

【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26年1月30日 (2014.1.30)

【公表番号】特表2013-534208(P2013-534208A)

【公表日】平成25年9月2日 (2013.9.2)

【年通号数】公開・登録公報2013-047

【出願番号】特願2013-519642(P2013-519642)

【国際特許分類】

C 0 7 D 221/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 489/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/435 (2006.01)

C 0 7 D 489/09 (2006.01)

C 0 7 D 217/16 (2006.01)

A 6 1 K 31/47 (2006.01)

C 0 7 D 405/04 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 221/28 C S P

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 0 7 D 489/08

A 6 1 K 31/435

C 0 7 D 489/09

C 0 7 D 217/16

A 6 1 K 31/47

C 0 7 D 405/04

【手続補正書】

【提出日】平成25年12月3日 (2013.12.3)

【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

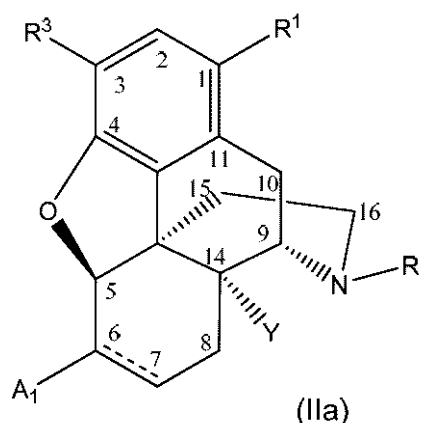
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a) もしくは式 (I I I a) を含む化合物、または式 (I I a) もしくは式 (I I I a) を含む化合物の薬学的に許容される塩であって、
該化合物は、式 (I I a) :

【化 2 3】



(式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、またはメチルシクロアルキルであり、

R¹ は、水素、アリール、またはヘテロアリールであり、

R³ は、ヒドロキシ、アルコキシ、またはアリールオキシであり、

A₁ は、ヒドロキシ、ケト、C₂～C₆ アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、カルボキシルアルキルアミン、アルキルカルボキシルアルキルアミン、またはアリールアミンであり、ただし、A₁ がケトである場合は、R¹ が水素以外であり、A₁ がヒドロキシである場合は、R がメチルまたはアリール以外であり、A₁ がヒドロキシである場合は、Y がヒドロキシ以外であり、または A₁ がアミンである場合は、Y がヒドロキシ以外であり、

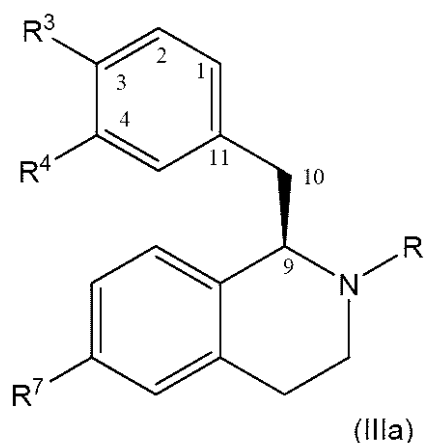
Y は、水素またはヒドロキシであり、そして

破線は、任意選択の二重結合を示す。)

を含み、

該化合物は、式 (IIIa) :

【化 2 6】



(式中、

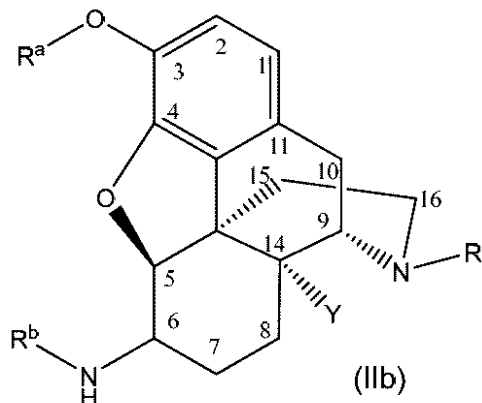
R は、C₂～C₆ アルキル、アルケニル、メチルシクロアルキル、メチルアリール、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルアリール、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、そして
R³、R⁴、および R⁷ は、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、またはアシルオキシである。)

を含む、化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (IIIa) を含む前記化合物が、式 (IIIb) を含む、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 4】



(式中、

R は、水素、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、またはメチルシクロブチルであり

、

R^a は、水素、メチル、エチル、フェニル、またはベンジルであり、

R^b は、水素、メチル、アルキル、アルキルアルコール、またはアルキルカルボキシアルキルエステルであり、そして

Y は、水素である。) 。

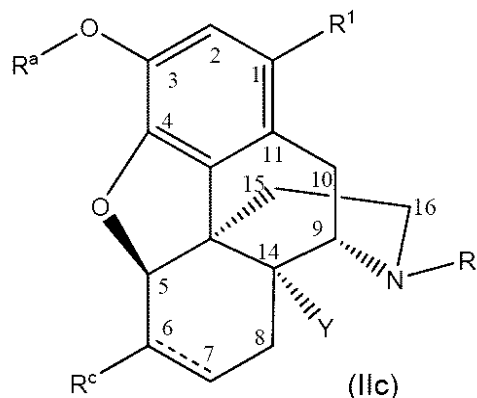
【請求項 3】

R がメチルであり、 R^a がメチルであり、そして R^b がメチルアセチルメチルエステルである、または R がアリルであり、 R^a がメチルであり、そして R^b がプロピルである、
または R がアリルであり、 R^a がメチルであり、そして R^b がエチルアルコールである、
 請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

式 (I I a) を含む前記化合物が、式 (I I c) を含む、請求項 1 に記載の化合物

【化 2 5】



(式中、

R は、水素、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、またはメチルシクロブチルであり

、

R^1 は、水素、アリール、ヘテロアリール、またはフラニルであり、

R^a は、水素、メチル、エチル、フェニル、またはベンジルであり、

R^2 は、ヒドロキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルコキシ、またはケトであり、ただし、 R^2 がケトである場合は、 R^1 が水素以外であり、 R^2 がヒドロキシである場合は、 R がメチルまたはアリル以外であり、または R^2 がヒドロキシである場合は、 Y がヒドロキシ以外であり、

Y は、水素またはヒドロキシであり、そして

破線は、任意選択の二重結合を表す。) 。

【請求項 5】

Rがメチルシクロプロピルであり、 R^1 が水素であり、 R^a がメチルであり、 R^c がヒドロキシであり、そしてYが水素である、またはRがアリルであり、 R^1 がフラニルであり、 R^a がメチルであり、 R^c がケトであり、そしてYが水素である、請求項4に記載の化合物。

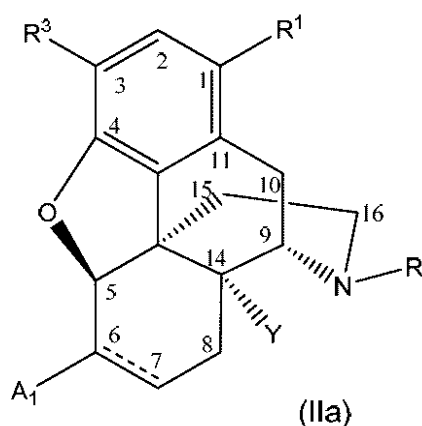
【請求項6】

式(I I I a)を含む前記化合物について、Rがアリルであり、 R^3 がメトキシであり、 R^4 がヒドロキシであり、そして R^7 がメトキシである、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

治療を必要とする被験体の疼痛状態を治療するための組成物であって、式(I I a)もしくは式(I I I a)を含む化合物、または式(I I a)もしくは式(I I I a)を含む化合物の薬学的に許容される塩を含み、
該化合物は、式(I I a)：

【化27】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、またはアミンであり、

R^3 は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、または保護ヒドロキシであり、

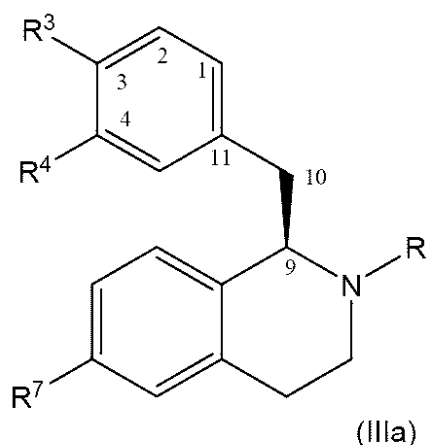
A_1 は、水素、ヒドロキシ、ケト、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、カルボキシルアルキルアミン、アルキルカルボキシルアルキルアミン、アリールアミン、アルキル、 $C_2 \sim C_8$ アルケニル、アリール、置換アルキル、置換アルケニル、または置換アリールであり、ただし、 A_1 がケトである場合は、 R^1 が水素以外であり、

Yは、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、または保護ヒドロキシであり、そして破線は、任意選択の二重結合を表す。)

を含み、

該化合物は、式(I I I a)：

【化 3 0】



(式中、

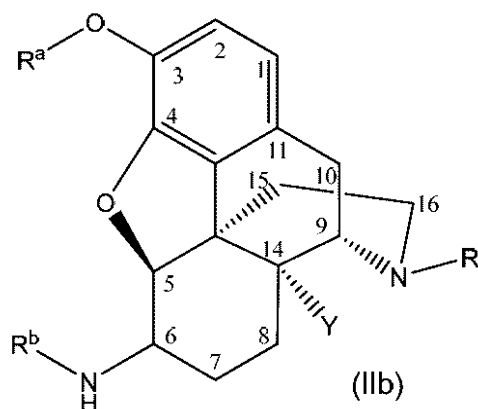
Rは、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、そしてR³、R⁴およびR⁷は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、アミン、ハロ、または保護ヒドロキシである。)

を含む、組成物。

【請求項 8】

式 (I I a) を含む前記化合物が、式 (I I b) を含む、請求項 7 に記載の組成物

【化 2 8】



(式中、

Rは、水素、アルキル、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、またはメチルシクロブチルであり、

R^aは、水素、メチル、アルキル、フェニル、またはベンジルであり、

R^bは、水素、メチル、アルキル、アルキルアルコール、アルキルカルボキシル、アルキルカルボキシルアルキルエステル、アシル、アシルアルキル、アシルアリール、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、またはアシルオキシアリールであり、そして

Yは、水素またはヒドロキシである。)。

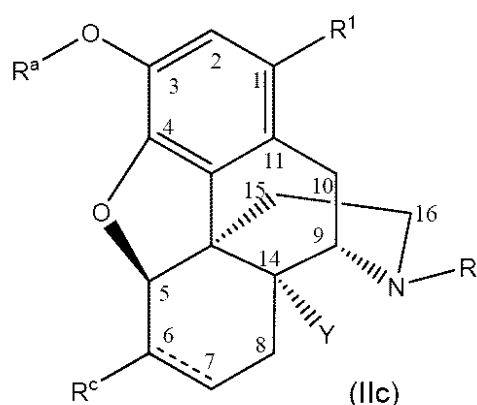
【請求項 9】

Rがメチルシクロプロピルであり、R^aが水素であり、R^bがメチルであり、そしてYがヒドロキシである、またはRおよびR^aがメチルであり、R^bがメチルアセチルメチル

エステルであり、そしてYが水素である、またはRがアリルであり、 R^a がメチルであり、 R^b がプロピルであり、そしてYが水素である、またはRがアリルであり、 R^a がメチルであり、 R^b がエチルアルコールであり、そしてYが水素である、請求項8に記載の組成物。

【請求項10】

式(I I a)を含む前記化合物が、式(I I c)を含む、請求項7に記載の組成物
【化29】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アリル、メチルシクロプロピル、またはメチルシクロブチルであり、

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、アリール、ヘテロアリール、またはフラニルであり、

R^a は、水素、メチル、アルキル、フェニル、またはベンジルであり

R^c は、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、ケト、またはアシルであり、ただし、 R^c がケトである場合は、 R^1 は水素ではなく、

Yは、水素またはヒドロキシであり、そして

破線は、任意選択の二重結合を表す。)

【請求項11】

Rがメチルシクロプロピルであり、 R^1 が水素であり、 R^a がメチルであり、 R^c がヒドロキシであり、そしてYが水素である、またはRがメチルシクロプロピルであり、 R^1 が水素であり、 R^a がメチルであり、 R^c がメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、またはRがアリルであり、 R^1 がフラニルであり、 R^a がメチルであり、 R^c がケトであり、そしてYが水素である、またはRが水素であり、 R^1 が水素であり、 R^a がメチルであり、 R^c がメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、請求項10に記載の組成物。

【請求項12】

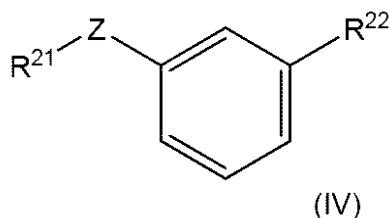
式(I I I a)を含む前記化合物について、Rがアリルであり、 R^3 がメトキシであり、 R^4 がヒドロキシであり、そして R^7 がメトキシである、請求項7に記載の組成物。

【請求項13】

医薬組成物であって、該医薬組成物が、

a) 式(I V)を含む化合物またはその薬学的に許容される塩：

【化 3 1】



(式中、

R^{21} は、水素、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、

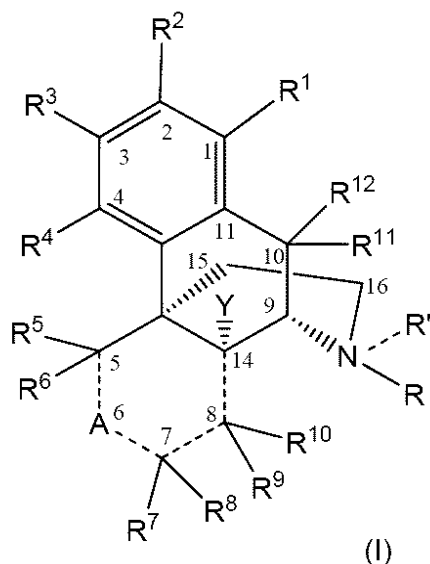
R^{22} は、ヒドロカルビルアミンまたは置換ヒドロカルビルアミンであり、そして

Z は、酸素または硫黄である。) および

b) 式 (I)、式 (II) もしくは式 (III) を含む化合物、または式 (I)、式 (II) もしくは式 (III) を含む化合物の薬学的に許容される塩：

該化合物は、式 (I)：

【化 3 2】



(式中、

A は、 $\{-\} C(=O) \{-\}$ 、 $\{-\} C(S) \{-\}$ 、 $\{-\} C(=CH_2) \{-\}$ 、 $\{-\} CH(A_1) \{-\}$ 、または $\{-\} C(A_1)(A_2) \{-\}$ であり、

A_1 および A_2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アミン、またはアミドであり、 A_1 および A_2 は、共に存在する場合、一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成してもよく、ただし、 A_1 が存在する場合は A_1 が水素以外であり、または A_1 および A_2 が共に存在する場合はそれぞれが水素以外であり、 R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、 ここで、 R' は、破線により表されるように任意選択であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、 ただし、 R^7 および A_1 は、一緒になって、炭素環式、複素環式、アリール、ヘテロアリール、またはこれらの組合せからなる群から選択される環または環系を形成してもよく、

Y は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミン、またはアミドであり、

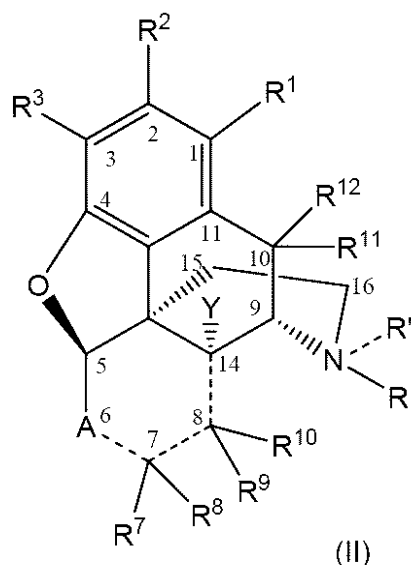
5 位と 6 位、6 位と 7 位、7 位と 8 位、および 8 位と 14 位の炭素原子間の破線は、炭素間単結合、炭素間二重結合、またはこれらの組合せを表し、ただし、5 位と 6 位の炭素間

に二重結合が存在する場合は、 R^5 または R^6 の一方のみが存在し、6 位と 7 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在し、7 位と 8 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在しかつ R^9 または R^{10} の一方のみが存在し、そして 8 位と 14 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^9 または R^{10} の一方のみが存在しかつ Y が存在しない。)

を含み、

該化合物は、式 (I I) :

【化 3 3】



(式中、

A は、 $\{-\} C(=O) \{-\}$ 、 $\{-\} C(S) \{-\}$ 、 $\{-\} C(=CH_2) \{-\}$ 、 $\{-\} CH(A_1) \{-\}$ 、または $\{-\} C(A_1)(A_2) \{-\}$ を含み、

A_1 および A_2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アミン、またはアミドであり、 A_1 および A_2 は、共に存在する場合、一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成してもよく、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、ここで、R' は、破線により表されるように任意選択であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、炭素環式、複素環式、アリール、ヘテロアリール、またはこれらの組合せから選択される環または環系を形成してもよく、

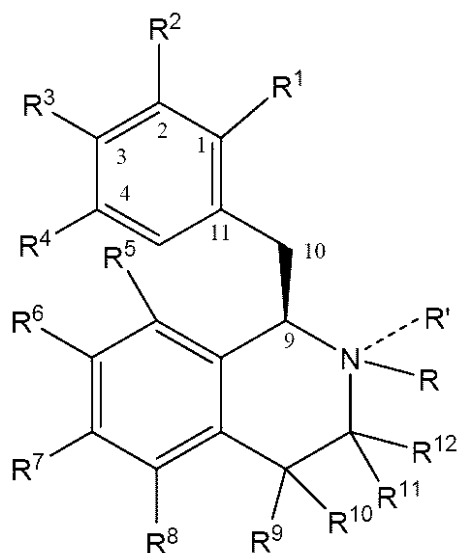
Y は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミン、またはアミドであり、6 位と 7 位、7 位と 8 位、および 8 位と 14 位の炭素原子間の破線は、炭素間単結合、炭素間二重結合、またはこれらの組合せを表し、ただし、6 位と 7 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在し、7 位と 8 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在しかつ R^9 または R^{10} の一方のみが存在し、そして 8 位と 14 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^9 または R^{10} の一方のみが存在しかつ Y が存在せず、そして

6 位および 14 位の炭素は、エーテル、アルキル、アルケニル、置換アルキル、または置換アルケニルから選択される部分によって連結されていてもよい。)

を含み、

該組成物は、式 (I I I) :

【化 3 7】



(III)

(式中、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、ここで、R' は、破線により表されるように任意選択であり、そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルである。)

を含む、医薬組成物。

【請求項 14】

R²¹ が、水素、アルキル、または置換アルキルであり、R²² が、ジアルキルアミノアルキルまたは置換ジアルキルアミノアルキルであり、そして Z が酸素である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

R²¹ が、水素またはメチルであり、そして R²² が、ジメチルアミノエチルメチルプロピルまたはジメチルアミノシクロヘキサノールである、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

式 (I) を含む前記化合物について、R²、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリール、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、R¹ が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリール、ヘテロアリール、またはフラニルであり、R³ および R⁴ が、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、または保護ヒドロキシであり、R⁷ が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、保護ヒドロキシ、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、ここで、R⁷ および A₁ は、一緒になって、インドリル環を形成してもよく、そして Y が、水素またはヒドロキシである、請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

式 (II) を含む前記化合物について、R²、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R

^{1 2} が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、R¹ が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリール、ヘテロアリール、またはフラニルであり、R³ が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、または保護ヒドロキシであり、R⁷ が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、保護ヒドロキシ、ヒドロカルビル、または置換ヒドロカルビルであり、ここで、R⁷ および A₁ は、一緒になって、インドリル環を形成してもよく、そして Y が、水素またはヒドロキシである、請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

式 (I I I) を含む前記化合物について、R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、またはアルコキシアルキルであり、そして R³、R⁴、および R⁷ が、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、または保護ヒドロキシである、請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

治療を必要とする被験体の疼痛状態を治療する ための、請求項 13 ～ 18 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記疼痛状態が、急性疼痛、外傷性疼痛、慢性疼痛、または神経因性疼痛である、請求項 5 ～ 8 のいずれか一項に記載の組成物、または請求項 19 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0017

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0017】

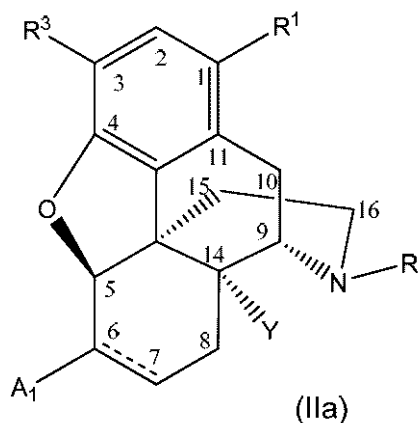
本発明の他の態様および特徴を、以下に詳述する。

一実施形態において、例えば、以下の項目が提供される。

(項目 1)

式 (I I a) またはその薬学的に許容される塩を含む化合物

【化 2 3】



(式中、

R は、水素、アルキル、アルケニル、およびメチルシクロアルキルから選択され、

R¹ は、水素、アリール、およびヘテロアリールから選択され、

R³ は、ヒドロキシ、アルコキシ、およびアリールオキシから選択され、

A₁ は、ヒドロキシ、ケト、C₂～C₆アルコキシ、アシルオキシ、アリールオキシ、アミノ、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、カルボキシアルキルアミン、アルキルカルボキシアルキルアミン、およびアリールアミンから選択され、ただし、A₁ がケトである場合は、R¹ が水素以外であり、A₁ がヒドロキシである場合は、R がメチルまたはアリール以外であり、A₁ がヒドロキシである場合は、Y がヒドロキシ以外であり、または A₁ がアミンである場合は、Y がヒドロキシ以外であり、

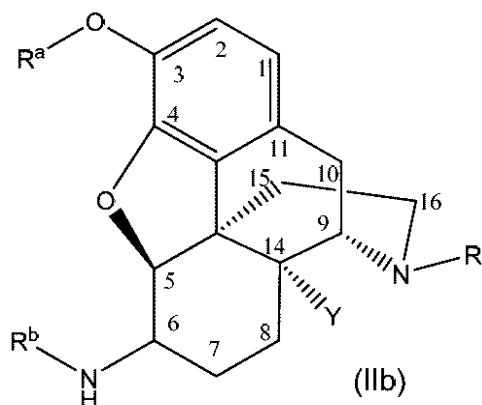
Y は、水素およびヒドロキシから選択され、そして

破線は、任意選択の二重結合を示す。) 。

(項目 2)

式 (I I b) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 1 に記載の化合物

【化 2 4】



(式中、

R は、水素、メチル、アリール、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R^a は、水素、メチル、エチル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^b は、水素、メチル、アルキル、アルキルアルコール、およびアルキルカルボキシアルキルエステルから選択され、そして

Y は、水素である。) 。

(項目 3)

R がメチルであり、R^a がメチルであり、そして R^b がメチルアセチルメチルエステルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R がアリルであり、R^a がメチルであり、そして R^b がプロピルである、項目 2 に記載の化合物。

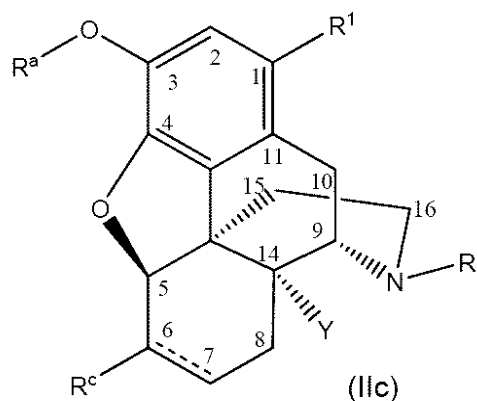
(項目 5)

R がアリルであり、R^a がメチルであり、そして R^b がエチルアルコールである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

式 (I I c) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 1 に記載の化合物

【化 2 5】



(式中、

R は、水素、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R¹ は、水素、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、

R^a は、水素、メチル、エチル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^c は、ヒドロキシ、C₂~C₆ アルコキシ、およびケトから選択され、ただし、R^c がケトである場合は、R¹ が水素以外であり、R^c がヒドロキシである場合は、R がメチルまたはアリル以外であり、または R^c がヒドロキシである場合は、Y がヒドロキシ以外であり、

Y は、水素およびヒドロキシから選択され、そして

破線は、任意選択の二重結合を表す。)。

(項目 7)

R がメチルシクロプロピルであり、R¹ が水素であり、R^a がメチルであり、R^c がヒドロキシであり、そして Y が水素である、項目 6 に記載の化合物。

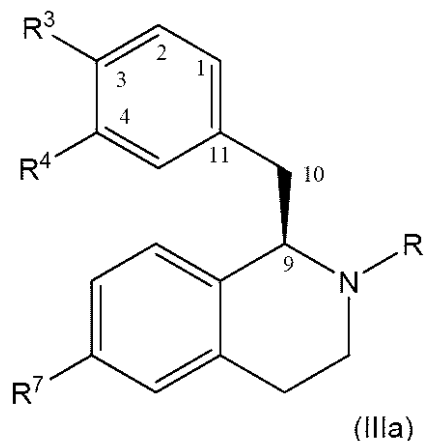
(項目 8)

R がアリルであり、R¹ がフラニルであり、R^a がメチルであり、R^c がケトであり、そして Y が水素である、項目 6 に記載の化合物。

(項目 9)

式 (I I I a) またはその薬学的に許容される塩を含む化合物

【化 2 6】



(式中、

Rは、 $C_2 \sim C_6$ アルキル、アルケニル、メチルシクロアルキル、メチルアリーール、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルアリーール、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリーール、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、そして

R^3 、 R^4 、および R^7 は、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、アリーールオキシ、およびアシルオキシから選択される。)

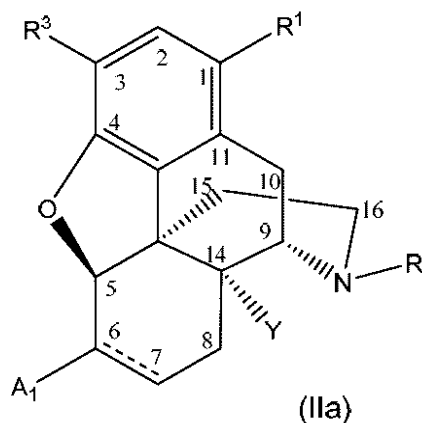
(項目 10)

Rがアリルであり、 R^3 がメトキシであり、 R^4 がヒドロキシであり、そして R^7 がメトキシである、項目 9 に記載の化合物。

(項目 11)

治療を必要とする被験体の疼痛状態を治療する方法であって、式 (IIIa) またはその薬学的に許容される塩を含む化合物を前記被験体に投与するステップを含む方法

【化 2 7】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリーール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリーール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリーール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリーールオキシ、アルキル、アルケニル、アリーール、ヘテロアリーール、およびアミンから選択され、

R^3 は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、

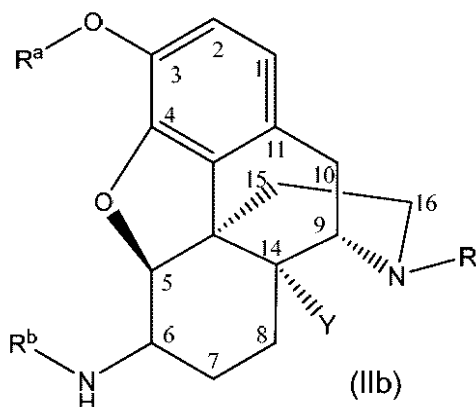
A_1 は、水素、ヒドロキシ、ケト、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、カルボキシルアルキルアミン、アルキルカルボキシルアルキルアミン、アリールアミン、アルキル、アルケニル、アリール、置換アルキル、置換アルケニル、および置換アリールから選択され、ただし、 A_1 がケトである場合は、 R^1 が水素以外であり、

Y は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、および保護ヒドロキシから選択され、そして破線は、任意選択の二重結合を表す。）。)

(項目 1 2)

前記化合物が、式 (I I b) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 1 1 に記載の方法

【化 2 8】



(式中、

R は、水素、アルキル、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R^a は、水素、メチル、アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^b は、水素、メチル、アルキル、アルキルアルコール、アルキルカルボキシル、アルキルカルボキシルアルキルエステル、アシル、アシルアルキル、アシルアリール、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリールから選択され、そして

Y は、水素およびヒドロキシから選択される。)。)

(項目 1 3)

R がメチルシクロプロピルであり、 R^a が水素であり、 R^b がメチルであり、そして Y がヒドロキシである、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 4)

R がメチルであり、 R^a がメチルであり、 R^b がメチルアセチルメチルエステルであり、そして Y が水素である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 5)

R がアリルであり、 R^a がメチルであり、 R^b がプロピルであり、そして Y が水素である、項目 1 2 に記載の方法。

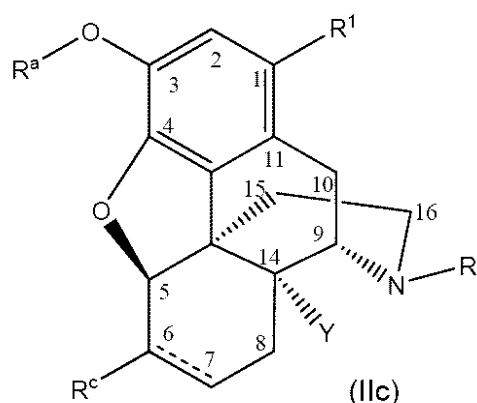
(項目 1 6)

R がアリルであり、 R^a がメチルであり、 R^b がエチルアルコールであり、そして Y が水素である、項目 1 2 に記載の方法。

(項目 1 7)

前記化合物が、式 (I I c) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 1 1 に記載の方法

【化 2 9】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R¹は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、

R^aは、水素、メチル、アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^cは、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、ケト、およびアシルから選択され、ただし、R^cがケトである場合は、R¹は水素ではなく、

Yは、水素およびヒドロキシから選択され、そして

破線は、任意選択の二重結合を表す。)

(項目 1 8)

Rがメチルシクロプロピルであり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがヒドロキシであり、そしてYが水素である、項目 1 7に記載の方法。

(項目 1 9)

Rがメチルシクロプロピルであり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、項目 1 7に記載の方法。

(項目 2 0)

Rがアリルであり、R¹がフラニルであり、R^aがメチルであり、R^cがケトであり、そしてYが水素である、項目 1 7に記載の方法。

(項目 2 1)

Rが水素であり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、項目 1 7に記載の方法。

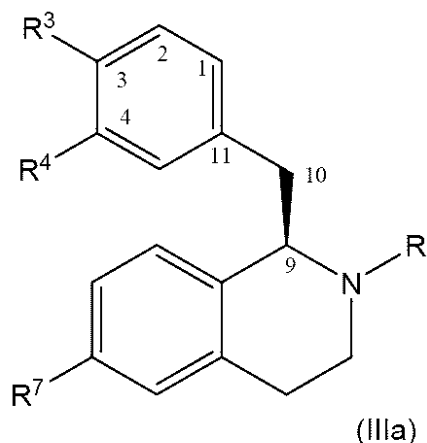
(項目 2 2)

前記疼痛状態が、急性疼痛、外傷性疼痛、慢性疼痛、および神経因性疼痛から選択される、項目 1 1に記載の方法。

(項目 2 3)

治療を必要とする被験体の疼痛状態を治療する方法であって、式 (I I I a) またはその薬学的に許容される塩を含む化合物を前記被験体に投与するステップを含む方法

【化 3 0】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、そして

R³、R⁴およびR⁷は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、アミン、ハロ、および保護ヒドロキシから選択される。)

(項目 2 4)

Rがアリルであり、R³がメトキシであり、R⁴がヒドロキシであり、そしてR⁷がメトキシである、項目 2 3に記載の方法。

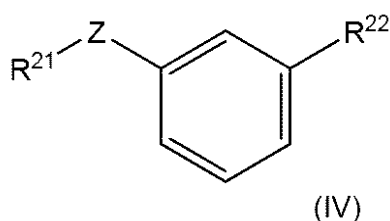
(項目 2 5)

前記疼痛状態が、急性疼痛、外傷性疼痛、慢性疼痛、および神経因性疼痛から選択される、項目 2 3に記載の方法。

(項目 2 6)

式 (I V) またはその薬学的に許容される塩を含む化合物と、(+) -モルフィナンまたはその薬学的に許容される塩とを含む医薬組成物であって、前記 (+) -モルフィナンがデキストロファンまたはその誘導体以外であり、前記化合物が下記の構造を有する式 (I V) を含む、医薬組成物

【化 3 1】



(式中、

R^{2 1}は、水素、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、
R^{2 2}は、ヒドロカルビルアミンおよび置換ヒドロカルビルアミンから選択され、そして
Zは、酸素および硫黄から選択される。)

(項目 2 7)

R^{2 1}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され、R^{2 2}が、ジアルキル

アミノアルキルおよび置換ジアルキルアミノアルキルから選択され、そしてZが酸素である、項目26に記載の医薬組成物。

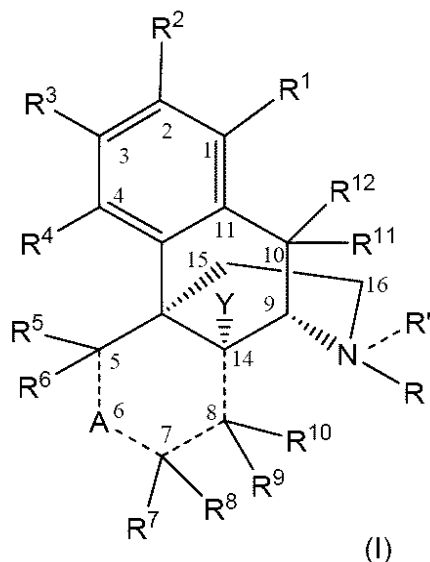
(項目28)

R^{21} が、水素およびメチルから選択され、そして R^{22} が、ジメチルアミノエチル、メチルプロピルおよびジメチルアミノシクロヘキサノールから選択される、項目27に記載の医薬組成物。

(項目29)

前記(+)ーモルフィナンが、式(I)またはその薬学的に許容される塩を含む、項目26に記載の医薬組成物

【化32】



(I)

(式中、

Aは、 $\{-\}C(=O)\{-\}$ 、 $\{-\}C(S)\{-\}$ 、 $\{-\}C(=CH_2)\{-\}$ 、 $\{-\}CH(A_1)\{-\}$ 、および $\{-\}C(A_1)(A_2)\{-\}$ から選択され、

A_1 および A_2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アミン、およびアミドから選択され、 A_1 および A_2 は、共に存在する場合、一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成してもよく、ただし、 A_1 が存在する場合は A_1 が水素以外であり、または A_1 および A_2 が共に存在する場合はそれぞれが水素以外であり、

RおよびR'は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、R'は、破線により表されるように任意選択であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ただし、 R^7 および A_1 は、一緒になって、炭素環式、複素環式、アリール、ヘテロアリール、およびこれらの組合せからなる群から選択される環または環系を形成してもよく、

Yは、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミン、およびアミドから選択され、

5位と6位、6位と7位、7位と8位、および8位と14位の炭素原子間の破線は、炭素間単結合、炭素間二重結合、またはこれらの組合せを表し、ただし、5位と6位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^5 または R^6 の一方のみが存在し、6位と7位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在し、7位と8位の炭素間

に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在しかつ R^9 または R^{10} の一方のみが存在し、そして8位と14位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^9 または R^{10} の一方のみが存在しかつ Y が存在しない。) 。

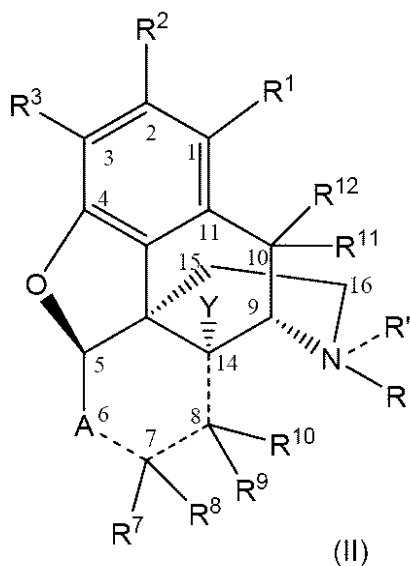
(項目 30)

R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリール、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、 R^1 が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、 R^3 および R^4 が、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、 R^7 が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、保護ヒドロキシ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、インドリル環を形成してもよく、そして Y が、水素またはヒドロキシである、項目 29 に記載の医薬組成物。

(項目 31)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (II) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 26 に記載の医薬組成物

【化 33】



(式中、

A は、 $\{-\} C(=O) \{-\}$ 、 $\{-\} C(S) \{-\}$ 、 $\{-\} C(=CH_2) \{-\}$ 、 $\{-\} CH(A_1) \{-\}$ 、および $\{-\} C(A_1)(A_2) \{-\}$ から選択され、 A_1 および A_2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アミン、およびアミドから選択され、 A_1 および A_2 は、共に存在する場合、一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成してもよく、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、R' は、破線により表されるように任意選択であり、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、炭素環式、複素環式、アリール、ヘテロ

アリール、およびこれらの組合せから選択される環または環系を形成してもよく、
Yは、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミン、およびアミドから選択され、

6位と7位、7位と8位、および8位と14位の炭素原子間の破線は、炭素間単結合、炭素間二重結合、またはこれらの組合せを表し、ただし、6位と7位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在し、7位と8位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在しかつ R^9 または R^{10} の一方のみが存在し、そして8位と14位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^9 または R^{10} の一方のみが存在しかつYが存在せず、そして

6位および14位の炭素は、エーテル、アルキル、アルケニル、置換アルキル、および置換アルケニルから選択される部分によって連結されていてもよい。)。)

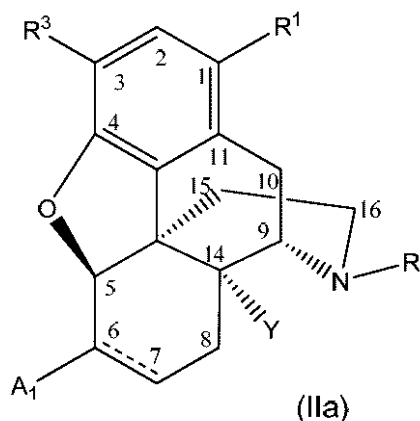
(項目32)

R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が水素であり、Rが、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、 R^1 が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、 R^3 が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、 R^7 が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、保護ヒドロキシ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、インドリル環を形成してもよく、そしてYが、水素またはヒドロキシである、項目31に記載の医薬組成物。

(項目33)

前記(+)ーモルフィナンが、式(I Ia)またはその薬学的に許容される塩を含む、項目26に記載の医薬組成物

【化34】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびアミンから選択され、

R³ は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、

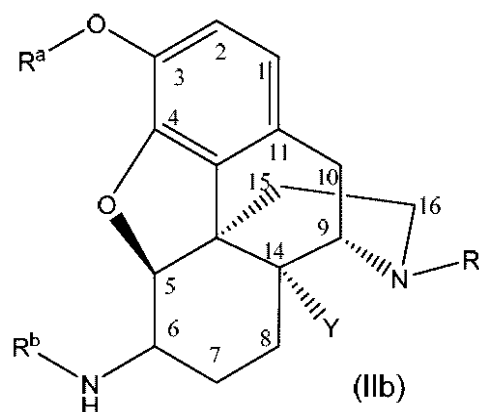
A₁ は、水素、ヒドロキシ、ケト、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、カルボキシルアルキルアミン、アルキルカルボキシルアルキルアミン、アリールアミン、アルキル、アルケニル、アリール、置換アルキル、置換アルケニル、および置換アリールから選択され、

Y は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、および保護ヒドロキシから選択され、そして破線は、任意選択の二重結合を表す。)。

(項目 3 4)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I b) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 6 に記載の医薬組成物

【化 3 5】



(式中、

R は、水素、アルキル、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R^a は、水素、メチル、アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^b は、水素、メチル、アルキル、アルキルアルコール、アルキルカルボキシル、アルキルカルボキシルアルキルエステル、アシル、アシルアルキル、アシルアリール、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリールから選択され、そして

Y は、水素およびヒドロキシから選択される。)。

(項目 3 5)

R がメチルシクロプロピルであり、R^a が水素であり、R^b がメチルであり、そして Y がヒドロキシである、項目 3 4 に記載の医薬組成物。

(項目 3 6)

R がメチルであり、R^a がメチルであり、R^b がメチルアセチルメチルエステルであり、そして Y が水素である、項目 3 4 に記載の医薬組成物。

(項目 3 7)

R がアリルであり、R^a がメチルであり、R^b がプロピルであり、そして Y が水素である、項目 3 4 に記載の医薬組成物。

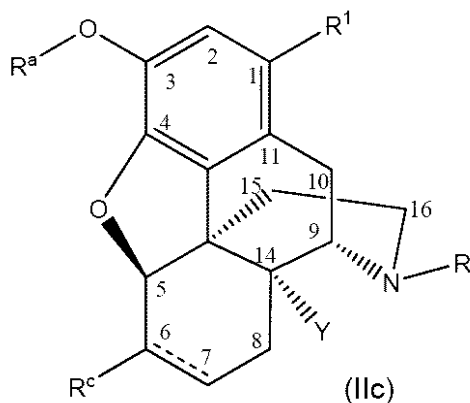
(項目 3 8)

R がアリルであり、R^a がメチルであり、R^b がエチルアルコールであり、そして Y が水素である、項目 3 4 に記載の医薬組成物。

(項目 3 9)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I c) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 6 に記載の医薬組成物

【化 3 6】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R¹は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、

R^aは、水素、メチル、アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^cは、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、ケト、およびアシルから選択され、

Yは、水素およびヒドロキシから選択され、そして

破線は、任意選択の二重結合を表す。)。

(項目 4 0)

Rがメチルシクロプロピルであり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがヒドロキシであり、そしてYが水素である、項目 3 9 に記載の医薬組成物。

(項目 4 1)

Rがメチルシクロプロピルであり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、項目 3 9 に記載の医薬組成物。

(項目 4 2)

Rがアリルであり、R¹がフラニルであり、R^aがメチルであり、R^cがケトであり、そしてYが水素である、項目 3 9 に記載の医薬組成物。

(項目 4 3)

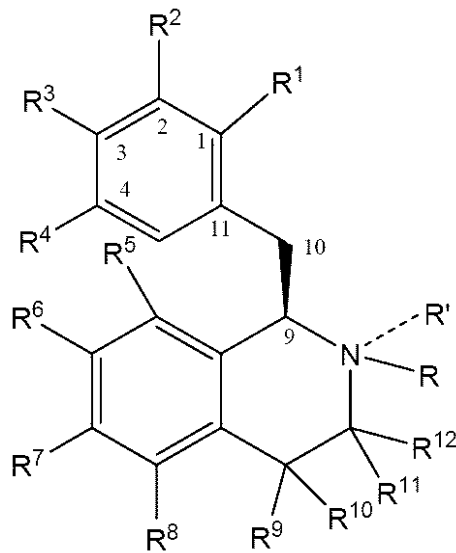
Rが水素であり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、項目 3 9 に記載の医薬組成物

。

(項目 4 4)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I I) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 6 に記載の医薬組成物

【化 3 7】



(III)

(式中、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、R' は、破線により表されるように任意選択であり、そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択される。) 。

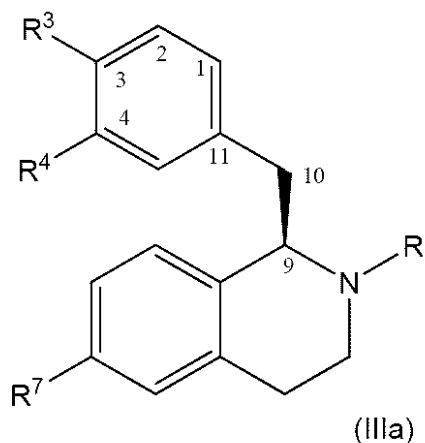
(項目 4 5)

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、そして R³、R⁴、および R⁷ が、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択される、項目 4 4 に記載の医薬組成物。

(項目 4 6)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I I a) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 2 6 に記載の医薬組成物

【化 3 8】



(式中、

R は、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、
 R^3 、 R^4 、および R^7 は、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、アミン、ハロ、および保護ヒドロキシから選択される。)

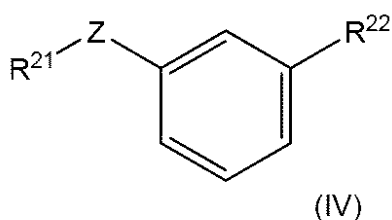
(項目 4 7)

R がアリルであり、 R^3 がメトキシであり、 R^4 がヒドロキシであり、そして R^7 がメトキシである、項目 4 6 に記載の医薬組成物。

(項目 4 8)

治療を必要とする被験体の疼痛状態を治療する方法であって、式 (I V) またはその薬学的に許容される塩を含む化合物と、(+) -モルフィナンまたはその薬学的に許容される塩とを前記被験体に投与するステップを含み、前記 (+) -モルフィナンは、デキストロルファンまたはその誘導体以外であり、前記化合物は、下記の構造を有する式 (I V) を含む方法

【化 3 9】



(式中、

R^{21} は、水素、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、
 R^{22} は、ヒドロカルビルアミンおよび置換ヒドロカルビルアミンから選択され、そして
 Z は、酸素および硫黄から選択される。)

(項目 4 9)

R^{21} が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され、そして R^{22} が、ジアルキルアミノアルキルおよび置換ジアルキルアミノアルキルから選択され、Z が酸素である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

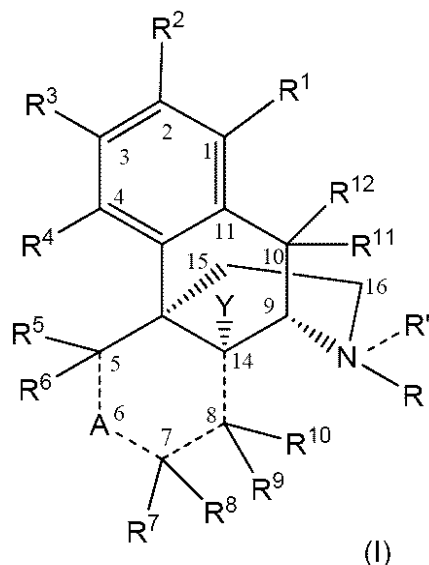
R^{21} が、水素およびメチルから選択され、 R^{22} が、ジメチルアミノ - エチル - メチルプロピルおよびジメチルアミノシクロヘキサノールから選択される、項目 4 9 に記載の

方法。

(項目 5 1)

前記 (＋)－モルフィナンが、式 (I) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 4 8 に記載の方法

【化 4 0】



(式中、

A は、 $\{-\} C(=O) \{-\}$ 、 $\{-\} C(S) \{-\}$ 、 $\{-\} C(=CH_2) \{-\}$ 、 $\{-\} CH(A_1) \{-\}$ 、および $\{-\} C(A_1)(A_2) \{-\}$ から選択され、

A₁ および A₂ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アミン、およびアミドから選択され、A₁ および A₂ は、共に存在する場合は、一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成してもよく、ただし、A₁ が存在する場合は、A₁ が水素以外であり、または A₁ および A₂ が共に存在する場合は、それぞれが水素以外であり、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、R' は、破線により表されるように任意選択であり、

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、R⁷ および A₁ は、一緒になって、炭素環式、複素環式、アリール、ヘテロアリール、およびこれらの組合せからなる群から選択される環または環系を形成してもよく、

Y は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミン、およびアミドから選択され、

5 位と 6 位、6 位と 7 位、7 位と 8 位、および 8 位と 14 位の炭素原子間の破線は、炭素間単結合、炭素間二重結合、またはこれらの組合せを表し、ただし、5 位と 6 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、R⁵ または R⁶ の一方のみが存在し、6 位と 7 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、R⁷ または R⁸ の一方のみが存在し、7 位と 8 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、R⁷ または R⁸ の一方のみが存在しかつ R⁹ または R¹⁰ の一方のみが存在し、そして 8 位と 14 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、R⁹ または R¹⁰ の一方のみが存在しかつ Y が存在しない。)。

(項目 5 2)

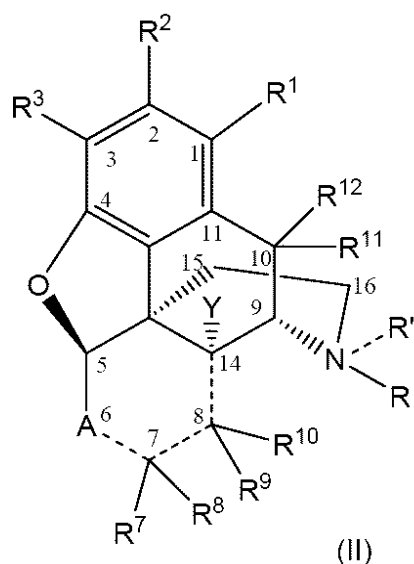
R²、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル

、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、 R^1 が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、 R^3 および R^4 が、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、 R^7 が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、保護ヒドロキシ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、インドリル環を形成してもよく、そして Y が、水素またはヒドロキシである、項目 51 に記載の方法。

(項目 53)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (II) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 48 に記載の方法

【化 41】



(式中、

A は、 $\{-\} C(=O) \{-\}$ 、 $\{-\} C(S) \{-\}$ 、 $\{-\} C(=CH_2) \{-\}$ 、 $\{-\} CH(A_1) \{-\}$ 、および $\{-\} C(A_1)(A_2) \{-\}$ から選択され、

A_1 および A_2 は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アシルオキシ、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ポリヒドロキシアルキル、アミン、およびアミドから選択され、 A_1 および A_2 は、共に存在する場合、一緒になって炭素環式環または複素環式環を形成してもよく、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R' は、破線により表されるように任意選択であり

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、炭素環式、複素環式、アリール、ヘテロアリール、およびこれらの組合せから選択される環または環系を形成してもよく、

Y は、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アシルオキシ、アミン、およびアミドから選択され、

6 位と 7 位、7 位と 8 位、8 位と 14 位の炭素原子間の破線は、炭素間単結合、炭素間二重結合、またはこれらの組合せを表し、ただし、6 位と 7 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在し、7 位と 8 位の炭素間に二重結合が存在す

る場合は、 R^7 または R^8 の一方のみが存在しかつ R^9 または R^{10} の一方のみが存在し、そして 8 位と 14 位の炭素間に二重結合が存在する場合は、 R^9 または R^{10} の一方のみが存在しかつ Y が存在せず、そして

6 位および 14 位の炭素は、エーテル、アルキル、アルケニル、置換アルキル、および置換アルケニルから選択される部分によって連結されていてもよい。)

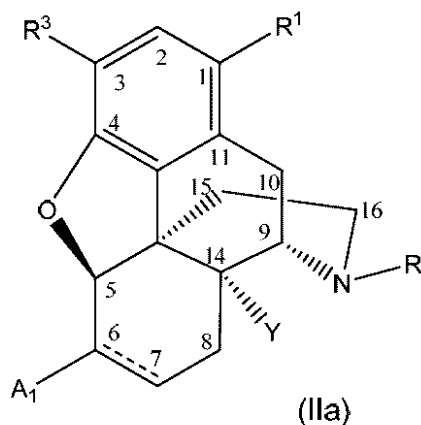
(項目 5 4)

R^2 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、および R^{12} が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、 R^1 が、水素、ハロ、アルキル、アルケニル、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、 R^3 が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、 R^7 が、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、保護ヒドロキシ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、 R^7 および A_1 は、一緒になって、インドリル環を形成してもよく、そして Y が、水素またはヒドロキシである、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I a) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 4 8 に記載の方法

【化 4 2】



(式中、

R は、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、

R^1 は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシアルケニル、アリールオキシ、アルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、およびアミンから選択され、

R^3 は、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択され、

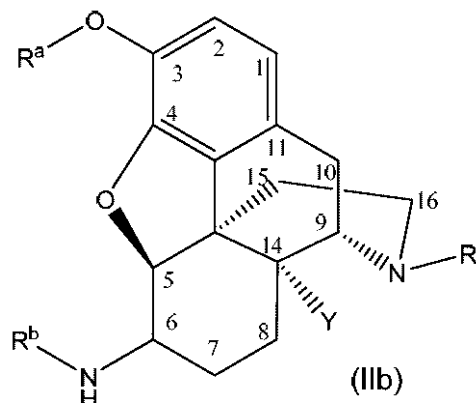
A_1 は、水素、ヒドロキシ、ケト、アルコキシ、アシル、アシルオキシ、アミノ、アミド、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、カルボキシアルキルアミン、アルキルカルボキシアルキルアミン、アリールアミン、アルキル、アルケニル、アリール、置換アルキル、置換アルケニル、および置換アリールから選択され、

Yは、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、および保護ヒドロキシから選択され、そして破線は、任意選択の二重結合を表す。)

(項目56)

前記(+)ーモルフィナンが、式(IIb)またはその薬学的に許容される塩を含む、項目48に記載の方法

【化43】



(式中、

Rは、水素、アルキル、メチル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R^aは、水素、メチル、アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^bは、水素、メチル、アルキル、アルキルアルコール、アルキルカルボキシル、アルキルカルボキシルアルキルエステル、アシル、アシルアルキル、アシルアリール、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリールから選択され、そして

Yは、水素およびヒドロキシから選択される。)

(項目57)

Rがメチルシクロプロピルであり、R^aが水素であり、R^bがメチルであり、そしてYがヒドロキシである、項目56に記載の方法。

(項目58)

Rがメチルであり、R^aがメチルであり、R^bがメチルアセチルメチルエステルであり、そしてYが水素である、項目56に記載の方法。

(項目59)

Rがアリルであり、R^aがメチルであり、R^bがプロピルであり、そしてYが水素である、項目56に記載の方法。

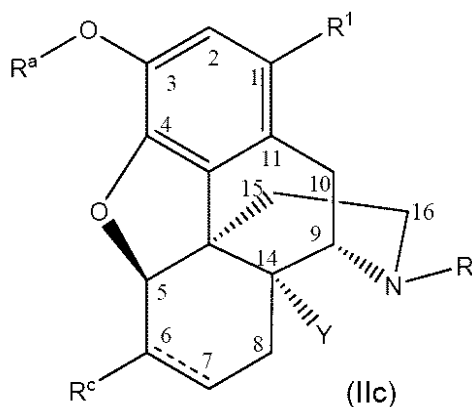
(項目60)

Rがアリルであり、R^aがメチルであり、R^bがエチルアルコールであり、そしてYが水素である、項目56に記載の方法。

(項目61)

前記(+)ーモルフィナンが、式(IIc)またはその薬学的に許容される塩を含む、項目48に記載の方法

【化 4 4】



(式中、

Rは、水素、メチル、アルキル、アリル、メチルシクロプロピル、およびメチルシクロブチルから選択され、

R¹は、水素、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アミン、アリール、ヘテロアリール、およびフラニルから選択され、

R^aは、水素、メチル、アルキル、フェニル、およびベンジルから選択され、

R^cは、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、ケト、およびアシルから選択され、

Yは、水素およびヒドロキシから選択され、そして

破線は、任意選択の二重結合を表す。)。

(項目 6 2)

Rがメチルシクロプロピルであり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがヒドロキシであり、そしてYが水素である、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 3)

Rがメチルシクロプロピルであり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 4)

Rがアリルであり、R¹がフラニルであり、R^aがメチルであり、R^cがケトであり、そしてYが水素である、項目 6 1 に記載の方法。

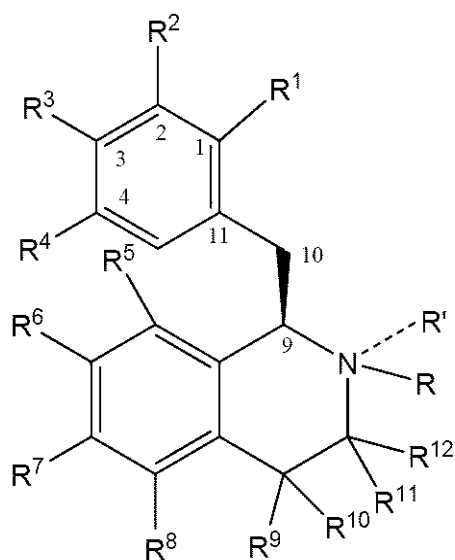
(項目 6 5)

Rが水素であり、R¹が水素であり、R^aがメチルであり、R^cがメトキシであり、Yが水素であり、そして前記任意選択の二重結合が存在する、項目 6 1 に記載の方法。

(項目 6 6)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I I) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 4 8 に記載の方法

【化 4 5】



(III)

(式中、

R および R' は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択され、ここで、R' は、破線により表されるように任意選択であり、そして

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² は、独立して、水素、ヒドロキシ、アミン、ハロ、ヒドロカルビル、および置換ヒドロカルビルから選択される。) 。

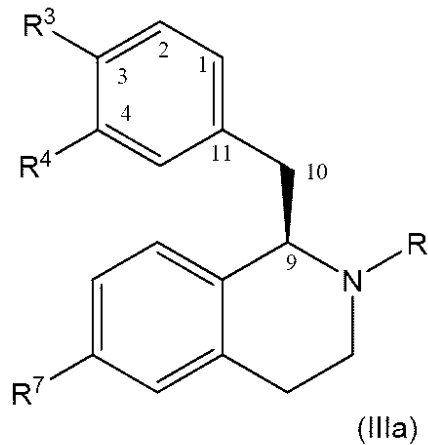
(項目 6 7)

R¹、R²、R⁵、R⁶、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、および R¹² が水素であり、R が、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、そして R³、R⁴、および R⁷ が、独立して、ヒドロキシ、アルコキシ、メトキシ、アシルオキシ、および保護ヒドロキシから選択される、項目 6 6 に記載の方法。

(項目 6 8)

前記 (+) - モルフィナンが、式 (I I I a) またはその薬学的に許容される塩を含む、項目 4 8 に記載の方法

【化 4 6】



(式中、

R は、水素、メチル、アルキル、アルケニル、アリル、メチルシクロアルキル、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルアリール、メチルフェニル、アシル、アシルアルキル、アシルシクロアルキル、アシルシクロプロピル、アシルシクロブチル、アシルアリール、アシルフェニル、アシルオキシ、アシルオキシアルキル、アシルオキシアリール、アシルオキシフェニル、アルコキシ、およびアルコキシアルキルから選択され、そして

R³、R⁴、および R⁷ が、独立して、水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アシルオキシ、アミン、ハロ、および保護ヒドロキシから選択される。)

(項目 6 9)

R がアリルであり、R³ がメトキシであり、R⁴ がヒドロキシであり、そして R⁷ がメトキシである、項目 6 8 に記載の方法。

(項目 7 0)

前記疼痛状態が、急性疼痛、外傷性疼痛、慢性疼痛、および神経因性疼痛から選択される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 7 1)

前記被験体がヒトである、項目 4 8 に記載の方法。