

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年10月22日(2009.10.22)

【公表番号】特表2008-525321(P2008-525321A)

【公表日】平成20年7月17日(2008.7.17)

【年通号数】公開・登録公報2008-028

【出願番号】特願2007-547107(P2007-547107)

【国際特許分類】

A 6 1 K	45/06	(2006.01)
A 6 1 P	25/04	(2006.01)
A 6 1 K	31/485	(2006.01)
A 6 1 K	31/4535	(2006.01)
A 6 1 K	31/451	(2006.01)
A 6 1 K	31/706	(2006.01)
A 6 1 K	33/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/135	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	45/06			
A 6 1 P	25/04			
A 6 1 K	31/485			
A 6 1 K	31/4535			
A 6 1 K	31/451			
A 6 1 K	31/706			
A 6 1 K	33/00			
A 6 1 P	43/00	1	2	3
A 6 1 P	43/00	1	1	1
A 6 1 P	43/00	1	0	7
A 6 1 K	31/135			

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月2日(2009.9.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効量の一酸化窒素供与体を含む、被験体において鎮痛作用を生じさせる治療用組成物であって、有効量の一酸化窒素供与体は、0.0002nmol/kg/時間～2.0nmol/kg/時間の速度で一酸化窒素を送達し、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、単一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、組成物。

【請求項2】

一酸化窒素供与体の組成物が、持続放出製剤に製剤化されている、請求項1記載の被験体において鎮痛作用を生じさせる組成物。

【請求項3】

一酸化窒素供与体が、徐放性一酸化窒素供与体である、請求項1記載の被験体において鎮痛作用を生じさせる組成物。

【請求項4】

一酸化窒素供与体の有効量が0.004nmol/kg～0.4nmol/kgの範囲である、請求項3記載の被験体において鎮痛作用を生じさせる組成物。

【請求項5】

オピオイド鎮痛薬の有効量が鎮痛未満量(sub-analgesic amount)である、請求項1記載の被験体において鎮痛作用を生じさせる組成物。

【請求項6】

有効量の徐放性一酸化窒素供与体または一酸化窒素供与体の持続放出製剤を含み、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、单一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、被験体において鎮痛作用を生じさせる治療用組成物。

【請求項7】

有効量の徐放性一酸化窒素供与体または一酸化窒素供与体の持続放出製剤を含む、被験体において鎮痛作用を生じさせる治療用組成物であって、一酸化窒素供与体はNO⁺またはN⁰⁻の形態の一酸化窒素を放出し、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、单一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、組成物。

【請求項8】

有効量の徐放性一酸化窒素供与体または一酸化窒素供与体の持続放出製剤を含む、被験体において鎮痛作用を生じさせる治療用組成物であって、一酸化窒素供与体はニトロソチオールの内因性産生を増強し、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、单一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、組成物。

【請求項9】

有効量の徐放性一酸化窒素供与体または一酸化窒素供与体の持続放出製剤を含む、鎮痛作用を生じさせる治療用組成物であって、一酸化窒素供与体はペルオキシナイトライトの内因性産生を減少させ、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、单一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、組成物。

【請求項10】

有効量の徐放性一酸化窒素供与体または一酸化窒素供与体の持続放出製剤を含む、鎮痛作用を生じさせる治療用組成物であって、一酸化窒素供与体はペルオキシナイトライトの内因性産生よりも多いニトロソチオールの内因性産生を引き起こし、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、单一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、組成物。

【請求項11】

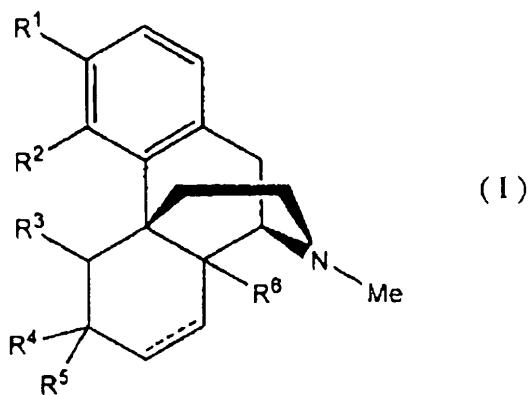
オピオイド鎮痛薬が、モルヒネ、メタドン、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、ヒドロモルホン、オキシモルホン、オキシコドン、コデイン、ヒドロコデイン、ヒドロコドン、レボルファノール、メペリジン、ヘロイン、モルヒネ-6-グルクロニド、レバロルファン、6-モノアセチルモルヒネ、およびトラマドールから選択される、請求項1～10のいずれか一項記載の組成物。

【請求項12】

徐放性一酸化窒素供与体が、リンカーにより担体化合物に結合されたニトラト基を含む、請求項3～10のいずれか一項記載の組成物。

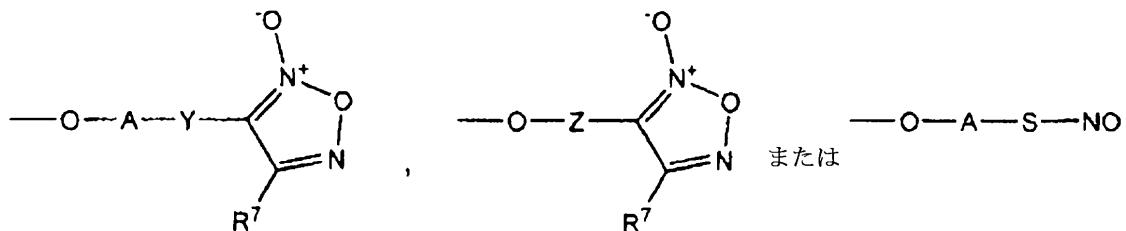
【請求項13】

徐放性一酸化窒素供与体が、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項3～10のいずれか一項記載の組成物：

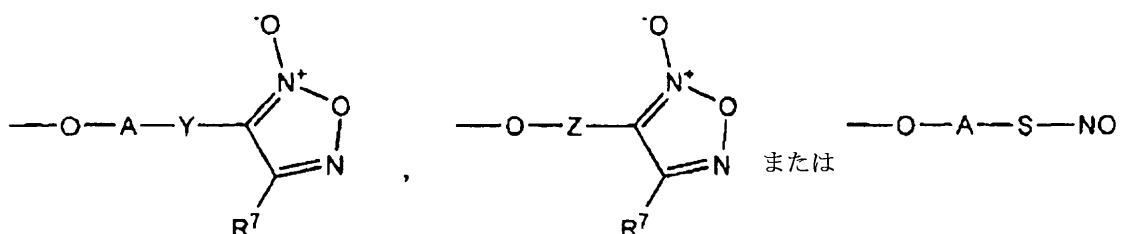
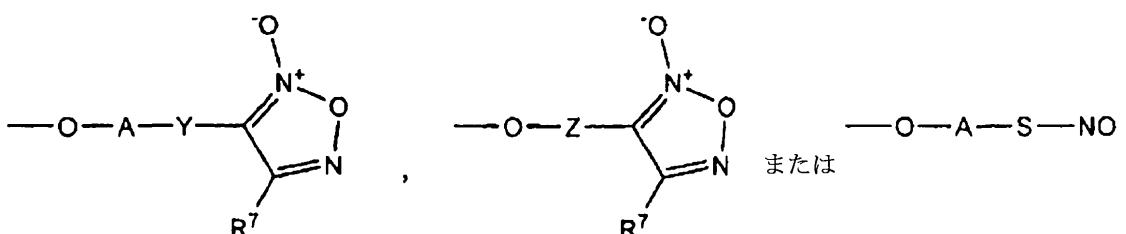


(I)

式中、

 R^1 は OH 、 $OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-A-X-NO_2$ 、

から選択され；

 R^2 および R^3 はそれぞれ H であるか、または一緒に $-O-$ となり； R^4 は H 、 OH 、 $OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-A-X-NO_2$ 、であり、かつ R^5 は H であるか、あるいは R^4 および R^5 は一緒にオキソ基を形成し； R^6 は H 、 OH 、 $OC_{1\sim 6}$ アルキル、 $-O-A-X-NO_2$ 、

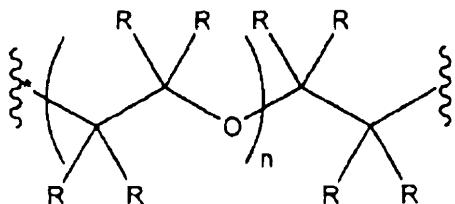
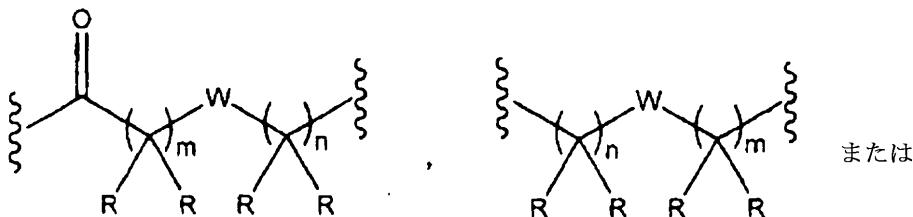
から選択され；

----- は単結合または二重結合を示し；

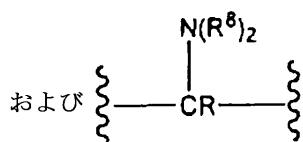
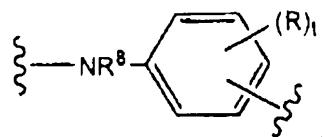
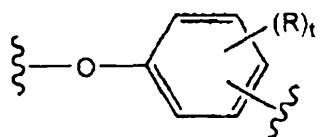
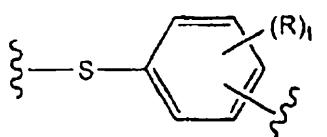
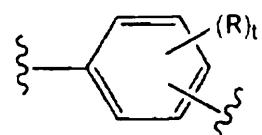
XはOまたはSを示し；

YはO、S、 SO 、 SO_2 、CO、CONH、 CO_2 、NHまたは $NC_{1\sim 6}$ アルキルを示し；Zは SO 、 SO_2 、CO、CONH、 CO_2 、NHまたは $NC_{1\sim 6}$ アルキルを示し；

Aは下記を示し：



式中、Wは存在しないか、あるいは-O-、-S-、-NH-、-NC_{1～6}アルキル、



から選択され；

R⁷はC_{1～20}アルキル、C_{1～20}アルコキシ、C_{1～20}アルキルCO、C_{1～20}アルキルSO、C_{1～20}アルキルSO₂、アリール、アリールオキシ、アリールSO₂、アリールSO、アリールCO、N(R⁸)₂、(R⁸)₂NCOから選択され；

各R⁸は、H、C_{1～20}アルキル、C_{2～20}アルケニル、C_{2～20}アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

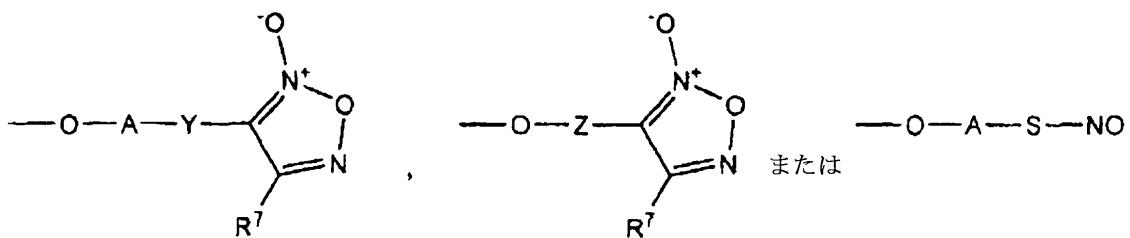
各Rは、H、C_{1～20}アルキル、C_{2～20}アルケニル、C_{2～20}アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1～20}アルコキシ、アリールオキシ、C_{2～20}アルケニルオキシ、C_{2～20}アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C_{1～20}アルキルチオール、C_{2～20}アルケニルチオール、C_{2～20}アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂R'、SOR'、SO₂R'、SO₃R'、SON(R')₂、SO₂N(R')₂、SO₃N(R')₂、CON(R')₂、N(R')₂、P(R')₃、P(=O)(R')₃、Si(R')₃、B(R')₂C_{1～20}アルキル、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され、式中、各R'はH、C_{1～20}アルキル、C_{2～20}アルケニル、C_{2～20}アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

mは0または1～10の整数であり；

nは1～10の整数であり；および

tは0または1～4の整数であり；

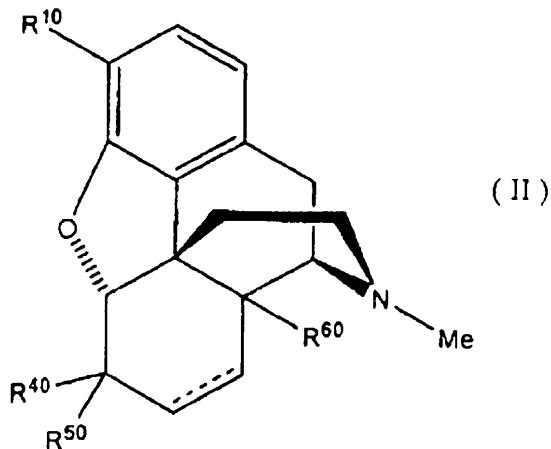
R¹、R⁴およびR⁶の少なくとも1つは-O-A-X-NO₂、



である。

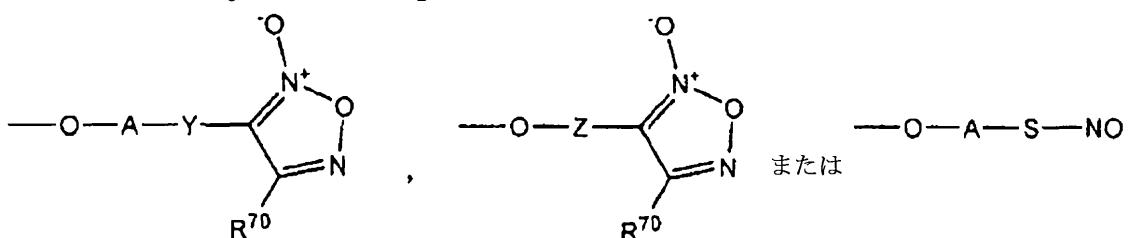
【請求項 1 4】

徐放性一酸化窒素供与体が、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、
請求項13記載の組成物：



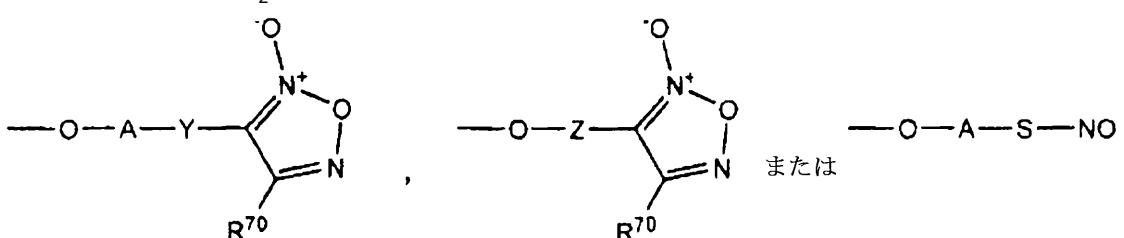
式中、

R¹⁰ は OH、OCH₃、-O-A-X-NO₂、

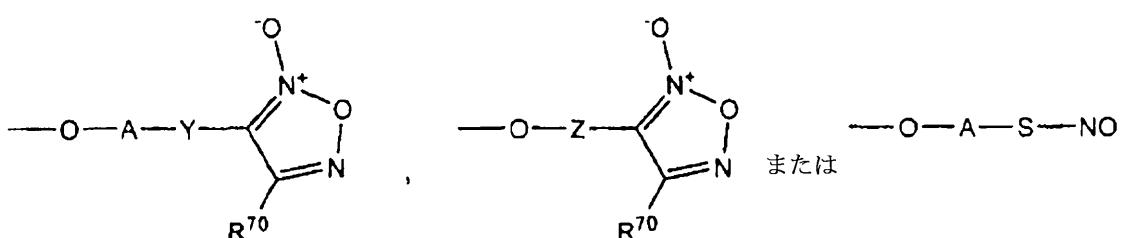


から選択され；

R⁴⁰ は -O-A-X-NO₂、



から選択され、かつR⁵⁰はHであるか、あるいはR⁴⁰およびR⁵⁰は一緒にオキソ基を形成し；
R⁶⁰はHあるいは-O-A-X-NO₂、



から選択され；

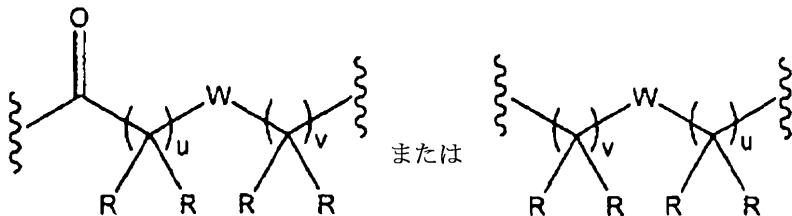
-----は単結合または二重結合を示し；

XはOまたはSを示し；

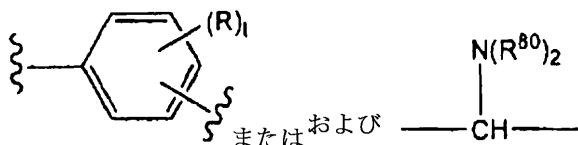
YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

Aは下記を示し：



式中、Wは存在しないか、あるいは-O-、-S-、-NH-、



から選択され；

R⁷⁰はC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルキルCO、C_{1～6}アルキルSO、C_{1～6}アルキルSO₂、フェニル、フェノキシ、フェニルSO、フェニルSO₂、フェニルCO、N(R⁸⁰)₂および(R⁸⁰)₂NCOから選択され；

各R⁸⁰は、H、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

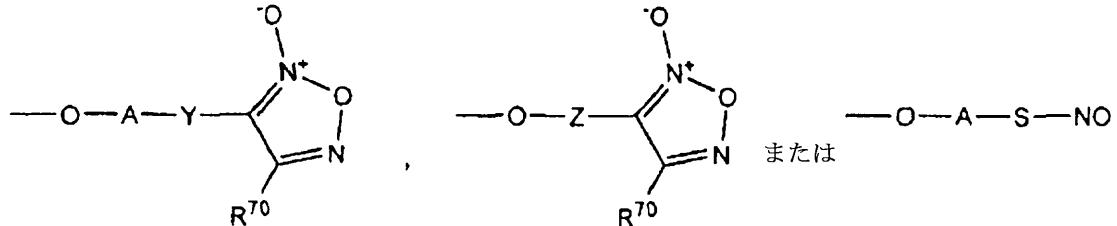
各Rは、H、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1～6}アルコキシ、アリールオキシ、C_{2～6}アルケニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C_{1～6}アルキルチオール、C_{2～6}アルケニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂H、CO₂C_{1～6}アルキル、SOC_{1～6}アルキル、SO₂C_{1～6}アルキル、SO₃H、SO₃C_{1～6}アルキル、SONH₂、SONHC_{1～6}アルキル、SON(C_{1～6}アルキル)₂、SO₂NH₂、SO₂NHC_{1～6}アルキル、SO₂N(C_{1～6}アルキル)₂、CONH₂、CONHC_{1～6}アルキル、CON(C_{1～6}アルキル)₂、NH₂、NHC_{1～6}アルキル、N(C_{1～6}アルキル)₂、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され；

uは0または1～5の整数であり；

vは1～5の整数であり；および

tは0または1～4の整数であり；

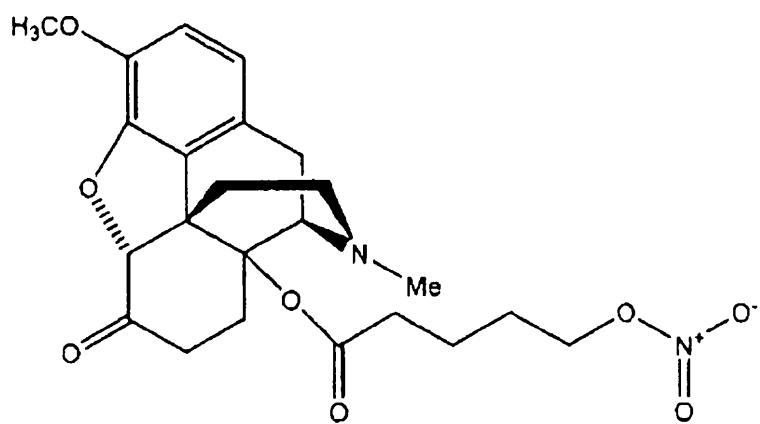
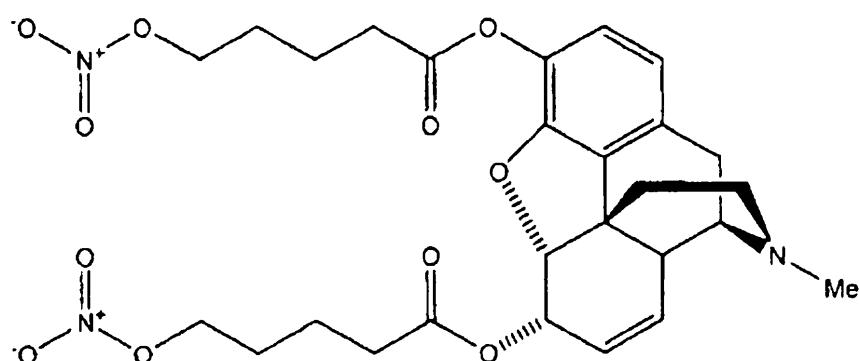
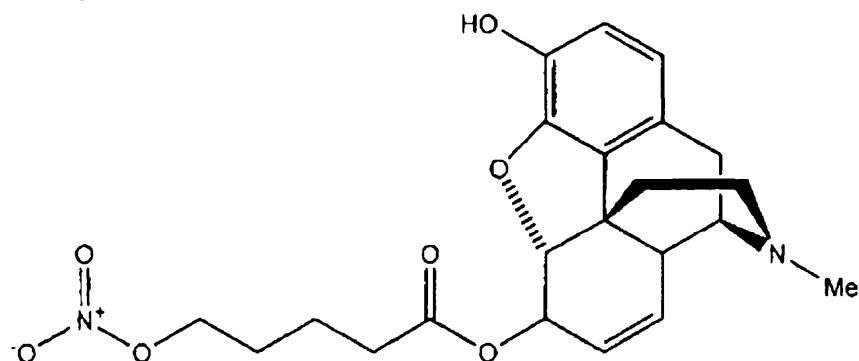
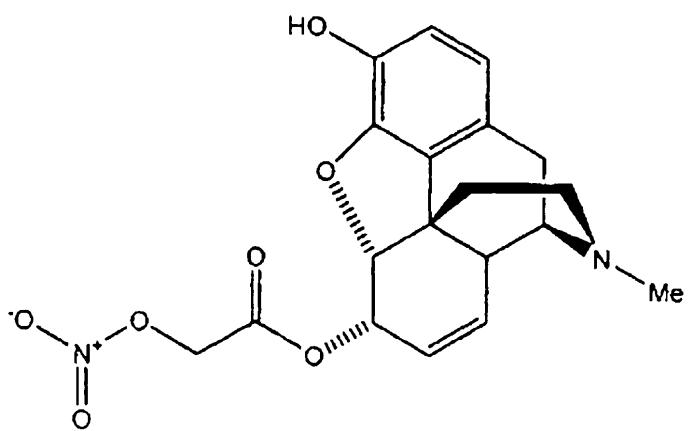
R¹⁰、R⁴⁰およびR⁶⁰の少なくとも1つは-O-A-X-NO₂、

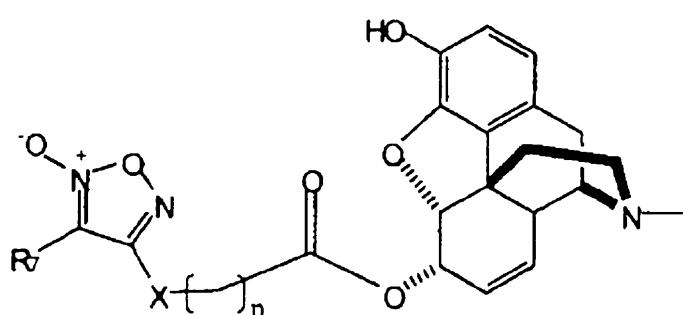
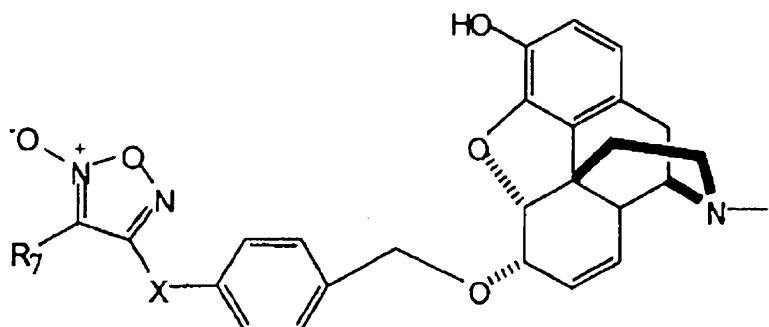
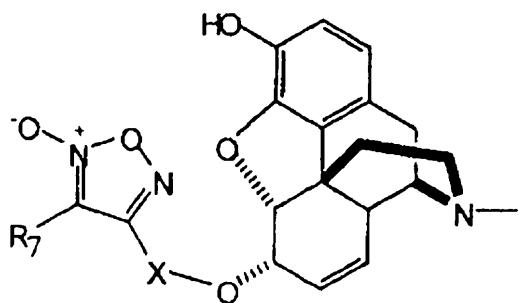


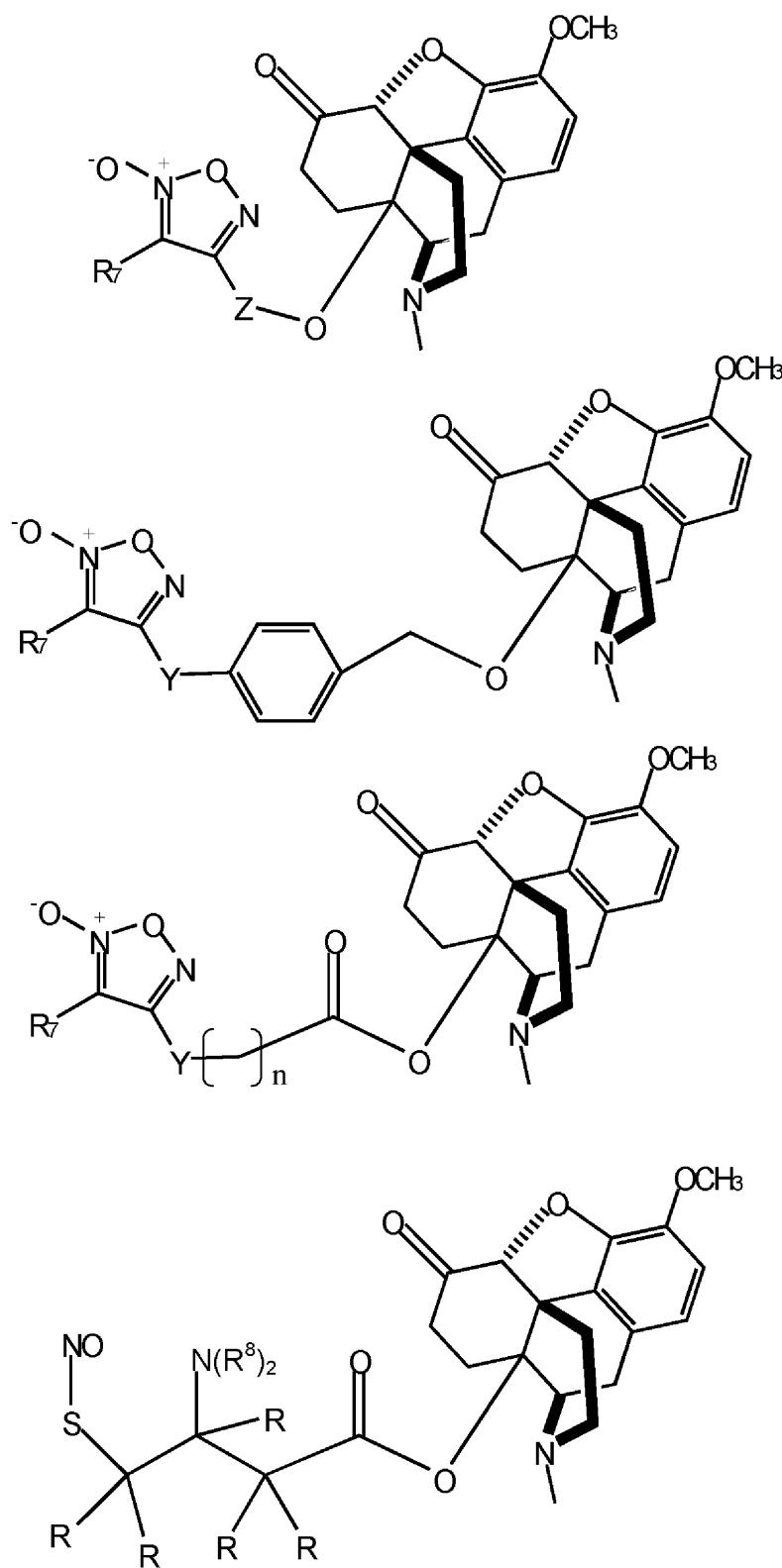
である。

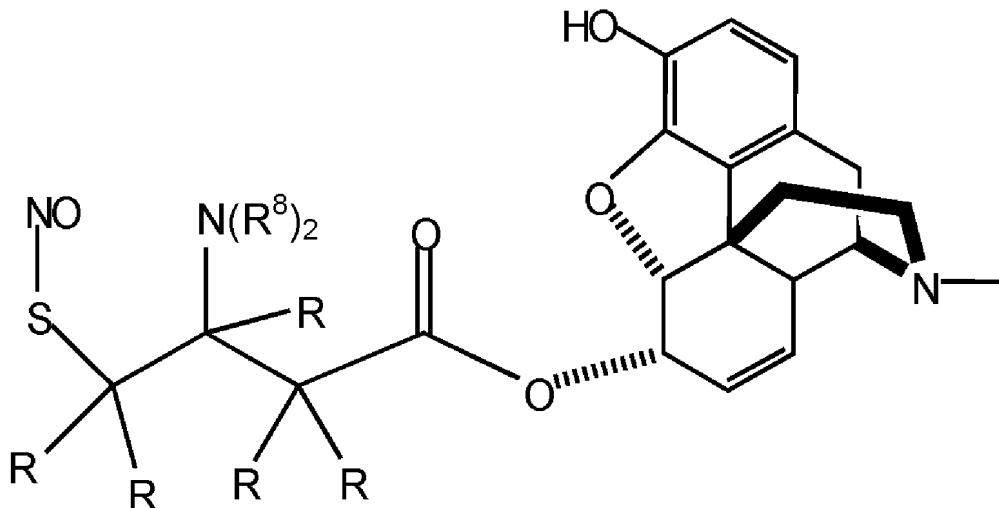
【請求項 15】

徐放性一酸化窒素供与体が下記からなる群より選択される、請求項3～14のいずれか一項記載の鎮痛作用を生じさせる組成物：









式中、

R⁷はC₁～₂₀アルキル、C₁～₂₀アルコキシ、C₁～₂₀アルキルCO、C₁～₂₀アルキルSO、C₁～₂₀アルキルSO₂、アリール、アリールオキシ、アリールSO₂、アリールSO、アリールCO、N(R⁸)₂、(R⁸)₂NCOから選択され；

各R⁸は、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

各Rは、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C₁～₂₀アルコキシ、アリールオキシ、C₂～₂₀アルケニルオキシ、C₂～₂₀アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C₁～₂₀アルキルチオール、C₂～₂₀アルケニルチオール、C₂～₂₀アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂R'、SOR'、SO₂R'、SO₃R'、SON(R')₂、SO₂N(R')₂、SO₃N(R')₂、CON(R')₂、N(R')₂、P(R')₃、P(=O)(R')₃、Si(R')₃、B(R')₂C₁～₂₀アルキル、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され、式中、各R'はH、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

nは1～10の整数である。

【請求項 1 6】

一酸化窒素供与体を含む、疼痛を緩和する治療用組成物であって、一酸化窒素供与体は徐放性一酸化窒素供与体であるか、または0.0002nmol/kg/時間～2.0nmol/kg/時間の速度で一酸化窒素を送達する持続放出製剤に製剤化され、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、単一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、組成物。

【請求項 1 7】

徐放性一酸化窒素供与体または一酸化窒素供与体の持続放出製剤を含み、一酸化窒素供与体がオピオイド鎮痛薬と、単一組成物として同時に、または別個の組成物として同時にもしくは連続して投与される、疼痛を緩和する治療用組成物。

【請求項 1 8】

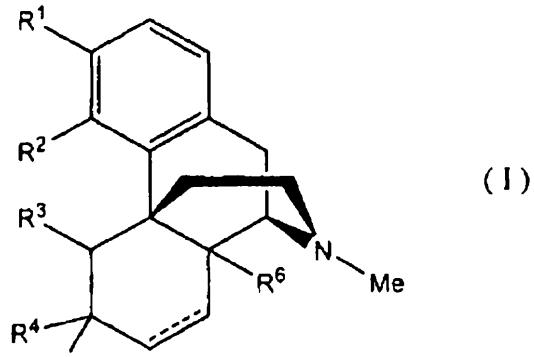
オピオイド鎮痛薬が、モルヒネ、メタドン、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、ヒドロモルホン、オキシモルホン、オキシコドン、コデイン、ヒドロコデイン、ヒドロコドン、レボルファノール、メペリジン、ヘロイン、モルヒネ-6-グルクロニド、レバロルファン、6-モノアセチルモルヒネ、およびトラマドールから選択される、請求項16または17記載の組成物。

【請求項 1 9】

徐放性一酸化窒素供与体が、リンカーにより担体化合物に結合されたニトラト基を含む、請求項16～18のいずれか一項記載の組成物。

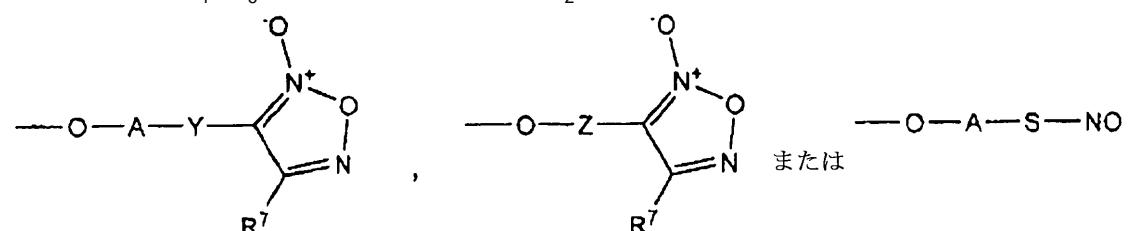
【請求項 20】

徐放性一酸化窒素供与体が、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項16～19のいずれか一項記載の組成物：



式中、

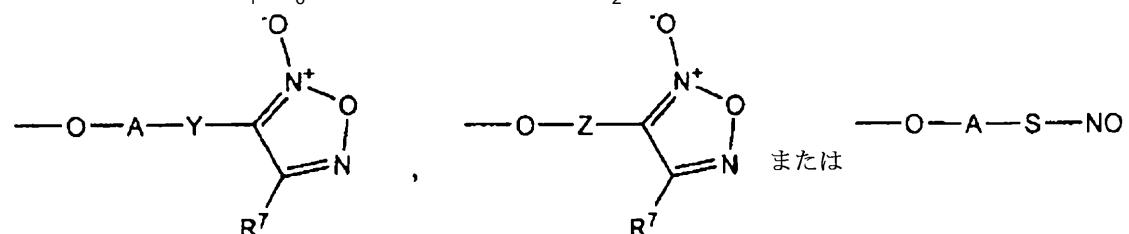
R¹はOH、OC_{1～6}アルキル、-O-A-X-NO₂、



から選択され；

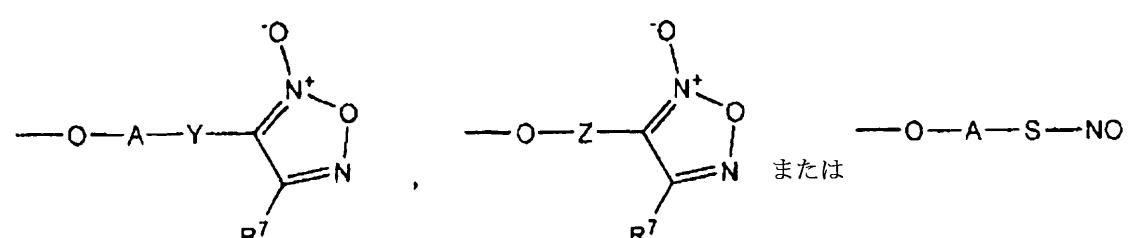
R²およびR³はそれぞれHであるか、または一緒に-O-となり；

R⁴はH、OH、OC_{1～6}アルキル、-O-A-X-NO₂、



であり、かつR⁵はHであり、あるいはR⁴およびR⁵は一緒にオキソ基を形成し；

R⁶はH、OH、OC_{1～6}アルキル、-O-A-X-NO₂、



から選択され；

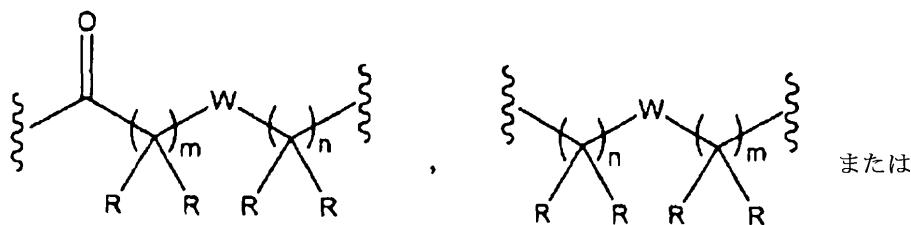
-----は単結合または二重結合を示し；

XはOまたはSを示し；

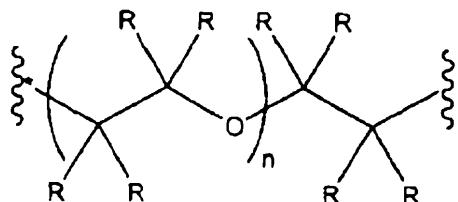
YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

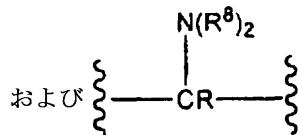
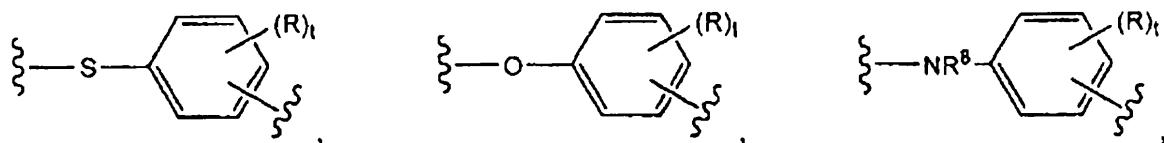
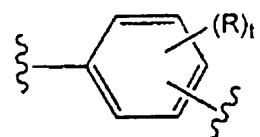
Aは下記を示し：



または



式中、Wは存在しないか、あるいは-O-、-S-、-NH-、-NC_{1~6}アルキル、



から選択され；

R⁷はC_{1~20}アルキル、C_{1~20}アルコキシ、C_{1~20}アルキルCO、C_{1~20}アルキルSO、C_{1~20}アルキルSO₂、アリール、アリールオキシ、アリールSO₂、アリールSO、アリールCO、N(R⁸)₂、(R⁸)₂NCOから選択され；

各R⁸は、H、C_{1~20}アルキル、C_{2~20}アルケニル、C_{2~20}アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

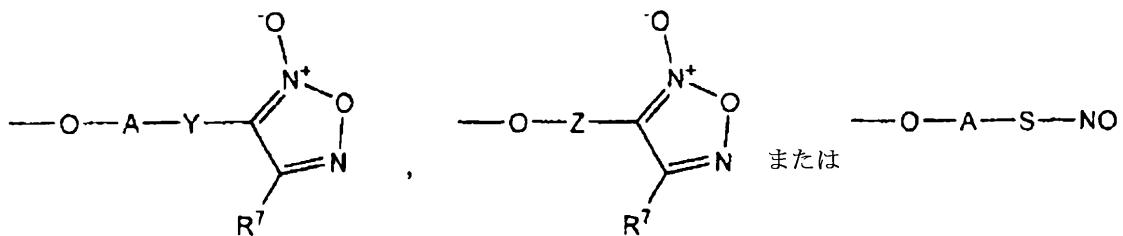
各Rは、H、C_{1~20}アルキル、C_{2~20}アルケニル、C_{2~20}アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1~20}アルコキシ、アリールオキシ、C_{2~20}アルケニルオキシ、C_{2~20}アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C_{1~20}アルキルチオール、C_{2~20}アルケニルチオール、C_{2~20}アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂R'、SOR'、SO₂R'、SO₃R'、SON(R')₂、SO₂N(R')₂、SO₃N(R')₂、CON(R')₂、N(R')₂、P(R')₃、P(=O)(R')₃、Si(R')₃、B(R')₂C_{1~20}アルキル、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され、式中、各R'はH、C_{1~20}アルキル、C_{2~20}アルケニル、C_{2~20}アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

mは0または1~10の整数であり；

nは1~10の整数であり；および

tは0または1~4の整数であり；

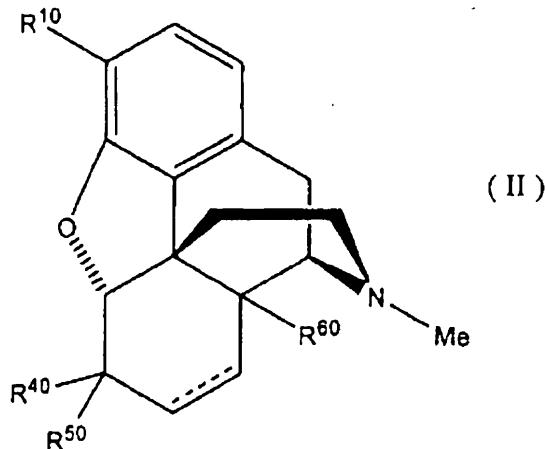
R¹、R⁴およびR⁶の少なくとも1つは-O-A-X-NO₂、



である。

【請求項 2 1】

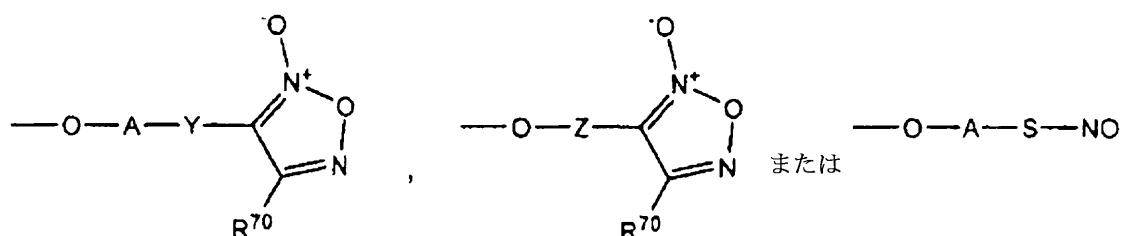
徐放性一酸化窒素供与体が、式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、
請求項20記載の組成物：



(II)

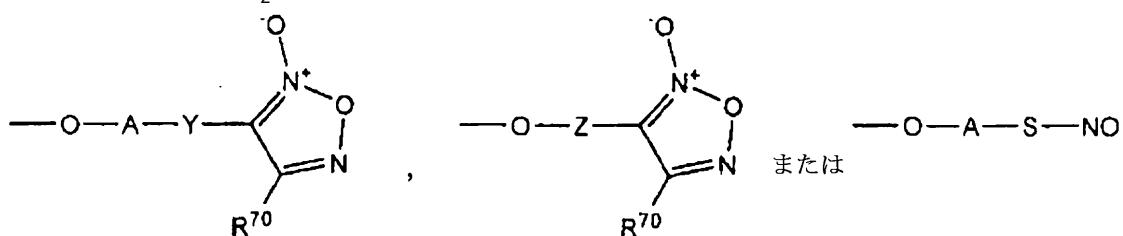
式中、

R¹⁰ は OH、OCH₃、-O-A-X-NO₂、

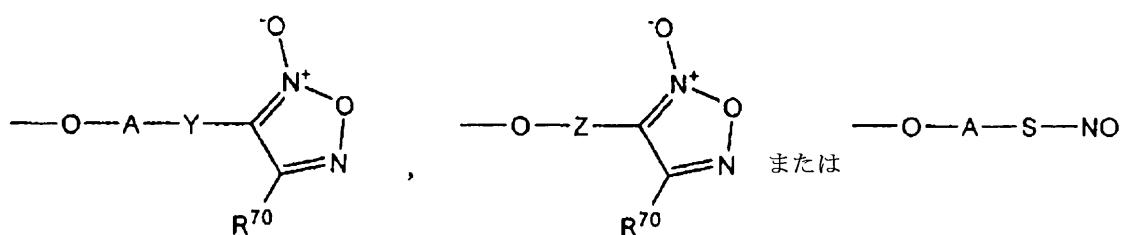


から選択され；

R⁴⁰ は -O-A-X-NO₂、



から選択され、かつR⁵⁰はHであるか、あるいはR⁴⁰およびR⁵⁰は一緒にオキソ基を形成し；
R⁶⁰はHあるいは-O-A-X-NO₂、



から選択され；

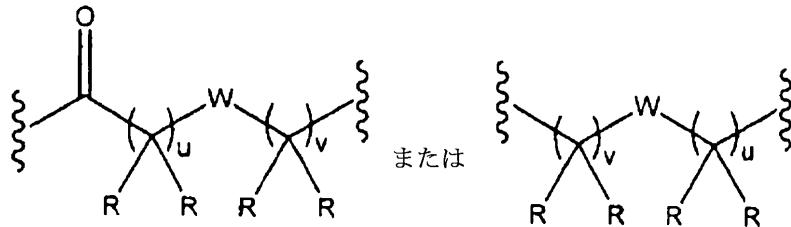
-----は単結合または二重結合を示し；

XはOまたはSを示し；

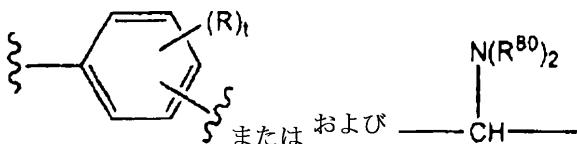
YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

Aは下記を示し：



式中、Wは存在しないか、あるいは-O-、-S-、-NH-、



から選択され；

R⁷⁰はC_{1～6}アルキル、C_{1～6}アルコキシ、C_{1～6}アルキルCO、C_{1～6}アルキルSO、C_{1～6}アルキルSO₂、フェニル、フェノキシ、フェニルSO、フェニルSO₂、フェニルCO、N(R⁸⁰)₂および(R⁸⁰)₂NCOから選択され；

各R⁸⁰は、H、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニルまたはアリールから独立して選択され；

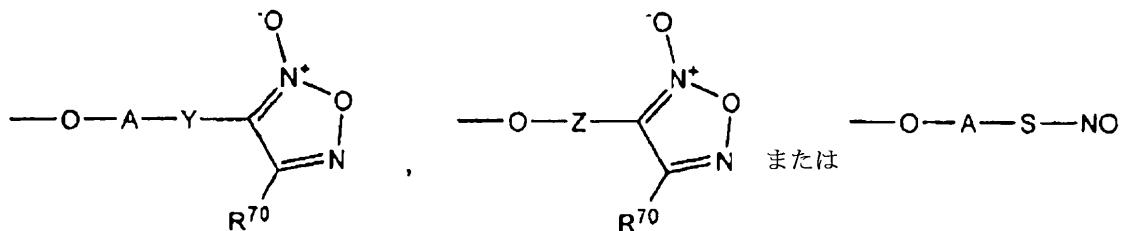
各Rは、H、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C_{1～6}アルコキシ、アリールオキシ、C_{2～6}アルケニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C_{1～6}アルキルチオール、C_{2～6}アルケニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂H、CO₂C_{1～6}アルキル、SOC_{1～6}アルキル、SO₂C_{1～6}アルキル、SO₃H、SO₃C_{1～6}アルキル、SONH₂、SONHC_{1～6}アルキル、SON(C_{1～6}アルキル)₂、SO₂NH₂、SO₂NHC_{1～6}アルキル、SO₂N(C_{1～6}アルキル)₂、CONH₂、CONHC_{1～6}アルキル、CON(C_{1～6}アルキル)₂、NH₂、NHC_{1～6}アルキル、N(C_{1～6}アルキル)₂、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され；

uは0または1～5の整数であり；

vは1～5の整数であり；および

tは0または1～4の整数であり；

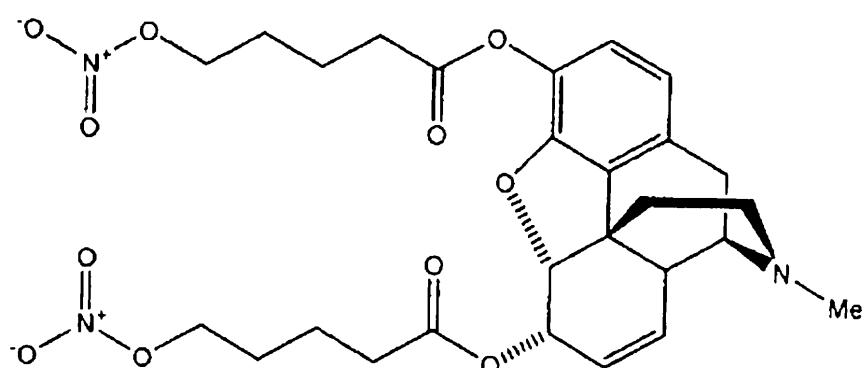
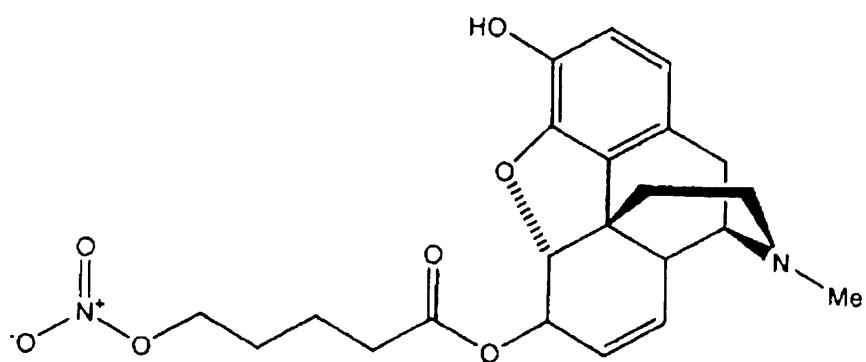
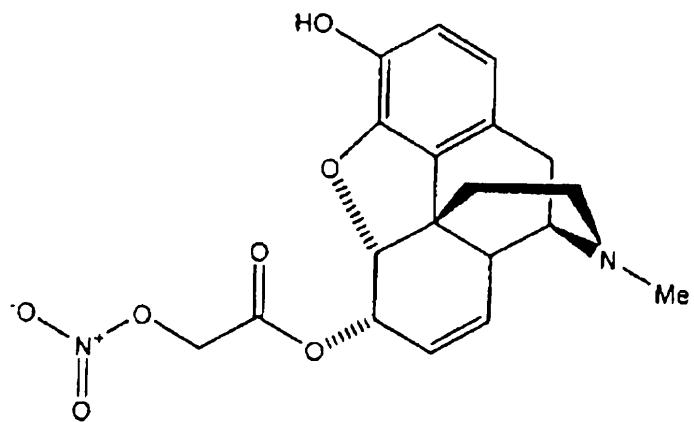
R¹⁰、R⁴⁰およびR⁶⁰の少なくとも1つは-O-A-X-NO₂、

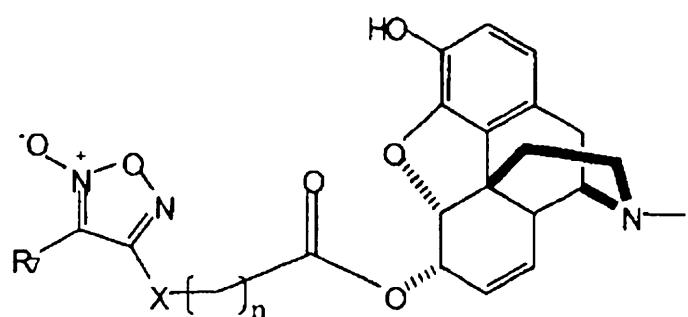
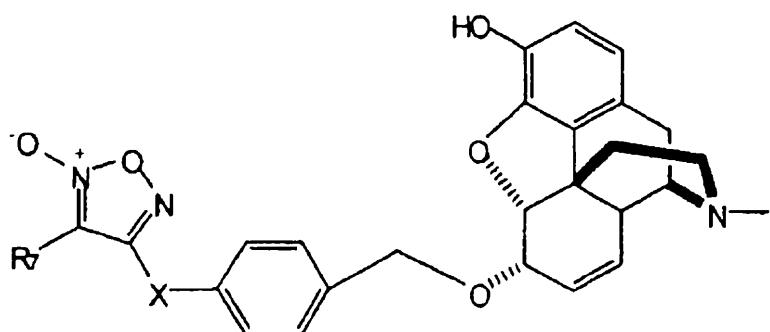
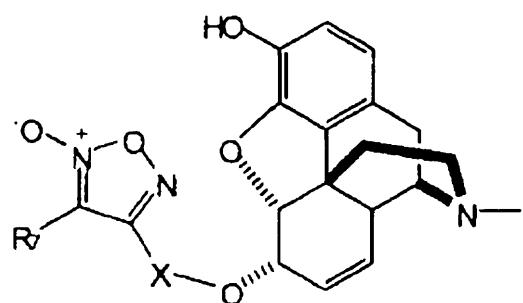
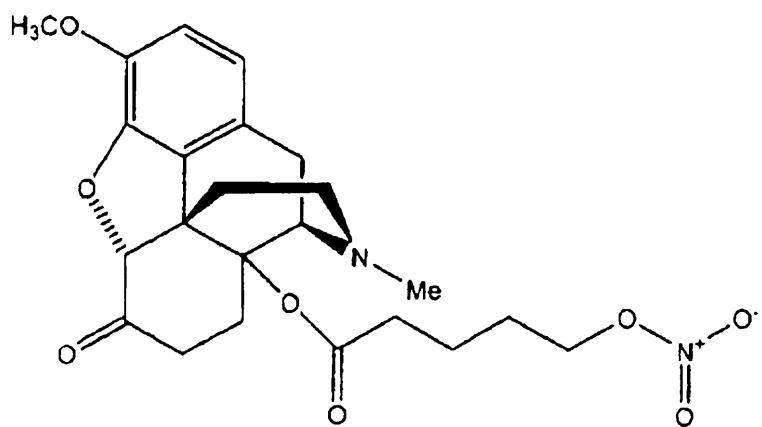


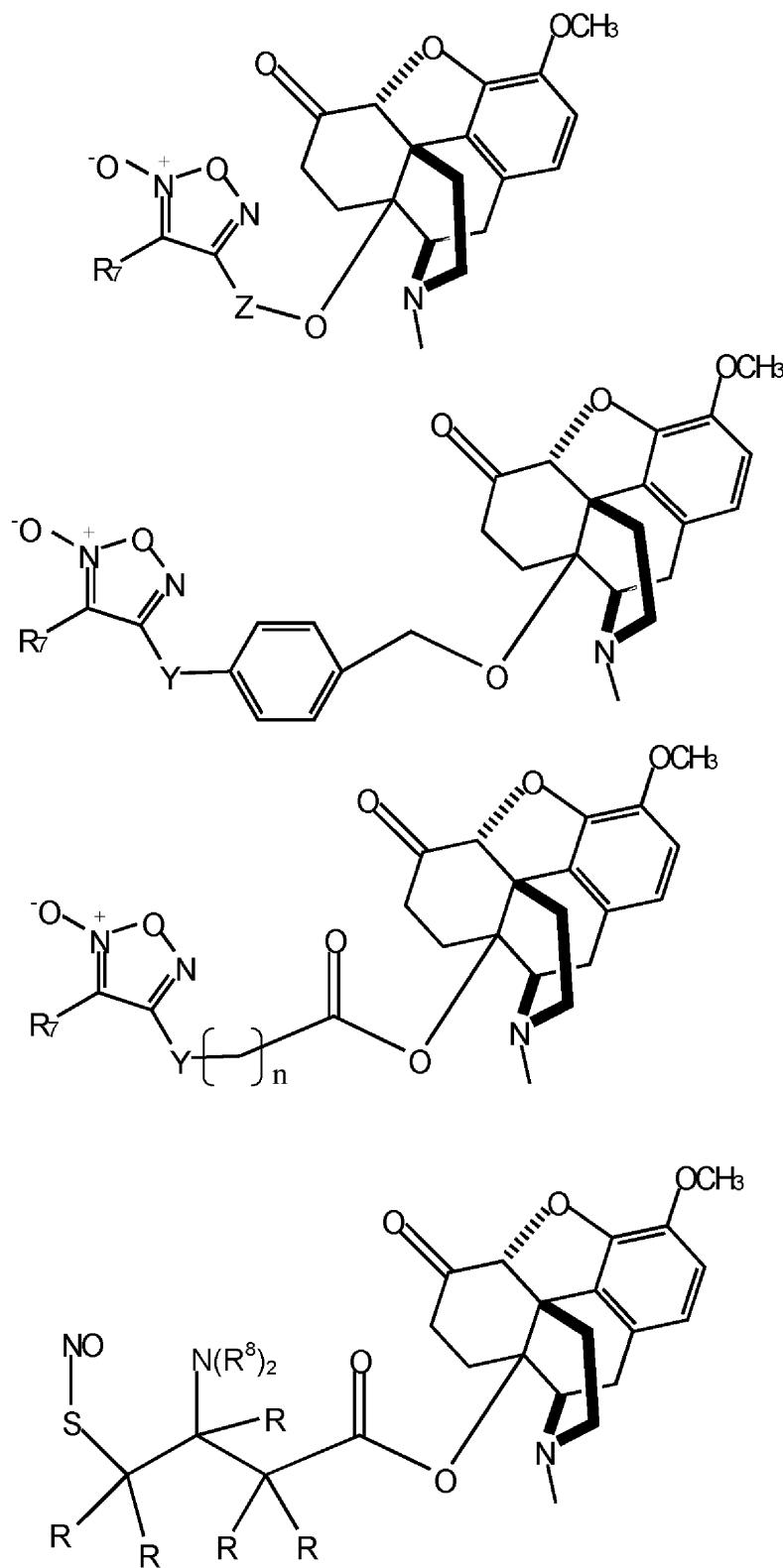
である。

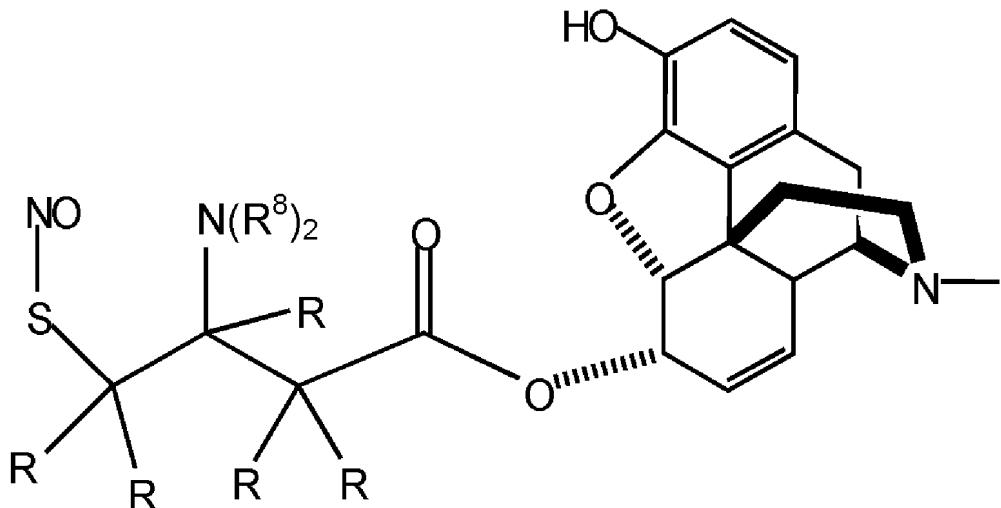
【請求項 22】

徐放性一酸化窒素供与体が下記からなる群より選択される、請求項16～21のいずれか一項記載の疼痛を緩和する組成物：









式中、

R⁷はC₁～₂₀アルキル、C₁～₂₀アルコキシ、C₁～₂₀アルキルCO、C₁～₂₀アルキルSO、C₁～₂₀アルキルSO₂、アリール、アリールオキシ、アリールSO₂、アリールSO、アリールCO、N(R⁸)₂、(R⁸)₂NCOから選択され；

各R⁸は、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

各Rは、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C₁～₂₀アルコキシ、アリールオキシ、C₂～₂₀アルケニルオキシ、C₂～₂₀アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C₁～₂₀アルキルチオール、C₂～₂₀アルケニルチオール、C₂～₂₀アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂R'、SOR'、SO₂R'、SO₃R'、SON(R')₂、SO₂N(R')₂、SO₃N(R')₂、CON(R')₂、N(R')₂、P(R')₃、P(=O)(R')₃、Si(R')₃、B(R')₂C₁～₂₀アルキル、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され、式中、各R'はH、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

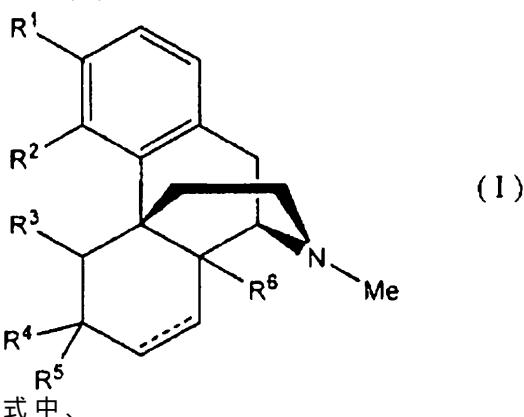
nは1～10の整数である。

【請求項 2 3】

疼痛が、中程度～重度の癌疼痛、中程度～重度の術後疼痛、身体的外傷後の疼痛、心筋梗塞に関連する疼痛、および炎症性疼痛からなる群より選択される、請求項16～22のいずれか一項記載の組成物。

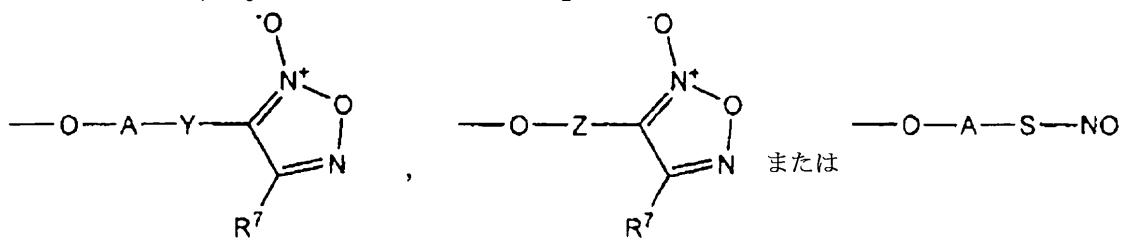
【請求項 2 4】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩：



式中、

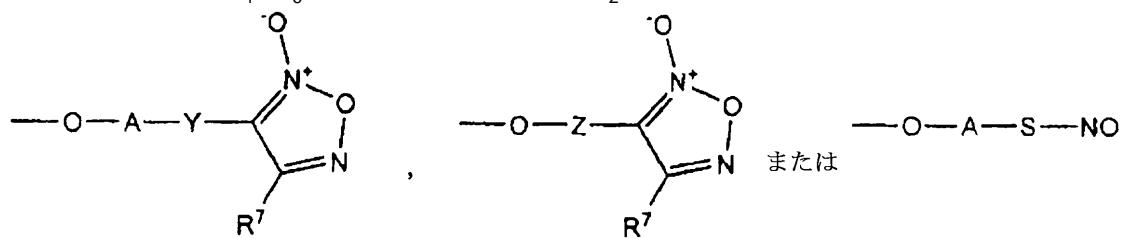
R¹ は OH、 OC₁ ~ 6 アルキル、 -O-A-X-NO₂、



から選択され；

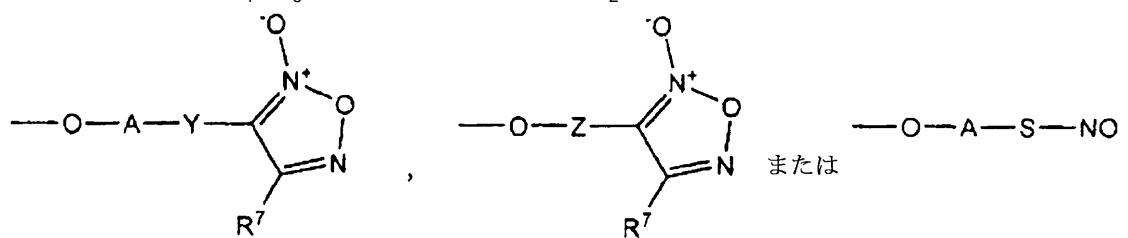
R^2 および R^3 はそれぞれ H であるか、または一緒に $-0-$ となり；

R⁴ は H、 OH、 OC₁ ~ 6 アルキル、 -O-A-X-NO₂、



であり、かつ R^5 はHであるか、あるいは R^4 および R^5 は一緒にオキソ基を形成し；

R^6 は H、 OH、 $OC_1 \sim _6$ アルキル、 $-O-A-X-NO_2$ 、



から選択され；

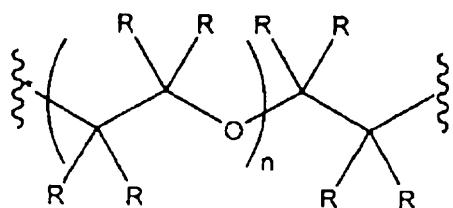
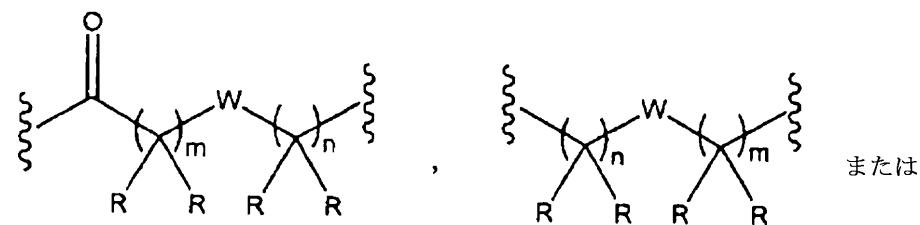
-----は単結合または二重結合を示し；

Xは0またはSを示す；

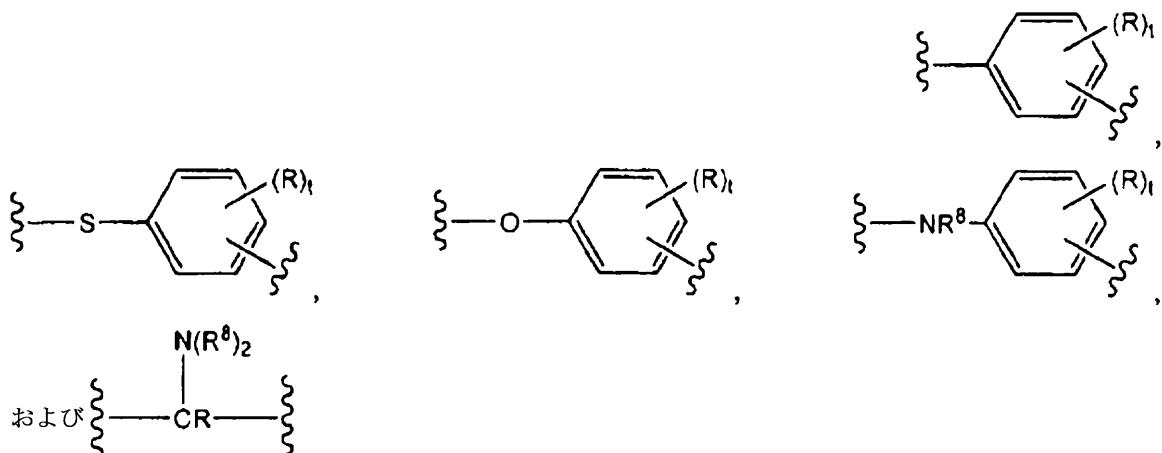
YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示す；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示す。

Aは下記を示し：



式中、Wは存在しないか、または-O-、-S-、-NH-、-NC_{1～6}アルキル、



から選択され；

R^7 は C_{1-20} アルキル、 C_{1-20} アルコキシ、 C_{1-20} アルキルCO、 C_{1-20} アルキルSO、 C_{1-20} アルキル SO_2 、アリール、アリールオキシ、アリール SO_2 、アリールSO、アリールCO、 $N(R^8)_2$ 、 $(R^8)_2NCO$ から選択され；

各 R^8 は、H、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-20} アルキニルまたはアリールから独立して選択され；

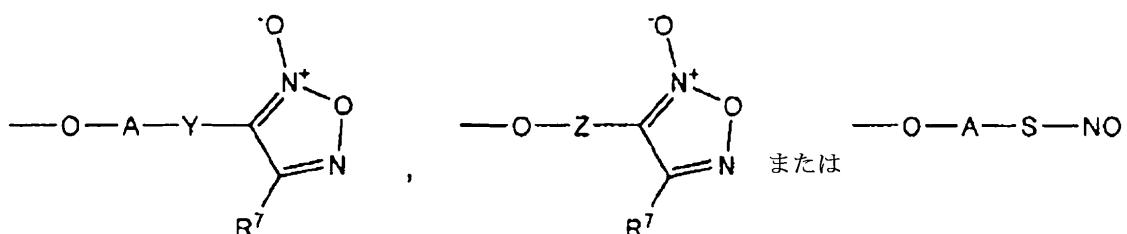
各Rは、H、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-20} アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-20} アルコキシ、アリールオキシ、 C_{2-20} アルケニルオキシ、 C_{2-20} アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、 C_{1-20} アルキルチオール、 C_{2-20} アルケニルチオール、 C_{2-20} アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、 CO_2R' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 $SON(R')$ ₂、 $SO_2N(R')$ ₂、 $SO_3N(R')$ ₂、 $CON(R')$ ₂、 $N(R')$ ₂、 $P(R')$ ₃、 $P(=O)(R')$ ₃、 $Si(R')$ ₃、 $B(R')$ ₂ C_{1-20} アルキル、CN、 CF_3 または NO_2 から独立して選択され、式中、各 R' はH、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-20} アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

m は0または1~10の整数であり；

n は1~10の整数であり；および

t は0または1~4の整数であり；

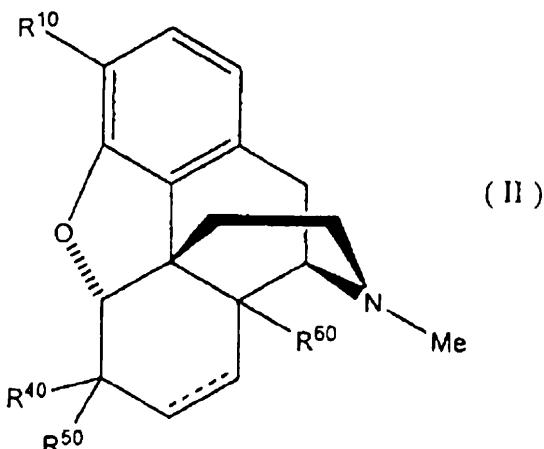
R^1 、 R^4 および R^6 の少なくとも1つは



である。

【請求項25】

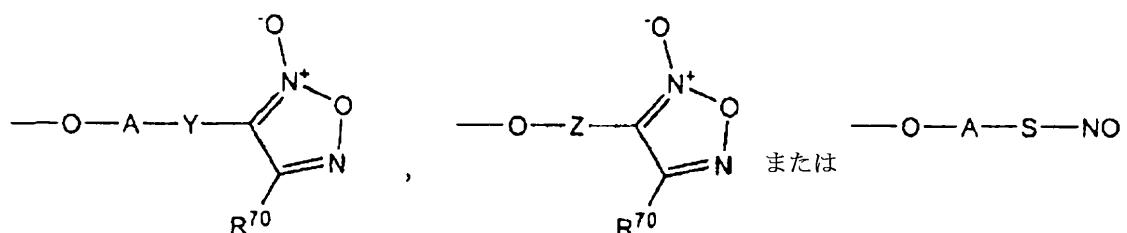
式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項24記載の化合物：



(II)

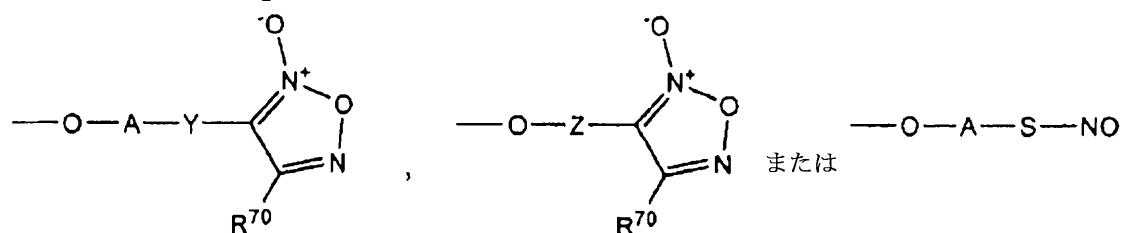
式中、

R<sup>10</sup>はOH、OCH<sub>3</sub>、-O-A-X-NO<sub>2</sub>、



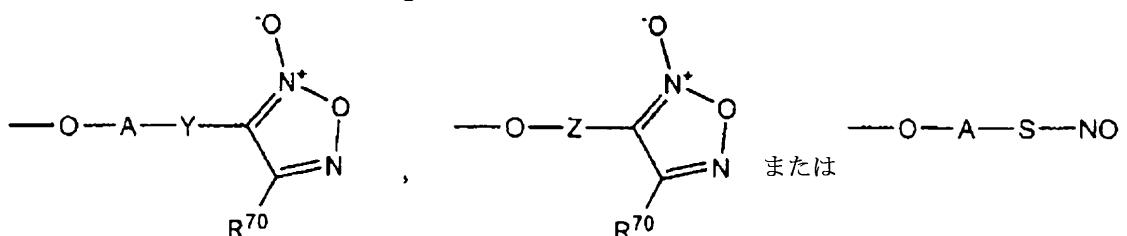
から選択され；

R<sup>40</sup>は-O-A-X-NO<sub>2</sub>、



から選択され、かつR<sup>50</sup>はHであるか、あるいはR<sup>40</sup>およびR<sup>50</sup>は一緒にオキソ基を形成し；

R<sup>60</sup>はHあるいは-O-A-X-NO<sub>2</sub>、



から選択され；

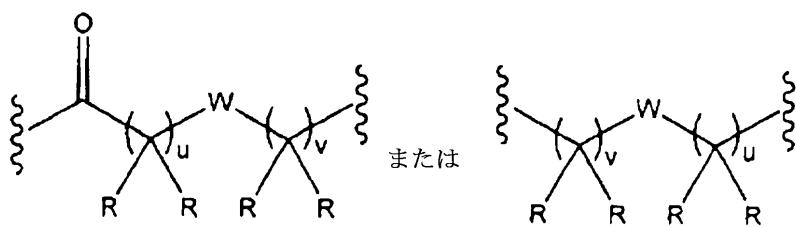
-----は単結合または二重結合を示し；

XはOまたはSを示し；

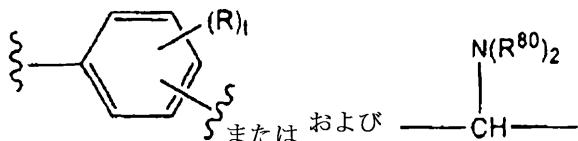
YはO、S、SO、SO<sub>2</sub>、CO、CONH、CO<sub>2</sub>、NHまたはNC<sub>1~6</sub>アルキルを示し；

ZはSO、SO<sub>2</sub>、CO、CONH、CO<sub>2</sub>、NHまたはNC<sub>1~6</sub>アルキルを示し；

Aは下記を示し：



式中、Wは存在しないか、あるいは-O-、-S-、-NH-、



から選択され；

R^{70} は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルCO、 $C_{1\sim 6}$ アルキルSO、 $C_{1\sim 6}$ アルキルSO₂、フェニル、フェノキシ、フェニルSO、フェニルSO₂、フェニルCO、 $N(R^{80})_2$ および $(R^{80})_2NCO$ から選択され；

各 R^{80} は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニルまたはアリールから独立して選択され；

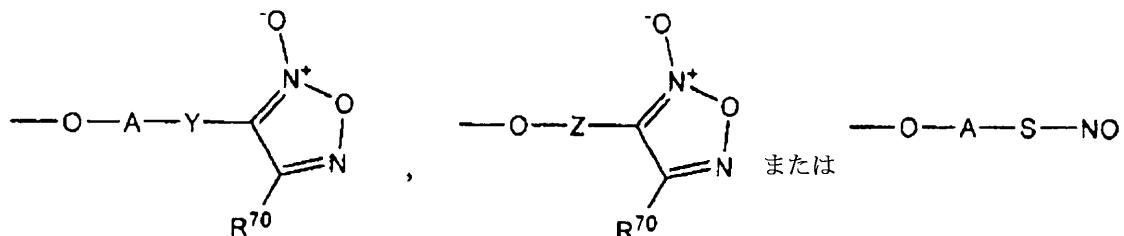
各Rは、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリール、ヘテロシリル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルオキシ、ヘテロシリルオキシ、チオール、 $C_{1\sim 6}$ アルキルチオール、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルチオール、アリールチオール、ヘテロシリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、 CO_2H 、 $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $SOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 SO_3H 、 $SO_3C_{1\sim 6}$ アルキル、 $SONH_2$ 、 $SONHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $SON(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $CONH_2$ 、 $CONHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $CON(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 NH_2 、 $NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 CN 、 CF_3 または NO_2 から独立して選択され；

uは0または1~5の整数であり；

vは1~5の整数であり；および

tは0または1~4の整数であり；

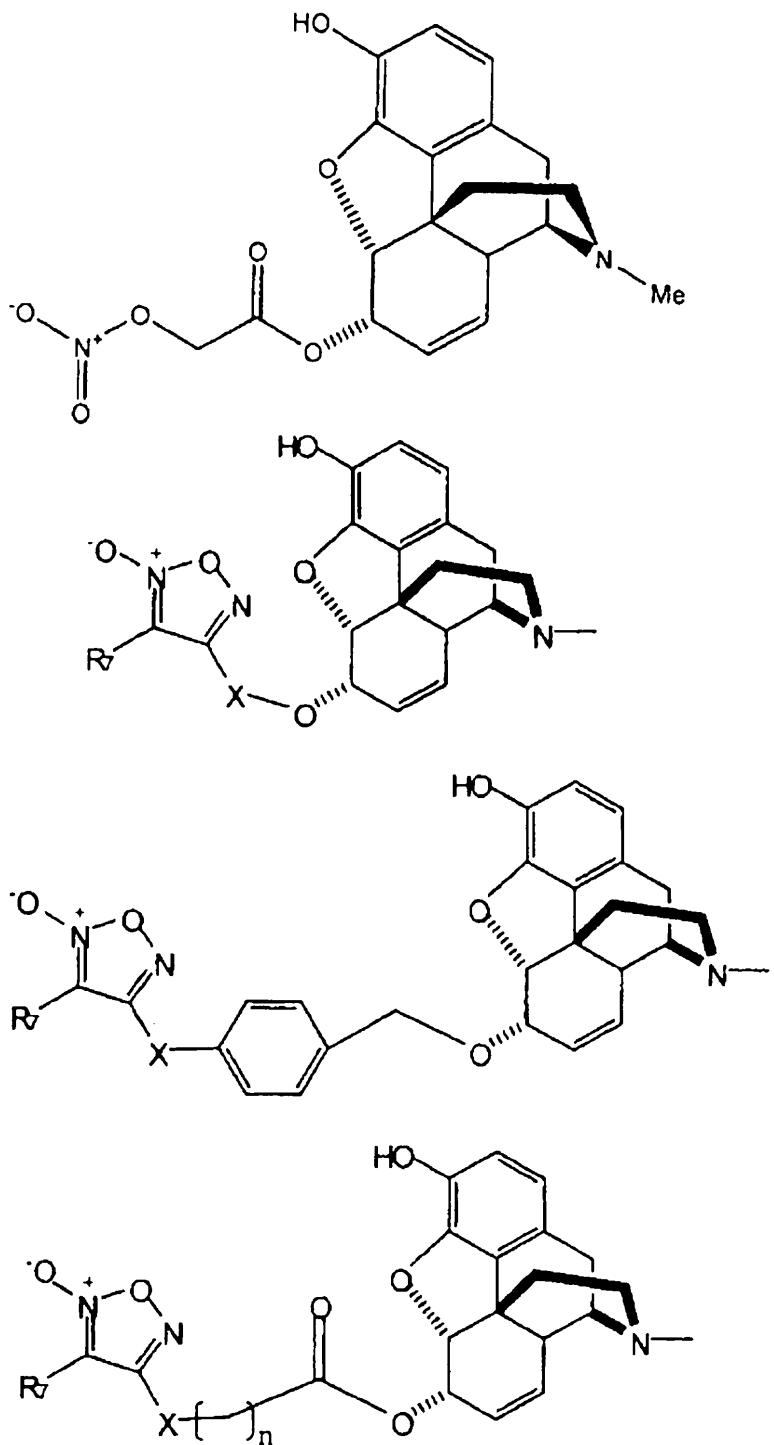
R^{10} 、 R^{40} および R^{60} の少なくとも1つは

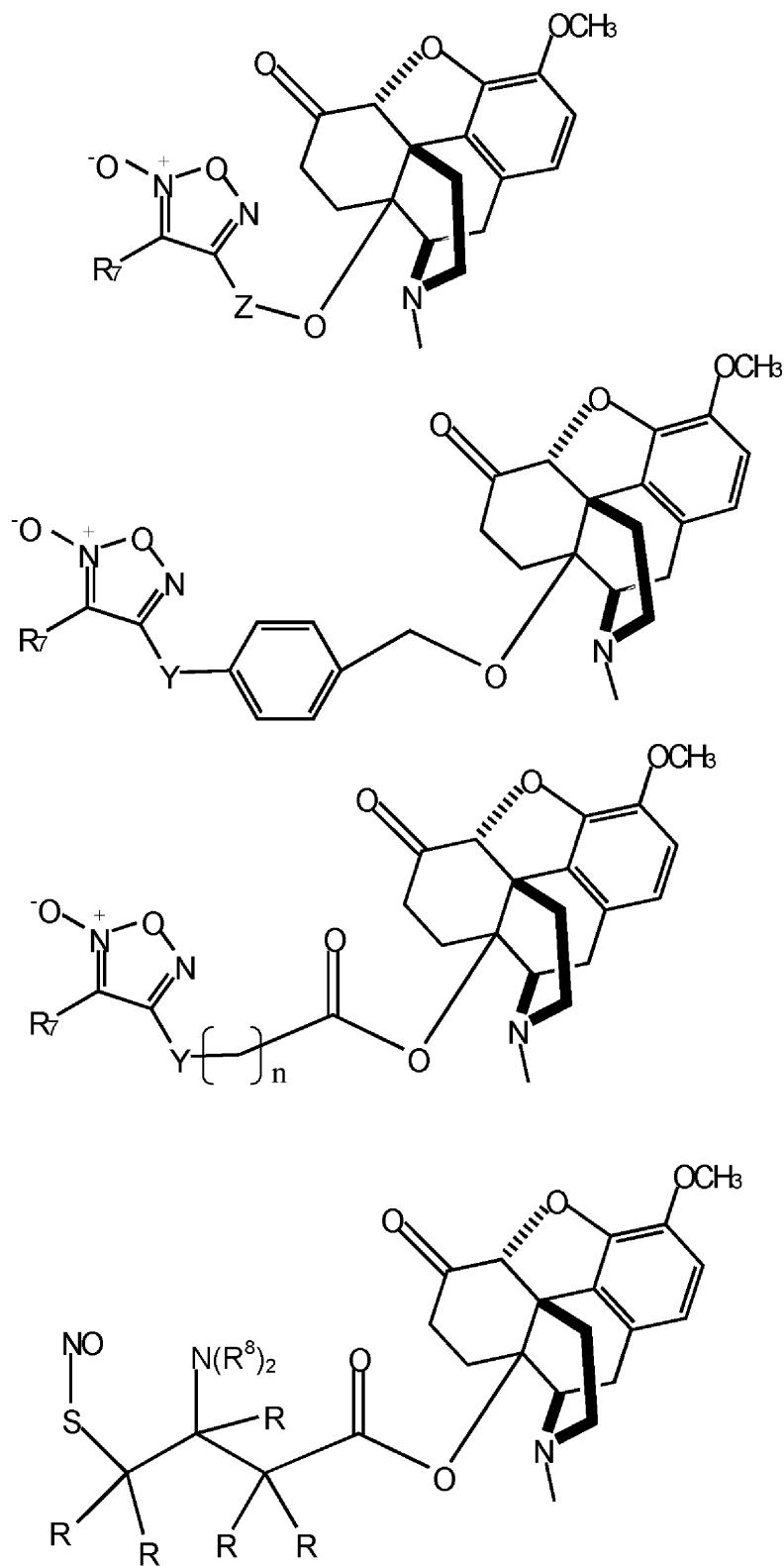


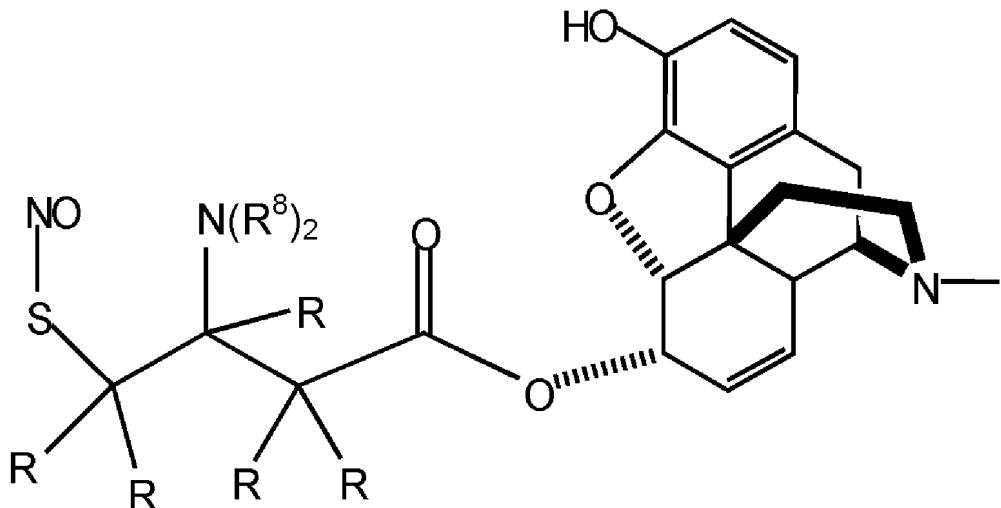
である。

【請求項 26】

下記からなる群より選択される化合物：







式中、

R⁷はC₁～₂₀アルキル、C₁～₂₀アルコキシ、C₁～₂₀アルキルCO、C₁～₂₀アルキルSO、C₁～₂₀アルキルSO₂、アリール、アリールオキシ、アリールSO₂、アリールSO、アリールCO、N(R⁸)₂、(R⁸)₂NCOから選択され；

各R⁸は、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

各Rは、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C₁～₂₀アルコキシ、アリールオキシ、C₂～₂₀アルケニルオキシ、C₂～₂₀アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C₁～₂₀アルキルチオール、C₂～₂₀アルケニルチオール、C₂～₂₀アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂R'、SOR'、SO₂R'、SO₃R'、SON(R')₂、SO₂N(R')₂、SO₃N(R')₂、CON(R')₂、N(R')₂、P(R')₃、P(=O)(R')₃、Si(R')₃、B(R')₂C₁～₂₀アルキル、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され、式中、各R'はH、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

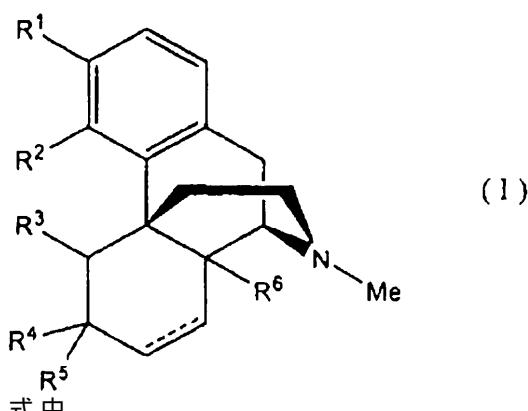
YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

nは1～10の整数である。

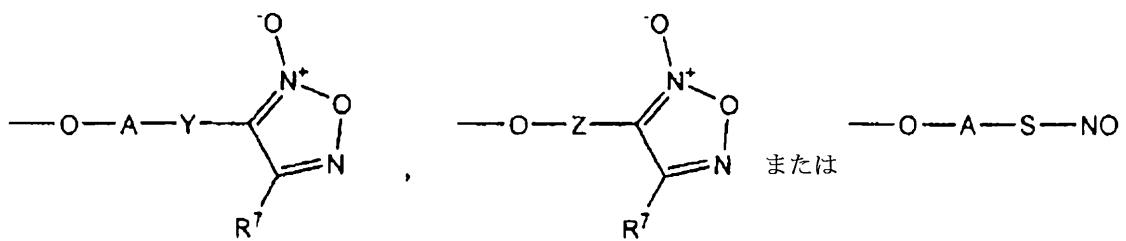
【請求項 2 7】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体、賦形剤または希釈剤を含む薬学的組成物：



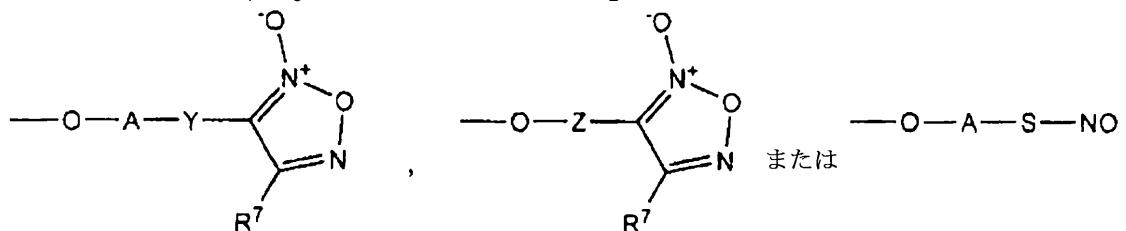
式中、

R¹はOH、OC₁～₆アルキル、-O-A-X-NO₂、

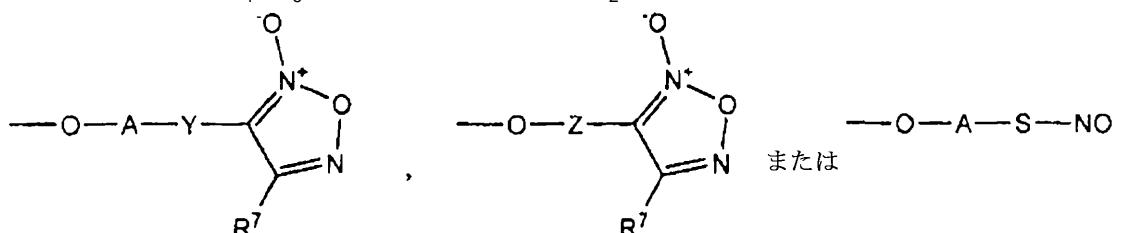


から選択され；

R^2 および R^3 はそれぞれ H であるか、または一緒に -O- となり；
 R^4 は H、OH、 OC_{1-6} アルキル、-O-A-X-NO₂、



であり、かつ R^5 は H であるか、あるいは R^4 および R^5 は一緒にオキソ基を形成し；
 R^6 は H、OH、 OC_{1-6} アルキル、-O-A-X-NO₂、



から選択され；

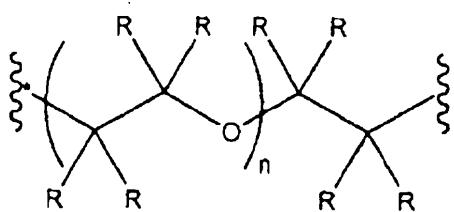
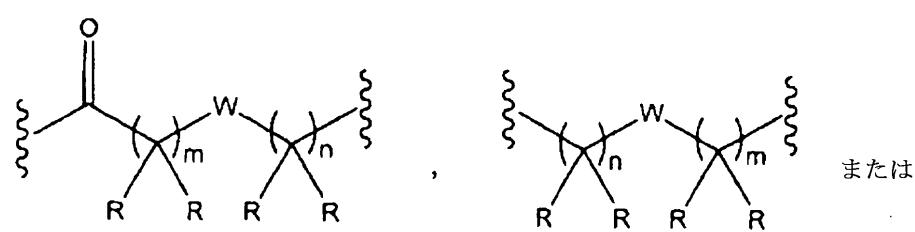
-----は単結合または二重結合を示し；

X は O または S を示し；

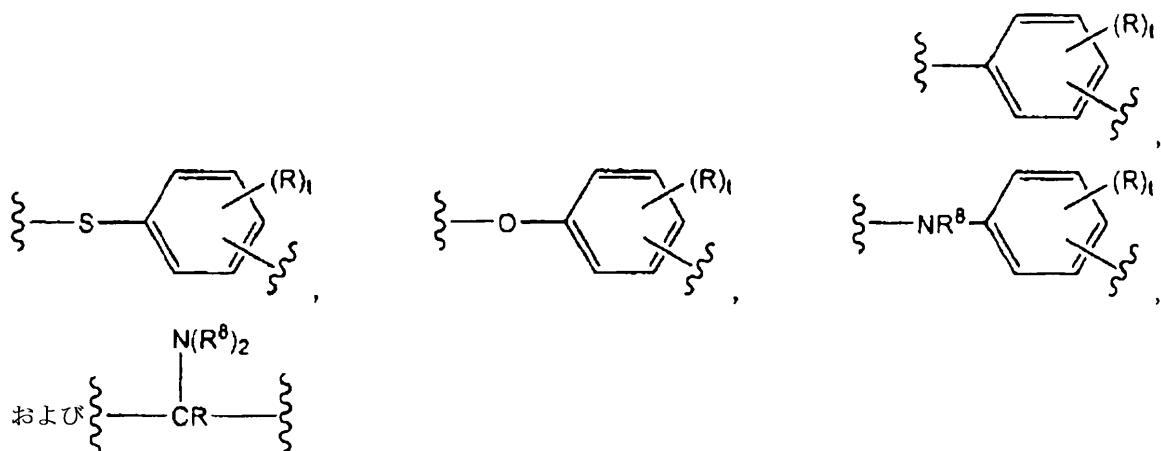
Y は O、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NH または NC_{1-6} アルキルを示し；

Z は SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NH または NC_{1-6} アルキルを示し；

A は下記を示し：



式中、W は存在しないか、または -O-、-S-、-NH-、-NC₁₋₆ アルキル、



R^7 は C_{1-20} アルキル、 C_{1-20} アルコキシ、 C_{1-20} アルキルCO、 C_{1-20} アルキルSO、 C_{1-20} アルキル SO_2 、アリール、アリールオキシ、アリール SO_2 、アリールSO、アリールCO、 $N(R^8)_2$ 、 $(R^8)_2NCO$ から選択され；

各 R^8 は、H、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-20} アルキニルまたはアリールから独立して選択され；

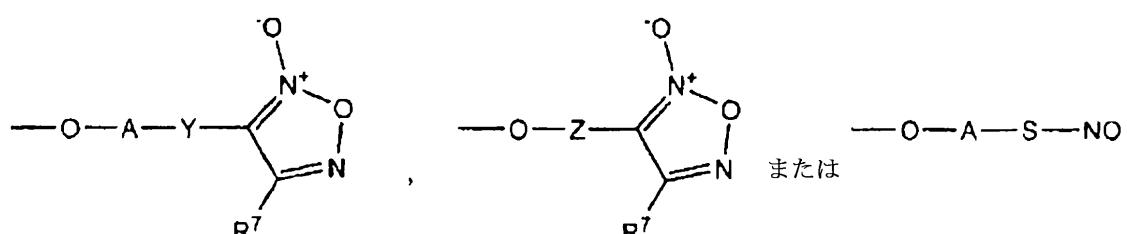
各Rは、H、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-20} アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-20} アルコキシ、アリールオキシ、 C_{2-20} アルケニルオキシ、 C_{2-20} アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、 C_{1-20} アルキルチオール、 C_{2-20} アルケニルチオール、 C_{2-20} アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、 CO_2R' 、 SOR' 、 SO_2R' 、 SO_3R' 、 $SON(R')$ ₂、 $SO_2N(R')$ ₂、 $SO_3N(R')$ ₂、 $CON(R')$ ₂、 $N(R')$ ₂、 $P(R')$ ₃、 $P(=O)(R')$ ₃、 $Si(R')$ ₃、 $B(R')$ ₂ C_{1-20} アルキル、CN、 CF_3 または NO_2 から独立して選択され、式中、各 R' はH、 C_{1-20} アルキル、 C_{2-20} アルケニル、 C_{2-20} アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

m は0または1～10の整数であり；

n は1～10の整数であり；および

t は0または1～4の整数であり；

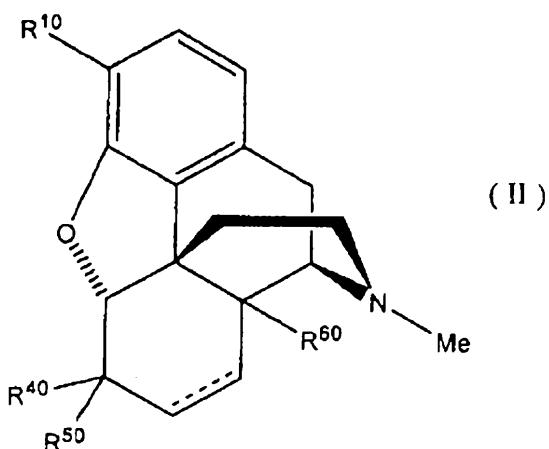
R^1 、 R^4 および R^6 の少なくとも1つは



である。

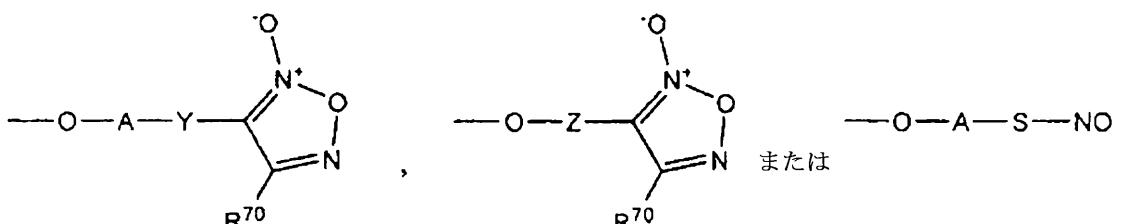
【請求項28】

式(II)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、請求項27記載の薬学的組成物：



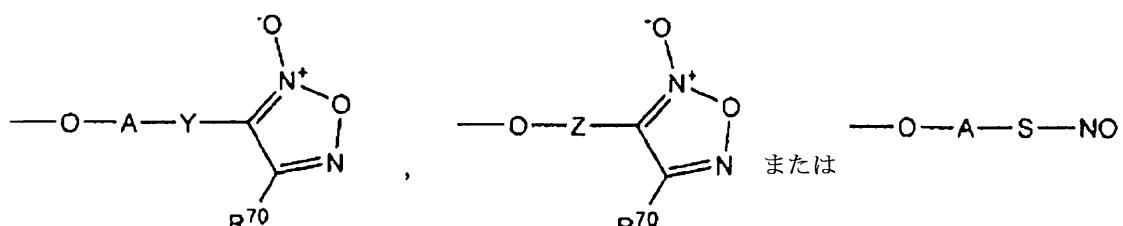
式中、

$R^{1,0}$ は OH 、 OCH_3 、 $-O-A-X-NO_2$ 、

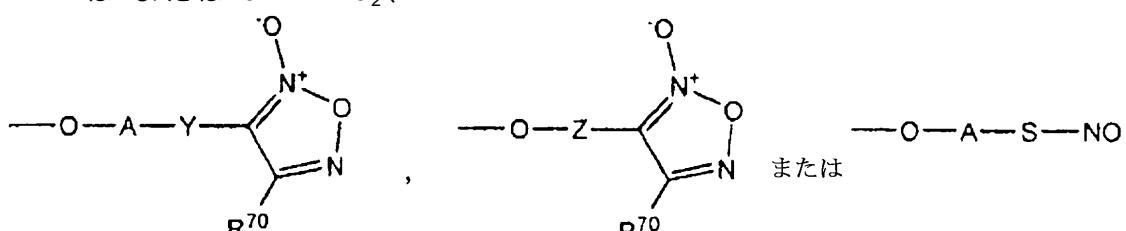


から選択され；

R^{40} は $-O-A-X-NO_2$ 、



から選択され、かつ R^5 はHであるか、あるいは R^4 および R^5 は一緒にオキソ基を形成し； R^6 はHまたは $-O-A-X-NO_2$ 。



から選択され：

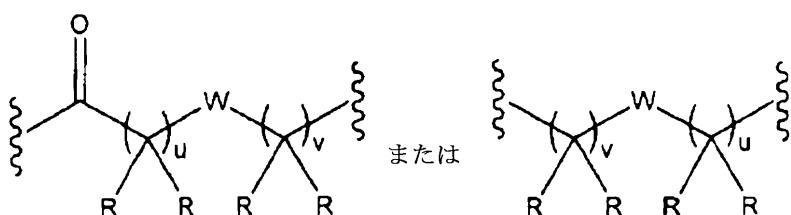
-----は単結合または二重結合を示す。

Xは0またはSを示し：

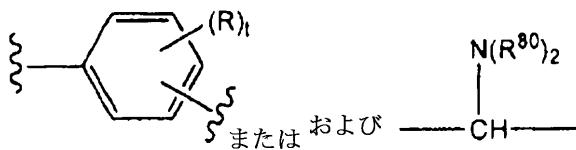
YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示す；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC_{1～6}アルキルを示し；

Aは下記



式中、Wは存在しないか、あるいは-O-、-S-、-NH-、



から選択され；

R^{70} は $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルCO、 $C_{1\sim 6}$ アルキルSO、 $C_{1\sim 6}$ アルキルSO₂、フェニル、フェノキシ、フェニルSO、フェニルSO₂、フェニルCO、 $N(R^{80})_2$ および $(R^{80})_2NCO$ から選択され；

各 R^{80} は、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニルまたはアリールから独立して選択され；

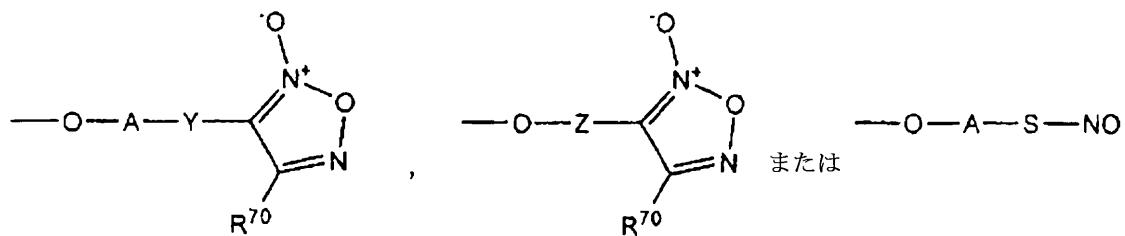
各Rは、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ、アリールオキシ、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、 $C_{1\sim 6}$ アルキルチオール、 $C_{2\sim 6}$ アルケニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、 CO_2H 、 $CO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 $SOC_{1\sim 6}$ アルキル、 $SO_2C_{1\sim 6}$ アルキル、 SO_3H 、 $SO_3C_{1\sim 6}$ アルキル、 $SONH_2$ 、 $SONHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $SON(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 SO_2NH_2 、 $SO_2NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $SO_2N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 $CONH_2$ 、 $CONHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $CON(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、 NH_2 、 $NHC_{1\sim 6}$ アルキル、 $N(C_{1\sim 6}$ アルキル)₂、CN、 CF_3 または NO_2 から独立して選択され；

uは0または1~5の整数であり；

vは1~5の整数であり；および

tは0または1~4の整数であり；

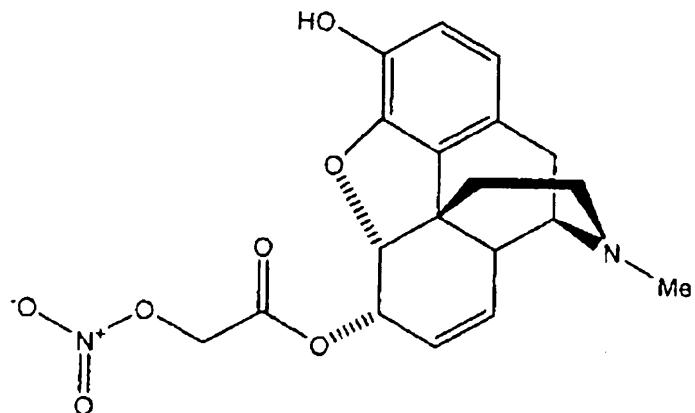
R^{10} 、 R^{40} および R^{60} の少なくとも1つは

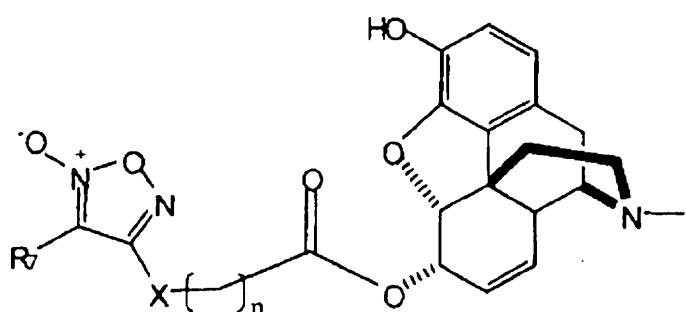
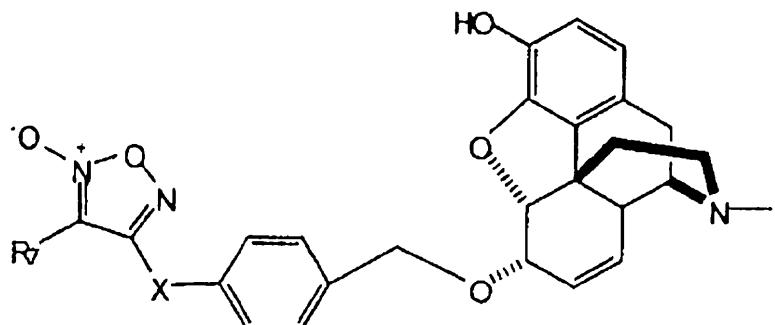
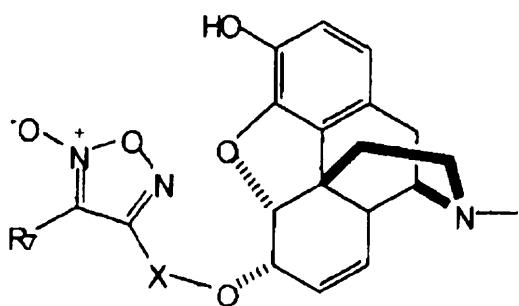


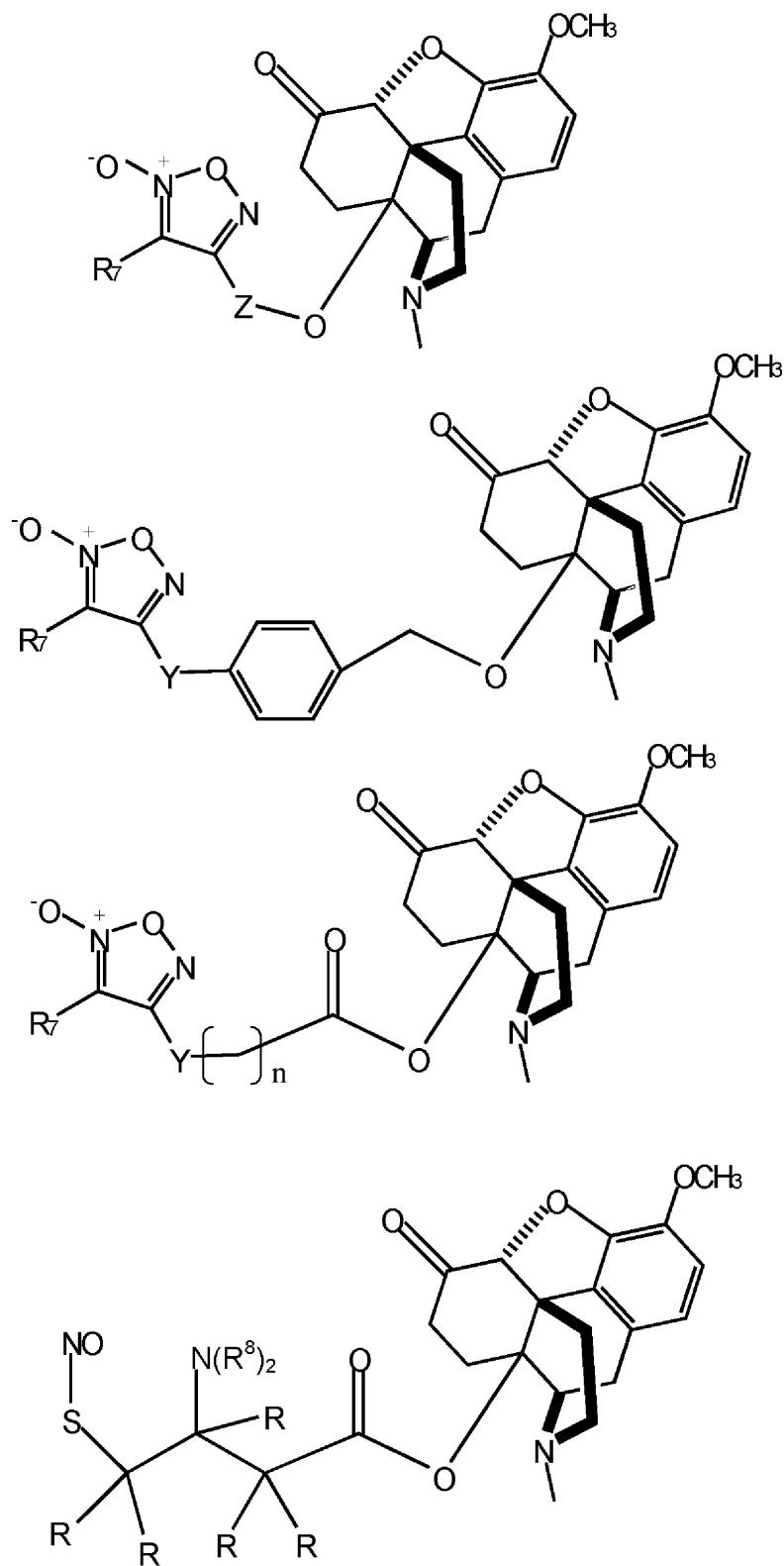
である。

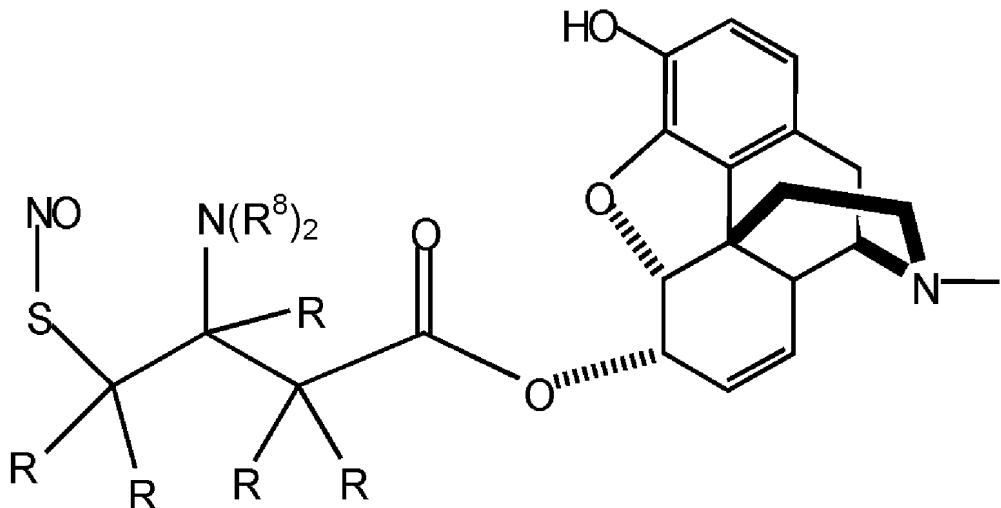
【請求項 29】

下記からなる群より選択される化合物を含む薬学的組成物：









式中、

R⁷はC₁～₂₀アルキル、C₁～₂₀アルコキシ、C₁～₂₀アルキルCO、C₁～₂₀アルキルSO、C₁～₂₀アルキルSO₂、アリール、アリールオキシ、アリールSO₂、アリールSO、アリールCO、N(R⁸)₂、(R⁸)₂NCOから選択され；

各R⁸は、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニルまたはアリールから独立して選択され、

各Rは、H、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリール、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、C₁～₂₀アルコキシ、アリールオキシ、C₂～₂₀アルケニルオキシ、C₂～₂₀アルキニルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、チオール、C₁～₂₀アルキルチオール、C₂～₂₀アルケニルチオール、C₂～₂₀アルキニルチオール、アリールチオール、ヘテロシクリルチオール、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルチオ、アシル、アシルオキシ、CO₂R'、SOR'、SO₂R'、SO₃R'、SON(R')₂、SO₂N(R')₂、SO₃N(R')₂、CON(R')₂、N(R')₂、P(R')₃、P(=O)(R')₃、Si(R')₃、B(R')₂C₁～₂₀アルキル、CN、CF₃またはNO₂から独立して選択され、式中、各R'はH、C₁～₂₀アルキル、C₂～₂₀アルケニル、C₂～₂₀アルキニル、アリールおよびヘテロシクリルから独立して選択され；

YはO、S、SO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

ZはSO、SO₂、CO、CONH、CO₂、NHまたはNC₁～₆アルキルであり；

nは1～10の整数である。

【請求項 30】

オピオイド鎮痛薬をさらに含む、請求項27～29のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 31】

オピオイド鎮痛薬が、モルヒネ、メタドン、フェンタニル、スフェンタニル、アルフェンタニル、ヒドロモルホン、オキシモルホン、オキシコドン、コデイン、ヒドロコデイン、ヒドロコドン、レボルファノール、メペリジン、ヘロイン、モルヒネ-6-グルクロニド、レバロルファン、6-モノアセチルモルヒネ、およびトラマドールから選択される、請求項30記載の薬学的組成物。