

【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 20 年 1 月 24 日 (2008.1.24)

【公表番号】特表 2003-528819 (P2003-528819A)

【公表日】平成 15 年 9 月 30 日 (2003.9.30)

【出願番号】特願 2001-539402 (P2001-539402)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/451 (2006.01)

A 6 1 K 31/439 (2006.01)

A 6 1 K 31/485 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 25/02 1 0 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

【手続補正書】

【提出日】平成 19 年 11 月 29 日 (2007.11.29)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

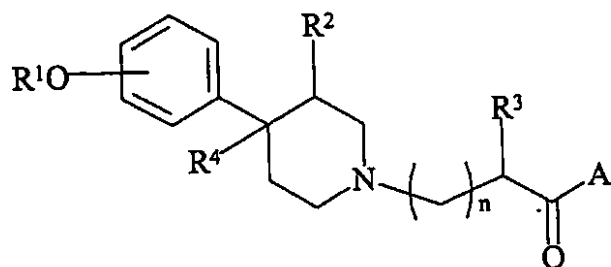
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 オピオイドの有効量と；以下の式 (I)：

【化 29】



I

〔式中：

R¹ は、水素またはアルキルであり；

R² は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

R³ は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^4 は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

A は、 OR^5 または NR^6R^7 であり；ここで：

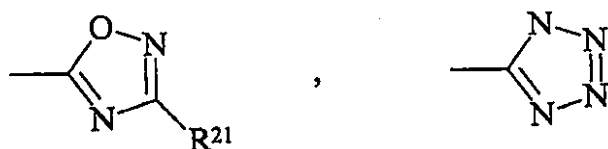
R^5 は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^6 は、水素またはアルキルであり；

R^7 は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換された B であるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^6 および R^7 は、ヘテロ環式環を形成し；

B は、

【化 3 0】



C (= O) W または NR^8R^9 であり；ここで：

R^8 は、水素またはアルキルであり；

R^9 は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール；または、アリール置換されたアルキルであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^8 および R^9 は、ヘテロ環式環を形成し；

W は、 OR^{10} 、 $NR^{11}R^{12}$ または O E であり；ここで：

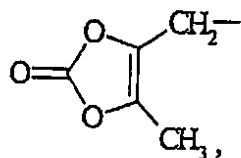
R^{10} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^{11} は、水素またはアルキルであり；

R^{12} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換された C (= O) Y であるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{11} および R^{12} は、ヘテロ環式環を形成し；

E は、

【化 3 1】



；アルキレン置換された (C = O) D ；または、 $-R^{13}OC(=O)R^{14}$ であり；

ここで：

R^{13} は、アルキル置換されたアルキレンであり；

R^{14} は、アルキルであり；

D は、 OR^{15} または $NR^{16}R^{17}$ であり；

ここで：

R^{15} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置

換されたアルキルであり；

R^{16} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；アリール置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；または、シクロアルケニル置換されたアルキルであり；

R^{17} は、水素またはアルキルであるか；または、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{16} および R^{17} は、ヘテロ環式環を形成し；

Yは、 OR^{18} または $NR^{19}R^{20}$ であり；

ここで；

R^{18} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{20} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{19} および R^{20} は、ヘテロ環式環を形成し；

R^{21} は、水素またはアルキルであり；

nは、0 - 4である。]

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物またはN - オキシドの有効量とを含む医薬組成物。

【請求項2】 式(I)で表される化合物がtrans - 3, 4 - 異性体である、請求項1に記載の組成物。

【請求項3】 R^1 が水素であり； R^2 がアルキルであり；nが1または2であり； R^3 がベンジル、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチルであり； R^4 がアルキルである、請求項1に記載の組成物。

【請求項4】 Aが OR^5 であり、 R^5 が水素またはアルキルである、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】 Aが NR^6R^7 であり、 R^6 が水素であり、 R^7 がアルキレン置換されたBであり、BがC(O)Wである、請求項3に記載の組成物。

【請求項6】 R^7 が $(CH_2)_q - B$ 〔ここで、qは、約1 - 約3である。〕であり；Wが OR^{10} 〔ここで、 R^{10} は、水素；アルキル；フェニル置換されたアルキル；シクロアルキル；または、シクロアルキル置換されたアルキルである。〕である、請求項5に記載の組成物。

【請求項7】 Wが $NR^{11}R^{12}$ 〔ここで、 R^{11} は、水素またはアルキルであり； R^{12} は、水素；アルキル；または、アルキレン置換されたC(=O)Yである。〕である、請求項5に記載の組成物。

【請求項8】 R^{12} が $(CH_2)_mC(O)Y$ 〔ここで、mは、1 - 3であり；Yは、 OR^{18} または $NR^{19}R^{20}$ 〔ここで、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、独立に、水素またはアルキルである。〕である。〕である、請求項7に記載の組成物。

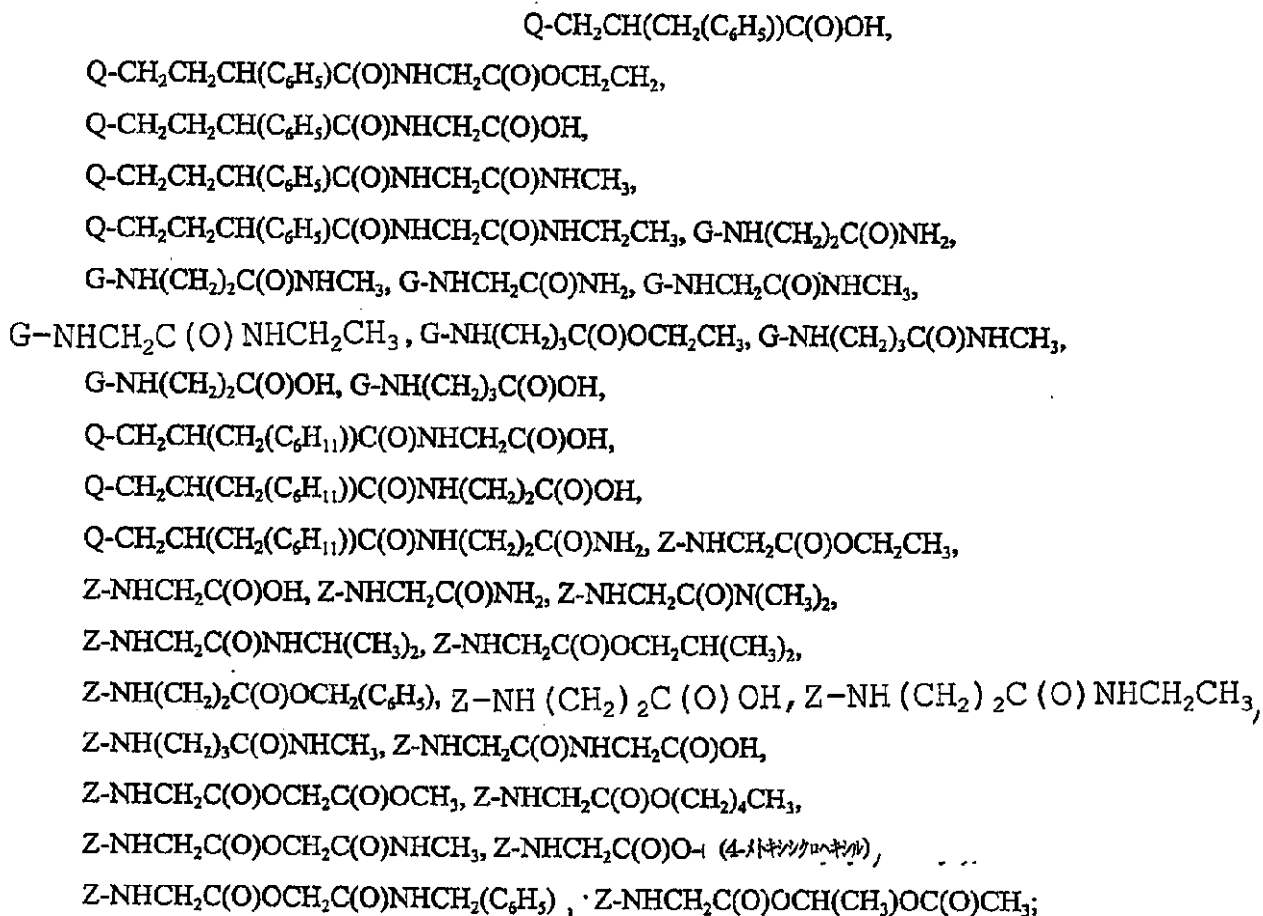
【請求項9】 WがOE〔ここで、Eは、 $CH_2C(=O)D$ 〔ここで、Dは、 OR^{15} または $NR^{16}R^{17}$ 〔ここで、 R^{15} は、水素またはアルキルであり、 R^{16} は、メチルまたはベンジルであり、 R^{17} は、水素である。〕である。〕である。〕である、請求項5に記載の組成物。

【請求項10】 WがOE〔ここで、Eは、 $R^{13}OC(=O)R^{14}$ であり； R^{13} は、-CH(CH₃)-または-CH(CH₂CH₃)-であり； R^{14} は、アルキルである。〕である、請求項5に記載の組成物。

【請求項11】 ピペリジン環の3位および4位におけるコンフィギュレーションが各々Rである、請求項1に記載の組成物。

【請求項12】 前記化合物が、

【化32】

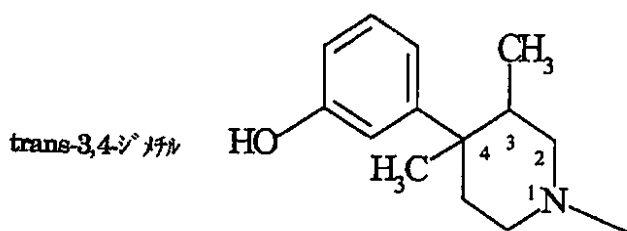


からなる群より選択され；

ここで：

Qが、

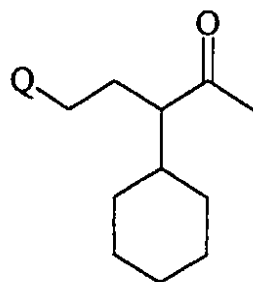
【化33】



を表し；

Gが、

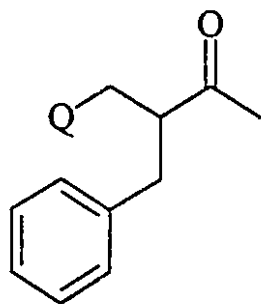
【化34】



を表し；

Zが、

【化35】



を表す、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 3】 前記化合物が、
【化 3 6】

(3R,4R,S)-Z-NHCH₂C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, (+)-Z-NHCH₂C(O)OH, (-)-Z-NHCH₂C(O)OH, (3R,4R,R)-Z-NHCH₂C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, (3S,4S,S)-Z-NHCH₂C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, (3S,4S,R)-Z-NHCH₂C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, (3R,4R)-Z-NHCH₂C(O)NHCH₂(C₆H₅)₁ (3R,4R)-G-NH(CH₂)₃C(O)OH.

からなる群より選択される、請求項 1 2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】 前記化合物が、(+) - Z - NHCH₂C(O)OH および (-) - Z - NHCH₂C(O)OH からなる群より選択される、請求項 1 3 に記載の組成物。

【請求項 1 5】 前記化合物が、(+) - Z - NHCH₂C(O)OH である、請求項 1 4 に記載の組成物。

【請求項 1 6】 前記化合物が実質的に純粋な立体異性体である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 7】 前記オピオイドが、アルフェンタニール、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニール、ハイドロコドン、ハイドロモルホン、レボルファノール、メペリジン（ペチジン）、メタドン、モルフィネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、サフェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 1 8】 前記オピオイドが、モルフィネ、コデイン、オキシコドン、ハイドロコドン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、フェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 1 7 に記載の組成物。

【請求項 1 9】 組成物が単一単位剤形である、請求項 1 に記載の組成物。

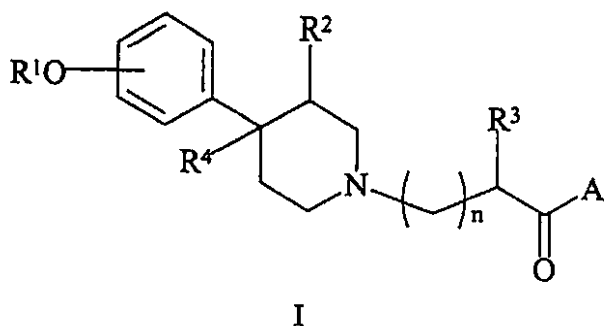
【請求項 2 0】 オピオイドの有効量；末梢ミューオピオイドアンタゴニストの有効量；および、薬学的に許容可能なキャリアーを含む医薬組成物。

【請求項 2 1】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物がピペリジン - N - アルキルカルボキシレート；第 4 級モルフィナン、オピウムアルカロイド誘導体；および、第 4 級ベンゾモルファン化合物からなる群より選択される、請求項 2 0 に記載の組成物。

【請求項 2 2】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物がピペリジン - N - アルキルカルボキシレート化合物である、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】 前記ピペリジン - N - アルキルカルボキシレート化合物が、以下の式 (I)：

【化 3 7】



〔式中：〕

R¹は、水素またはアルキルであり；

R²は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

R³は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R⁴は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

Aは、OR⁵またはNR⁶R⁷であり；ここで：

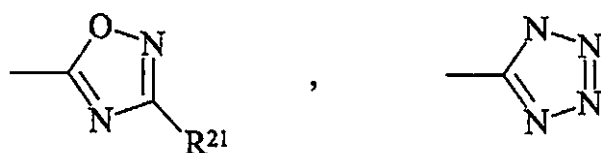
R⁵は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R⁶は、水素またはアルキルであり；

R⁷は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換されたBであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R⁶およびR⁷は、ヘテロ環式環を形成し；

Bは、

【化38】



C(=O)WまたはNR⁸R⁹であり；ここで：

R⁸は、水素またはアルキルであり；

R⁹は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール；または、アリール置換されたアルキルであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R⁸およびR⁹は、ヘテロ環式環を形成し；

Wは、OR¹⁰、NR¹¹R¹²またはOEであり；ここで：

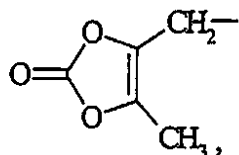
R¹⁰は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R¹¹は、水素またはアルキルであり；

R¹²は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換されたC(=O)Yであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R¹¹およびR¹²は、ヘテロ環式環を形成し；

Eは、

【化 3 9】



；アルキレン置換された (C = O) D；または、 $-R^{13}OC(=O)R^{14}$ であり；

ここで：

R^{13} は、アルキル置換されたアルキレンであり；

R^{14} は、アルキルであり；

D は、 OR^{15} または $NR^{16}R^{17}$ であり；

ここで：

R^{15} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^{16} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；アリール置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；または、シクロアルケニル置換されたアルキルであり；

R^{17} は、水素またはアルキルであるか；または、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{16} および R^{17} は、ヘテロ環式環を形成し；

Y は、 OR^{18} または $NR^{19}R^{20}$ であり；

ここで：

R^{18} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{20} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{19} および R^{20} は、ヘテロ環式環を形成し；

R^{21} は、水素またはアルキルであり；

n は、0 - 4 である。}

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物または N - オキシドを有する、請求項 104 に記載の組成物。

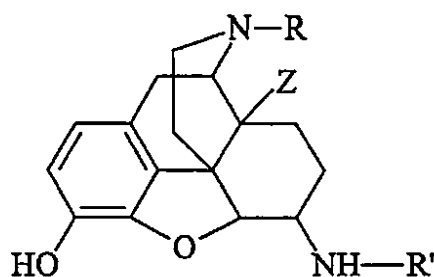
【請求項 24】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物が第 4 級モルフィナン化合物である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 25】 前記第 4 級モルフィナン化合物が、N - メチルナルトレキソン、N - メチルナロキソン、N - メチルナロフィネ、N - ジアリルノルモルフィネ、N - アリルレバルロファンおよび N - メチルナルメフェンからなる群より選択される化合物の第 4 級塩である、請求項 24 に記載の組成物。

【請求項 26】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物がオピウムアルカロイド誘導体である、請求項 21 に記載の組成物。

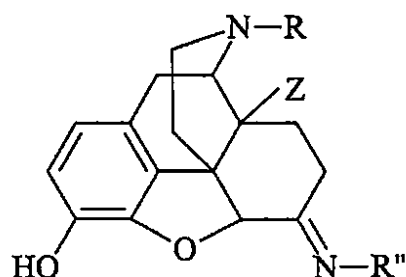
【請求項 27】 前記オピウムアルカロイド誘導体が、以下の式 (III) または (IV)：

【化 40】



III

または



IV

〔式中：

R は、アルキル；シクロアルキル置換されたアルキル；アリール；アリール置換されたアルキルまたはアルケニルであり；

Z は、水素またはOHであり；

R' は、X' - J (L) (T) であり；ここで：

J は、アルキレンまたはアルケニレンであり；

L は、水素；アミノ；または、CO₂H、OHまたはフェニルで所望により置換されたアルキルであり；および、

T は、CO₂H；SO₃H；アミノ；または、グアニジノである；

X' は、直接結合またはC(=O)であり；および、

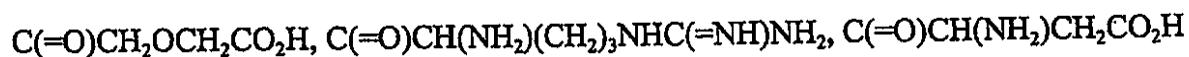
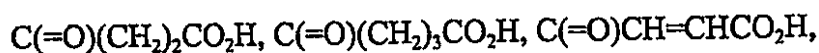
R'' は、NH - J (L) (T) またはグアニジノである。〕

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物またはN - オキシドを有する、請求項21に記載の組成物。

【請求項28】 RがC₁ - C₃アルキル；アリル；または、シクロプロピルメチルであり；ZがOHであり；JがC₁ - C₅アルキレン；酸素原子の介在するC₂ - C₆アルキレン；または、C₂ - C₅アルケニレンであり；Lが水素またはアミノであり；TがCO₂Hまたはグアニジノである、請求項27に記載の組成物。

【請求項29】 Rが、シクロプロピルメチルであり；R' が、

【化41】



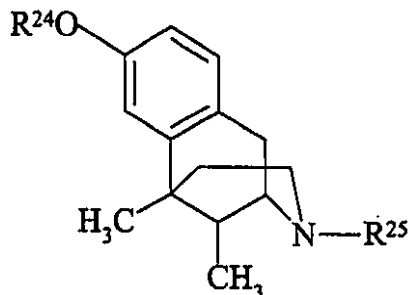
または、CH₂CO₂H

であり；R'' が、NHCH₂CO₂Hである、請求項28に記載の組成物。

【請求項 30】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物が第 4 級ベンゾモルファン化合物である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 31】 前記第 4 級ベンゾモルファン化合物が、以下の式 (V) :

【化 42】



V

〔式中：

R^{24} は、水素またはアシルであり；および、

R^{25} は、アルキルまたはアルケニルである。〕

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物または N - オキシドを有する、請求項 30 に記載の組成物。

【請求項 32】 R^{24} が水素または $C_1 - C_2$ アシルであり； R^{25} が $C_1 - C_3$ アルキルまたは $C_2 - C_3$ アルケニルである、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】 R^{24} が水素またはアセトキシであり； R^{25} がプロピルまたはアリルである、請求項 32 に記載の組成物。

【請求項 34】 第 4 級ベンゾモルファン化合物が、2' - ヒドロキシ - 5, 9 - ジメチル - 2, 2 - ジアリル - 6, 7 - ベンゾモルファニウムブロマイド、2' - ヒドロキシ - 5, 9 - ジメチル - 2 - n - プロピル - 6, 7 - ベンゾモルファン、2' - ヒドロキシ - 5, 9 - ジメチル - 2 - アリル - 6, 7 - ベンゾモルファン、2' - ヒドロキシ - 5, 9 - ジメチル - 2 - n - プロピル - 2 - アリル - 6, 7 - ベンゾモルファニウムブロマイド、2' - ヒドロキシ - 5, 9 - ジメチル - 2 - n - プロピル - 2 - プロパルギル - 6, 7 - ベンゾモルファニウムブロマイドおよび 2' - アセトキシ - 5, 9 - ジメチル - 2 - n - プロピル - 2 - アリル - 6, 7 - ベンゾモルファニウムブロマイドからなる群より選択される、請求項 31 に記載の組成物。

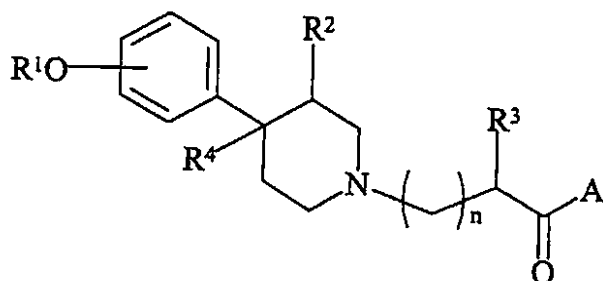
【請求項 35】 前記オピオイドが、アルフェンタニール、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニール、ハイドロコドン、ハイドロモルホン、レボルファノール、メペリジン（ペチジン）、メタドン、モルフィネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、サフェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 36】 前記オピオイドが、モルフィネ、コデイン、オキシコドン、ハイドロコドン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、フェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 35 に記載の組成物。

【請求項 37】 組成物が単一単位剤形である、請求項 20 に記載の組成物。

【請求項 38】 医薬投薬ユニットを収容する 1 つ以上の容器を含む医薬キットであって、オピオイドの有効量と；以下の式 (I) :

【化 43】



I

〔式中：〕

R¹は、水素またはアルキルであり；

R²は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

R³は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R⁴は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

Aは、OR⁵またはNR⁶R⁷であり；ここで：

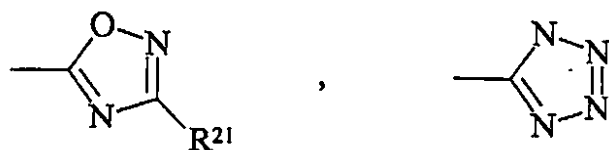
R⁵は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R⁶は、水素またはアルキルであり；

R⁷は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換されたBであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R⁶およびR⁷は、ヘテロ環式環を形成し；

Bは、

【化44】



C(=O)WまたはNR⁸R⁹であり；ここで：

R⁸は、水素またはアルキルであり；

R⁹は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール；または、アリール置換されたアルキルであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R⁸およびR⁹は、ヘテロ環式環を形成し；

Wは、OR¹⁰、NR¹¹R¹²またはOEであり；ここで：

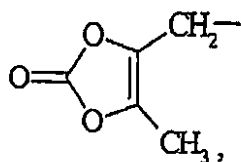
R¹⁰は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R¹¹は、水素またはアルキルであり；

R¹²は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換されたC(=O)Yであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R¹¹およびR¹²は、ヘテロ環式環を形成し；

Eは、

【化 4 5】



；アルキレン置換された (C = O) D ；または、 $-R^{13}OC(=O)R^{14}$ であり；

ここで；

R^{13} は、アルキル置換されたアルキレンであり；

R^{14} は、アルキルであり；

D は、 OR^{15} または $NR^{16}R^{17}$ であり；

ここで；

R^{15} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^{16} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；アリール置換されたアルキル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；または、シクロアルケニル置換されたアルキルであり；

R^{17} は、水素またはアルキルであるか；または、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{16} および R^{17} は、ヘテロ環式環を形成し；

Y は、 OR^{18} または $NR^{19}R^{20}$ であり；

ここで；

R^{18} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R^{19} は、水素またはアルキルであり；

R^{20} は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{19} および R^{20} は、ヘテロ環式環を形成し；

R^{21} は、水素またはアルキルであり；

n は、0 - 4 である。]

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物または N - オキシドの有効量とを含むキット。

【請求項 39】 式 (I) で表される化合物が trans - 3, 4 - 異性体である、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 40】 R^1 が水素であり； R^2 がアルキルであり；n が 1 または 2 であり； R^3 がベンジル、フェニル、シクロヘキシルまたはシクロヘキシルメチルであり； R^4 がアルキルである、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 41】 A が OR^5 であり、 R^5 が水素またはアルキルである、請求項 40 に記載のキット。

【請求項 42】 A が NR^6R^7 であり、 R^6 が水素であり、 R^7 がアルキレン置換された B であり、B が $C(O)W$ である、請求項 40 に記載のキット。

【請求項 43】 R^7 が $(CH_2)_q - B$ [ここで、q は、約 1 - 約 3 である。] であり；W が OR^{10} [ここで、 R^{10} は、水素；アルキル；フェニル置換されたアルキル；シクロアルキル；または、シクロアルキル置換されたアルキルである。] である、請求項 42 に記載のキット。

【請求項 44】 W が $NR^{11}R^{12}$ [ここで、 R^{11} は、水素またはアルキルであり； R^{12} は、水素；アルキル；または、アルキレン置換された $C(=O)Y$ である。] である、

請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 5】 R^{12} が $(CH_2)_m C(O)Y$ [ここで、 m は、1 - 3 であり； Y は、 OR^{18} または $NR^{19}R^{20}$ [ここで、 R^{18} 、 R^{19} および R^{20} は、独立に、水素またはアルキルである。] である。] である、請求項 4 4 に記載のキット。

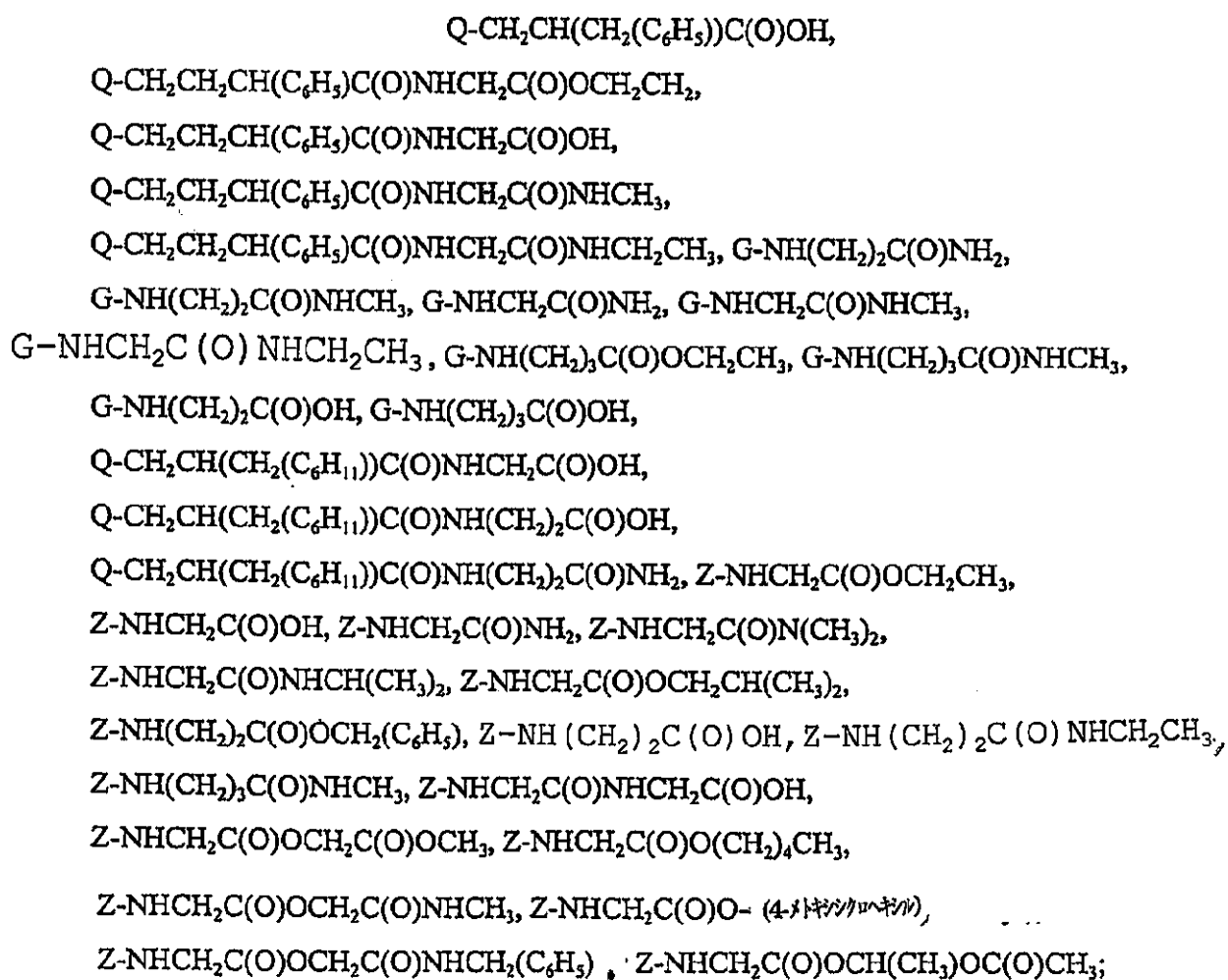
【請求項 4 6】 W が OE [ここで、 E は、 $CH_2C(=O)D$ [ここで、 D は、 OR^{15} または $NR^{16}R^{17}$ (ここで、 R^{15} は、水素またはアルキルであり、 R^{16} は、メチルまたはベンジルであり、 R^{17} は、水素である。) である。] である。] である、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 7】 W が OE [ここで、 E は、 $R^{13}OC(=O)R^{14}$ であり； R^{13} は、 $-CH(CH_3)-$ または $-CH(CH_2CH_3)-$ であり； R^{14} は、アルキルである。] である、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 8】 ピペリジン環の 3 位および 4 位におけるコンフィギュレーションが各々 R である、請求項 3 8 に記載のキット。

【請求項 4 9】 前記化合物が、

【化 4 6】

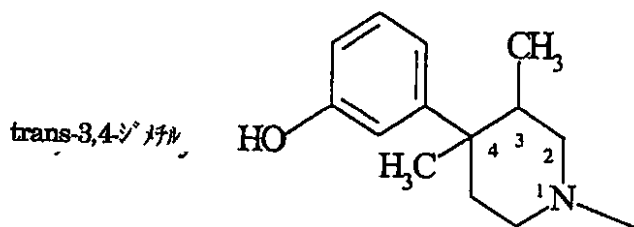


からなる群より選択され；

ここで：

Q が、

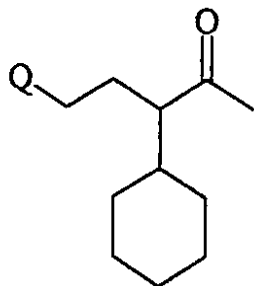
【化 4 7】



を表し；

G が、

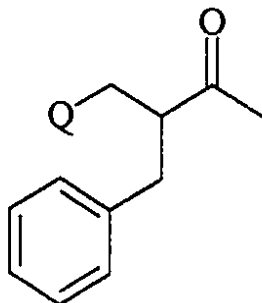
【化 4 8】



を表し；

Z が、

【化 4 9】



を表す、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 50】 前記化合物が、

【化 50】

(3R,4R,S)-Z-NHCH₂C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, (+)-Z-NHCH₂C(O)OH, (-)-Z-NHCH₂C(O)OH, (3R,4R,R)-Z-NHCH₂C(O)-OCH₂CH(CH₃)₂, (3S,4S,S)-Z-NHCH₂C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, (3S,4S,R)-Z-NHCH₂C(O)OCH₂CH(CH₃)₂, (3R,4R)-Z-NHCH₂C(O)NHCH₂(C₆H₅), (3R,4R)-G-NH(CH₂)₃C(O)OH.

からなる群より選択される、請求項 49 に記載のキット。

【請求項 51】 前記化合物が、(+)-Z-NHCH₂C(O)OH および (-)-Z-NHCH₂C(O)OH からなる群より選択される、請求項 50 に記載のキット。

【請求項 52】 前記化合物が、(+)-Z-NHCH₂C(O)OH である、請求項 51 に記載のキット。

【請求項 53】 前記化合物が実質的に純粋な立体異性体である、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 54】 前記オピオイドが、アルフェンタニール、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニール、ハイドロコド

ン、ハイドロモルホン、レボルファノール、メペリジン（ペチジン）、メタドン、モルフィネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、サフェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 38 に記載のキット。

【請求項 55】 前記オピオイドが、モルフィネ、コデイン、オキシコドン、ハイドロコドン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、フェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 54 に記載のキット。

【請求項 56】 さらに、慣用的な医薬キット構成部分を含む、請求項 38 に記載のキット。

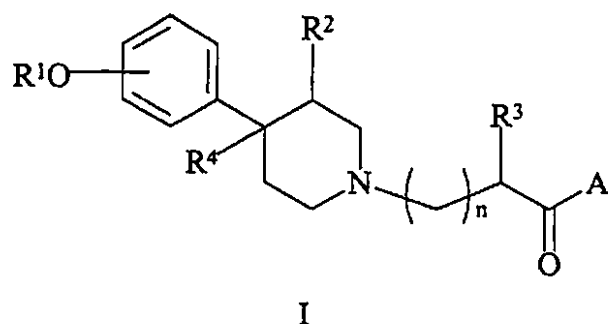
【請求項 57】 薬学的な投薬単位を収容する 1 つ以上の容器を含む医薬キットであって、オピオイドの有効量と；末梢ミューオピオイドアンタゴニストの有効量とを含むキット。

【請求項 58】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物がピペリジン - N - アルキルカルボキシレート；第 4 級モルフィナン、オピウムアルカロイド誘導体；および、第 4 級ベンゾモルファン化合物からなる群より選択される、請求項 57 に記載のキット。

【請求項 59】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物がピペリジン - N - アルキルカルボキシレート化合物である、請求項 58 に記載のキット。

【請求項 60】 前記ピペリジン - N - アルキルカルボキシレート化合物が、以下の式（I）：

【化 5 1】



〔式中：

R¹ は、水素またはアルキルであり；

R² は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

R³ は、水素；アルキル；アルケニル；アリール；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R⁴ は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

A は、OR⁵またはNR⁶R⁷であり；ここで：

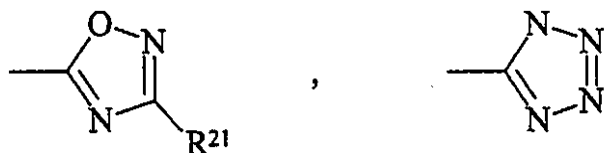
R⁵ は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

R⁶ は、水素またはアルキルであり；

R⁷ は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；アリール；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル；シクロアルケニル置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；アリール置換されたアルキル；または、アルキレン置換された B であるか；あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、R⁶およびR⁷は、ヘテロ環式環を形成し；

B は、

【化 5 2】



C (= O) W または NR^8R^9 であり ; ここで :

R^8 は、水素またはアルキルであり ;

R^9 は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルケニル置換されたアルキル ; アリール ; または、アリール置換されたアルキルであるか ; あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^8 および R^9 は、ヘテロ環式環を形成し ;

W は、 OR^{10} 、 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ または O E であり ; ここで :

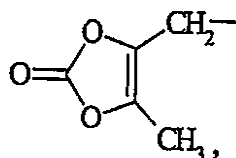
R^{10} は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; シクロアルケニル置換されたアルキル ; または、アリール置換されたアルキルであり ;

R^{11} は、水素またはアルキルであり ;

R^{12} は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; アリール ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; シクロアルケニル置換されたアルキル ; アリール置換されたアルキル ; または、アルキレン置換された C (= O) Y であるか ; あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{11} および R^{12} は、ヘテロ環式環を形成し ;

E は、

【化 5 3】



; アルキレン置換された (C = O) D ; または、 $-\text{R}^{13}\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{14}$ であり ;

ここで :

R^{13} は、アルキル置換されたアルキレンであり ;

R^{14} は、アルキルであり ;

D は、 OR^{15} または $\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ であり ;

ここで :

R^{15} は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; シクロアルケニル置換されたアルキル ; または、アリール置換されたアルキルであり ;

R^{16} は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; アリール ; アリール置換されたアルキル ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; または、シクロアルケニル置換されたアルキルであり ;

R^{17} は、水素またはアルキルであるか ; または、それらが結合する窒素原子と合さって、 R^{16} および R^{17} は、ヘテロ環式環を形成し ;

Y は、 OR^{18} または $\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ であり ;

ここで :

R^{18} は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; シクロアルケニル置換されたアルキル ; または、アリール置換されたアルキルであり ;

R^{19} は、水素またはアルキルであり ;

R^{20} は、水素 ; アルキル ; アルケニル ; アリール ; シクロアルキル ; シクロアルケニル ; シクロアルキル置換されたアルキル ; シクロアルケニル置換されたアルキル ; または、アリール置換されたアルキルであるか ; あるいは、それらが結合する窒素原子と合さって

、 R^{19} および R^{20} は、ヘテロ環式環を形成し；

R^{21} は、水素またはアルキルであり；

n は、0 - 4である。]

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物またはN - オキシドを有する、請求項59に記載のキット。

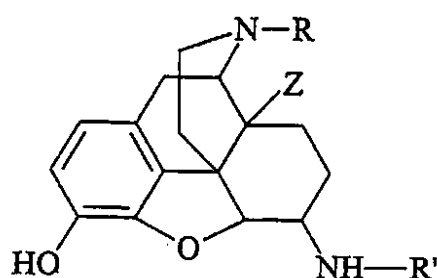
【請求項61】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物が第4級モルフィナン化合物である、請求項58に記載のキット。

【請求項62】 前記第4級モルフィナン化合物が、N - メチルナルトレキソン、N - メチルナロキソン、N - メチルナロフィネ、N - ジアリルノルモルフィネ、N - アリルレバルロファンおよびN - メチルナルメフェンからなる群より選択される化合物の第4級塩である、請求項61に記載のキット。

【請求項63】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物がオピウムアルカロイド誘導体である、請求項58に記載のキット。

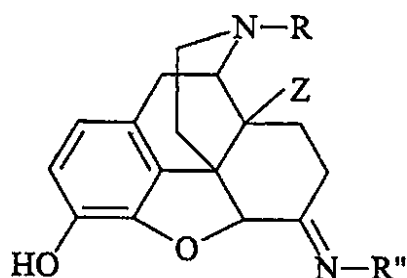
【請求項64】 前記オピウムアルカロイド誘導体が、以下の式(III)または(IV)：

【化54】



III

または



IV

〔式中：

Rは、アルキル；シクロアルキル置換されたアルキル；アリール；アリール置換されたアルキルまたはアルケニルであり；

Zは、水素またはOHであり；

R' は、 $X' - J(L)(T)$ であり；ここで：

Jは、アルキレンまたはアルケニレンであり；

Lは、水素；アミノ；または、 CO_2H 、OHまたはフェニルで所望により置換されたアルキルであり；および、

Tは、 CO_2H ； SO_3H ；アミノ；または、グアニジノである；

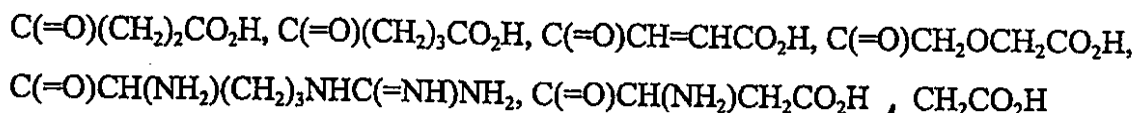
X' は、直接結合または $C(=O)$ であり；および、

R' は、NH-J(L)(T)またはグアニジノである。]

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物またはN-オキシドを有する、請求項63に記載のキット。

【請求項65】 RがC₁-C₃アルキル；アリル；または、シクロプロピルメチルであり；ZがOHであり；JがC₁-C₅アルキレン；酸素原子の介在するC₂-C₆アルキレン；または、C₂-C₅アルケニレンであり；Lが水素またはアミノであり；TがCO₂Hまたはグアニジノである、請求項64に記載のキット。

【請求項66】 Rが、シクロプロピルメチルであり；R'が、
【化55】

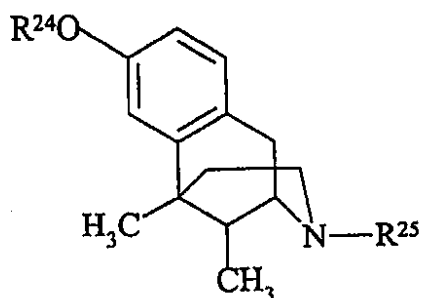


であり；R'が、NHCH₂CO₂Hである、請求項65に記載のキット。

【請求項67】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物が第4級ベンゾモルファン化合物である、請求項58に記載のキット。

【請求項68】 前記第4級ベンゾモルファン化合物が、以下の式(V)：

【化56】



V

〔式中：

R²⁴は、水素またはアシルであり；および、

R²⁵は、アルキルまたはアルケニルである。〕

で表される化合物；または、その立体異性体、プロドラッグ；または、薬学的に許容可能な塩、水和物またはN-オキシドを有する、請求項67に記載のキット。

【請求項69】 R²⁴が水素またはC₁-C₂アシルであり；R²⁵がC₁-C₃アルキルまたはC₂-C₃アルケニルである、請求項68に記載のキット。

【請求項70】 R²⁴が水素またはアセトキシであり；R²⁵がプロピルまたはアリルである、請求項69に記載のキット。

【請求項71】 第4級ベンゾモルファン化合物が、2'-ヒドロキシ-5,9-ジメチル-2,2-ジアリル-6,7-ベンゾモルファニウムブロマイド、2'-ヒドロキシ-5,9-ジメチル-2-n-プロピル-6,7-ベンゾモルファン、2'-ヒドロキシ-5,9-ジメチル-2-アリル-6,7-ベンゾモルファン、2'-ヒドロキシ-5,9-ジメチル-2-n-プロピル-2-アリル-6,7-ベンゾモルファニウムブロマイド、2'-ヒドロキシ-5,9-ジメチル-2-n-プロピル-2-プロパルギル-6,7-ベンゾモルファニウムブロマイドおよび2'-アセトキシ-5,9-ジメチル-2-n-プロピル-2-アリル-6,7-ベンゾモルファニウムブロマイドからなる群より選択される、請求項68に記載のキット。

【請求項72】 前記オピオイドが、アルフェンタニール、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニール、ハイドロコドン、ハイドロモルホン、レボルファノール、メペリジン(ペチジン)、メタドン、モルフ

ィネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペンタゾシン、プロピラム、プロボキシフェン、サフェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 57 に記載のキット。

【請求項 73】 前記オピオイドが、モルフィネ、コデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、ジヒドロコデイン、プロボキシフェン、フェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項 72 に記載のキット。

【請求項 74】 さらに、慣用的な医薬キット構成部分を含む、請求項 57 に記載のキット。

【請求項 75】 前記化合物は、 $Q - CH_2CH(CH_2(C_5H_6))COOH$ である請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 76】 前記化合物は、 $(3R, 4R, S) - Q - CH_2CH(CH_2(C_5H_6))COOH$ である請求項 75 に記載の組成物。

【請求項 77】 前記化合物は、 $Q - CH_2CH(CH_2(C_5H_6))COOH$ である請求項 49 に記載のキット。

【請求項 78】 前記化合物は、 $(3R, 4R, S) - Q - CH_2CH(CH_2(C_5H_6))COOH$ である請求項 77 に記載のキット。