

【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

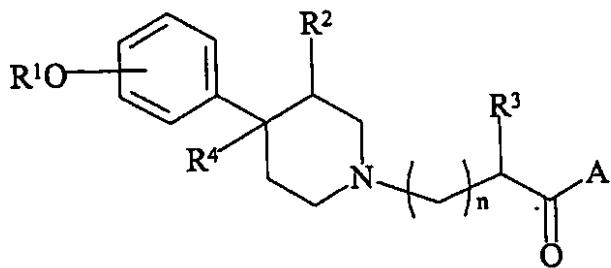
【補正方法】変更

【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；

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：

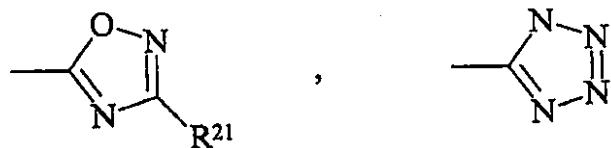
R⁵は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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30】



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：

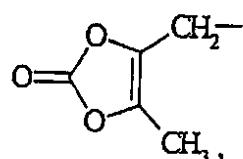
R¹⁰は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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31】



；アルキレン置換された(C=O)D；または、-R¹³O C(=O)R¹⁴であり；
ここで：

R¹³は、アルキル置換されたアルキレンであり；

R¹⁴は、アルキルであり；

Dは、OR¹⁵またはNR¹⁶R¹⁷であり；

ここで：

R¹⁵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、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、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、 $-CH(CH_3)-$ 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】

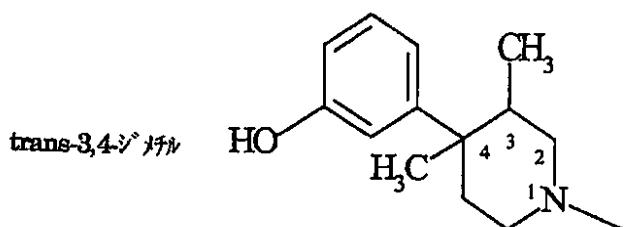
$\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5))\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{G}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,
 $\text{G}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{G}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{G}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$,
 $\text{G}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$, $\text{G}-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{G}-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$,
 $\text{G}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{G}-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}))\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}))\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$,
 $\text{Q}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_{11}))\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{Z}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$, $\text{Z}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $\text{Z}-\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{Z}-\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_3$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$ (4-メチルシクロヘキサ),
 $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$, $\text{Z}-\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$;

からなる群より選択され;

ここで:

Q が、

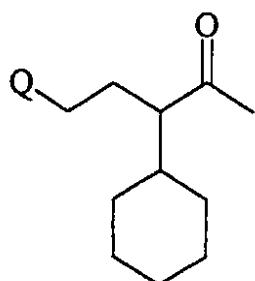
【化33】



を表し;

G が、

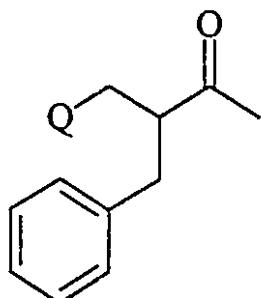
【化34】



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】

$(3R,4R,S)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(+)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OH}$, $(-)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OH}$, $(3R,4R,R)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)-OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $(3S,4S,S)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $(3S,4S,R)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$,
 $(3R,4R)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)NHCH}_2\text{(C}_6\text{H}_5\text{)}$, $(3R,4R)\text{-G-NH(CH}_2)_3\text{C(O)OH}$.

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、 $(+)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OH}$ および $(-)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OH}$ 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、 $(+)\text{-Z-NHCH}_2\text{C(O)OH}$ 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、ペントゾシン、プロピラム、プロポキシフェン、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、プロポキシフェン、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。

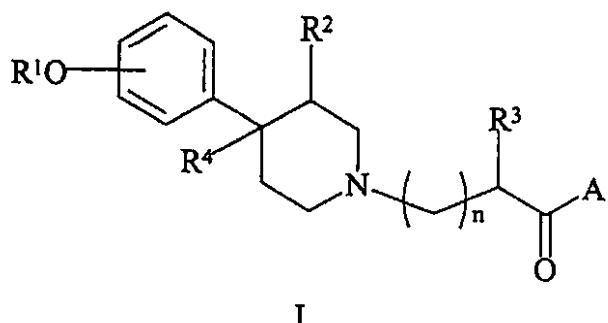
【請求項 2 0】 オピオイドの有効量；末梢ミューオピオイドアンタゴニストの有効量；および、薬学的に許容可能なキャリヤーを含む医薬組成物。

【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；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：

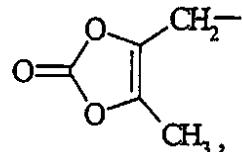
R¹⁰は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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39】



; 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。

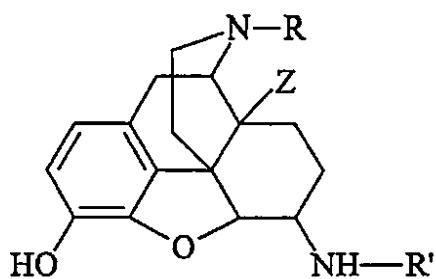
【請求項 24】 前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物が第4級モルフィナン化合物である、請求項 21 に記載の組成物。

【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。

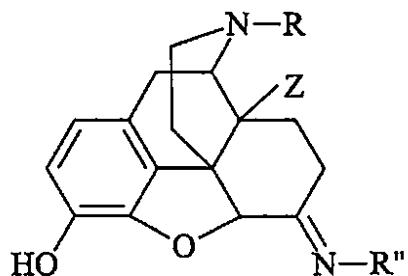
【請求項 27】 前記オピウムアルカロイド誘導体が、以下の式 (I I I) または (I V) :

【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、

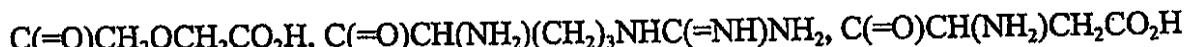
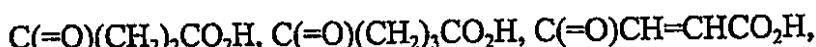
R''は、NH-J(L)(T)またはグアニジノである。〕

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】



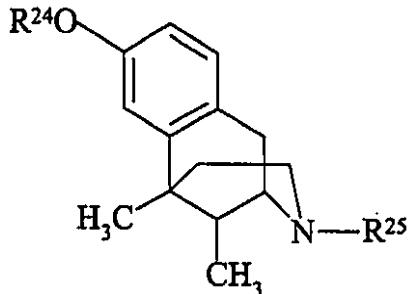
またはCH₂CO₂H

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：

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30に記載の組成物。

【請求項 32】 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31に記載の組成物。

【請求項 33】 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プロマイド、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プロマイド、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プロマイドおよび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プ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。

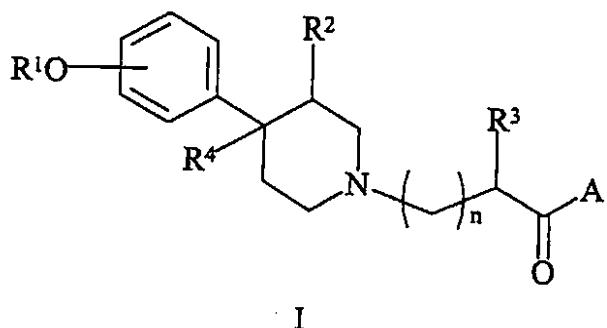
【請求項 35】 前記オピオイドが、アルフェンタニール、ブプレノルフィン、ブトルファノール、コデイン、デゾシン、ジヒドロコデイン、フェンタニール、ハイドロコドン、ハイドロモルホン、レボルファノール、メペリジン(ペチジン)、メタドン、モルフィネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペントゾシン、プロピラム、プロポキシフェン、サフェンタニールおよびトラマドールからなる群より選択される、請求項20に記載の組成物。

【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、プロポキシフェン、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】 組成物が单一単位剤形である、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】



〔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、O R⁵またはN R⁶ R⁷であり；ここで：

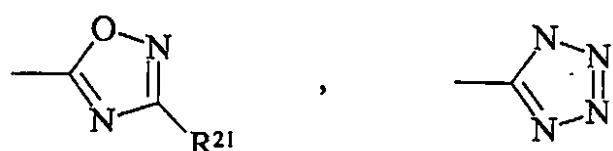
R⁵は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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N R⁸ R⁹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、O R¹⁰、N R¹¹ R¹²またはO Eであり；ここで：

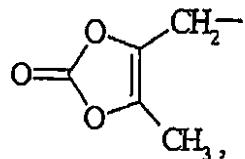
R¹⁰は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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45】



; アルキレン置換された ($C = O$) D ; または、 $-R^{13}O C (=O) R^{14}$ 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 $(CH_2)_mC(O)Y$ [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 4 4 に記載のキット。

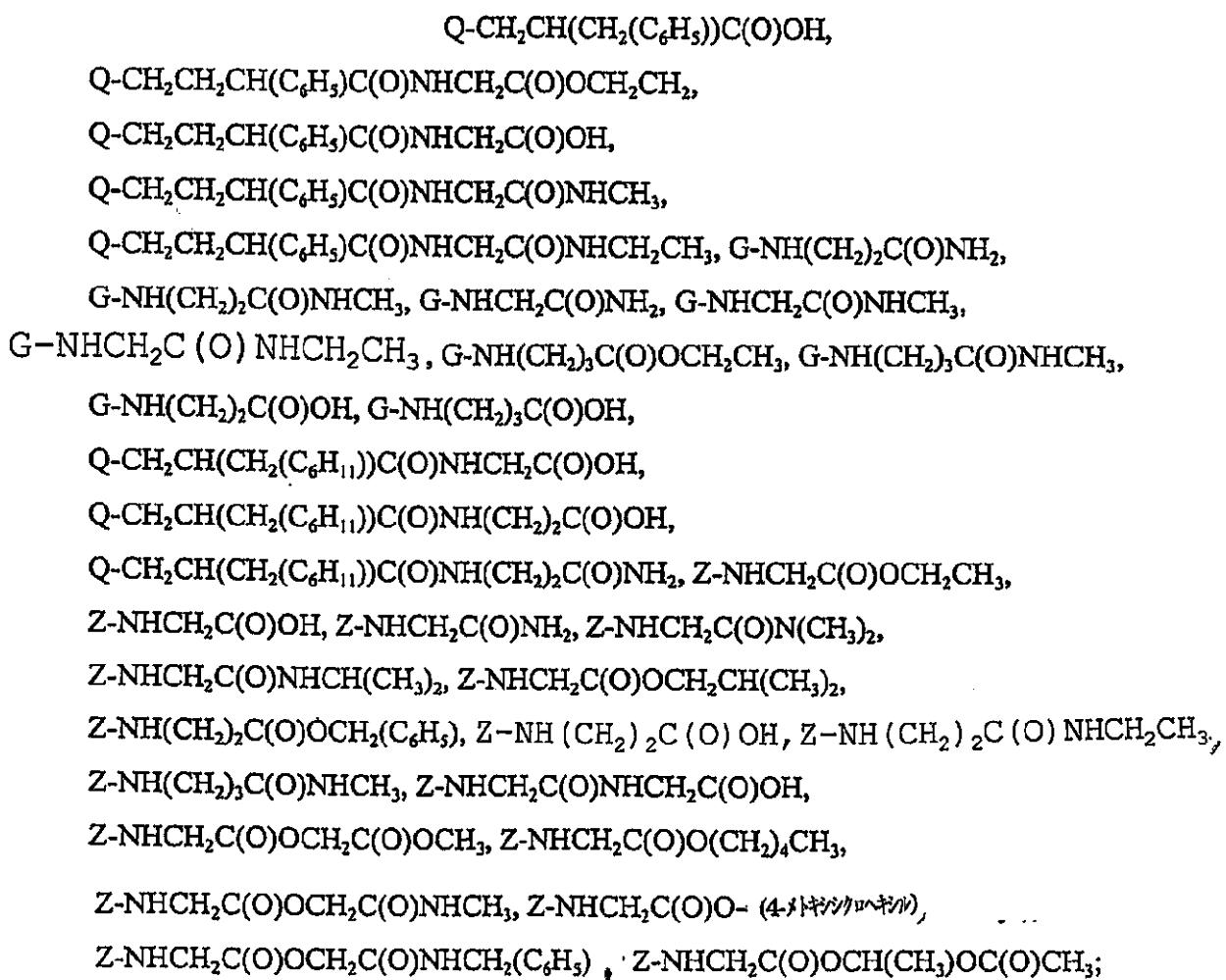
【請求項 4 6】 W が $O E$ [ここで、 E は、 $CH_2C(=O)D$ [ここで、 D は、 OR^{15} または $NR^{16}R^{17}$ [ここで、 R^{15} は、水素またはアルキルであり、 R^{16} は、メチルまたはベンジルであり、 R^{17} は、水素である。]である。]である、請求項 4 2 に記載のキット。

【請求項 4 7】 W が $O E$ [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】

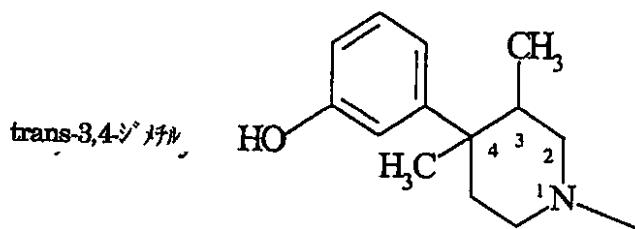


からなる群より選択され；

ここで：

Q が、

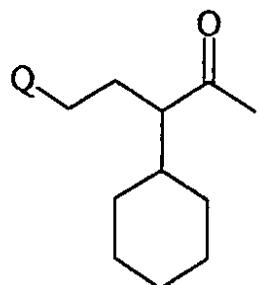
【化 4 7】



を表し；

Gが、

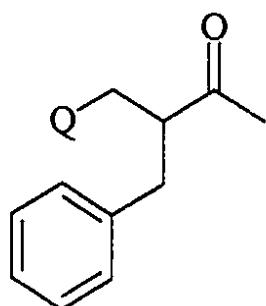
【化48】



を表し；

Zが、

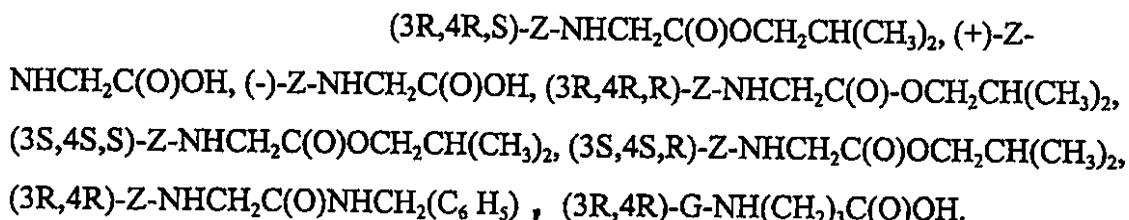
【化49】



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】



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、プロトルファノール、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、ペントゾシン、プロピラム、プロポキシフェン、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、プロポキシフェン、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。

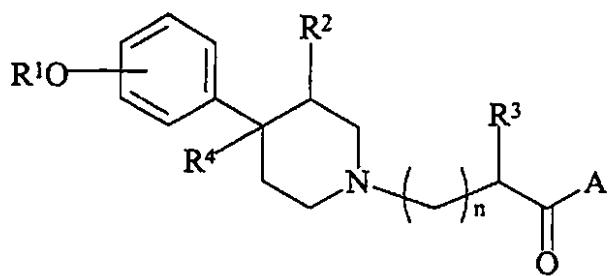
【請求項57】薬学的な投薬単位を収容する1つ以上の容器を含む医薬キットであって、オピオイドの有効量と；末梢ミューオピオイドアンタゴニストの有効量とを含むキット。

【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51】



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：

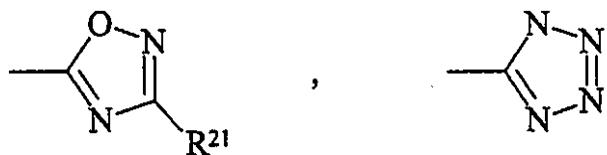
R⁵は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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52】



$C (=O)W$ または $N R^8 R^9$ 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、 $O R^{10}$ 、 $N R^{11} R^{12}$ または $O E$ であり；ここで：

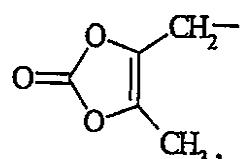
R^{10} は、水素；アルキル；アルケニル；シクロアルキル；シクロアルケニル；シクロアルキル置換されたアルキル；シクロアルケニル置換されたアルキル；または、アリール置換されたアルキルであり；

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53】



；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、 $O R^{15}$ または $N R^{16} R^{17}$ 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；シクロアル基置換されたアル基；または、シクロアルケニル置換されたアル基であり；

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、 $O R^{18}$ または $N R^{19} R^{20}$ 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；シクロアル基置換されたアル基；シクロアル基置換されたアル基；または、アリール置換されたアル基であり；

R^{19} は、水素またはアル基であり；

R^{20} は、水素；アル基；アル基；アリール；シクロアル基；シクロアル基；シクロアル基置換されたアル基；シクロアル基置換されたアル基；または、アリール置換されたアル基であるか；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。

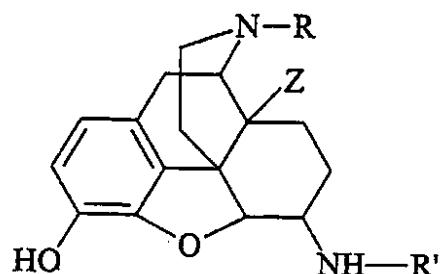
【請求項61】前記末梢ミューオピオイドアンタゴニスト化合物が第4級モルフィナン化合物である、請求項58に記載のキット。

【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。

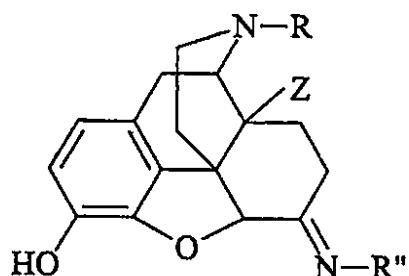
【請求項64】前記オピウムアルカロイド誘導体が、以下の式(III)または(IV)：

【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；

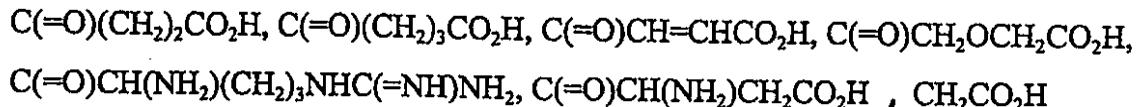
X' は、直接結合または $C(=O)$ であり；および、

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】

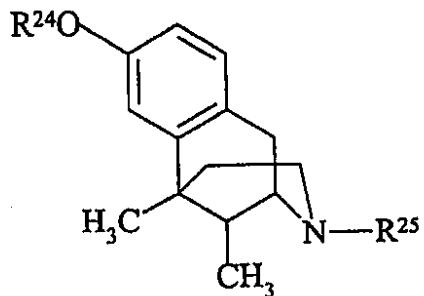


であり；R'が、NHCH₂CO₂Hである、請求項65に記載のキット。

【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プロマイド、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プロマイド、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プロマイドおよび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プ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、ブブレノルフィン、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

イネ、ナルブフィン、オキシコドン、オキシモルホン、ペニタゾシン、プロピラム、プロポキシフェン、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、ハイドロコドン、ジヒドロコデイン、プロポキシフェン、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、 $Q - C H_2 C H (C H_2 (C_5 H_6)) C (O) OH$ である請求項12に記載の組成物。

【請求項76】 前記化合物は、 $(3R, 4R, S) - Q - C H_2 C H (C H_2 (C_5 H_6)) C (O) OH$ である請求項75に記載の組成物。

【請求項77】 前記化合物は、 $Q - C H_2 C H (C H_2 (C_5 H_6)) C (O) OH$ である請求項49に記載のキット。

【請求項78】 前記化合物は、 $(3R, 4R, S) - Q - C H_2 C H (C H_2 (C_5 H_6)) C (O) OH$ である請求項77に記載のキット。