

【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 18 年 1 月 5 日 (2006.1.5)

【公表番号】特表 2005-500373 (P2005-500373A)

【公表日】平成 17 年 1 月 6 日 (2005.1.6)

【年通号数】公開・登録公報 2005-001

【出願番号】特願 2003-519071 (P2003-519071)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 489/02 (2006.01)**

**A 6 1 K 31/485 (2006.01)**

**A 6 1 P 25/04 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 489/02

A 6 1 K 31/485

A 6 1 P 25/04

C 0 7 M 7:00

【手続補正書】

【提出日】平成 17 年 8 月 5 日 (2005.8.5)

【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

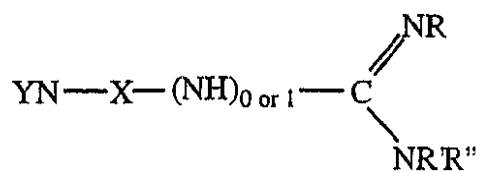
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、或いは、その製薬上許容し得る塩、水和物、溶媒和物、その製薬上許容し得る誘導体、プロドラッグ、互換異性体、及び / 又は異性体に関するものである：

【化 1】



[ 式 I 中、

Y N は、モルヒネ様オピオイドラジカルであり、

X は、直接の結合；

1 ~ 6 個の炭素原子を有し、任意に、アルキル鎖の中に 1 個又は 2 個のヘテロ原子を含む、任意に置換された、分岐、直鎖状又は環状のアルキレン基；又は

任意に置換された、4 ~ 10 個の炭素原子を有する分岐鎖又は直鎖状のアルキレン基であり、

R、R' 及び R'' は、各独立に、水素、アルキル、置換アルキル、アルケン、置換アルケン、アルキン、置換アルキン、アリール、置換アリール、ヘテロ環状、置換ヘテロ環状、又はシアノである（但し、R 及び R' の中の少なくとも 1 つはアリール、置換アリール、ヘテロ環状、又は置換ヘテロ環状基である）]。

## 【請求項 2】

R が、H、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状基、又は置換ヘテロ環状基である、請求項 1 に記載された化合物。

## 【請求項 3】

R' が、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状基、又は置換ヘテロ環状基である、請求項 1 又は請求項 2 に記載された化合物。

## 【請求項 4】

R'' が、H、アルキル、フェニル、置換フェニル、ヘテロ環状基、又は置換ヘテロ環状基である、請求項 1 ~ 3 の何れか一項に記載された化合物。

## 【請求項 5】

R' 及び R'' の中の少なくとも一つが H ではない、請求項 1 ~ 4 の何れか一項に記載された化合物。

## 【請求項 6】

ヘテロ環状基又は置換ヘテロ環状基が、それぞれヘテロ芳香族基又は置換ヘテロ芳香族基である、請求項 1 ~ 5 の何れか一項に記載された化合物。

## 【請求項 7】

置換基が、ハロ、アルキル、アルケン、アルキン、アリール、ヘテロ環状基、ハロアルキル、ハロアルケン、ハロアルキン、アシル、アシルオキシ、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ基、ニトロ、チオ、アルキルチオ、カルボキシ、スルホン酸、スルホキシド、スルホンアミド、第 4 級アンモニウム基、及びアルコキシ基の中から選ばれる、請求項 1 ~ 6 の何れか一項に記載された化合物。

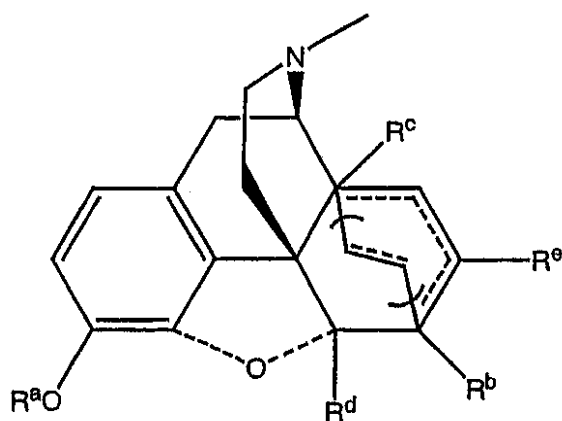
## 【請求項 8】

アリール又はヘテロアリール基の上の置換基が、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ハロアルキル、ヒドロキシ、アミノ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ニトロ、アルキルチオ、チオール、又はハロである、請求項 1 ~ 7 の何れか一項に記載された化合物。

## 【請求項 9】

ラジカル YN- が、式 I I 又は式 I I I のラジカルである、請求項 1 ~ 8 の何れか一項に記載された化合物：

## 【化 1】



II

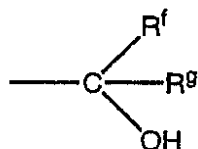
[ 式 I I 中、R<sup>a</sup> は、H、C<sub>1-4</sub>アルキル、C<sub>1-4</sub>アルカノイル、C<sub>1-4</sub>カルボキシアルキル、又は O - 保護基であり；

R<sup>b</sup> は、H、OH、保護ヒドロキシ、C<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシ又は C<sub>1-4</sub>アルコキシであるか；或いは C 6 が C 7 への二重結合を持たず、且つ C 1 4 へのエンドエテノ又はエンドエタノ架橋を持たない場合には、R<sup>b</sup> は = O 又は = CH<sub>2</sub> であり；

$R^c$  は、H、OH、又は保護ヒドロキシであり；

$R^d$  は、H又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^e$  は、H、CN、 $C_{1-4}$ アルカノイル、 $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル、 $C_{2-8}$ アルケニル、

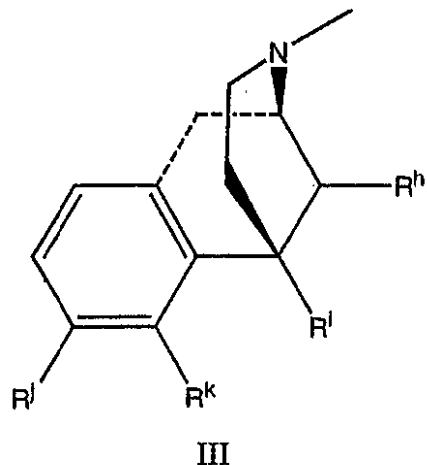


{式中、 $R^f$  は、H、アルキル、アリール、又はアルカリールであり； $R^g$  は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニルであって、これら3種類の基の各々は、任意にアリールで置換されているか；或いは $R^g$ は置換アリール〔当該アリール基上の置換基（単数又は複数）はハロ、アルキル、 $C_{1-4}$ アルコキシ、ハロアルキルから選ばれる〕、テトラヒドロフラニル、 $C_{1-4}$ アルコキシである}

であり；

式II中、C4とC5の間の酸素は、破線で示されているように存在しても存在しなくても良く；式中、C6及びC14の間の基を囲んだ括弧は、当該基が存在しても又は存在しなくても良いことを表しており、存在する場合には、破線で表されているように、この基はエンドエテノ又はエンドエタノ架橋であり；且つ式II中、C6、C7、C8、及びC14の間の破線は、0、1、または2個の二重結合が存在し、その中1個の二重結合がC6とC7、又はC7とC8の間に存在し、これら2個の二重結合がC6とC7、及びC8とC14の間に存在することを表している]

【化2】



III

[ 式III中、

$R^h$  は、H又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^i$  はH、OH、 $C_{1-4}$ アルカノイル又は $C_{1-4}$ アルキルであり；

$R^j$  はH、OH、 $C_{1-4}$ アルコキシ、 $C_{1-4}$ アルカノイル、 $C_{1-4}$ アルカノイルオキシ、 $C_{1-4}$ カルボキシアルキルオキシ、又は保護ヒドロキシであり；

$R^k$  はH、OH、又は保護ヒドロキシであり；

式III中、2本の破線は、これら2本の結合が両方とも存在するか、両方とも存在しないことを表す]

【請求項10】

ラジカルYN-が、式IIのラジカルである、請求項9に記載された化合物。

## 【請求項 1 1】

ラジカル Y N - が、モルヒネ、コデイン、ヘロイン、エチルモルヒネ、O - カルボキシメチルモルヒネ、O - アセチルモルヒネ、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、テバイン、メトポン、エトルフィン、アセトルフィン、ケトベミドン、エトヘプタジン、ジブレノルフィン (M 5 0 5 0)、ブブレノルフィン、フェノモルファン、レボルファノール、ペンタゾシン、エプタゾシン、メタゾシン、ジヒドロエトルフィン、及びジヒドロアセトルフィンからなる群から選ばれる化合物のラジカルである、請求項 1 ~ 1 0 の中の何れか一項に記載された化合物。

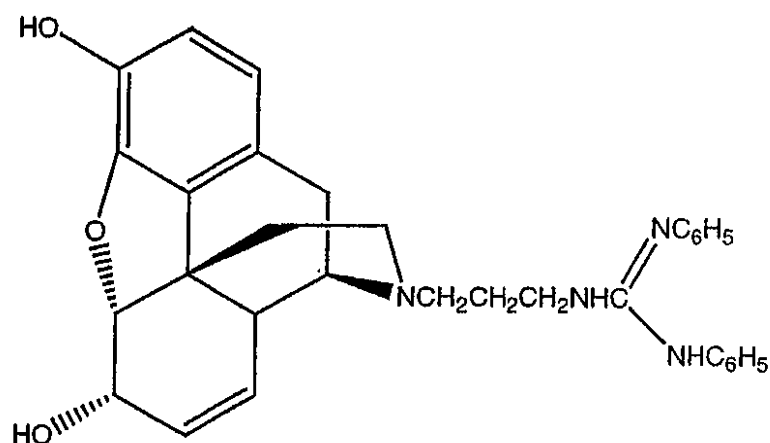
## 【請求項 1 2】

ラジカル Y N - が、モルヒネ、コデイン、ブブレノルフィン、又はジブレノルフィンのラジカルである、請求項 1 ~ 1 1 の中の何れか一項に記載された化合物。

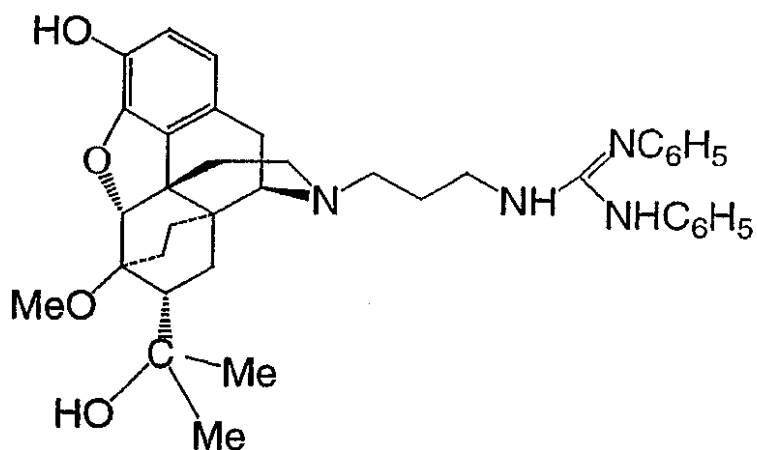
## 【請求項 1 3】

下記の何れかの化合物である、請求項 1 ~ 1 2 の何れか一項に記載された化合物。

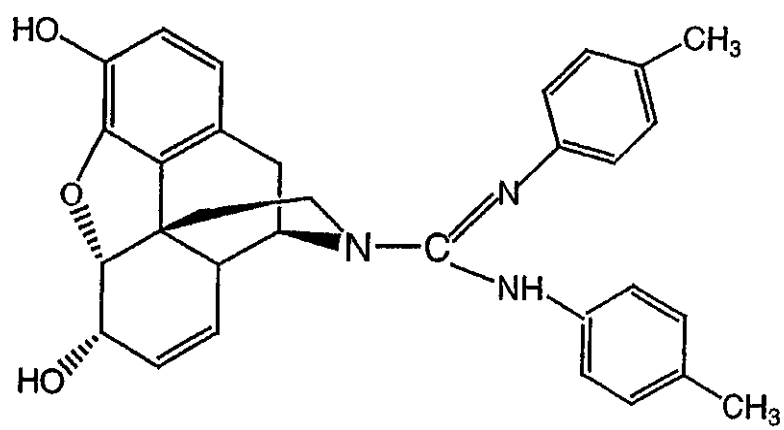
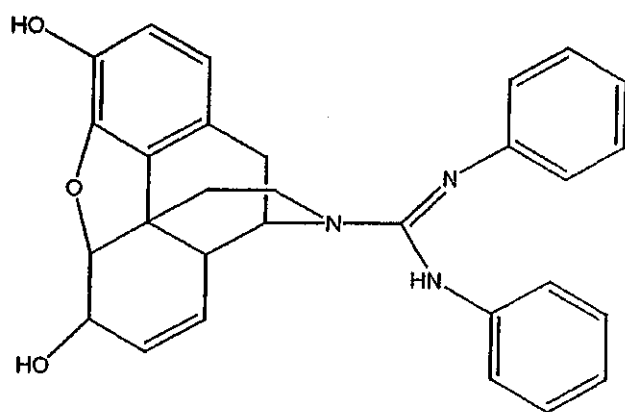
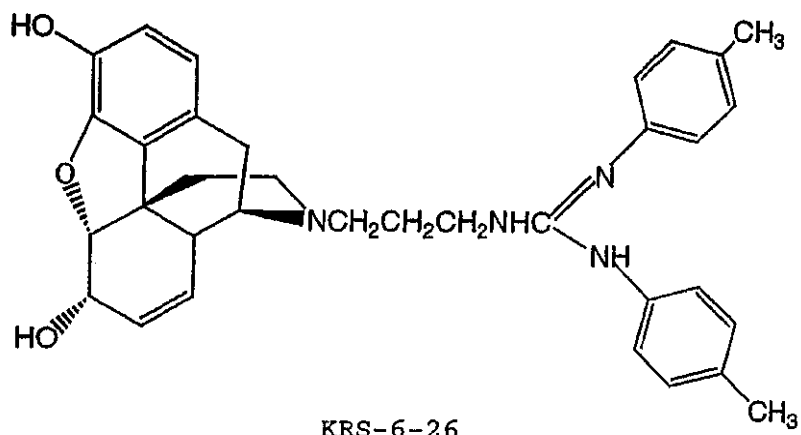
：



KRS-5-150



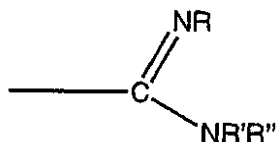
KRS-6-79



【請求項14】

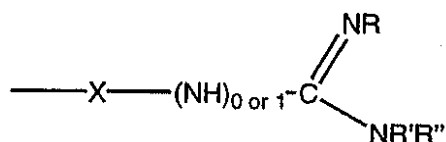
(a) ラジカル  $YN-X-(NH)_0$  又は  $1-$  の前駆体を、

ラジカル：



の前駆体と反応させ；

(b) ラジカル YN - の前駆体を、  
ラジカル：



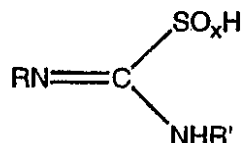
の前駆体と反応させる

[ 上記各式中、YN -、X、R、R' 及び R'' は、式 I で定義された通りである ]、  
ことを含む、請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義される式 I の化合物の調製方法。

【請求項 15】

前記反応経路 (a) が、

(i) YN - H 又は YN - X - NH<sub>2</sub> を、  
下式：

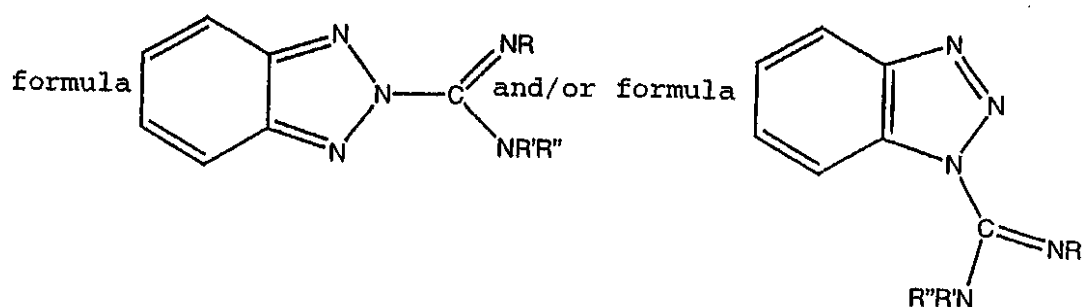


の X が 2 又は 3 である化合物と反応させて、R'' が H である化合物 I を形成させる工程；

(ii) YN - H 又は YN - X - NH<sub>2</sub> を、臭素化シアノゲンと反応させてシアナミド (YN - CN 又は YN - X - NH - CN) を生成させ、次に当該シアナミドを Z が酸付加塩である R' NH<sub>2</sub> Z と反応させて、R が H であり、R'' も H である式 I の化合物を生成させる工程；

(iii) YN - H 又は YN - X - NH<sub>2</sub> を RN = C = NR' と反応させて、R'' が H である式 I の化合物を形成させる工程；或いは

(iv) YN - H 又は YN - X - NH<sub>2</sub> を、  
化合物：



と反応させる工程

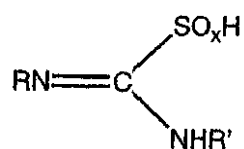
の何れか 1 の工程を含む、請求項 1 4 に記載された方法。

【請求項 1 6】

前記反応経路 (b) が、

(1) 化合物 [ヒドロキシ保護基 - O - X - NH<sub>2</sub>] を

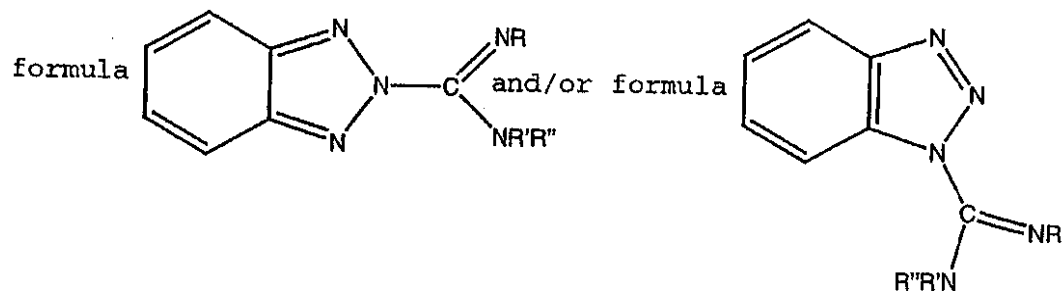
(i) X が 2 又は 3 である下式：



の化合物；

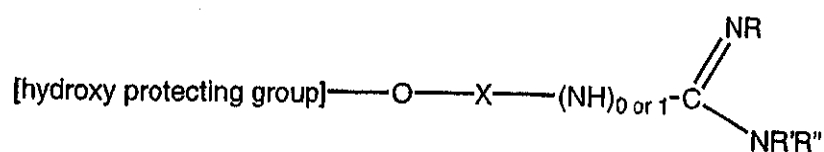
(ii)  $\text{RN}=\text{C}=\text{NR}'$ ；又は

(iii) 下式：



の化合物と反応させて、

式 I V：



の化合物を形成させ；

(2) 式 I V の化合物からヒドロキシ保護基を除去し、得られた脱保護化合物を臭素化し

;

(3) 前工程における臭素化生成物を、 $YN-H$ と反応させて式 I の化合物を形成させる工程を含む、請求項 14 に記載された方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物を、医薬品又は動物用薬品に使用できる担体とともに含む、医薬用又は動物薬品用組成物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物を含む、オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される状態又は症状を治療及び / 又は予防するための薬物。

【請求項 19】

中枢神経系に対する活性が比較的に少ないか、全く無い状態で末梢神経系の痛みの治療及び / 又は予防を行うための、請求項 18 に記載された薬物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物を含む、無痛覚を誘発させるための薬物。

【請求項 21】

式 I の化合物を経口投与又は非経口投与する、請求項 18 ~ 20 の中の何れか一項に記載された薬物。

【請求項 22】

オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される状態又は症状を治療及び / 又は予防する薬剤を製造するための、請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された、式 I の化合物の使用。

【請求項 23】

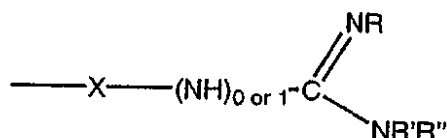
オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される症状又は兆候、例えば痛みの治療及び / 又は予防を目的として使用される、請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物の、鎮痛剤としての使用。

【請求項 25】

モルヒネ様オピオイドのチッ素原子を、 $X$ 、 $R$ 、 $R'$ 、及び  $R''$  が請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義されたラジカル：



に、インピボで結合させて、モルヒネ様オピオイドの中枢神経系活性を減少させる方法。

【請求項 26】

請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物を含む、オピオイド受容体の活性化により抑制され、減少し、又は緩和される症状又は兆候を治療及び / 又は予防するための医薬用又は動物薬品用組成物。

【請求項 27】

中枢神経系に対する活性が比較的に少ないか、全く無い状態で末梢神経系の痛みの治療及び / 又は予防を行うための、請求項 26 に記載の医薬用又は動物薬品用組成物。

【請求項 28】

請求項 1 ~ 13 の何れか一項で定義された式 I の化合物を含む、無痛覚を誘発させるための医薬用又は動物薬品用組成物。



## 【請求項 29】

前記医薬組成物を経口投与又は非経口投与する、請求項 26 ～ 28 の何れか一項に記載の医薬用又は動物薬品用組成物。