2008／007780号パンフレット

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、疼痛（痛み）の治療及び／または予防剤等として有用な医薬組成物等を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

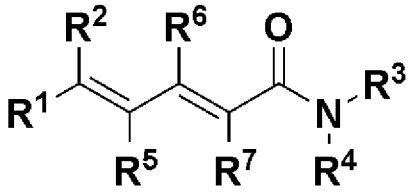
[0008] 本発明は、以下の（１）～（５６）に関する。

（１）

(a) 式（I）

[0009]

[化1]



(I)

[0010] （式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）鎮痛剤とを含有する医薬組成物。

（２）$R^5$、$R^6$及び$R^7$が、それぞれ水素原子である（１）記載の医薬組成物。

（３）$R^3$及び$R^4$が、隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する（１）または（２）記載の医薬組成物。

（４）$R^3$及び$R^4$が、隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換のチオモルホリノを形成する（１）または（２）記載の医薬組成物。

（５）$R^3$及び$R^4$が、隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換のピペリジノまたは置換もしくは非置換のピペラジニルを形成する（１）または（２）記載の医薬組成物。

（６）$R^3$が、水素原子である（１）または（２）記載の医薬組成物。

（７）$R^4$が、置換もしくは非置換のアリールである（１）、（２）または（６

）記載の医薬組成物。

（８）$R^4$が、置換もしくは非置換のジヒドロベンゾオキサジニルである（１）、（２）または（６）記載の医薬組成物。

（９）$R^4$が、置換もしくは非置換のテトラヒドロイソキノリルである（１）、（２）または（６）記載の医薬組成物。

（１０）$R^4$が、置換もしくは非置換の1,2,3,4-テトラヒドロキノリルである（１）、（２）または（６）記載の医薬組成物。

（１１）$R^4$が、置換もしくは非置換の芳香族複素環基である（１）、（２）または（６）記載の医薬組成物。

（１２）$R^4$が、置換もしくは非置換のインダゾリルである（１）、（２）または（６）記載の医薬組成物。

（１３）$R^4$が、置換もしくは非置換のイソキノリルである（１）、（２）または（６）記載の医薬組成物。

（１４）$R^1$が、置換もしくは非置換のアリールである（１）～（１３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１５）$R^1$が、4-(トリフルオロメチル)フェニルである（１）～（１３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１６）$R^2$が、置換もしくは非置換のアリールである（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１７）$R^2$が、置換もしくは非置換のフェニルである（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１８）$R^2$が、置換もしくは非置換の低級アルコキシで置換されたフェニルである（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（１９）$R^2$が、4-(トリフルオロメチル)フェニルである（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（２０）$R^2$が、置換もしくは非置換の芳香族複素環基である（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（２１）$R^2$が、置換もしくは非置換のピリジルまたは置換もしくは非置換のピ

リミジニルである（１）～（１５）のいずれかに記載の医薬組成物。

（２２）　(a) (2E,4Z)-N-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリル]-5-(4-イソプロポキシフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-ペンタジエナミドと　(b) 鎮痛剤とを含有する医薬組成物。

（２３）　(a) (2E,4Z)-5-(4-エトキシフェニル)-N-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-ペンタジエナミドと　(b) 鎮痛剤とを含有する医薬組成物。

（２４）鎮痛剤が抗うつ剤である、（１）～（２３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（２５）鎮痛剤がオピオイド鎮痛剤である、（１）～（２３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（２６）鎮痛剤が抗癲癇剤である、（１）～（２３）のいずれかに記載の医薬組成物。

（２７）抗うつ剤がデュロキセチン、アミトリプチリン、フルボキサチン、フルボキサミン、フルオキセチン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、パロキセチン、レボキセチン、ミルナシプラン、イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、トリミプラミン、アモキサピン、ロフェプラミン、ドレスピン、シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリン、マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、及びネファゾドンからなる群から選ばれる抗うつ剤である（２４）記載の医薬組成物。

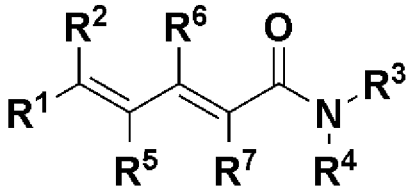
（２８）オピオイド鎮痛剤がモルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィン、ヒドロモルフィン、オキシモルフィン、ペンタゾシン、トラマドール、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、メサドン、ヘロイン、ナルブフィン、レボルファノール、レバロルファン、メピリジン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、及びブトルファノールからなる群から選ばれるオピオイド鎮痛剤である（２５）記載の医薬組成物。

（２９）抗癲癇剤がガバペンチン及びプレガバリンからなる群から選ばれる

抗癲癇剤である（２６）記載の医薬組成物。

（３０）（a）式（I）

[0011] [化2]



(I)

[0012] （式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

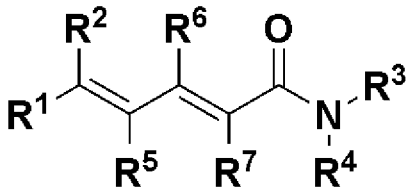
$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（ｂ）鎮痛剤とを有効成分として含有する疼痛の治療及び／または予防剤。

（３１）（a）式（I）

[0013] [化3]



(I)

[0014] （式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

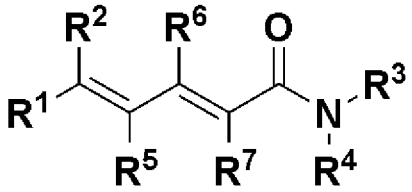
$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、（ｂ）鎮痛剤と、を有効成分とする、（a）と（b）を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための疼痛の治療及び／または予防剤。

（３２）（a）式（I）

[0015] [化4]




(I)

[0016] （式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

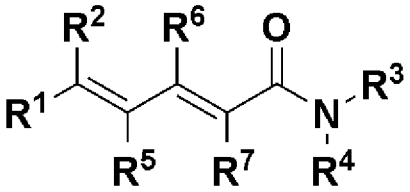
$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する

窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と、（ｂ）鎮痛剤を含有する第２成分とを有することを特徴とするキット。

（３３）（a）式（I）

[0017] [化5]



(I)

[0018] （式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と、（ｂ）鎮痛剤を含有する第２成分とを有することを特徴とする疼痛の治療及び／または予防用キット。

（３４）疼痛が神経因性疼痛である、（３０）記載の疼痛の治療及び／または予防剤。

（３５）疼痛が神経因性疼痛である、（３１）記載の疼痛の治療及び／また

は予防剤。

（３６）疼痛が癌性疼痛である、（３０）記載の疼痛の治療及び／または予防剤。

（３７）疼痛が癌性疼痛である、（３１）記載の疼痛の治療及び／または予防剤。

（３８）疼痛が神経因性疼痛である、（３３）記載の疼痛の治療及び／または予防用キット。

（３９）疼痛が癌性疼痛である、（３３）記載の疼痛の治療及び／または予防用キット。

（４０）(a)（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、(b) 鎮痛剤を投与して疼痛の治療及び／または予防に使用するための、（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（４１）(a)（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、(b) 鎮痛剤と、を同時にまたは時間を置いて別々に投与して疼痛の治療及び／または予防に使用するための、（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

（４２）(a)（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、(b)鎮痛剤を有効成分として含有する疼痛の治療及び／または予防剤を製造するための(a)の使用。

（４３）(a)（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、(b)鎮痛剤を有効成分とする、(a)と(b)を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための疼痛の治療及び／または予防剤を製造するための(a)の使用。

（４４）(a)（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第一成分と、(b)鎮痛剤を含有する第二成分とを有することを特徴とする疼痛の治療及び／または予防用キッ

トを製造するための(a)の使用。

（４５）疼痛が神経因性疼痛である、（４２）記載の使用。

（４６）疼痛が神経因性疼痛である、（４３）記載の使用。

（４７）疼痛が神経因性疼痛である、（４４）記載の使用。

（４８）疼痛が癌性疼痛である、（４２）記載の使用。

（４９）疼痛が癌性疼痛である、（４３）記載の使用。

（５０）疼痛が癌性疼痛である、（４４）記載の使用。

（５１）（a）（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、（b）鎮痛剤を含有する組成物を投与する疼痛の治療及び／または予防方法。

（５２）（a）（１）～（２３）のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、（b）鎮痛剤とを、同時にまたは時間を置いて別々に投与する疼痛の治療及び／または予防方法。

（５３）疼痛が神経因性疼痛である、（５１）記載の方法。

（５４）疼痛が神経因性疼痛である、（５２）記載の方法。

（５５）疼痛が癌性疼痛である、（５１）記載の方法。

（５６）疼痛が癌性疼痛である、（５２）記載の方法。

[0019] なお、（３０）～（３９）において、式（I）で表される化合物の範囲が、（２）～（２３）のように限定された態様、及び／または（３０）～（５６）において、鎮痛剤の範囲が（２４）～（２９）のように限定された態様を採ることも可能である。

## 発明の効果

[0020] 本発明により、例えば（a）ペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）鎮痛剤とを含有する医薬組成物等が提供される。

## 図面の簡単な説明

[0021] [図1]図1は、化合物Aとガバペンチンを投与後の痛覚閾値（g）を示す。＊＊：P<0.01[溶媒投与群対比のウィルコクソン・ランク・サム・テスト（Wilcoxon rank sum test）]を示す。＃：P<0.05[化合物A及びガバペンチン投与群

対比のウィルコクソン・ランク・サム・テスト（Wilcoxon rank sum test）]を示す。

[図2]図2は、化合物Aとデュロキセチンを投与後の痛覚閾値（g）を示す。＊＊： P<0.01[溶媒投与群対比のウィルコクソン・ランク・サム・テスト（Wilcoxon rank sum test）]を示す。

[図3]図3は、化合物Aとモルヒネを投与後の痛覚閾値（g）を示す。

[0022] ＊：P<0.05 [溶媒投与群対比のウィルコクソン・ランク・サム・テスト（Wilcoxon rank sum test）]を示す。＊＊： P<0.01[溶媒投与群対比のウィルコクソン・ランク・サム・テスト（Wilcoxon rank sum test）]を示す。＃：P<0.05[化合物A投与群対比のウィルコクソン・ランク・サム・テスト（Wilcoxon rank sum test）]を示す。

[図4]図4は、化合物Aとモルヒネを投与後のguarding行動（歩行時の痛み防御行動）時間（秒）を示す。

[0023] ＊：P<0.05 [溶媒投与群対比のスチューデンツ・ティーテスト（Student's t-test）あるいはアスピンウエルチ・テスト（Aspin-Welch test]を示す。＊＊＊： P<0.001[溶媒投与群対比のアスピンウエルチ・テスト（Aspin-Welch test）]を示す。＃：P<0.001[化合物A投与群対比のスチューデンツ・ティーテスト（Student's t-test）]を示す。

## 発明を実施するための形態

[0024] 以下、式（I）で表される化合物を化合物（I）という。

式（I）の各基の定義において、

低級アルキルとしては、例えば炭素数1～10の直鎖状または分枝鎖状のアルキルが挙げられ、より具体的には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられる。

[0025] シクロアルキルとしては、例えば炭素数3～10のシクロアルキルが挙げられ、より具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、ノルアダマ

ンチル、アダマンチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.3.0]オクチル、ビシクロ[3.3.1]ノニル等が挙げられる。

[0026] シクロアルケニルとしては、例えば炭素数3～10のシクロアルケニルが挙げられ、より具体的には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデセニル等が挙げられる。

アリールとしては、例えば炭素数6～14のアリールが挙げられ、より具体的にはフェニル、ナフチル、インデニル、アントリル等が挙げられる。なお、アリールは、例えば1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン等の、シクロヘキシル基と縮合したアリール、または1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、ジヒドロキノキサリニル、テトラヒドロキノキサリニル、ジヒドロベンゾフラニル、クロマニル、イソクロマニル、ベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、シヒドロベンゾジオキシニル、1,3-ベンゾジオキソリル等の、脂環式複素環基と縮合したアリールであっても良い。

[0027] 芳香族複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性芳香族複素環基等が挙げられ、より具体的にはピリジル、ピリドニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、シンノリニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、プリニル、アクリジニル、カルバゾリル、ピラニル、フラザニル、ベンゾフラザニル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、チエノピリジル、チエノピラジニル、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピラジン

等が挙げられる。

[0028] 脂環式複素環基としては、例えば窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基、3～8員の環が縮合した二環または三環性で窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる少なくとも1個の原子を含む縮環性脂環式複素環基等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジノ、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリノ、モルホリニル、チオモルホリノ、チオモルホリニル、ホモピペリジノ、ホモピペリジル、ホモピペラジニル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル、ジヒドロピラニル、オキシラニル、オキセタニル、チエタニル、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、オキサゼパニル等が挙げられる。

[0029] 隣接する窒素原子と一緒になって形成される複素環基としては、隣接する窒素原子と一緒になって形成される芳香族複素環基または隣接する窒素原子と一緒になって形成される脂環式複素環基が挙げられる。

隣接する窒素原子と一緒になって形成される芳香族複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性芳香族複素環基（該単環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性芳香族複素環基（該縮環性芳香族複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはピロリル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル、カルバゾリル、ピラゾリル等が挙げられる。

[0030] 隣接する窒素原子と一緒になって形成される脂環式複素環基としては、例えば少なくとも1個の窒素原子を含む5員または6員の単環性脂環式複素環基（該単環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含ん

でいてもよい）、3～8員の環が縮合した二環または三環性で少なくとも1個の窒素原子を含む縮環性脂環式複素環基（該縮環性脂環式複素環基は、他の窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい）等が挙げられ、より具体的にはピロリジニル、ピロリドニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノ、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロキノリル、ジヒドロイソキノリル等が挙げられる。

[0031] 置換低級アルキル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、置換アリール、置換低級アルコキシ、置換芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換芳香族複素環基、隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換脂環式複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、ヒドロキシイミノ、アミジノ、ヒドロキシアミジノ、ニトロ、メルカプト、シアノ、カルボキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファモイルオキシ、低級アルケニル、シクロアルケニル、低級アルキニル、低級アルコキシカルボニル、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフィニルアミノ、低級アルキルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルフィニル、低級アルキルチオ、ペンタフルオロチオ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アミノスルホニルオキシ、アロイル、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノもしくはジ(置換もしくは非置換の低級アルキル)アミノ［該置換低級アルキルアミノ、低級アルキル(置換低級アルキル)アミノ及びジ置換低級アルキルアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる］、置換もしくは非置換の低級アルカノイルアミノ（該置換低級アルカノイルアミノにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、

シアノ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルキルスルホニル（該置換低級アルキルスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、シアノ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルコキシ［該置換低級アルコキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、アミノ、モノもしくはジ(低級アルキル)アミノ、ヒドロキシ、シアノ、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、低級アルカノイル、シクロアルキル、低級アルキル置換シクロアルキル、脂環式複素環基、低級アルキル置換脂環式複素環基等が挙げられる］、置換もしくは非置換のシクロアルキルオキシ（該置換シクロアルキルオキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル等が挙げられる）、置換もしくは非置換の低級アルカノイル[該置換低級アルカノイルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン等が挙げられる]、置換もしくは非置換のアリール（該置換アリールにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換のアラルキル（該置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の芳香族複素環基（該置換芳香族複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、ヒドロキシアルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル等が挙げられる）、置換もしくは非置換の芳香族複素環アミノスルホニル（該置換芳香族複素環アミノスルホニルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル等が挙げられる）、置換もしくは非置換の

脂環式複素環基（該置換脂環式複素環基における置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル、アミノ等が挙げられる）、置換もしくは非置換の脂環式複素環オキシ（該置換脂環式複素環オキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル等が挙げられる）、置換もしくは非置換の脂環式複素環アルキルオキシ（該置換脂環式複素環アルキルオキシにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、ヒドロキシ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイル等が挙げられる）等が挙げられる。なお、置換アリール、置換芳香族複素環基、置換脂環式複素環基、隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換芳香族複素環基及び隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換脂環式複素環基における置換基は、置換もしくは非置換の低級アルキル（該置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって、例えば置換数1～3の、より具体的にはハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ヒドロキシイミノ、シアノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、芳香族複素環基、脂環式複素環基等が挙げられる）であってもよい。また、置換低級アルキル、置換脂環式複素環基及び隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換脂環式複素環基における置換基はオキソであってもよい。また、置換アリールが置換された脂環式複素環基と縮合したアリールである場合の置換基もオキソを含む。さらに、脂環式複素環基、芳香族複素環基、隣接する窒素原子と一緒になって形成される芳香族複素環基及び隣接する窒素原子と一緒になって形成される置換脂環式複素環基が、その環内に窒素原子及び／または硫黄原子を有する場合、該窒素原子及び／または硫黄原子は酸化されていてもよい。

[0032] ここで、低級アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、芳香族複素環基及び脂環式複素環基はそれぞれ前記と同義である。

ハロゲンとしては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子が挙げられる。

低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、低級アルコキシカルボニルアミノ、モノもしくはジ低級アルキルアミノ、モノもしくはジ低級アルキルカルバモイル、低級アルキル置換シクロアルキル、低級アルキルスルフィニル、低級アルキルスルフィニルアミノ、低級アルキルスルホニル、低級アルキルスルホニルアミノ、低級アルキル置換脂環式複素環基及び低級アルキルチオの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。なお、ジ低級アルキルアミノ及びジ低級アルキルカルバモイルにおける2つの低級アルキル部分は、それぞれ同一でも異なっていてもよい。

[0033] 低級アルキル置換シクロアルキルにおけるシクロアルキレン部分は、前記シクロアルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

シクロアルキルオキシにおけるシクロアルキル部分は、前記シクロアルキルと同義である。

アラルキル、アラルキルオキシ、脂環式複素環アルキルオキシおよびヒドロキシアルキルにおけるアルキレン部分は、前記低級アルキルから水素原子を1つ除いたものと同義である。

[0034] 低級アルケニルとしては、例えば炭素数3～10の直鎖状または分枝鎖状のアルケニルが挙げられ、より具体的にはアリル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニル、6-ヘプテニル、6-オクテニル、2,6-オクタジエニル、9-デセニル等が挙げられる。

低級アルキニルとしては、例えば炭素数3～6の直鎖状または分枝鎖状のアルキニルが挙げられ、より具体的にはプロパルギル、3-ブチニル、3-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニル等が挙げられる。

[0035] 低級アルカノイル及び低級アルカノイルアミノの低級アルカノイル部分としては、例えば炭素数1～8の直鎖状または分枝鎖状のアルカノイルが挙げられ、より具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル等が挙げられる。

アラルキル、アリールオキシ、アラルキルオキシ及びアロイルのアリール

部分は、前記アリールと同義である。

[0036] 脂環式複素環オキシ及び脂環式複素環アルキルオキシにおける脂環式複素環基部分は、前記脂環式複素環基と同義である。

低級アルキル置換脂環式複素環基における脂環式複素環基部分は、前記脂環式複素環基から水素原子を一つ除いたものと同義である。

芳香族複素環アミノスルホニルにおける芳香族複素環基部分は、前記芳香族複素環基と同義である。

[0037] 本発明における医薬組成物、あるいは疼痛の治療及び／または予防剤として、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を用いることができるが、好ましくは（i）$R^5$、$R^6$及び$R^7$がそれぞれ水素原子である化合物（I）またはその薬学的に許容される塩、（ii）$R^1$及び$R^2$が置換もしくは非置換のアリールである化合物（I）またはその薬学的に許容される塩、（iii）$R^3$が水素原子であり、$R^4$が置換もしくは非置換のテトラヒドロキノリルである化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を用いることができる。さらに好ましくは、上記（i）、（ii）及び(iii)を２つまたは３つ組み合わせた態様の化合物を用いることができる。さらに好ましくは化合物188、191、229、240、257、270、310、314、332及び333から選ばれる化合物を用いることができる。

[0038] 化合物（I）の薬学的に許容される塩としては、例えば薬学的に許容される金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩、酸付加塩等が挙げられる。薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩が挙げられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩が挙げられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン等のアミノ酸の付加塩が挙げられ、薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸

塩、クエン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

[0039] 本発明における化合物（I）及びその薬学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明の医薬組成物、疼痛の治療及び／または予防剤、キット、疼痛の治療及び／または予防用キット、疼痛の治療及び／または予防方法等に使用することができる。

本発明における化合物（I）の塩を取得したいとき、化合物（I）が塩の形で得られるときはそのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物（I）を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えることにより塩を形成させて単離、精製すればよい。

[0040] 本発明における化合物（I）の中には種々の立体異性体、位置異性体、互変異性体、鏡像異性体等が存在し得るものがある。本発明の医薬組成物、疼痛の治療及び／または予防剤、キット、疼痛の治療及び／または予防用キット、疼痛の治療及び／または予防方法等にはこれらの可能な全ての異性体及びそれらの混合物が使用でき、その混合比についても任意の比率でよい。

[0041] 次に本発明で用いられる化合物（I）の製造法について説明する。化合物（I）またはその薬学的に許容される塩は、例えばWO2008/007780記載の方法により製造することができる。以下の表1～6に本発明に用いられる化合物の具体例を示すが、本発明に使用される化合物はそれらに限定されるものではない。

上記製造法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、ろ過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。また、中間体においては特に精製することなく次の反応に供することも可能である。

[0042]

[表1]

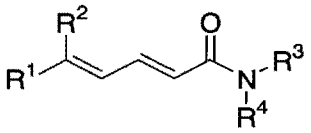
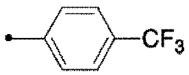
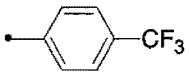
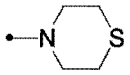
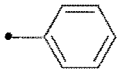
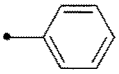
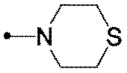
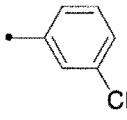
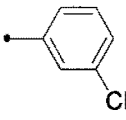
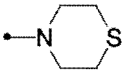
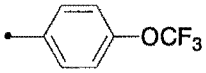
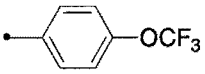
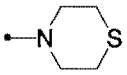
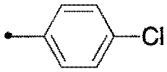
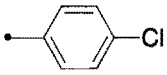
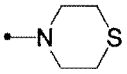
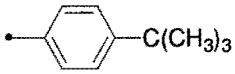
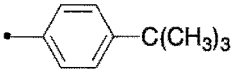
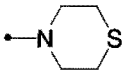
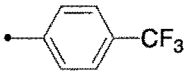
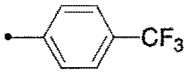
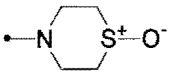
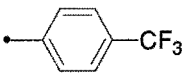
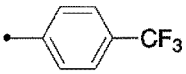
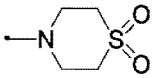
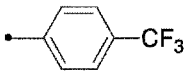
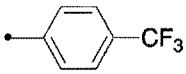
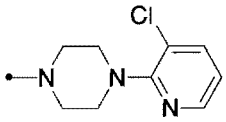


表1

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $NR^3R^4$ |
|---|---|---|---|
| 1 |  |  |  |
| 2 |  |  |  |
| 3 |  |  |  |
| 4 |  |  |  |
| 5 |  |  |  |
| 6 |  |  |  |
| 7 |  |  |  |
| 8 |  |  |  |
| 9 |  |  |  |

[0043]

[表2-1]

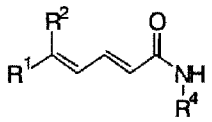
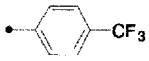
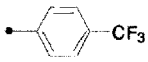
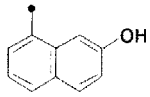
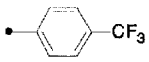
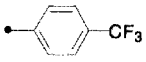
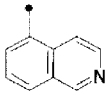
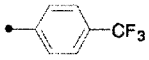
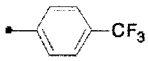
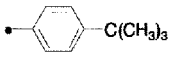
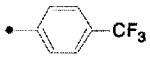
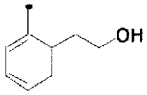
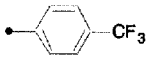
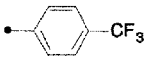
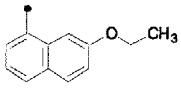
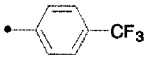
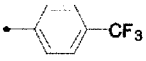
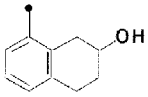
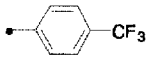
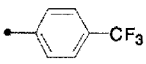
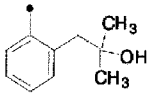
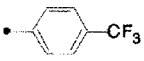
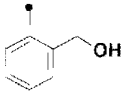
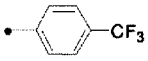
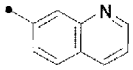
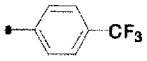
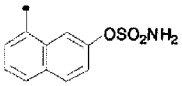
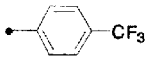
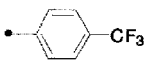
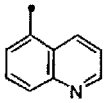


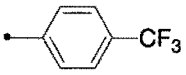
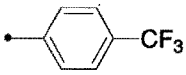
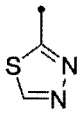
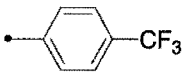
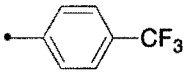
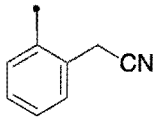
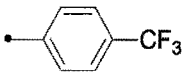
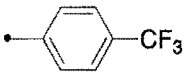
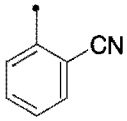
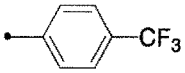
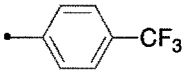
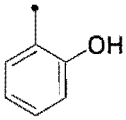
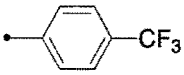
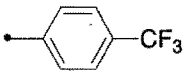
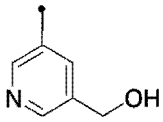
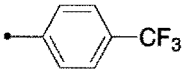
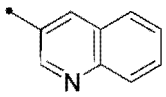
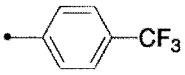
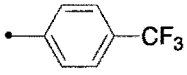
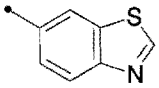
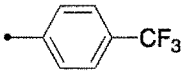
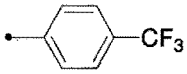
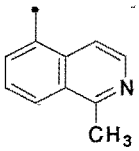
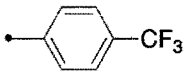
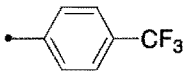
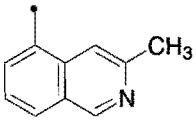
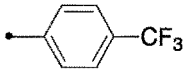
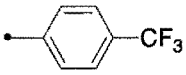
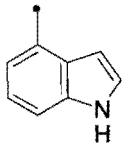
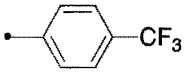
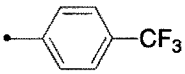
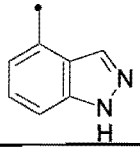
表2-1

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ |
|---|---|---|---|
| 10 |  |  |  |
| 11 |  |  |  |
| 12 |  |  |  |
| 13 |  | |  |
| 14 |  |  |  |
| 15 |  |  |  |
| 16 |  |  |  |
| 17 | |  |  |
| 18 |  | |  |
| 19 | |  |  |
| 20 |  |  |  |

[0044]

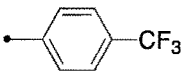
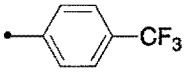
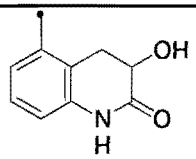
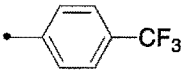
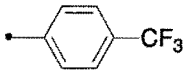
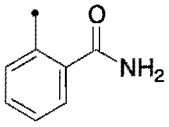
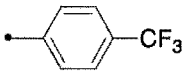
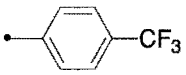
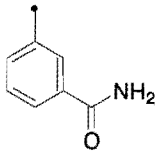
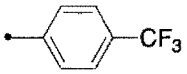
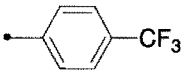
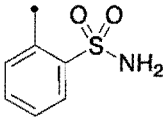
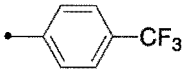
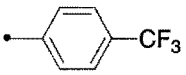
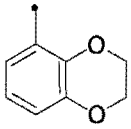
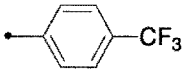
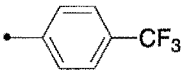
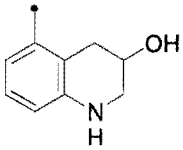
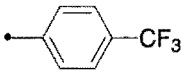
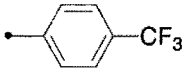
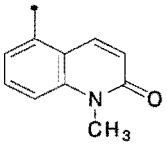
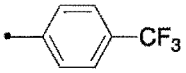
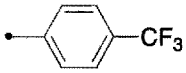
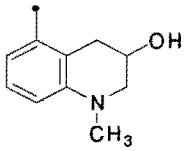
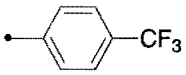
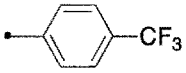
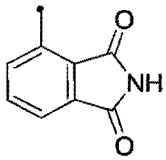
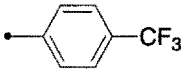
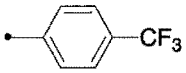
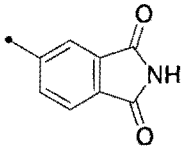
[表2-2]

表2-2

| | | | |
|---|---|---|---|
| 21 |  |  |  |
| 22 |  |  |  |
| 23 |  |  |  |
| 24 |  |  |  |
| 25 |  |  |  |
| 26 |  | |  |
| 27 |  |  |  |
| 28 |  |  |  |
| 29 |  |  |  |
| 30 |  |  |  |
| 31 |  |  |  |

[0045] [表2-3]

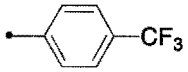
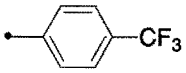
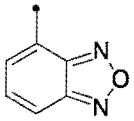
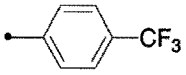
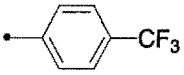
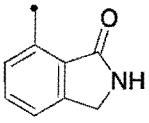
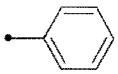
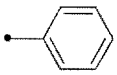
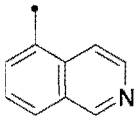
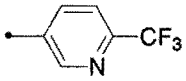
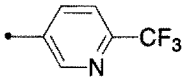
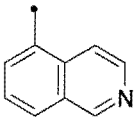
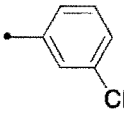
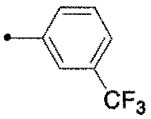
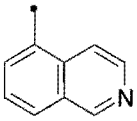
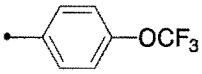
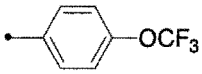
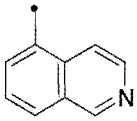
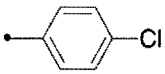
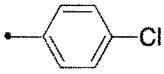
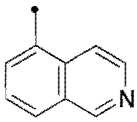
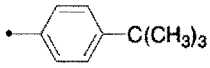
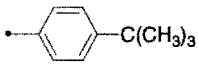
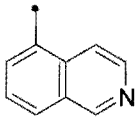
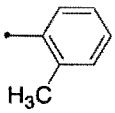
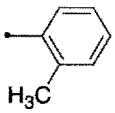
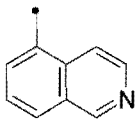
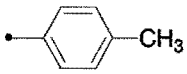
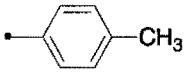
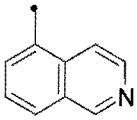
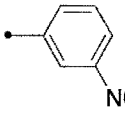
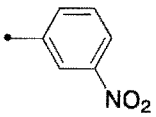
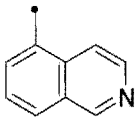
表2-3

| | | | |
|---|---|---|---|
| 32 |  |  |  |
| 33 |  |  |  |
| 34 |  |  |  |
| 35 |  |  |  |
| 36 |  |  |  |
| 37 |  |  |  |
| 38 |  |  |  |
| 39 |  |  |  |
| 40 |  |  |  |
| 41 |  |  |  |

[0046]

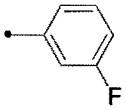
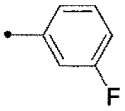
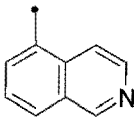
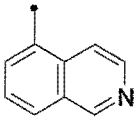
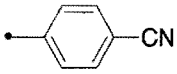
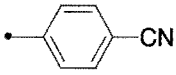
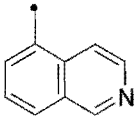
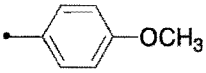
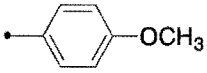
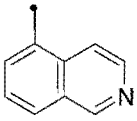
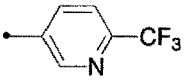
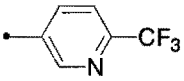
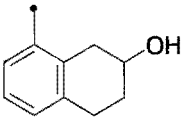
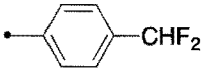
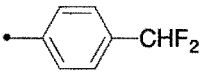
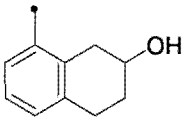
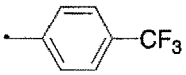
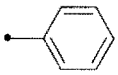
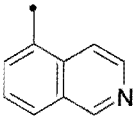
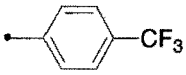
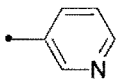
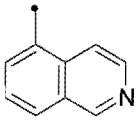
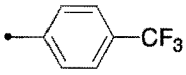
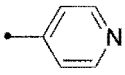
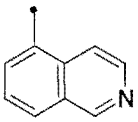
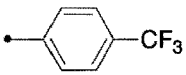
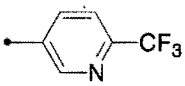
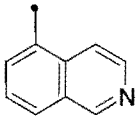
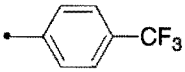
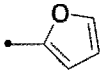
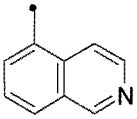
[表2-4]

表2-4

| | | | |
|---|---|---|---|
| 42 |  |  |  |
| 43 |  |  |  |
| 44 |  |  |  |
| 45 |  |  |  |
| 46 |  |  |  |
| 47 |  |  |  |
| 48 |  |  |  |
| 49 |  |  |  |
| 50 |  |  |  |
| 51 |  |  |  |
| 52 |  |  |  |

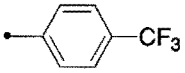
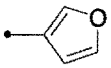
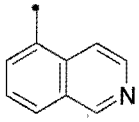
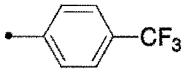
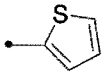
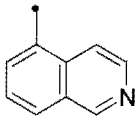
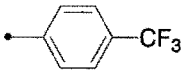
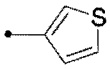
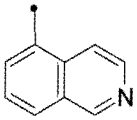
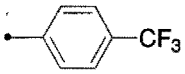
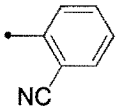
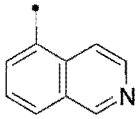
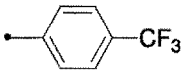
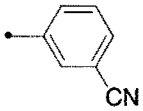
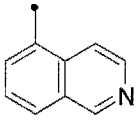
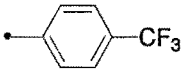
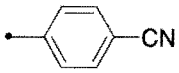
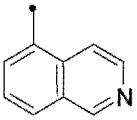
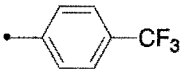
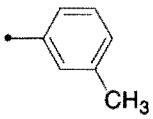
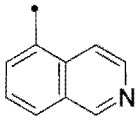
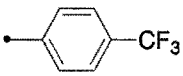
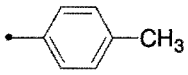
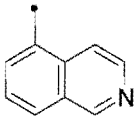
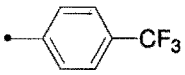
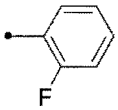
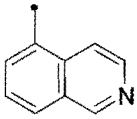
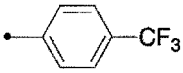
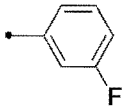
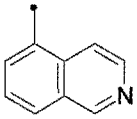
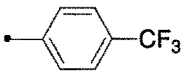
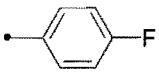
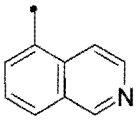
[0047] [表2-5]

表2-5

| | | | |
|---|---|---|---|
| 53 |  |  |  |
| 54 | | |  |
| 55 |  |  |  |
| 56 |  |  |  |
| 57 |  |  |  |
| 58 |  |  |  |
| 59 |  |  |  |
| 60 |  |  |  |
| 61 |  |  |  |
| 62 |  |  |  |
| 63 |  |  |  |

[0048] [表2-6]

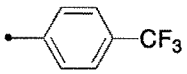
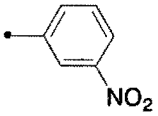
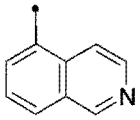
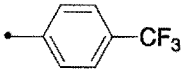
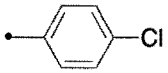
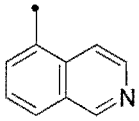
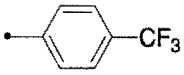
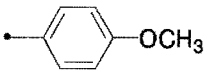
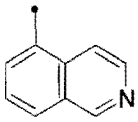
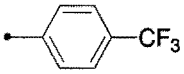
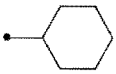
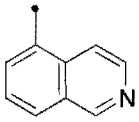
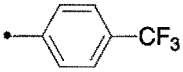
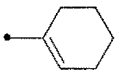
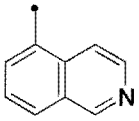
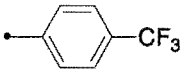
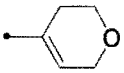
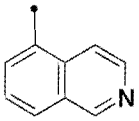
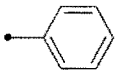
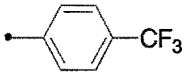
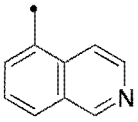
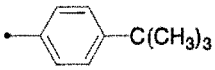
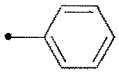
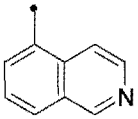
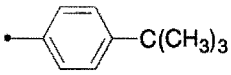
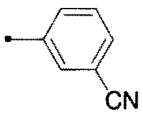
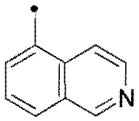
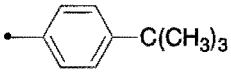
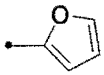
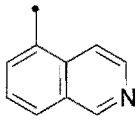
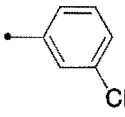
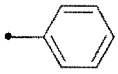
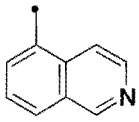
表2-6

| | | | |
|---|---|---|---|
| 64 |  |  |  |
| 65 |  |  |  |
| 66 |  |  |  |
| 67 |  |  |  |
| 68 |  |  |  |
| 69 |  |  |  |
| 70 |  |  |  |
| 71 |  |  |  |
| 72 |  |  |  |
| 73 |  |  |  |
| 74 |  |  |  |

[0049]

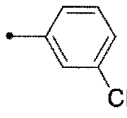
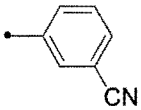
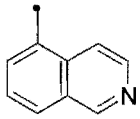
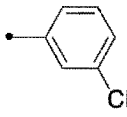
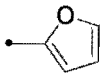
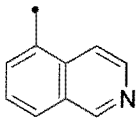
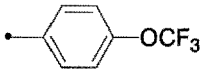
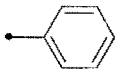
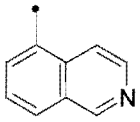
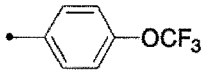
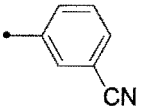
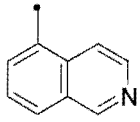
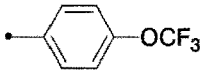
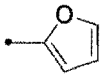
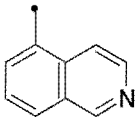
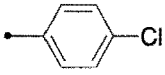
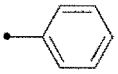
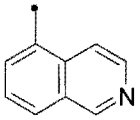
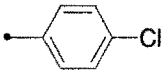
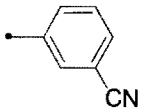
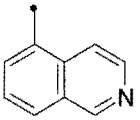
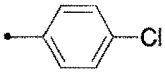
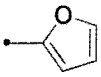
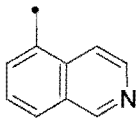
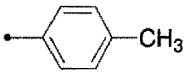
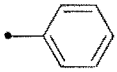
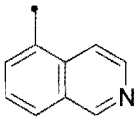
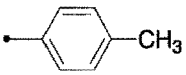
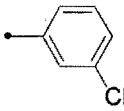
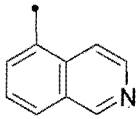
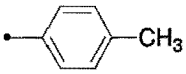
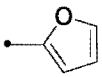
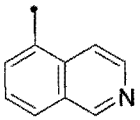
[表2-7]

表2-7

| | | | |
|---|---|---|---|
| 75 |  |  |  |
| 76 |  |  |  |
| 77 |  |  |  |
| 78 |  |  |  |
| 79 |  |  |  |
| 80 |  |  |  |
| 81 |  |  |  |
| 82 |  |  |  |
| 83 |  |  |  |
| 84 |  |  |  |
| 85 |  |  |  |

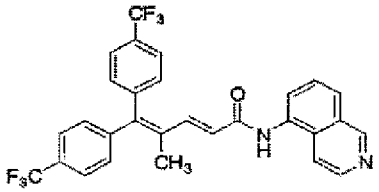
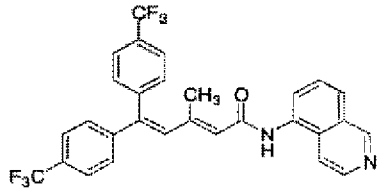
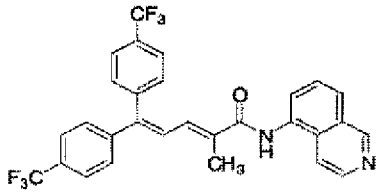
[0050] [表2-8]

表2-8

| | | | |
|---|---|---|---|
| 86 |  |  |  |
| 87 |  |  |  |
| 88 |  |  |  |
| 89 |  |  |  |
| 90 |  |  |  |
| 91 |  |  |  |
| 92 |  |  |  |
| 93 |  |  |  |
| 94 |  |  |  |
| 95 |  |  |  |
| 96 |  |  |  |

[0051] [表3]

表3

| 化合物番号 | 構造式 |
|---|---|
| 97 |  |
| 98 |  |
| 99 |  |

[0052]

[表4-1]

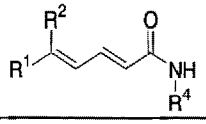
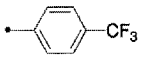
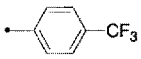
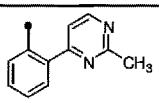
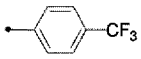
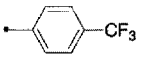
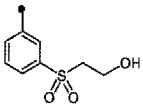
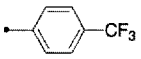
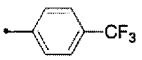
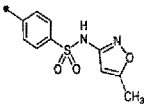
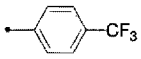
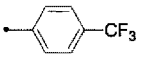
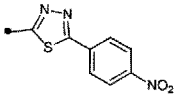
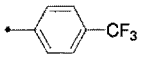
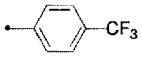
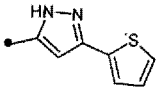
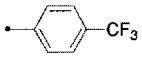
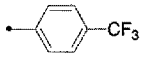
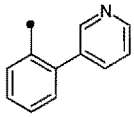
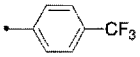
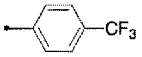
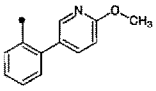
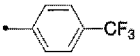
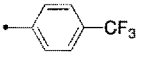
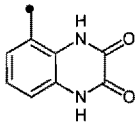
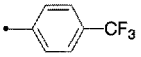
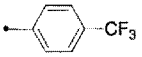
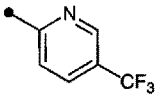
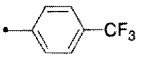
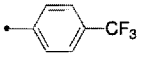
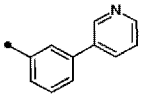
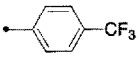
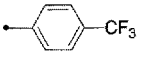
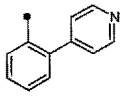


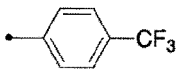
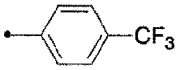
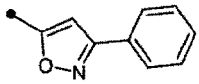
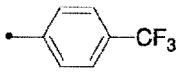
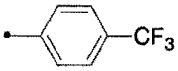
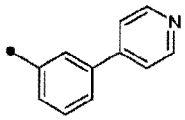
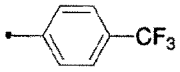
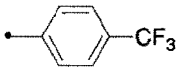
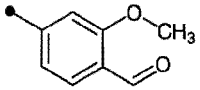
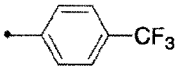
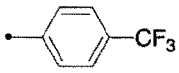
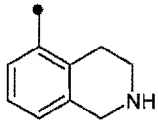
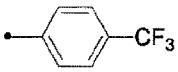
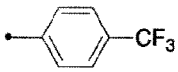
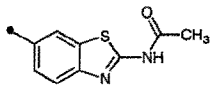
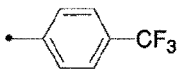
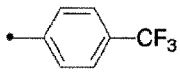
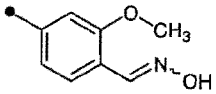
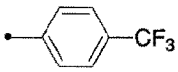
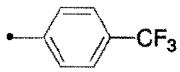
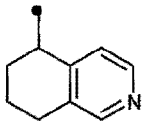
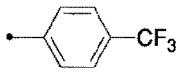
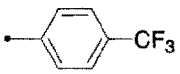
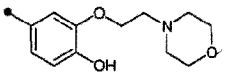
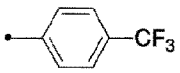
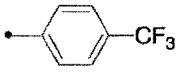
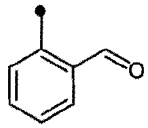
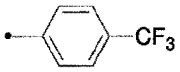
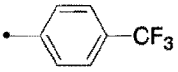
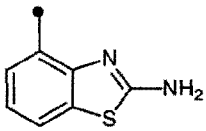
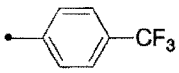
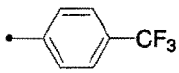
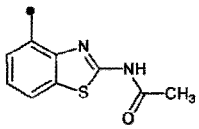
表4-1

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ | 塩 |
|---|---|---|---|---|
| 100 |  |  |  | |
| 101 |  |  |  | |
| 102 |  |  |  | |
| 103 |  |  |  | |
| 104 |  |  |  | |
| 105 |  |  |  | |
| 106 |  |  |  | |
| 107 |  |  |  | |
| 108 |  |  |  | |
| 109 |  |  |  | |
| 110 |  |  |  | |

[0053]

[表4-2]

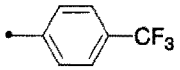
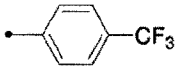
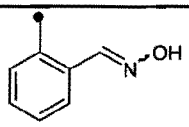
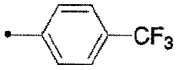
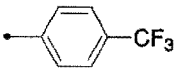
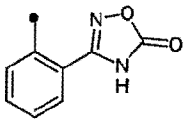
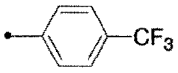
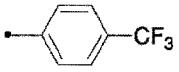
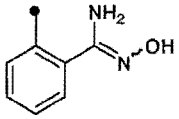
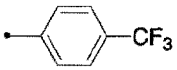
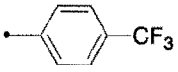
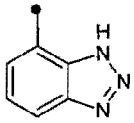
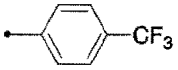
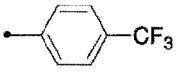
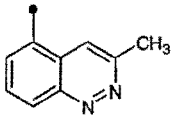
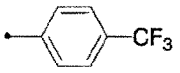
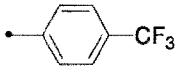
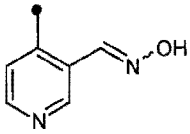
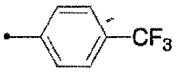
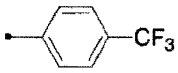
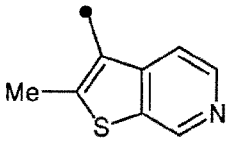
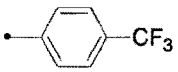
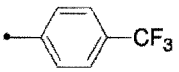
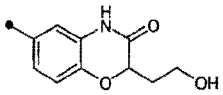
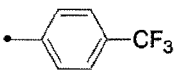
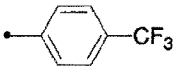
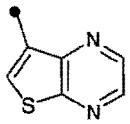
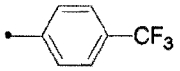
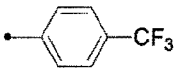
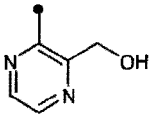
表4-2

| | | | |
|---|---|---|---|
| 111 |  |  |  |
| 112 |  |  |  |
| 113 |  |  |  |
| 114 |  |  |  |
| 115 |  |  |  |
| 116 |  |  |  |
| 117 |  |  |  |
| 118 |  |  |  |
| 119 |  |  |  |
| 120 |  |  |  |
| 121 |  |  |  |

[0054]

[表4-3]

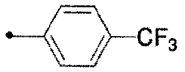
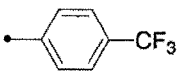
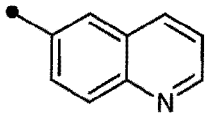
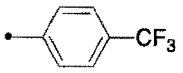
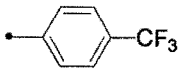
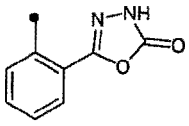
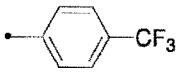
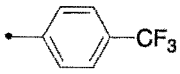
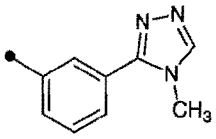
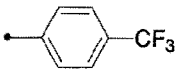
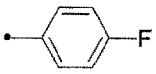
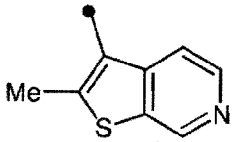
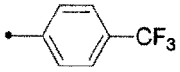
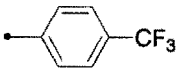
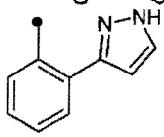
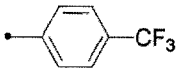
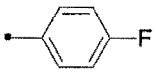
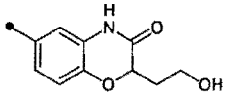
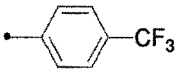
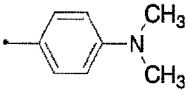
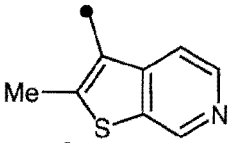
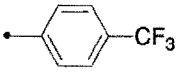
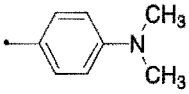
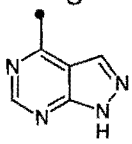
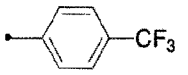
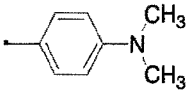
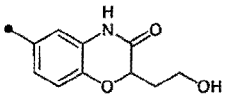
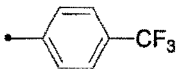
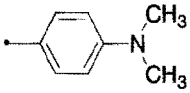
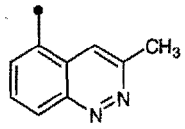
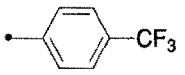
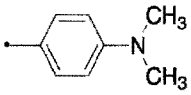
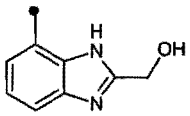
表4-3

| | | | |
|---|---|---|---|
| 122 |  |  |  |
| 123 |  |  |  |
| 124 |  |  |  |
| 125 |  |  |  |
| 126 |  |  |  |
| 127 |  |  |  |
| 128 |  |  |  |
| 129 |  |  |  |
| 130 |  |  |  |
| 131 |  |  |  |

[0055]

[表4-4]

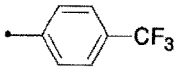
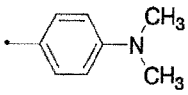
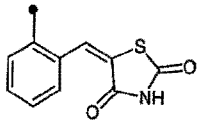
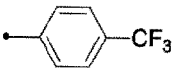
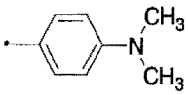
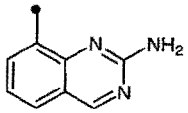
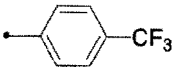
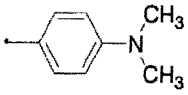
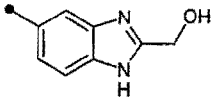
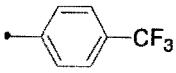
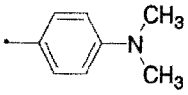
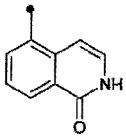
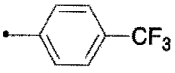
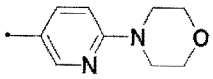
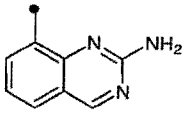
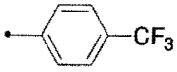
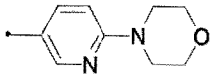
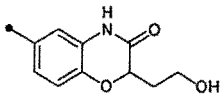
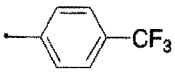
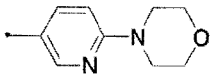
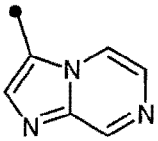
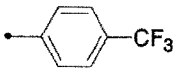
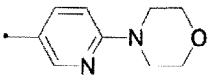
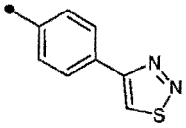
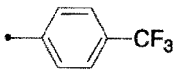
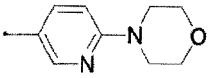
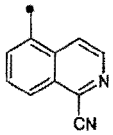
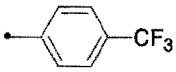
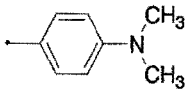
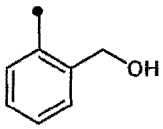
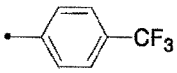
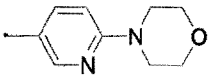
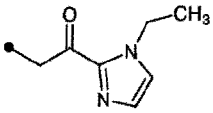
表4-4

| | | | |
|---|---|---|---|
| 132 |  |  |  |
| 133 |  |  |  |
| 134 |  |  |  |
| 135 |  |  |  |
| 136 |  |  |  |
| 137 |  |  |  |
| 138 |  |  |  |
| 139 |  |  |  |
| 140 |  |  |  |
| 141 |  |  |  |
| 142 |  |  |  |

[0056]

[表4-5]

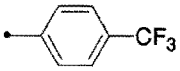
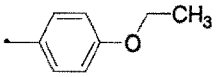
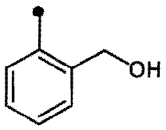
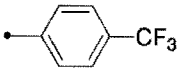
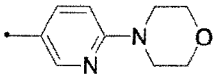
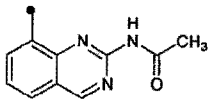
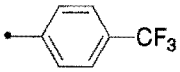
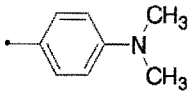
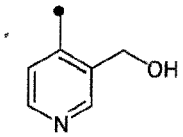
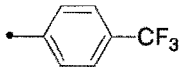
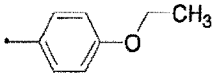
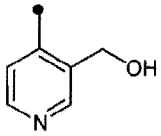
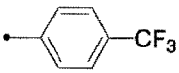
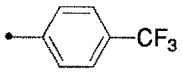
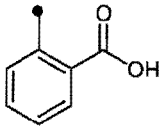
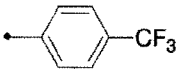
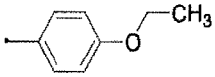
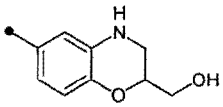
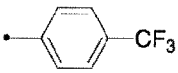
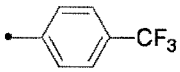
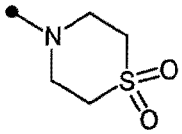
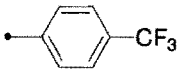
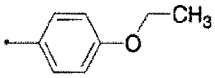
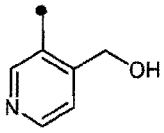
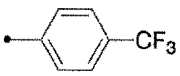
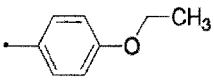
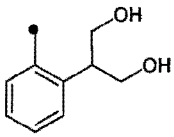
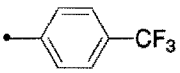
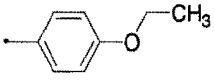
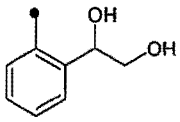
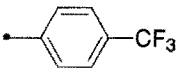
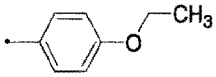
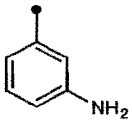
表4-5

| | | | |
|---|---|---|---|
| 143 |  |  |  |
| 144 |  |  |  |
| 145 |  |  |  |
| 146 |  |  |  |
| 147 |  |  |  |
| 148 |  |  |  |
| 149 |  |  |  |
| 150 |  |  |  |
| 151 |  |  |  |
| 152 |  |  |  |
| 153 |  |  |  |

[0057]

[表4-6]

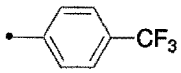
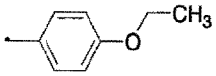
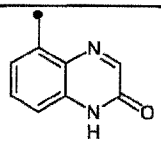
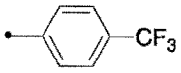
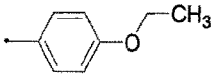
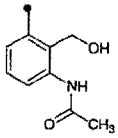
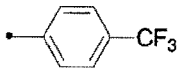
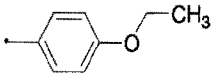
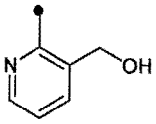
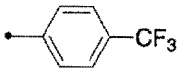
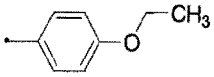
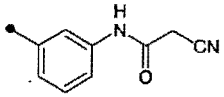
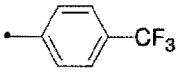
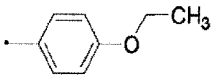
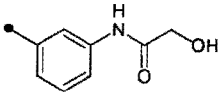
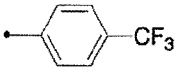
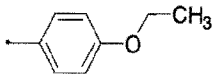
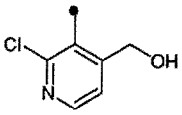
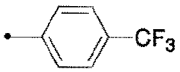
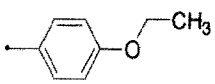
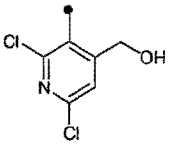
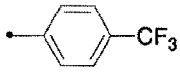
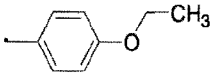
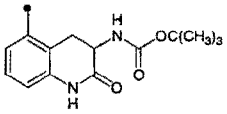
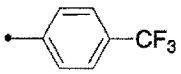
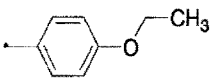
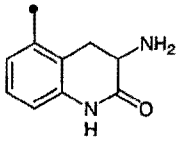
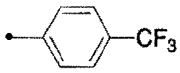
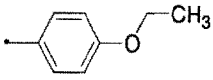
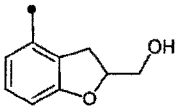
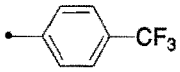
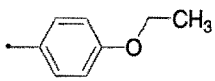
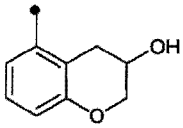
表4-6

| | | | |
|---|---|---|---|
| 154 |  |  |  |
| 155 |  |  |  |
| 156 |  |  |  |
| 157 |  |  |  |
| 158 |  |  |  |
| 159 |  |  |  |
| 160 |  |  |  |
| 161 |  |  |  |
| 162 |  |  |  |
| 163 |  |  |  |
| 164 |  |  |  |

[0058]

[表4-7]

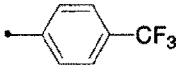
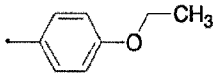
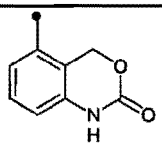
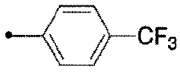
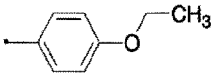
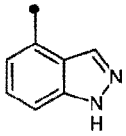
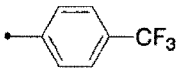
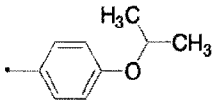
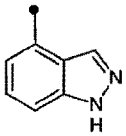
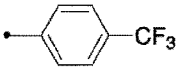
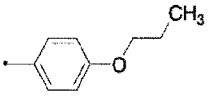
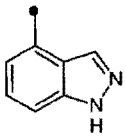
表4-7

| | | | |
|---|---|---|---|
| 165 |  |  |  |
| 166 |  |  |  |
| 167 |  |  |  |
| 168 |  |  |  |
| 169 |  |  |  |
| 170 |  |  |  |
| 171 |  |  |  |
| 172 |  |  |  |
| 173 |  |  |  |
| 174 |  |  |  |
| 175 |  |  |  |

[0059]

[表4-8]

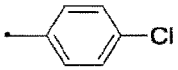
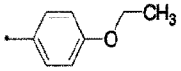
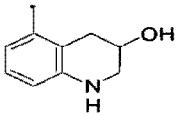
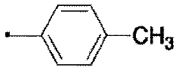
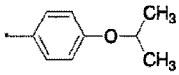
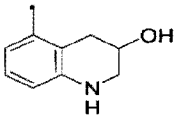
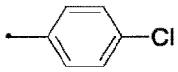
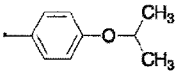
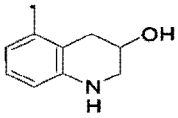
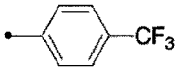
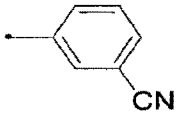
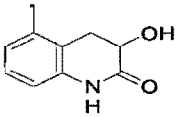
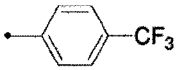
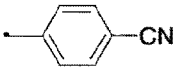
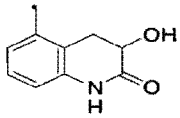
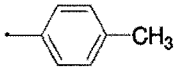
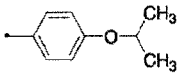
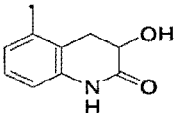
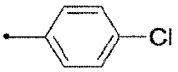
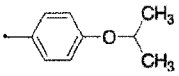
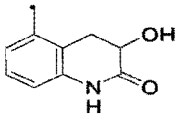
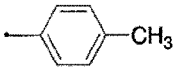
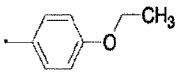
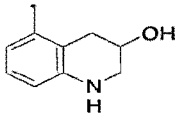
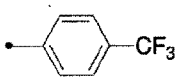
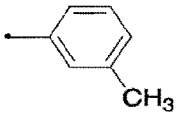
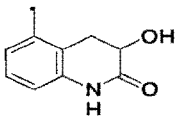
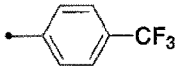
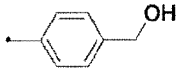
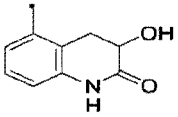
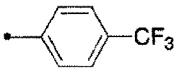
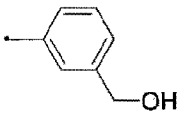
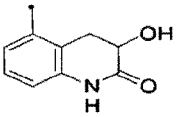
表4-8

| | | | |
|---|---|---|---|
| 176 |  |  |  |
| 177 |  |  |  |
| 178 |  |  |  |
| 179 |  |  |  |

[0060]

[表4-9]

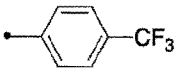
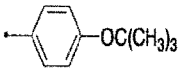
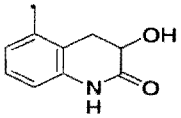
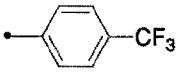
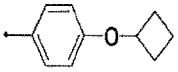
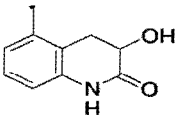
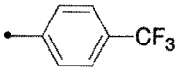
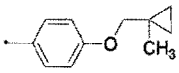
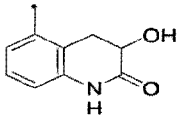
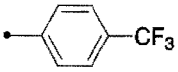
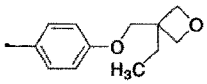
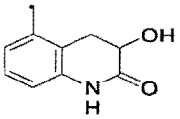
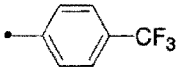
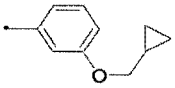
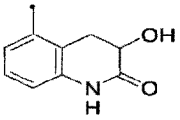
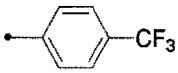
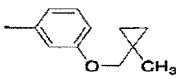
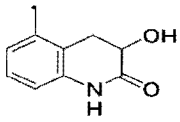
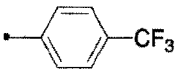
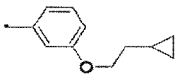
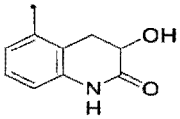
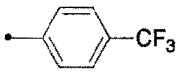
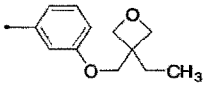
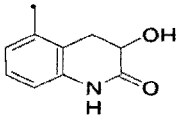
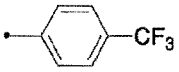
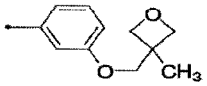
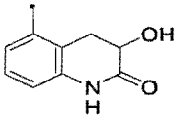
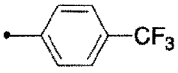
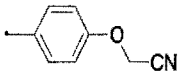
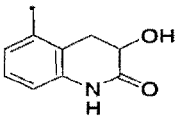
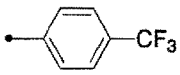
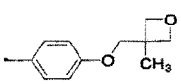
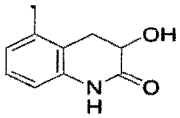
表4-9

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 180 |  |  |  | HCl |
| 181 |  |  |  | HCl |
| 182 |  |  |  | HCl |
| 183 |  |  |  | |
| 184 |  |  |  | |
| 185 |  |  |  | |
| 186 |  |  |  | |
| 187 |  |  |  | HCl |
| 188 |  |  |  | |
| 189 |  |  |  | |
| 190 |  |  |  | |

[0061]

[表4-10]

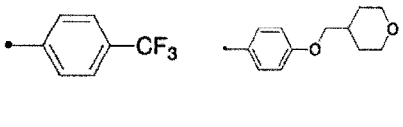
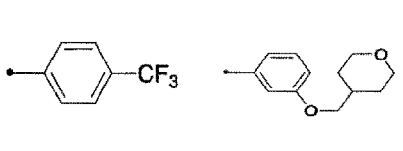
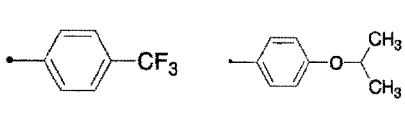
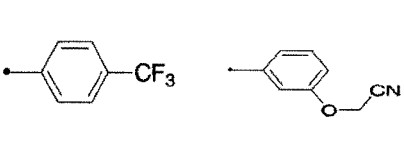
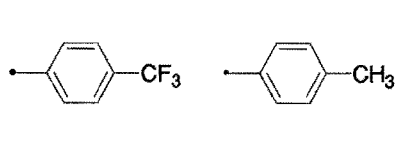
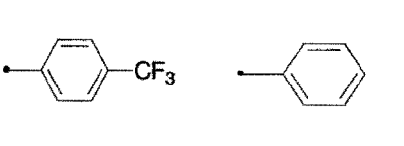
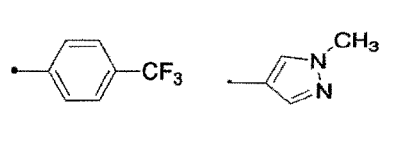
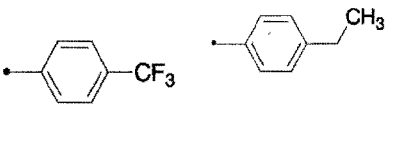
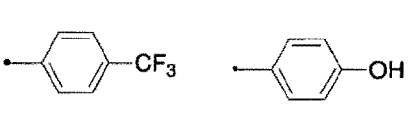
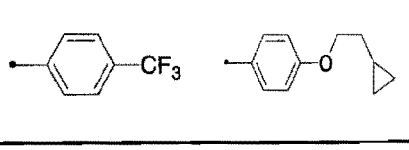
表4-10

| | | | |
|---|---|---|---|
| 191 |  |  |  |
| 192 |  |  |  |
| 193 |  |  |  |
| 194 |  |  |  |
| 195 |  |  |  |
| 196 |  |  |  |
| 197 |  |  |  |
| 198 |  |  |  |
| 199 |  |  |  |
| 200 |  |  |  |
| 201 |  |  |  |

[0062]

[表4-11]

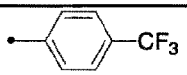
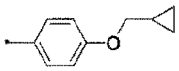
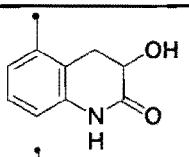
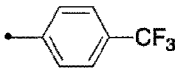
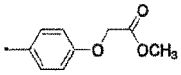
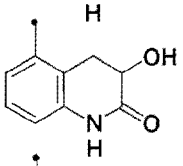
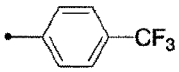
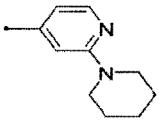
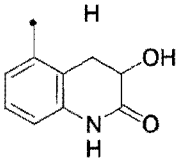
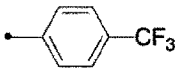
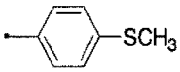
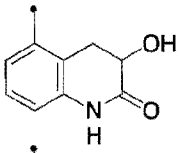
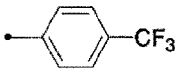
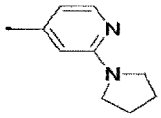
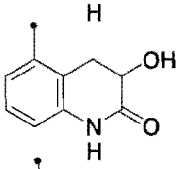
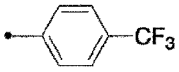
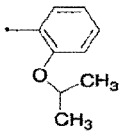
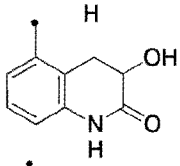
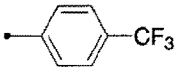
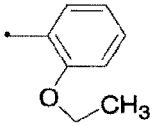
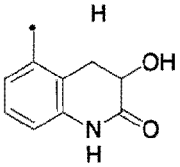
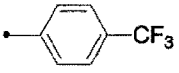
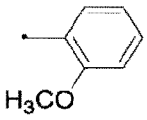
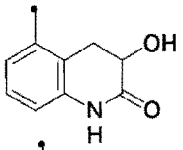
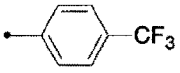
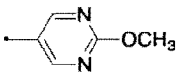
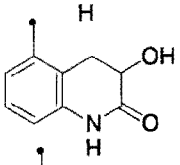
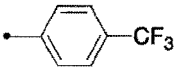
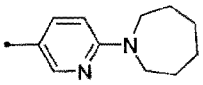
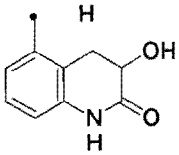
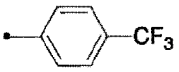
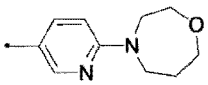
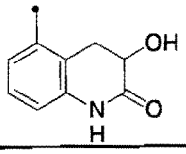
表4-11

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 202 |  | | | |
| 203 |  | | | |
| 204 |  | | | HCl |
| 205 |  | | | |
| 206 |  | | | |
| 207 |  | | | |
| 208 |  | | | |
| 209 |  | | | |
| 210 |  | | | |
| 211 |  | | | |

[0063]

[表4-12]

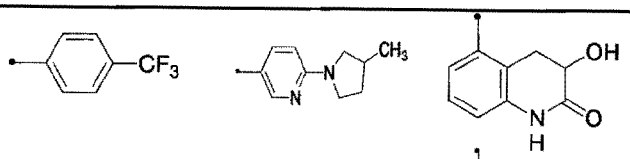
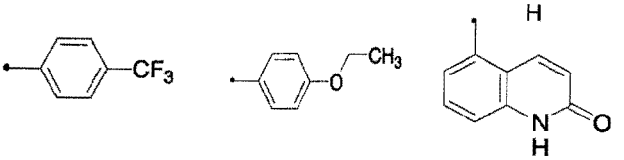
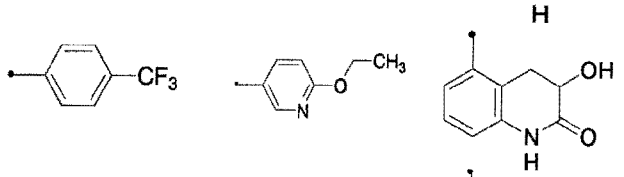
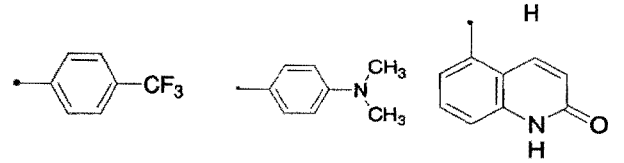
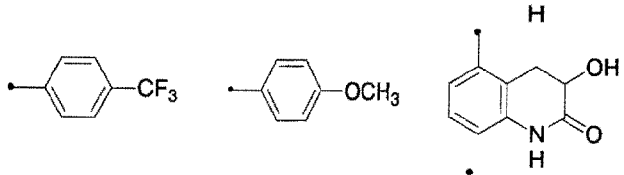
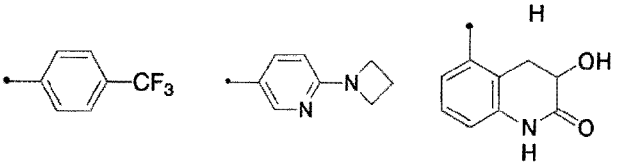
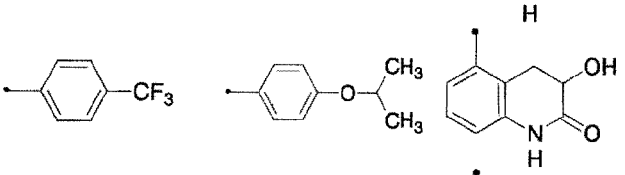
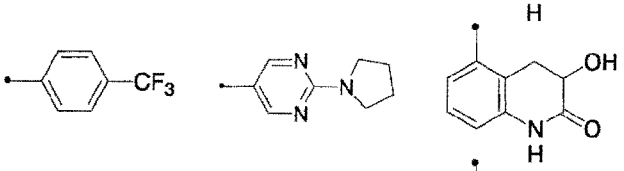
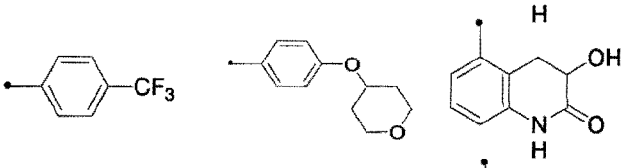
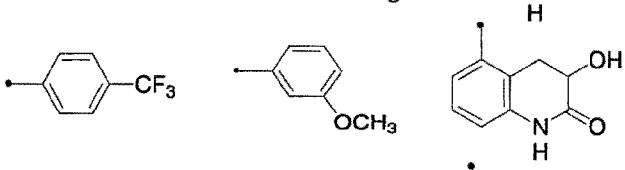
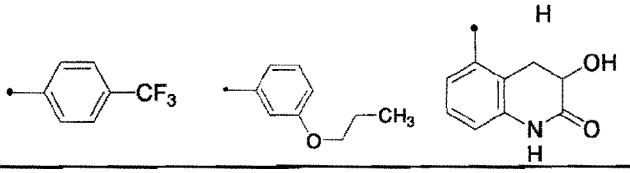
表4-12

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 212 |  |  |  | |
| 213 |  |  |  | |
| 214 |  |  |  | |
| 215 |  |  |  | |
| 216 |  |  |  | |
| 217 |  |  |  | |
| 218 |  |  |  | |
| 219 |  |  |  | |
| 220 |  |  |  | |
| 221 |  |  |  | HCl |
| 222 |  |  |  | HCl |

[0064]

[表4-13]

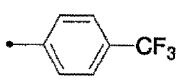
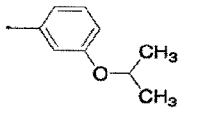
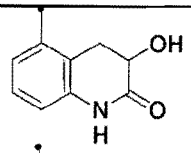
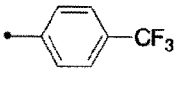
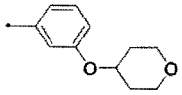
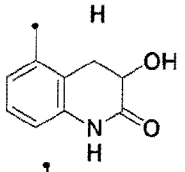
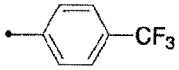
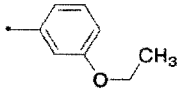
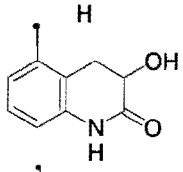
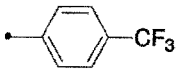
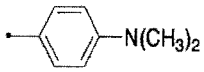
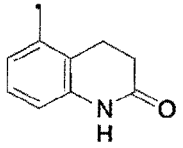
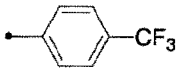
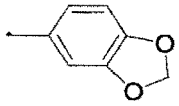
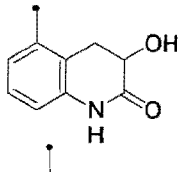
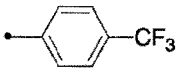
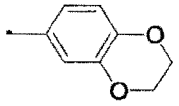
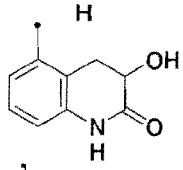
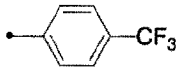
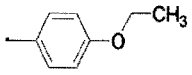
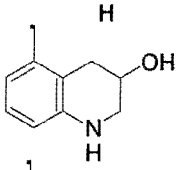
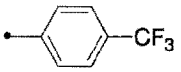
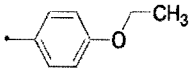
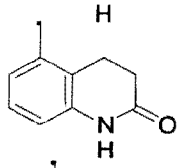
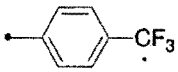
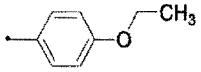
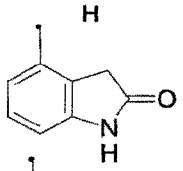
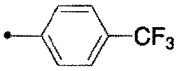
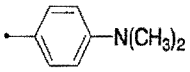
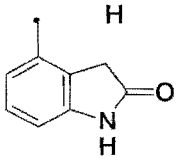
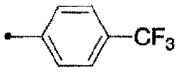
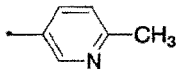
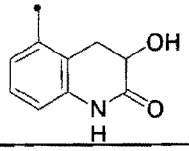
表4-13

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 223 |  | | | HCl |
| 224 |  | | | |
| 225 |  | | | |
| 226 |  | | | HCl |
| 227 |  | | | |
| 228 |  | | | |
| 229 |  | | | |
| 230 |  | | | HCl |
| 231 |  | | | |
| 232 |  | | | |
| 233 |  | | | |

[0065]

[表4-14]

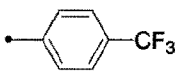
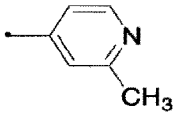
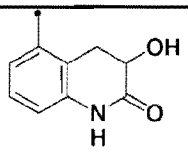
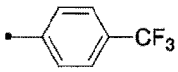
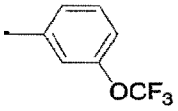
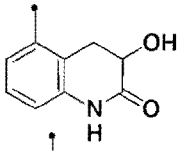
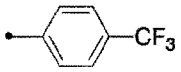
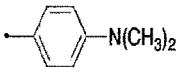
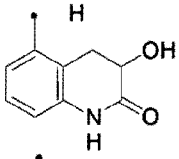
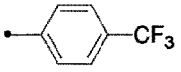
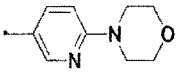
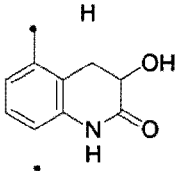
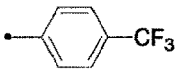
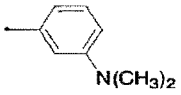
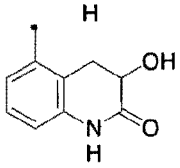
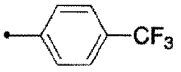
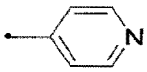
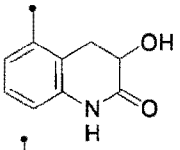
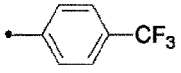
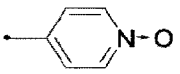
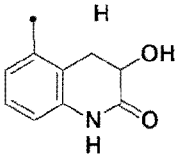
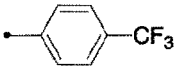
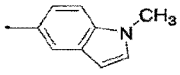
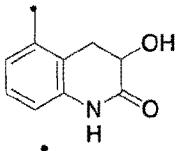
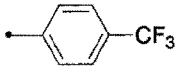
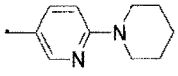
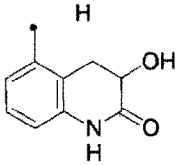
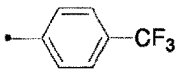
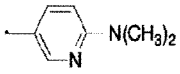
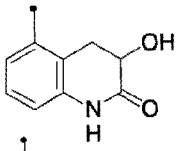
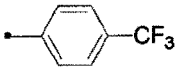
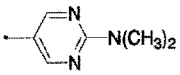
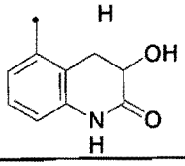
表4-14

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 234 |  |  |  | |
| 235 |  |  |  | |
| 236 |  |  |  | |
| 237 |  |  |  | HCl |
| 238 |  |  |  | |
| 239 |  |  |  | |
| 240 |  |  |  | HCl |
| 241 |  |  |  | |
| 242 |  |  |  | |
| 243 |  |  |  | |
| 244 |  |  |  | |

[0066]

[表4-15]

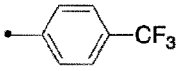
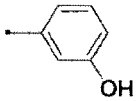
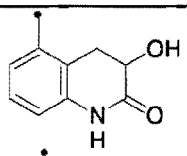
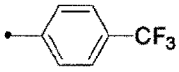
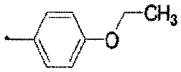
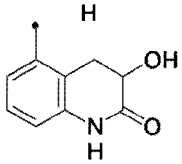
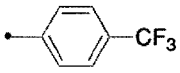
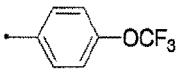
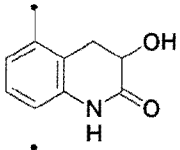
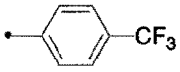
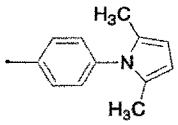
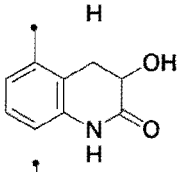
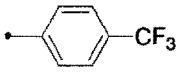
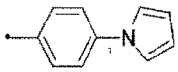
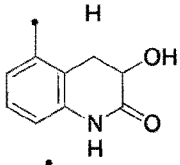
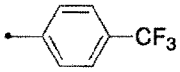
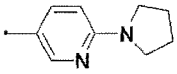
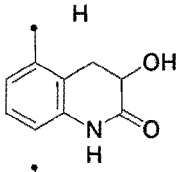
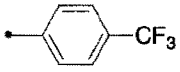
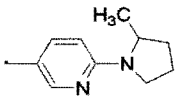
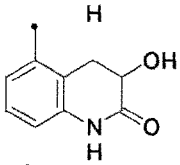
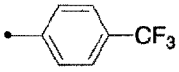
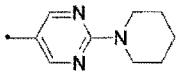
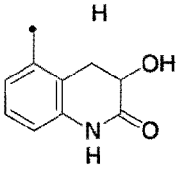
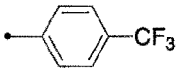
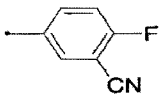
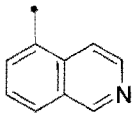
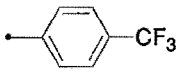
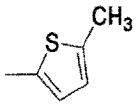
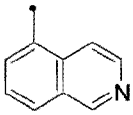
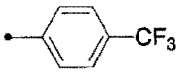
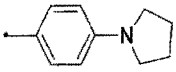
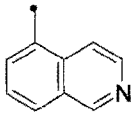
表4-15

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 245 |  |  |  | |
| 246 |  |  |  | |
| 247 |  |  |  | HCl |
| 248 |  |  |  | HCl |
| 249 |  |  |  | HCl |
| 250 |  |  |  | HCl |
| 251 |  |  |  | HCl |
| 252 |  |  |  | |
| 253 |  |  |  | HCl |
| 254 |  |  |  | HCl |
| 255 |  |  |  | |

[0067]

[表4-16]

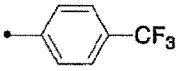
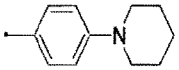
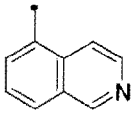
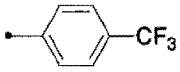
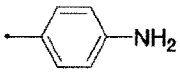
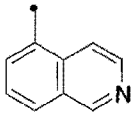
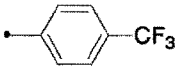
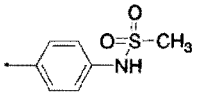
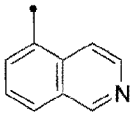
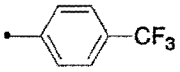
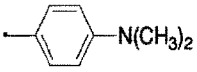
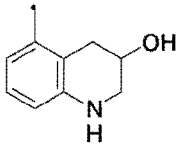
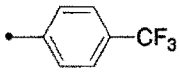
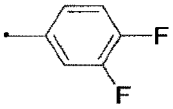
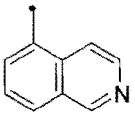
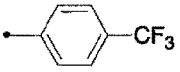
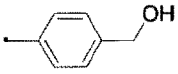
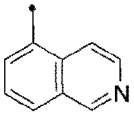
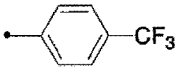
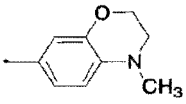
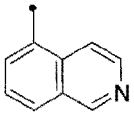
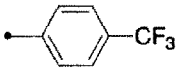
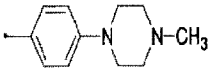
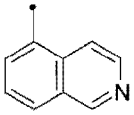
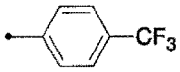
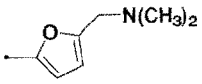
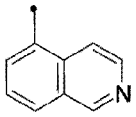
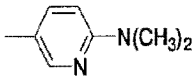
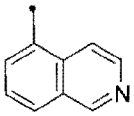
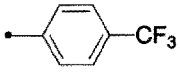
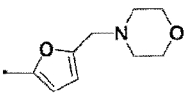
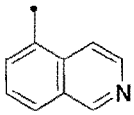
表4-16

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 256 |  |  |  | |
| 257 |  |  |  | |
| 258 |  |  |  | |
| 259 |  |  |  | |
| 260 |  |  |  | |
| 261 |  |  |  | HCl |
| 262 |  |  |  | HCl |
| 263 |  |  |  | HCl |
| 264 |  |  |  | HCl |
| 265 |  |  |  | HCl |
| 266 |  |  |  | |

[0068]

[表4-17]

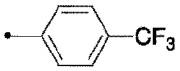
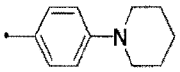
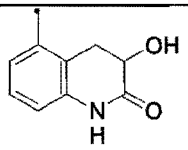
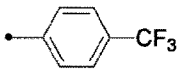
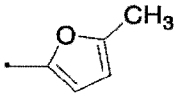
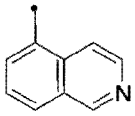
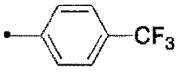
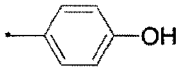
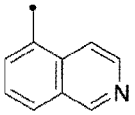
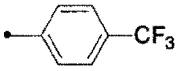
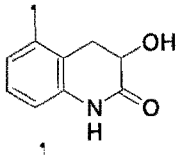
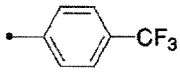
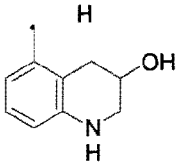
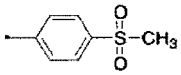
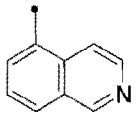
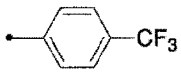
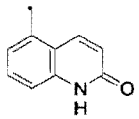
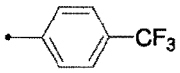
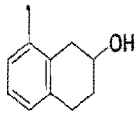
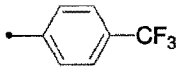
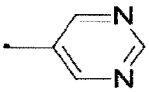
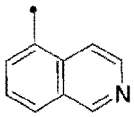
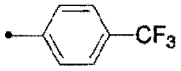
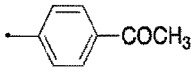
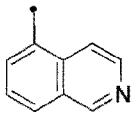
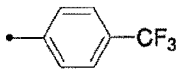
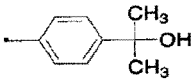
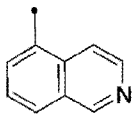
表4-17

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 267 |  |  |  | 2HCl |
| 268 |  |  |  | |
| 269 |  |  |  | |
| 270 |  |  |  | HCl |
| 271 |  |  |  | |
| 272 |  |  |  | |
| 273 |  |  |  | |
| 274 |  |  |  | |
| 275 |  |  |  | |
| 276 | |  |  | |
| 277 |  |  |  | |

[0069]

[表4-18]

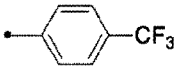
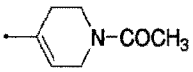
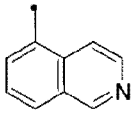
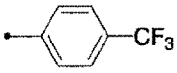
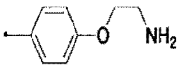
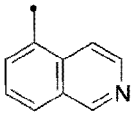
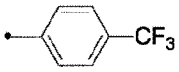
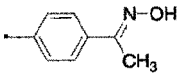
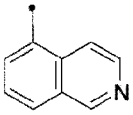
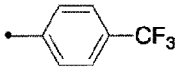
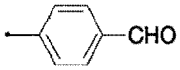
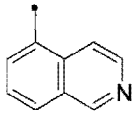
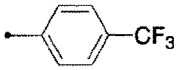
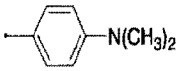
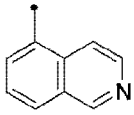
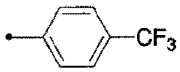
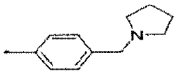
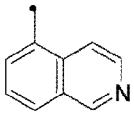
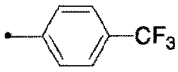
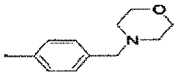
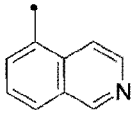
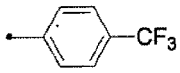
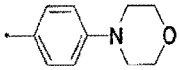
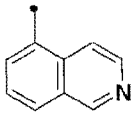
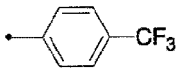
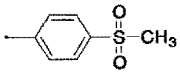
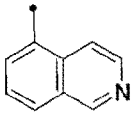
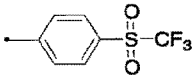
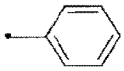
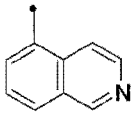
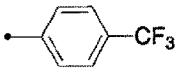
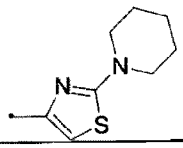
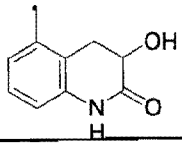
表4-18

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 278 |  |  |  | HCl |
| 279 |  |  |  | |
| 280 |  |  |  | |
| 281 |  | |  | |
| 282 |  | |  | |
| 283 |  | |  | |
| 284 |  | |  | |
| 285 |  | |  | |
| 286 |  |  |  | |
| 287 |  |  |  | |
| 288 |  |  |  | |

[0070]

[表4-19]

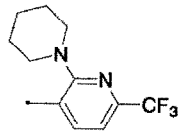
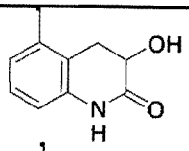
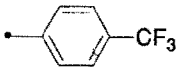
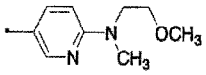
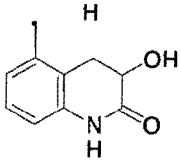
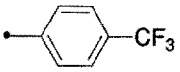
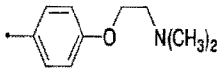
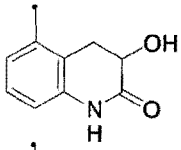
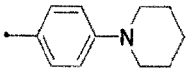
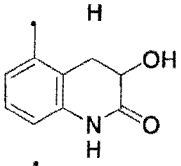
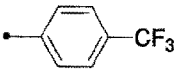
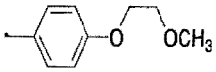
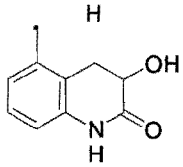
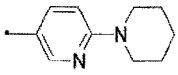
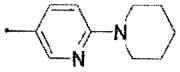
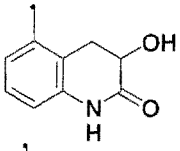
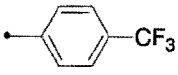
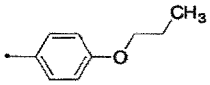
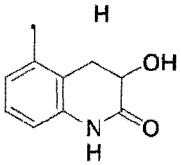
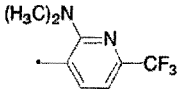
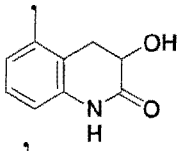
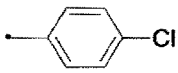
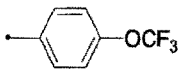
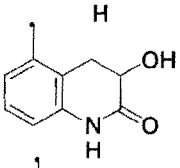
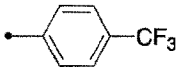
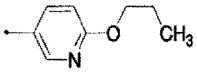
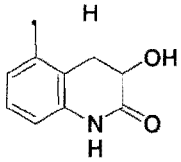
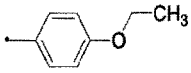
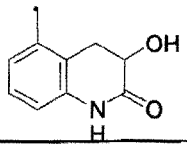
表4-19

| | | | |
|---|---|---|---|
| 289 |  |  |  |
| 290 |  |  |  |
| 291 |  |  |  |
| 292 |  |  |  |
| 293 |  |  |  |
| 294 |  |  |  |
| 295 |  |  |  |
| 296 |  |  |  |
| 297 |  |  |  |
| 298 |  |  |  |
| 299 |  |  |  |

[0071]

[表4-20]

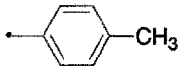
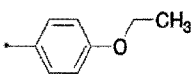
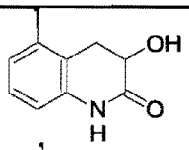
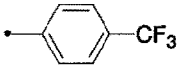
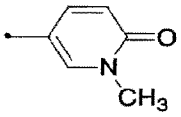
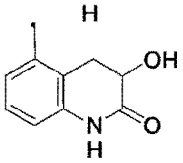
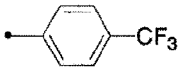
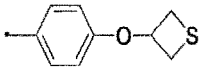
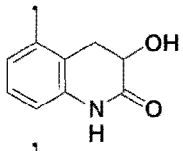
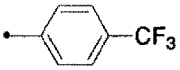
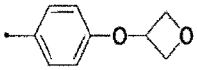
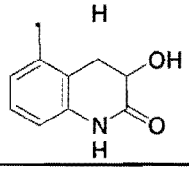
表4-20

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 300 |  | |  | |
| 301 |  |  |  | HCl |
| 302 |  |  |  | |
| 303 | |  |  | HCl |
| 304 |  |  |  | |
| 305 |  |  |  | |
| 306 |  |  |  | |
| 307 |  | |  | |
| 308 |  |  |  | |
| 309 |  |  |  | |
| 310 | |  |  | |

[0072]

[表4-21]

表4-21

| | | | |
|---|---|---|---|
| 311 |  |  |  |
| 312 |  |  |  |
| 313 |  |  |  |
| 314 |  |  |  |

[0073]

[表5-1]

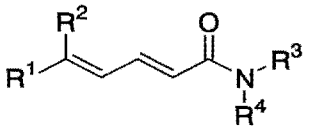
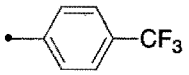
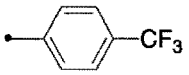
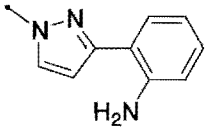
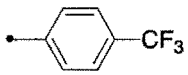
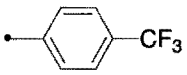
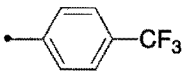
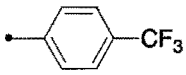
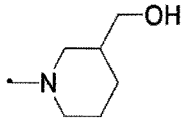
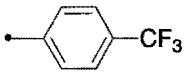
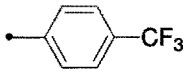
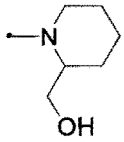
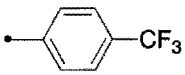
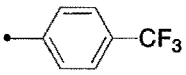
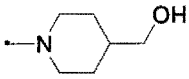
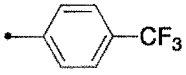
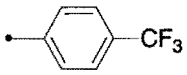
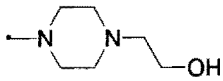
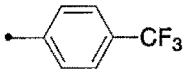
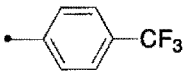
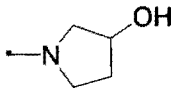
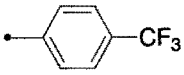
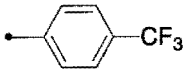
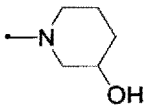


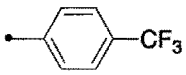
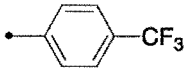
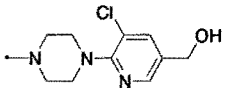
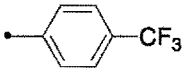
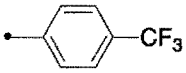
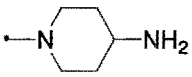
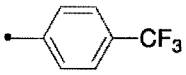
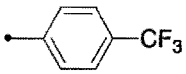
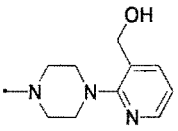
表5-1

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $NR^3R^4$ |
|---|---|---|---|
| 315 |  |  |  |
| 316 |  |  | |
| 317 |  |  |  |
| 318 |  |  |  |
| 319 |  |  |  |
| 320 |  |  |  |
| 321 |  |  |  |
| 322 |  |  |  |

[0074]

[表5-2]

表5-2

| | | | |
|---|---|---|---|
| 323 |  |  |  |
| 324 |  |  |  |
| 325 |  |  |  |

[0075]

[表6]

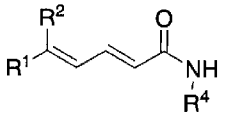
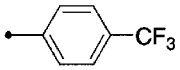
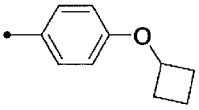
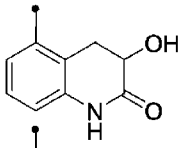
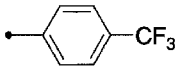
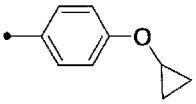
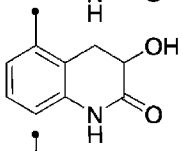
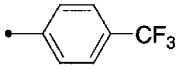
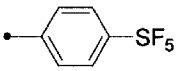
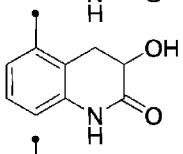
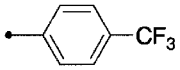
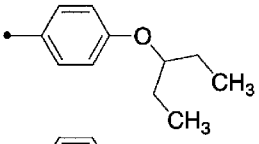
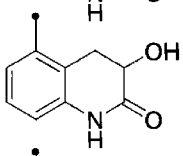
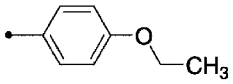
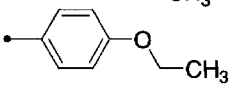
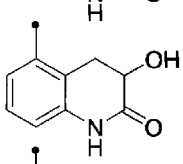
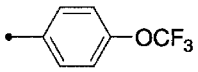
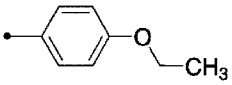
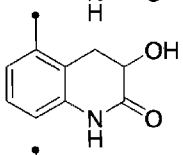
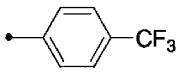
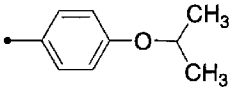
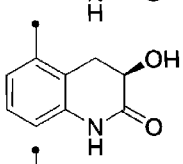
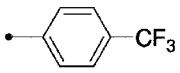
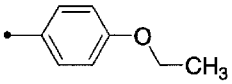
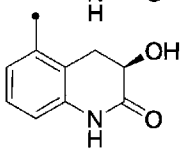


表6

| 化合物番号 | $R^1$ | $R^2$ | $R^4$ |
|---|---|---|---|
| 326 |  |  |  |
| 327 |  |  |  |
| 328 |  |  |  |
| 329 |  |  |  |
| 330 |  |  |  |
| 331 |  |  |  |
| 332 |  |  |  |
| 333 |  |  |  |

[0076] 本発明において、ペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩に対して用いられる鎮痛剤としては、抗うつ剤、オピオイド鎮痛剤、抗癲癇剤等が挙げられる。

抗うつ剤としては、具体的には例えばデュロキセチン、アミトリプチリン、フルボキサチン、フルボキサミン、フルオキセチン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、パロキセチン、レボキセチン、ミルナシプラン、イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、トリミプラミン、アモキサピン、

ロフェプラミン、ドレスピン、シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリン、マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、ネファゾドン等が挙げられる。また、これらは単独でも組み合わされていてもよい。

[0077] オピオイド鎮痛剤としては、具体的には例えば、モルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィン、ヒドロモルフィン、オキシモルフィン、ペンタゾシン、トラマドール、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、メサドン、ヘロイン、ナルブフィン、レボルファノール、レバロルファン、メピリジン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、ブトルファノール等が挙げられる。また、これらは単独でも組み合わされていてもよい。

[0078] 抗癲癇剤としては、α2δリガンドであるガバペンチン、プレガバリン等が挙げられる。また、これらは単独でも組み合わされていてもよい。

これらの鎮痛剤は、薬学的に許容される塩（該薬学的に許容される塩としては、前記化合物（Ｉ）の薬学的に許容される塩として例示した塩等が挙げられる）またはこれらの水和物として存在することもあるが、本発明の医薬組成物、疼痛の治療及び／または予防剤、キット、疼痛の治療及び／または予防用キットならびに疼痛の治療及び／または予防方法等には、これらも使用することができる。

[0079] また、上記で例示した抗うつ剤、オピオイド鎮痛剤及び抗癲癇剤などの鎮痛剤は、市販品として、または従来既知の方法に従って製造して得ることができる。

化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤とを含有する医薬組成物は、例えば疼痛の治療及び／または予防に使用することができ、より具体的には、神経因性疼痛、炎症性疼痛、癌性疼痛等の治療及び／または予防に使用することができる。さらに好ましくは、神経因性疼痛の治療及び／または予防に使用することができる。神経因性疼痛としては、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性神経因性疼痛、HIV関連疼痛、三叉神経痛、癌化学療法に伴う痛み、線維筋痛症等が挙げられる。

[0080] 本発明の医薬組成物ならびに疼痛の治療及び／または予防剤は、化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤とを含有するように製剤化したものであれば、単剤（合剤）としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも２つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、これらの複数の製剤を、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤等の形態として用いることが好ましい。

[0081] 化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩と鎮痛剤との用量比（重量／重量）は、使用する化合物（Ｉ）と鎮痛剤との組み合わせ、化合物（Ｉ）と鎮痛剤のそれぞれの効力等に応じて適宜調整すればよいが、具体的には例えば１／５０（化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩／鎮痛剤）～５００００／１、好ましくは１／３０～１００００／１、より好ましくは１／２０～５０００／１、さらに好ましくは１／１０～１０００／１、さらに好ましくは１／１０～１００／１、さらにより好ましくは１／１０～１０／１、最も好ましくは１／５～５／１の間の比である。

[0082] 複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば（ａ）化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と、（ｂ）鎮痛剤を含有する第２成分とを、それぞれ別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

[0083] 該キットとしては、例えば保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等がみられない容器であれば材質、形状等は特に限定されない２つ以上の容器（例えばバイアル、バッグ等）と内容物からなり、内容物である上記第１成分と第２成分が別々の経路（例えばチューブ等）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤等のキットが挙げられる。

[0084] また、本発明の疼痛の治療及び／または予防方法は、上記で記載した化合

物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤の使用または投与方法と同様にして実施できる。すなわち、化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは２つ以上の製剤を組み合わせて投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせて投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

[0085] 次に、化合物（Ｉ）またはその薬学的に許容される塩と鎮痛剤とを投与することによる疼痛の治療効果について試験例により具体的に説明する。化合物（I）またはその薬学的に許容される塩として、化合物A（化合物332）を用いたが、本発明はこれに限定されるものではない。

試験例１：坐骨神経損傷ラット（神経因性疼痛モデル）の作成

Fisherらの方法［ペイン（Pain）、1998年、第77巻、p.59］を参考に、坐骨神経損傷性神経因性疼痛モデルを作製した。Crl:CD（SD）系ラット(雄性、5週齢、日本チャールス・リバー社）を、ペントバルビタールナトリウム麻酔下（50 mg/kg、腹腔内投与）で左後肢の坐骨神経を剥離し、露出した坐骨神経に長さ2 mmのPE-60ポリエチレンチューブ（商品名：Intramedic、サイズ：PE-60、Beckton Dickinson社製）を覆い被せた。実験には、手術後2-3週間経過したラットを用いた。

[0086] 神経因性疼痛で一般的に認められる機械刺激性アロディニアの測定には、フォン・フレイ・フィラメント（von Frey filament（商品名：touch test sensory evaluator、型番：model 58011、室町機械（株）製））を用いた。ラットを底が金属性メッシュで覆われたアクリル製の4連ケージ（幅390 mm ×奥行き210 mm ×高さ145 mm）に入れ、約20分間環境に慣れさせた後、神経損傷側の足裏に垂直にフォン・フレイ・フィラメントを軽く曲がる程度に約4秒間適用し、逃避反応の有無を観察し、結果は痛覚閾値として示した。痛覚閾値（g）は、Dixonのアップ・ダウン（up down）法［アニュアル・レビュー・

オブ・ファーマコロジー・アンド・トキシコロジー（Annual Review of Pharmacology and Toxicology）、1980年、第20巻、p.441］により算出した。正常ラットの痛覚閾値は12 g程度であるのに対し、薬物投与前の坐骨神経損傷足での疼痛閾値は2 g程度で、アロディニアと認められる痛覚閾値（g）の低下が確認された。

試験例２：化合物Aによるラット疼痛モデルにおけるガバペンチン鎮痛作用の増強作用効果

上記の坐骨神経損傷ラットを底が金属性メッシュで覆われたアクリル製の4連ケージ（幅390 mm ×奥行き210 mm ×高さ145 mm）に入れ、以下の手順でガバペンチンと化合物Aをそれぞれ同時に投与し、その3時間後に痛覚閾値（g）を測定した。

[0087] 併用投与群として、ガバペンチンを20 mg/mLの濃度で蒸留水（大塚製薬工場）に溶解し、100 mg/kgの用量で経口投与し、化合物Aを0.6 mg/mLの濃度で0.5%メチルセルロース（0.5% MC）水溶液に懸濁し、3 mg/kgの用量で経口投与した。溶媒投与群として、坐骨神経損傷ラットに蒸留水を5 mL/kg経口投与し、0.5% MC水溶液を5 mL/kg経口投与した。また、ガバペンチン投与群として、坐骨神経損傷ラットに上記と同様にガバペンチンを100 mg/kg経口投与し、0.5% MC水溶液を5 mL/kg経口投与した。さらに、化合物A投与群として、坐骨神経損傷ラットに蒸留水5 mL/kg経口投与し、上記と同様に化合物Aを3 mg/kg経口投与した。各群6匹で試験を実施した。結果を図1に示した。

[0088] 化合物Aとガペンチンの併用投与群では、ガバペンチン投与群及び化合物A投与群と比べ、痛覚閾値（g）の増加が認められた。すなわち、化合物Aの投与により、坐骨神経損傷ラットにおけるガバペンチンの鎮痛作用が増強されることが確認された。

上記試験により、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を、抗癲癇剤（例えばガバペンチン等）と組み合わせて用いることにより、疼痛に対し、強力な抑制効果が得られることが明らかとなった。つまり、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と抗癲癇剤を組み合わせて用いることにより

、抗癲癇剤単独では十分に疼痛を抑制できない場合でも、十分な疼痛の制御が可能と考えられた。また、従来用いられている抗癲癇剤の用量より少ない用量で同様の鎮痛効果が得られ、結果として抗癲癇剤の用量を削減でき、抗癲癇剤の有する副作用を軽減できると考えられた。

試験例３　化合物Aによるラット疼痛モデルにおけるデュロキセチン鎮痛作用の増強作用効果

上記の坐骨神経損傷ラットを底が金属性メッシュで覆われたアクリル製の4連ケージ（幅390 mm ×奥行き210 mm ×高さ145 mm）に入れ、以下の手順でデュロキセチンと化合物Aをそれぞれ同時に投与し、その3時間後に痛覚閾値（g）を測定した。

[0089]　併用投与群として、デュロキセチンを2 mg/mLの濃度で蒸留水（大塚製薬工場）に溶解し、10 mg/kgの用量で経口投与し、化合物Aを0.6 mg/mLの濃度で0.5%メチルセルロース（0.5% MC）水溶液に懸濁し、3 mg/kgの用量で経口投与した。溶媒投与群として、坐骨神経損傷ラットに蒸留水を5 mL/kg経口投与し、0.5% MC水溶液を5 mL/kg経口投与した。また、デュロキセチン投与群として、坐骨神経損傷ラットに上記と同様にデュロキセチンを10 mg/kg経口投与し、0.5% MC水溶液を5 mL/kg経口投与した。さらに、化合物A投与群として、坐骨神経損傷ラットに蒸留水5 mL/kg経口投与し、上記と同様に化合物Aを3 mg/kg経口投与した。各群6匹で試験を実施した。結果を図2に示した。

[0090]　化合物Aとデュロキセチンの併用投与群では、デュロキセチン投与群及び化合物A投与群と比べ、痛覚閾値（g）の増加が認められた。すなわち、化合物Aの投与により、坐骨神経損傷ラットにおけるデュロキセチンの鎮痛作用が増強されることが確認された。

上記試験により、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を、抗うつ剤（例えばデュロキセチン等）と組み合わせて用いることにより、疼痛に対し、強力な抑制効果が得られることが明らかとなった。つまり、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と抗うつ剤を組み合わせて用いることにより、抗うつ剤単独では十分に疼痛を抑制できない場合でも、十分な疼痛の制

御が可能と考えられた。また、従来用いられている抗うつ剤の用量より少ない用量で同様の鎮痛効果が得られ、結果として抗うつ剤の用量を削減でき、抗うつ剤の有する副作用を軽減できると考えられた。

試験例４　化合物Aによるラット疼痛モデルにおけるモルヒネ鎮痛作用の増強作用効果

上記の坐骨神経損傷ラットを底が金属性メッシュで覆われたアクリル製の4連ケージ（幅390 mm ×奥行き210 mm ×高さ145 mm）に入れ、以下の手順で化合物Aを投与して2時間後にモルヒネを投与し、その1時間後に痛覚閾値（g）を測定した。

[0091]　併用投与群として、化合物Aを0.6 mg/mLの濃度で0.5%メチルセルロース（0.5% MC）水溶液に懸濁し、3 mg/kgの用量で経口投与し、モルヒネを0.25 mg/mLの濃度で生理食塩水（大塚製薬工場）に溶解し、0.5 mg/kgの用量で皮下投与した（併用投与群）。溶媒投与群として、坐骨神経損傷ラットに0.5% MC水溶液を5 mL/kg経口投与し、生理食塩水を2 mL/kg皮下投与した。また、モルヒネ投与群として、坐骨神経損傷ラットに上記と同様に0.5% MC水溶液を5 mL/kg経口投与し、モルヒネを0.5 mg/kg皮下投与した。さらに、化合物A投与群として、坐骨神経損傷ラットに上記と同様に化合物Aを3 mg/kg経口投与し、生理食塩水を2 mL/kg皮下投与した。各群6匹で試験を実施した。結果を図3に示した。

[0092]　化合物Aとモルヒネの併用投与群では、モルヒネ投与群及び化合物A投与群と比べ、痛覚閾値（g）の増加が認められた。すなわち、化合物Aの投与により、坐骨神経損傷ラットにおけるモルヒネの鎮痛作用が増強されることが確認された。

上記試験により、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を、オピオイド鎮痛剤（例えばモルヒネ等）と組み合わせて用いることにより、疼痛に対し、強力な抑制効果が得られることが明らかとなった。つまり、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩とオピオイド鎮痛剤を組み合わせて用いることにより、オピオイド鎮痛剤単独では十分に疼痛を抑制できない場合で

も、十分な疼痛の制御が可能と考えられた。また、従来用いられているオピオイド鎮痛剤の用量より少ない用量で同様の鎮痛効果が得られ、結果としてオピオイド鎮痛剤の用量を削減でき、オピオイド鎮痛剤の有する副作用を軽減できると考えられた。

試験例５　化合物Aによるマウス癌性疼痛モデルにおけるモルヒネ鎮痛作用の増強作用効果

Honoreらの報告［ニューロサイエンス（Neuroscience）、2000年、第98巻、p.585］を参考に癌性疼痛モデルを作製した。すなわち、C3H/He系マウス（雄性、4週齢、日本チャールス・リバー社）マウスをペントバルビタールナトリウム（50-60 mg/kg, 腹腔内投与）麻酔下に左膝関節部の皮膚を約5 mm切開し、大腿骨遠位端より骨髄腔に26ゲージの注射針を刺入して、細胞を移植するための孔を開けた。27ゲージの注射針を接続したマイクロシリンジを用いて、$2.5\times10^4$個の腫瘍細胞（NCTC 2472 osteolytic sarcoma cell）を含む細胞液 10 μLを骨髄腔内に注入した。その後、皮膚を縫合した。痛みの評価には、腫瘍細胞移植後の19-21日目のマウスを使用した。

[0093]　痛みの評価は、Honoreらの報告[ニューロサイエンス（Neuroscience）、2000年、第98巻、p.585］に準じて、guarding行動（歩行時の痛み防御行動）時間を測定した。すなわち、マウスを観察用金網の上に置き自由に歩行させ、2分間の観察時間におけるguarding行動時間（左後肢をあげている時間）を測定した。薬物投与前のguarding行動時間が5秒以上のマウスを痛み行動が発症したものとみなし、薬物評価に用いた。正常動物はguarding行動を示さなかったが、癌性疼痛モデル動物では10秒程度のguarding行動が観察された。

[0094]　化合物Aは、1 mg/mLの濃度になるように0.5%メチルセルロース（0.5% MC）水溶液に懸濁して、10 mg/kgの用量で経口投与した。モルヒネは、1.5 mg/mLの濃度になるように生理食塩水（大塚製薬工場）に溶解して、3 mg/kgの用量で皮下投与した。併用投与群では、評価の3時間前に化合物Aを、評価の1時間前にモルヒネを投与した。化合物A投与群では、モルヒネの代わりにその溶媒である生理食塩水（2 mL/kg）を、モルヒネ投与群では、化合物Aの代わりに

その溶媒である0.5% MC（10 mL/kg）を投与した。溶媒投与群では、化合物Aの溶媒とモルヒネの溶媒を投与した。各群10匹で試験を実施した。結果を図4に示した。

[0095] 併用投与群では、モルヒネ投与群及び化合物A投与群を上回るguarding行動時間の短縮が認められた。すなわち、化合物Aの投与により、癌性疼痛マウスにおけるモルヒネの鎮痛作用が増強されることが確認された。

上記試験により、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩を、オピオイド鎮痛剤（例えばモルヒネ等）と組み合わせて用いることにより、癌性疼痛に対し、強力な抑制効果が得られることが明らかとなった。つまり、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩とオピオイド鎮痛剤を組み合わせて用いることにより、オピオイド鎮痛剤単独では十分に癌性疼痛を抑制できない場合でも、十分な癌性疼痛の制御が可能と考えられた。また、従来用いられているオピオイド鎮痛剤の用量より少ない用量で同様の癌性鎮痛効果が得られ、結果としてオピオイド鎮痛剤の用量を削減でき、オピオイド鎮痛剤の有する副作用を軽減できると考えられた。

[0096] （参考例１）化合物332の合成法

工程1： (3R)-5-アミノ-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(化合物a)の製造

論文[バイオオーガニック&メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters)、2000年、第10巻、pp.1459-1462]記載の方法に準じて調製した5-アミノ-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン(499 mg, 2.80 mmol)とL-(+)-酒石酸(420 mg, 2.80 mmol)をメタノール(50 mL)中に加え、70℃で1時間攪拌することにより完全に溶解させた。溶媒を減圧留去した後、メタノール(32 mL)を加え、70℃で1時間攪拌した。ジエチルエーテル(15 mL)を加えて、室温で終夜攪拌後、得られた結晶をろ過することにより、化合物a・0.5酒石酸塩(90%ee)(115 mg, 16%)を得た。

[0097] 化合物a・0.5酒石酸塩(90%ee)(178 mg, 0.703 mmol)をメタノール(8.9 mL)

中に加え、70℃で1時間攪拌することに完全に溶解させた。ジエチルエーテル(3.6 mL)を加えて、室温で終夜攪拌後、ろ過することにより得られた結晶を(クロロホルム:2-プロパノール=4:1)溶液に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、化合物a (99%ee)(25.8 mg, 27%)を得た。

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ ppm): 2.41 (dd, J = 12.2, 15.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 6.8, 15.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 6.8, 12.2 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.28 (s, 1H), 6.09 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 9.88 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 179.

工程2: (2E,4Z)-N-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリル]-5-(4-イソプロポキシフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-ペンタジエナミド(化合物332)の製造

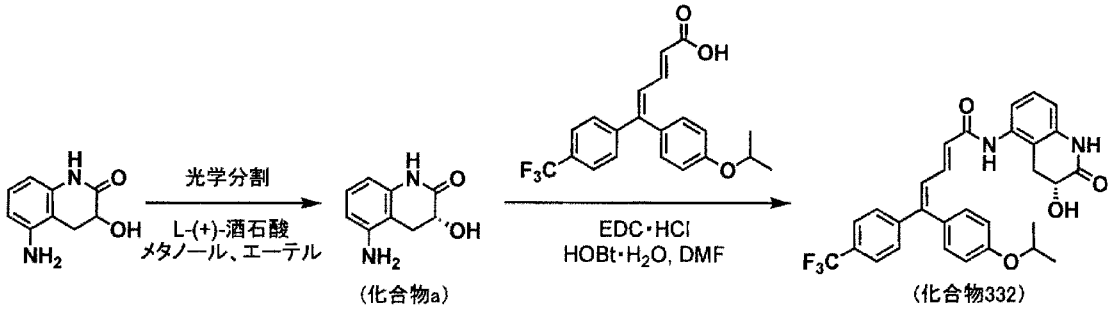
WO2008/007780記載の方法に準じて調製した(2E,4Z)-5-(4-イソプロポキシフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸(6.00 g, 16.0 mmol)をジメチルホルムアミド (DMF、120 mL)に溶解し、化合物a(3.21 g, 18.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (EDC) 塩酸塩(6.14 g, 32.0 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 水和物(4.90 g, 32.0 mmol)を加え、50℃で8時間攪拌した。放冷後、反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/8)で精製し、エタノール/水で再結晶することにより、化合物332(4.25 g, 49 %) を得た。

$^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δ ppm): 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 2.62 (dd, J = 12.0, 15.9 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 6.2, 15.9 Hz, 1H), 4.03-4.11 (m, 1H), 4.68 (sept, J = 6.0 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.68-6.72 (m, 1H), 7.01-7.13 (m, 7H), 7.21 (dd, J = 11.6,

14.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.71 (br s, 1H), 10.17 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 537.

[0098] [化6]




[0099] （参考例２）化合物333の合成法

(2E,4Z)-5-(4-エトキシフェニル)-N-[(3R)-3-ヒドロキシ-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-キノリル]-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-ペンタジエナミド（化合物333）の製造

WO2008/007780記載の方法に準じて調製した(2E,4Z)-5-(4-エトキシフェニル)-5-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-2,4-ペンタジエン酸、および参考例１の工程１で得られた化合物aを用い、参考例１の工程２に記載の方法に準じて、化合物333を得た。

[0100] $^1$H NMR (DMSO-$d_6$, δppm): 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.62 (dd, J = 12.1, 16.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 6.3, 16.0 Hz, 1H), 4.03-4.13 (m, 3H), 5.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 3.1, 5.7 Hz, 1H), 7.03-7.14 (m, 7H), 7.20 (dd, J = 11.7, 14.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 9.72 (br s, 1H), 10.17 (br s, 1H).

ESIMS m/z: $[M+H]^+$ 523.

上述したように、本発明に使用される医薬組成物ならびに疼痛の治療及び／または予防剤は、化合物(I)またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤のそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することがで

きる。これらの医薬組成物ならびに疼痛の治療及び／または予防剤は、錠剤等の経口的投与または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、これらの複数の製剤を、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

[0101] これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される一種またはそれ以上の担体（例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤等）と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

経口投与に適当な、例えば錠剤等は、乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤等を用いて製造できる。

[0102] 非経口投与に適当な、例えば注射剤等は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液等の希釈剤または溶剤等を用いて製造できる。

化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤を複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの投与量及び投与回数は、それぞれの有効成分の効力、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等により異なるが、通常一日当たり、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤を、それぞれ以下の用量で投与するのが好ましい。

[0103] 経口的に、例えば錠剤として投与する場合、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤を、成人一人あたり、それぞれ0.01～1000 mgと0.01～1000 mg、好ましくは0.05～300 mgと0.05～300 mg、さらに好ましくは0.05～100 mgと0.05～100 mgの範囲で、1日1回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

非経口的に、例えば注射剤として投与する場合、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤を、成人一人あたり0.001～1000 mgと0.001～1000 mg、好ましくは0.01～100 mgと0.01～100 mg、さらに好ましくは0.01～20 mgと0.01～20 mgを、1日1回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置

いて別々に投与する。

[0104] また上記の目的で、化合物（I）またはその薬学的に許容される塩と、鎮痛剤を、単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量及び投与回数はそれぞれの有効成分の効力、投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で１つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。

[0105] しかしながら、これら投与量及び投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

## 実施例 1

[0106] 製剤例１：錠剤（化合物A）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物A　４０ｇ、乳糖２８６．８ｇ及び馬鈴薯澱粉６０ｇを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの１０％水溶液１２０ｇを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム１．２ｇを加えて混合し、径８ｍｍの杵をもった打錠機で打錠を行って、錠剤（１錠あたり活性成分２０ｍｇを含有する）を得る。

| | | | |
|---|---|---|---|
| 処方 | 化合物A | ２０ | ｍｇ |
| | 乳糖 | １４３．４ | ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０ | ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６ | ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ | ｍｇ |
| | | ２００ | ｍｇ |

## 実施例 2

[0107] 製剤例２：錠剤（化合物Aとガバペンチンの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物A　３ｇ、ガバペン

チン　１００ｇ、乳糖２２３．８ｇ及び馬鈴薯澱粉６０ｇを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの１０％水溶液１２０ｇを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム１．２ｇを加えて混合し、径８ｍｍの杵をもった打錠機で打錠を行って、錠剤（１錠あたり化合物A　１．５ｍｇ及びガバペンチン　５０ｍｇを含有する）を得る。

| | | |
|---|---|---|
| 処方 | 化合物A | １．５ ｍｇ |
| | ガバペンチン | ５０ ｍｇ |
| | 乳糖 | １１１．９ ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０ ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６ ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ ｍｇ |
| | | ２００ ｍｇ |

## 実施例 3

[0108] 製剤例３：錠剤（化合物Aとデュロキセチンの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物A　１５ｇ、デュロキセチン　５０ｇ、乳糖２６１．８ｇ及び馬鈴薯澱粉６０ｇを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの１０％水溶液１２０ｇを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム１．２ｇを加えて混合し、径８ｍｍの杵をもった打錠機で打錠を行って、錠剤（１錠あたり化合物A　７．５ｍｇ及びデュロキセチン　２５ｍｇを含有する）を得る。

| | | |
|---|---|---|
| 処方 | 化合物A | ７．５ ｍｇ |
| | デュロキセチン | ２５ ｍｇ |
| | 乳糖 | １３０．９ ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０ ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６ ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ ｍｇ |

２００　　ｍｇ

## 実施例 4

[0109] 製剤例４：錠剤（化合物Aとモルヒネの単剤）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物A　６０ｇ、モルヒネ　１０ｇ、乳糖２５６．８ｇ及び馬鈴薯澱粉６０ｇを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの１０％水溶液１２０ｇを加える。得られた混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム１．２ｇを加えて混合し、径８ｍｍの杵をもった打錠機で打錠を行って、錠剤（１錠あたり化合物A　３０ｍｇ及びモルヒネ　５ｍｇを含有する）を得る。

| | | |
|---|---|---|
| 処方 | 化合物A | ３０　ｍｇ |
| | モルヒネ | ５　ｍｇ |
| | 乳糖 | １２８．４　ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０　ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６　ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ｍｇ |
| | | ２００　ｍｇ |

## 実施例 5

[0110] 製剤例５：注射剤（化合物A）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物A　１ｍｇを注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸及び水酸化ナトリウム水溶液を添加してｐＨを７に調整した後、注射用蒸留水で全量を１０００ｍＬとする。得られた混合液をガラスバイアルに２ｍＬずつ無菌的に充填して、注射剤（１バイアルあたり活性成分２μｇを含有する）を得る。

| | | |
|---|---|---|
| 処方 | 化合物A | ２　μｇ |
| | 塩酸 | 適量 |
| | 水酸化ナトリウム水溶液 | 適量 |
| | 注射用蒸留水 | 適量 |

２．００　ｍＬ

## 実施例 6

[0111] 製剤例６：錠剤（ガバペンチン）

実施例1と同様に以下の処方で錠剤を調製する。

| | | | |
|---|---|---|---|
| 処方 | ガバペンチン | ２０ | ｍｇ |
| | 乳糖 | １４３．４ | ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０ | ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６ | ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ | ｍｇ |
| | | ２００ | ｍｇ |

## 実施例 7

[0112] 製剤例７：錠剤（デュロキセチン）

実施例1と同様に以下の処方で錠剤を調製する。

| | | | |
|---|---|---|---|
| 処方 | デュロキセチン | ２０ | ｍｇ |
| | 乳糖 | １４３．４ | ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０ | ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６ | ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ | ｍｇ |
| | | ２００ | ｍｇ |

## 実施例 8

[0113] 製剤例８：錠剤（モルヒネ）

実施例1と同様に以下の処方で錠剤を調製する。

| | | | |
|---|---|---|---|
| 処方 | モルヒネ | ２０ | ｍｇ |
| | 乳糖 | １４３．４ | ｍｇ |
| | 馬鈴薯澱粉 | ３０ | ｍｇ |
| | ヒドロキシプロピルセルロース | ６ | ｍｇ |
| | ステアリン酸マグネシウム | ０．６ | ｍｇ |
| | | ２００ | ｍｇ |

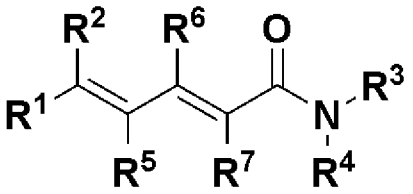
## 産業上の利用可能性

[0114] 本発明により、例えば（a）ペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）鎮痛剤とを含有する医薬組成物等を提供することができる。

# 請求の範囲

[請求項1] （a）式（I）

[化7]



(I)

（式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）

で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（b）鎮痛剤とを含有する医薬組成物。

[請求項2] $R^5$、$R^6$及び$R^7$が、それぞれ水素原子である請求項１記載の医薬組成物。

[請求項3] $R^3$及び$R^4$が、隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成する請求項１または２記載の医薬組成物。

[請求項4] $R^3$及び$R^4$が、隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換

のチオモルホリノを形成する請求項１または２記載の医薬組成物。

[請求項5] $R^3$及び$R^4$が、隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換のピペリジノまたは置換もしくは非置換のピペラジニルを形成する請求項１または２記載の医薬組成物。

[請求項6] $R^3$が、水素原子である請求項１または２記載の医薬組成物。

[請求項7] $R^4$が、置換もしくは非置換のアリールである請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項8] $R^4$が、置換もしくは非置換のジヒドロベンゾオキサジニルである請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項9] $R^4$が、置換もしくは非置換のテトラヒドロイソキノリルである請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項10] $R^4$が、置換もしくは非置換の1,2,3,4-テトラヒドロキノリルである請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項11] $R^4$が、置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項12] $R^4$が、置換もしくは非置換のインダゾリルである請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項13] $R^4$が、置換もしくは非置換のイソキノリルである請求項１、２または６記載の医薬組成物。

[請求項14] $R^1$が、置換もしくは非置換のアリールである請求項１～１３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項15] $R^1$が、4-(トリフルオロメチル)フェニルである請求項１～１３のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項16] $R^2$が、置換もしくは非置換のアリールである請求項１～１５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項17] $R^2$が、置換もしくは非置換のフェニルである請求項１～１５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項18] $R^2$が、置換もしくは非置換の低級アルコキシで置換されたフェニル

である請求項１～１５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項19] $R^2$が、4-(トリフルオロメチル)フェニルである請求項１～１５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項20] $R^2$が、置換もしくは非置換の芳香族複素環基である請求項１～１５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項21] $R^2$が、置換もしくは非置換のピリジルまたは置換もしくは非置換のピリミジニルである請求項１～１５のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項22] 鎮痛剤が抗うつ剤である、請求項1～２１のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項23] 鎮痛剤がオピオイド鎮痛剤である、請求項1～２１のいずれかに記載の医薬組成物。

[請求項24] 鎮痛剤が抗癲癇剤である、請求項1～２１のいずれかに記載の医薬組成物。

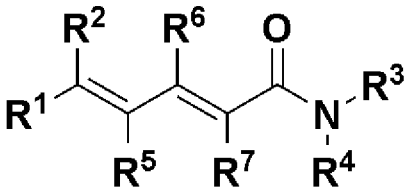
[請求項25] 抗うつ剤がデュロキセチン、アミトリプチリン、フルボキサチン、フルボキサミン、フルオキセチン、ノルトリプチリン、ベンラファキシン、パロキセチン、レボキセチン、ミルナシプラン、イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、トリミプラミン、アモキサピン、ロフェプラミン、ドレスピン、シタロプラム、エスシタロプラム、セルトラリン、マプロチリン、ミアンセリン、セチプチリン、及びネファゾドンからなる群から選ばれる抗うつ剤である請求項２２記載の医薬組成物。

[請求項26] オピオイド鎮痛剤がモルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニル、スフェンタニル、ブプレノルフィン、ヒドロモルフィン、オキシモルフィン、ペンタゾシン、トラマドール、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、メサドン、ヘロイン、ナルブフィン、レボルファノール、レバロルファン、メピリジン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、及びブトルファノールからなる群から選ばれるオピオイド鎮痛剤である請求項２３記載の医薬組成物。

[請求項27]　抗癲癇剤がガバペンチン及びプレガバリンからなる群から選ばれる抗癲癇剤である請求項２４記載の医薬組成物。

[請求項28]　（a）式（I）

[化8]



(I)

（式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

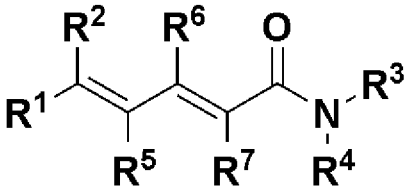
$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）

で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と（ｂ）鎮痛剤とを有効成分として含有する疼痛の治療及び／または予防剤。

[請求項29]　（a）式（I）

[化9]



(I)

（式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

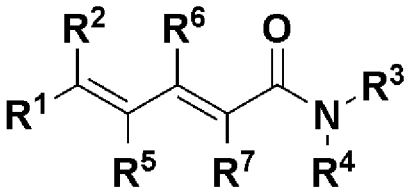
$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）

で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、（ｂ）鎮痛剤と、を有効成分とする、（a）と（b）を同時にまたは時間を置いて別々に投与するための疼痛の治療及び／または予防剤。

[請求項30] （a）式（I）

[化10]



(I)

（式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

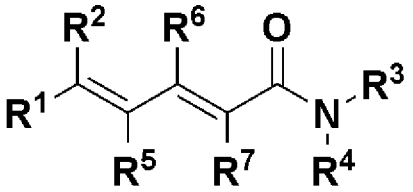
$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）

で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と、（ｂ）鎮痛剤を含有する第２成分とを有することを特徴とするキット。

[請求項31] （a）式（I）

[化11]



(I)

（式中、$R^1$は置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、

$R^2$は置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のシクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表し、

$R^3$は水素原子を表すか、または$R^4$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^4$は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基または置換もしくは非置換の脂環式複素環基を表すか、または$R^3$及び隣接する窒素原子と一緒になって置換もしくは非置換の複素環基を形成し、

$R^5$、$R^6$及び$R^7$は、同一または異なって水素原子またはメチルを表す）

で表されるペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を含有する第１成分と、（ｂ）鎮痛剤を含有する第２成分とを有することを特徴とする疼痛の治療及び／または予防用キット。

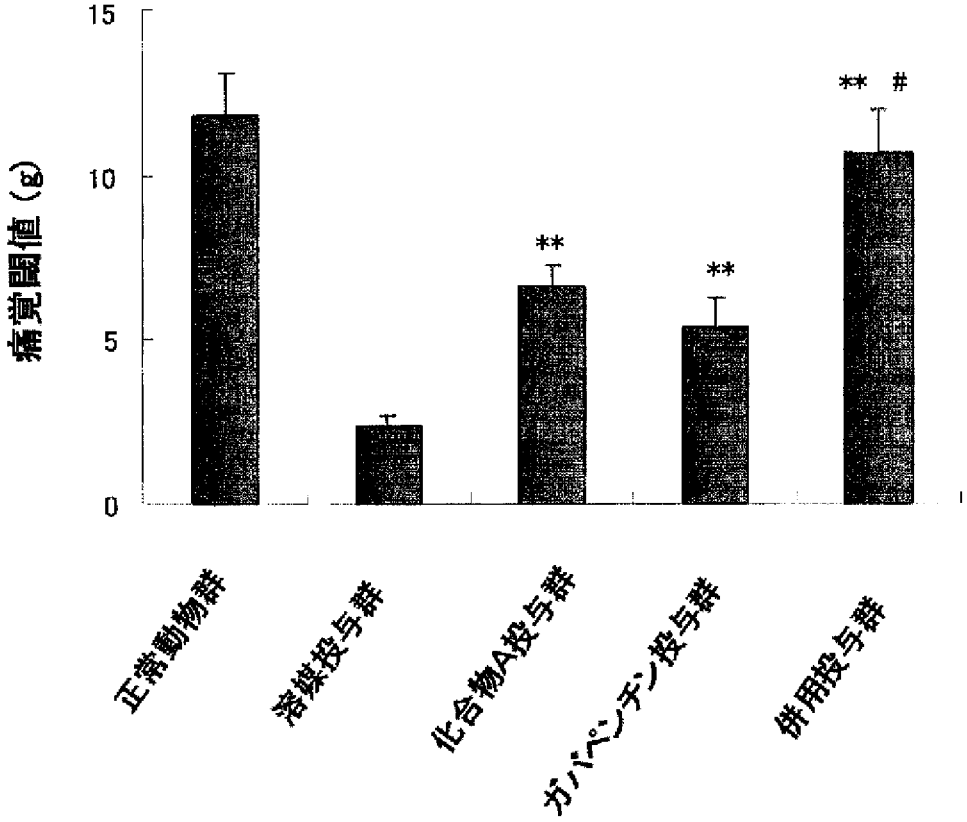
[請求項32] 疼痛が神経因性疼痛である、請求項２８記載の疼痛の治療及び／または予防剤。

[請求項33] 疼痛が神経因性疼痛である、請求項２９記載の疼痛の治療及び／または予防剤。

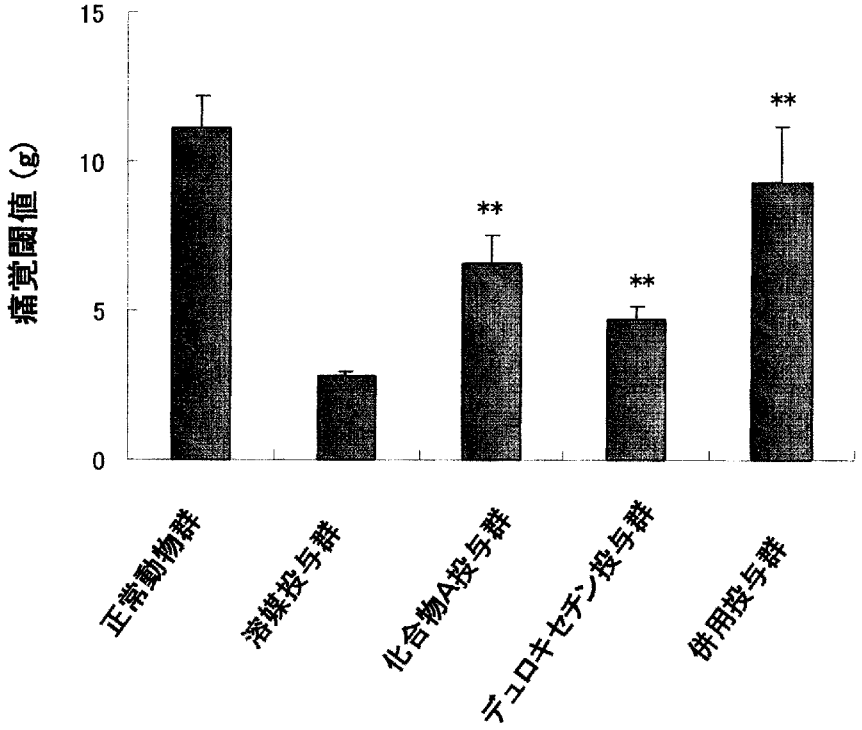
[請求項34] 疼痛が神経因性疼痛である、請求項３１記載の疼痛の治療及び／または予防用キット。

[請求項35] (a) 請求項１～２１のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩と、(b) 鎮痛剤と、を同時にまたは時間を置いて別々に投与して疼痛の治療及び／または予防に使用するための、請求項１～２１のいずれかに記載のペンタジエナミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

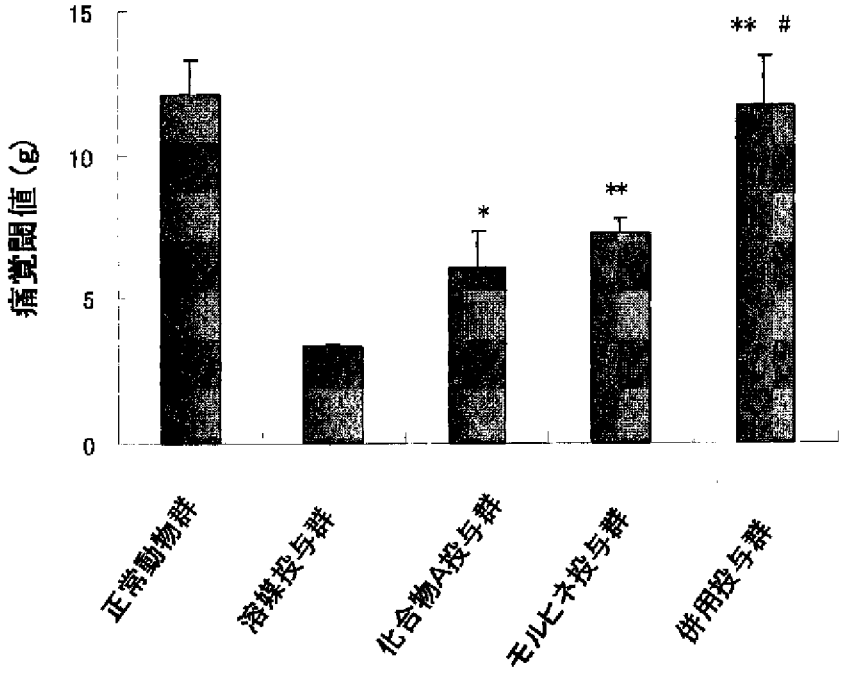
[図1]


痛覚閾値（g）
15
10
5
0
**
**
** #
正常動物群
溶媒投与群
化合物A投与群
ガバペンチン投与群
併用投与群

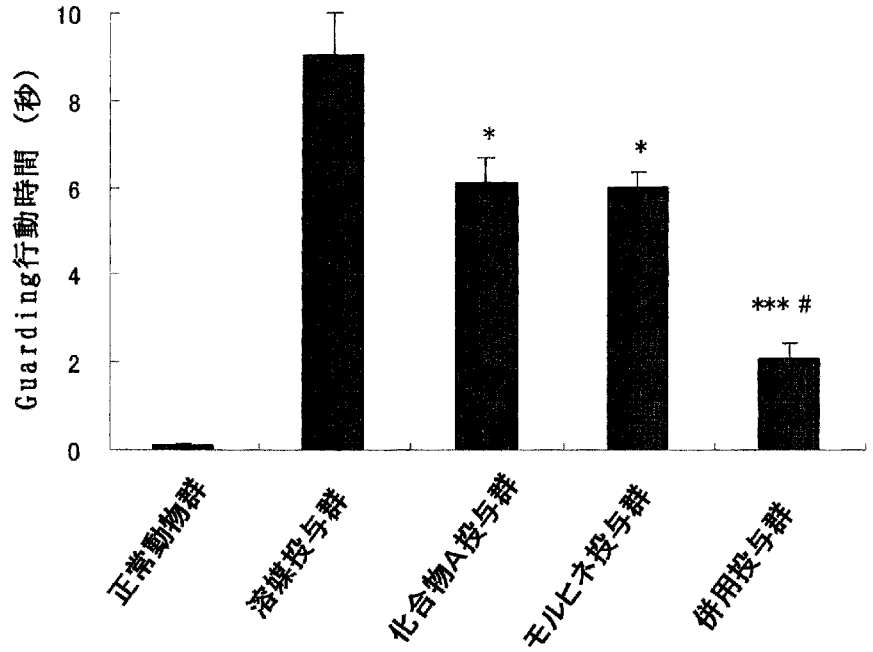
[図2]


痛覚閾値（g）
15
10
5
0
**
**
**
正常動物群
溶媒投与群
化合物A投与群
デュロキセチン投与群
併用投与群

[図3]


痛覚閾値 (g)
15
10
5
0
*
**
** #
正常動物群
溶媒投与群
化合物A投与群
モルヒネ投与群
併用投与群

[図4]


Guarding行動時間 (秒)
10
8
6
4
2
0
*
*
*** #
正常動物群
溶媒投与群
化合物A投与群
モルヒネ投与群
併用投与群

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2009/065912

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
See extra sheet.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See extra sheet.

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

| | | | |
|---|---|---|---|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2009 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2009 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2009 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | WO 2008/007780 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.), 17 January 2008 (17.01.2008), entire text<br>& US 2009/0203667 A & EP 2050734 A1<br>& WO 2008/007780 A1 & KR 2009-0031898 A<br>& CN 101489989 A | 1-35 |
| Y | ACS, Geza et al., Trifluoperazine Modulates [3H] Resiniferatoxin Binding by Human and Rat Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Affects 45Ca Uptake by Adult Rat Dorsal Root Ganglion Neurones, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, vol.274 no.3, pages 1090 to 1098 | 1-22,25, 28-35 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
06 November, 2009 (06.11.09)

Date of mailing of the international search report
17 November, 2009 (17.11.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2009/065912

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | JP 2007-523143 A (Merck Sharp & Dohme Ltd.), 16 August 2007 (16.08.2007), paragraphs [0078] to [0082] & US 2007/0213332 A1 & EP 1718647 A & WO 2005/080391 A1 & CN 1918159 A | 1-35 |
| Y | JP 2006-511535 A (Neurogen Corp.), 06 April 2006 (06.04.2006), entire text; particularly, paragraphs [0563] to [0565] & US 2004/0142958 A1 & EP 1581225 A & WO 2004/054582 A1 | 1-21,23,26, 28-35 |
| Y | JP 2006-515847 A (Neurogen Corp.), 08 June 2006 (08.06.2006), paragraphs [0212] to [0215] & US 2004/0156869 A1 & EP 1569925 A & WO 2004/055004 A1 & KR 2005-0084292 A & CN 1726205 A | 1-21,23,26, 28-35 |
| Y | VETTER, Irina et al., Rapid, Opioid-sensitive Mechanisms Involved in Transient Receptor Potential Vaniloid 1 Sensitization, Journal of Biological Chemistry, 2008.07.11, vol.283 no.28, pages 19540 to 19550 | 1-21,23,26, 28-35 |
| A | WALKER, Katharine M et al., The VR1 antagonist Capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain, The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, vol.304 no.1, pages 56 to 62 | 1-35 |
| A | WO 2008/096755 A1 (NIPPON SUISAN KAISHA, LTD.), 14 August 2008 (14.08.2008), entire text; particularly, paragraph [0037] (Family: none) | 1-35 |
| A | WO 2005/044786 A1 (BAYER HEALTHCARE AG.), 19 May 2005 (19.05.2005), page 2, lines 18 to 22 & JP 2007-511479 A & US 2008/0058377 A1 & EP 1687262 A | 1-35 |
| A | Ju MIZUNO et al., "Q&A <Shitsumon> Mansei Totsu ni Taisuru Kakushu Koutsuyaku no Chiryo ni Tsuite", Pain Clinic, 2005.04, vol.26 no.4, pages 576 to 577 | 1-22,25, 28-35 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2009/065912

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

*A61K31/03*(2006.01)i, *A61K31/045*(2006.01)i, *A61K31/075*(2006.01)i, *A61K31/085*(2006.01)i, *A61K31/135*(2006.01)i, *A61K31/136*(2006.01)i, *A61K31/137*(2006.01)i, *A61K31/165*(2006.01)i, *A61K31/166*(2006.01)i, *A61K31/167*(2006.01)i, *A61K31/18*(2006.01)i, *A61K31/192*(2006.01)i, *A61K31/195*(2006.01)i, *A61K31/197*(2006.01)i, *A61K31/343*(2006.01)i, *A61K31/353*(2006.01)i, *A61K31/357*(2006.01)i, *A61K31/40*(2006.01)i, *A61K31/4035*(2006.01)i, *A61K31/404*(2006.01)i, *A61K31/415*(2006.01)i, *A61K31/4155*(2006.01)i, *A61K31/416*(2006.01)i, *A61K31/4184*(2006.01)i, *A61K31/4192*(2006.01)i, *A61K31/4196*(2006.01)i, *A61K31/42*(2006.01)i, *A61K31/4245*(2006.01)i, *A61K31/426*(2006.01)i, *A61K31/428*(2006.01)i, *A61K31/433*(2006.01)i, *A61K31/4365*(2006.01)i, *A61K31/44*(2006.01)i, *A61K31/4406*(2006.01)i, *A61K31/4409*(2006.01)i, *A61K31/445*(2006.01)i, *A61K31/4468*(2006.01)i, *A61K31/47*(2006.01)i, *A61K31/4704*(2006.01)i, *A61K31/4709*(2006.01)i, *A61K31/472*(2006.01)i, *A61K31/4725*(2006.01)i, *A61K31/495*(2006.01)i, *A61K31/496*(2006.01)i, *A61K31/4965*(2006.01)i, *A61K31/498*(2006.01)i, *A61K31/4985*(2006.01)i, *A61K31/502*(2006.01)i, *A61K31/505*(2006.01)i, *A61K31/506*(2006.01)i, *A61K31/517*(2006.01)i, *A61K31/519*(2006.01)i, *A61K31/536*(2006.01)i, *A61K31/5375*(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61K31/538*(2006.01)i, *A61K31/54*(2006.01)i, *A61K31/55*(2006.01)i, *A61K31/553*(2006.01)i, *A61K45/00*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P29/00*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D215/38*(2006.01)n

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

Continuation of B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61K31/03, A61K31/045, A61K31/075, A61K31/085, A61K31/135, A61K31/136, A61K31/137, A61K31/165, A61K31/166, A61K31/167, A61K31/18, A61K31/192, A61K31/195, A61K31/197, A61K31/343, A61K31/353, A61K31/357, A61K31/40, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/4192, A61K31/4196, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4365, A61K31/44, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/445, A61K31/4468, A61K31/47, A61K31/4704, A61K31/4709, A61K31/472, A61K31/4725, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/4965, A61K31/498, A61K31/4985, A61K31/502, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/536, A61K31/5375, A61K31/5377, A61K31/538, A61K31/54, A61K31/55, A61K31/553, A61K45/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P43/00, C07D215/38

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００９／０６５９１２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

| | |
|---|---|
| 日本国実用新案公報 | １９２２－１９９６年 |
| 日本国公開実用新案公報 | １９７１－２００９年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００９年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００９年 |

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

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求項の番号 |
|---|---|---|
| Y | WO 2008/007780 A1 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.) 2008.01.17, 全文 & US 2009/0203667 A & EP 2050734 A1 & WO 2008/007780 A1 & KR 2009-0031898 A & CN 101489989 A | 1-35 |
| Y | ACS, Geza et al., Trifluoperazine Modulates [3H] Resiniferatoxin Binding by Human and Rat Vanilloid (Capsaicin) Receptors and Affects 45Ca Uptake by Adult Rat Dorsal Root Ganglion Neurones, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 1995, 274巻3号, pp.1090-1098 | 1-22, 25, 28-35 |

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

| 国際調査を完了した日 | 国際調査報告の発送日 |
|---|---|
| ０６．１１．２００９ | １７．１１．２００９ |

| 国際調査機関の名称及びあて先 | 特許庁審査官（権限のある職員） | ４Ｃ | ４７６５ |
|---|---|---|---|
| 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>東京都千代田区霞が関三丁目４番３号 | 清野　千秋<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２ | | |

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求項の番号 |
|---|---|---|
| Y | JP 2007-523143 A<br>(メルク　シャープ　エンド　ドーム　リミテッド)<br>2007.08.16, 段落【0078】～【0082】<br>& US 2007/0213332 A1 & EP 1718647 A & WO 2005/080391 A1<br>& CN 1918159 A | 1-35 |
| Y | JP 2006-511535 A (ニューロジェン・コーポレーション)<br>2006.04.06, 全文　特に段落【0563】～【0565】<br>& US 2004/0142958 A1 & EP 1581225 A & WO 2004/054582 A1 | 1-21,<br>23, 26,<br>28-35 |
| Y | JP 2006-515847 A (ニューロジェン・コーポレーション)<br>2006.06.08, 段落【0212】～【0215】<br>& US 2004/0156869 A1 & EP 1569925 A & WO 2004/055004 A1<br>& KR 2005-0084292 A　& CN 1726205 A | 1-21,<br>23, 26,<br>28-35 |
| Y | VETTER, Irina et al.,<br>Rapid, Opioid-sensitive Mechanisms Involved in Transient Receptor Potential Vaniloid 1 Sensitization,<br>Journal of Biological Chemistry,<br>2008.07.11, 283巻28号, pp.19540-19550 | 1-21,<br>23, 26,<br>28-35 |
| A | WALKER, Katharine M et al.,<br>The VR1 antagonist Capsazepine reverses mechanical hyperalgesia in models of inflammatory and neuropathic pain,<br>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,<br>2003, ３０４巻１号, pp.56-62 | 1-35 |
| A | WO 2008/096755 A1 (NIPPON SUISAN KAISHA, LTD.)<br>2008.08.14, 全文　特に段落【0037】<br>(ファミリーなし) | 1-35 |
| A | WO 2005/044786 A1 (BAYER　HEALTHCARE AG)<br>2005.05.19, 第２頁 第１８-第２２行<br>& JP 2007-511479 A & US 2008/0058377 A1 & EP 1687262 A | 1-35 |
| A | 水野　樹ら, Q&A　＜質問＞慢性疼痛に対する各種抗うつ薬の治療について, Pain Clinic, 2005.04, ２６巻４号, pp.576-577 | 1-22,<br>25,<br>28-35 |

発明の属する分野の分類
A61K31/03(2006.01)i, A61K31/045(2006.01)i, A61K31/075(2006.01)i,
A61K31/085(2006.01)i, A61K31/135(2006.01)i, A61K31/136(2006.01)i,
A61K31/137(2006.01)i, A61K31/165(2006.01)i, A61K31/166(2006.01)i,
A61K31/167(2006.01)i, A61K31/18(2006.01)i, A61K31/192(2006.01)i,
A61K31/195(2006.01)i, A61K31/197(2006.01)i, A61K31/343(2006.01)i,
A61K31/353(2006.01)i, A61K31/357(2006.01)i, A61K31/40(2006.01)i,
A61K31/4035(2006.01)i, A61K31/404(2006.01)i, A61K31/415(2006.01)i,
A61K31/4155(2006.01)i, A61K31/416(2006.01)i, A61K31/4184(2006.01)i,
A61K31/4192(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61K31/42(2006.01)i,
A61K31/4245(2006.01)i, A61K31/426(2006.01)i, A61K31/428(2006.01)i,
A61K31/433(2006.01)i, A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/44(2006.01)i,
A61K31/4406(2006.01)i, A61K31/4409(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i,
A61K31/4468(2006.01)i, A61K31/47(2006.01)i, A61K31/4704(2006.01)i,
A61K31/4709(2006.01)i, A61K31/472(2006.01)i, A61K31/4725(2006.01)i,
A61K31/495(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61K31/4965(2006.01)i,
A61K31/498(2006.01)i, A61K31/4985(2006.01)i, A61K31/502(2006.01)i,
A61K31/505(2006.01)i, A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i,
A61K31/519(2006.01)i, A61K31/536(2006.01)i, A61K31/5375(2006.01)i,
A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/538(2006.01)i, A61K31/54(2006.01)i,
A61K31/55(2006.01)i, A61K31/553(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i,
A61P29/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D215/38(2006.01)n

調査を行った最小限資料
A61K31/03, A61K31/045, A61K31/075, A61K31/085, A61K31/135, A61K31/136, A61K31/137, A61K31/165, A61K31/166, A61K31/167, A61K31/18, A61K31/192, A61K31/195, A61K31/197, A61K31/343, A61K31/353, A61K31/357, A61K31/40, A61K31/4035, A61K31/404, A61K31/415, A61K31/4155, A61K31/416, A61K31/4184, A61K31/4192, A61K31/4196, A61K31/42, A61K31/4245, A61K31/426, A61K31/428, A61K31/433, A61K31/4365, A61K31/44, A61K31/4406, A61K31/4409, A61K31/445, A61K31/4468, A61K31/47, A61K31/4704, A61K31/4709, A61K31/472, A61K31/4725, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/4965, A61K31/498, A61K31/4985, A61K31/502, A61K31/505, A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61K31/536, A61K31/5375, A61K31/5377, A61K31/538, A61K31/54, A61K31/55, A61K31/553, A61K45/00, A61P25/04, A61P29/00, A61P43/00, C07D215/38