

【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 6 月 29 日 (2006.6.29)

【公表番号】特表 2005-530798 (P2005-530798A)

【公表日】平成 17 年 10 月 13 日 (2005.10.13)

【年通号数】公開・登録公報 2005-040

【出願番号】特願 2004-505341 (P2004-505341)

【国際特許分類】

**C 0 7 D 221/28 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4535 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/454 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/4545 (2006.01)**  
**A 6 1 K 31/485 (2006.01)**  
**A 6 1 P 1/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/10 (2006.01)**  
**A 6 1 P 9/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 11/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 13/12 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/16 (2006.01)**  
**A 6 1 P 25/28 (2006.01)**  
**A 6 1 P 29/00 (2006.01)**  
**A 6 1 P 31/04 (2006.01)**  
**A 6 1 P 35/00 (2006.01)**  
**C 0 7 D 401/06 (2006.01)**  
**C 0 7 D 409/06 (2006.01)**  
**C 0 7 D 471/08 (2006.01)**  
**C 0 7 D 487/08 (2006.01)**

【F I】

C 0 7 D 221/28 C S P  
 A 6 1 K 31/4535  
 A 6 1 K 31/454  
 A 6 1 K 31/4545  
 A 6 1 K 31/485  
 A 6 1 P 1/16  
 A 6 1 P 9/10  
 A 6 1 P 9/12  
 A 6 1 P 11/00  
 A 6 1 P 13/12  
 A 6 1 P 25/00  
 A 6 1 P 25/16  
 A 6 1 P 25/28  
 A 6 1 P 29/00  
 A 6 1 P 31/04  
 A 6 1 P 35/00  
 C 0 7 D 401/06  
 C 0 7 D 409/06  
 C 0 7 D 471/08  
 C 0 7 D 487/08

## 【手続補正書】

【提出日】平成18年5月15日(2006.5.15)

## 【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 R - A - X に従う化合物であって、

R は、H、アルキル、アリル、フェニル、ベンジル、若しくは  $(CH_2)_m R_4$  であり、

m は、0 から 6 までであり、

R<sub>4</sub> は、フェニル、ナフチル、並びにビフェニルからなる群より選択される環の構造であり、前記環は、自由選択で、ハロゲン、アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、及び低級アルコキシからなる群より選択される一つから三つまでの置換基で置換され、

R<sub>4</sub> は、O、S、及びNからなる群より選択される一つ以上のヘテロ原子を有する五員環の複素環であり、前記複素環は、低級アルキルで置換され、

R<sub>4</sub> は、ピリジン環であり、前記ピリジン環は、自由選択で、ハロゲン、アルキル、NO<sub>2</sub>、CN、CF<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、若しくはNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>で置換され、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、各々独立に、H若しくはアルキルであり、若しくはR<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は、それらが結合される前記窒素と一緒に共同で環式の環を形成し、前記環式の環は、前記環に二重結合を自由選択で有する3員環から7員環までの脂環式の環であり、

R<sub>4</sub> は、

キノリン、

イソキノリン、

4 - シクロヘキシルフェニル、若しくは、

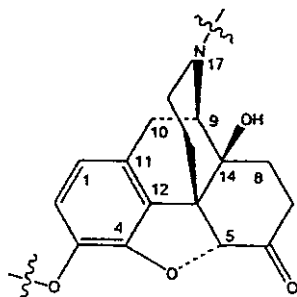
環式の環

であり、前記環式の環は、前記環に二重結合を自由選択で有する3員環から7員環までの脂環式の環であり、

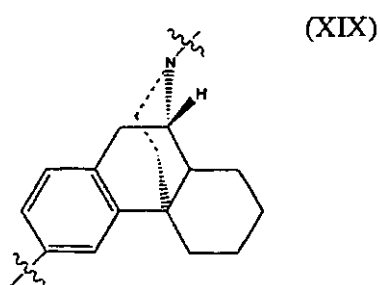
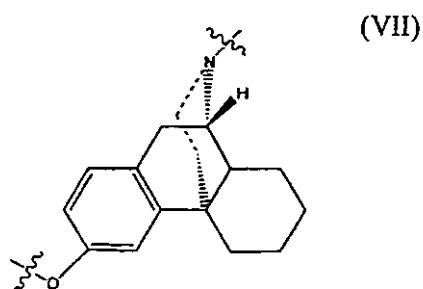
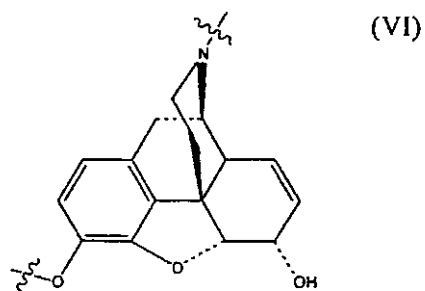
A は、以下の構造

【化1】

(V)

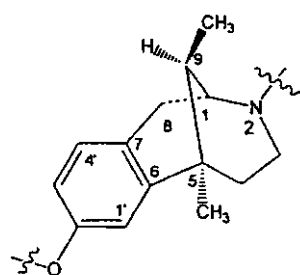


## 【化 2】



及び

## 【化 3】

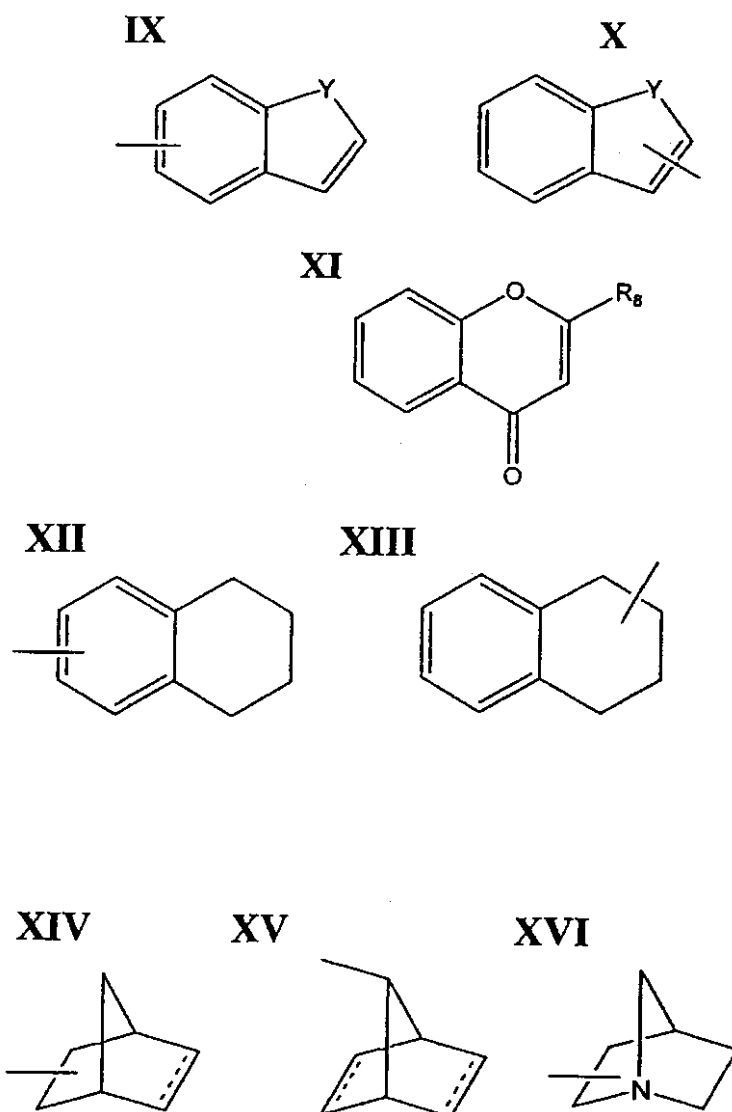


からなる群より選択される構造であり、

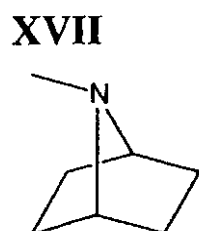
X は、水素、アリル、シンナモイル、クロトニル、 $(CH_2)_n C_6H_5 - 4F$ 、 $(CH_2)_n C = CR_1R_2$ 、 $(CH_2)_n C - CR_3$ 、 $(CH_2)_n R_5$ 、並びに  $(CH_2)_n$

$m$  C H R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> からなる群より選択され、 $n$  は、0 から 6 までであり、R<sub>3</sub> は、H、アルキル、若しくは R<sub>4</sub> と同じものであり、R<sub>4</sub> は、上に記載され、R<sub>5</sub> は、アルキル、C N、C O R<sub>8</sub>、若しくは以下の構造

【化 4】



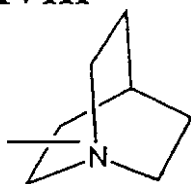
【化 5】



及び

## 【化 6】

## XVIII



からなる群より選択される構造であり、

Yは、O、S、若しくはNであり、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、各々独立に、上に定義したようなR<sub>4</sub>と同じものであり、R<sub>8</sub>は、アルキル、上に定義したようなR<sub>4</sub>と同じもの、若しくはR<sub>5</sub>が、上に記載した構造(I X - X V I I I)より選択されるときR<sub>5</sub>と同じものであり、又は

Aが、式(V I I I)に従う構造であるとき、Xが、(C H<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>でなく、R<sub>5</sub>が、アルキル、C N、上に記載したR<sub>4</sub>と同じもの、又はC O R<sub>8</sub>であり、R<sub>8</sub>は、アルキル又は上に記載したR<sub>4</sub>と同じものであることを条件として、それらのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びに薬事的に許容可能な塩である化合物。

## 【請求項 2】

R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、及びR<sub>3</sub>は、各々独立に、C 1 から C 3 までのアルキルである請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

Xは、フェニル、4 - ニトロフェニル、(C H<sub>2</sub>)C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> - 4 F、クロトニル、2 - チエニルメチル、3 - チエニルメチル、インドール - 5 - メチル、インドール - 6 - メチル、インドール - 5 - カルボニル、及びインドール - 6 - カルボニル、並びにピリジルメチルからなる群より選択される請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記化合物は、水溶性である請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

前記化合物の治療の効果は、アヘン剤の受容体を介在されない請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

前記薬事的に許容可能な担体は、水性の担体である請求項 1 の化合物を含む医薬品の調合物。

## 【請求項 7】

治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、敗血症性ショックを処置する医薬品の組成物。

## 【請求項 8】

治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、炎症を処置する医薬品の組成物。

## 【請求項 9】

治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、器官の損傷を処置する医薬品の組成物。

## 【請求項 10】

前記器官の損傷は、肝臓の損傷である請求項 9 に記載の医薬品の組成物。

## 【請求項 11】

前記器官の損傷は、肺の損傷である請求項 9 に記載の医薬品の組成物。

## 【請求項 12】

前記器官の損傷は、腎臓の損傷である請求項 9 に記載の医薬品の組成物。

## 【請求項 13】

パーキンソン病、アルツハイマー病、認知不足、記憶喪失、及び脳卒中からなる群より選択される神経変性疾患を処置する医薬品の組成物であって、

治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む医薬品の組成物。

【請求項 1 4】

治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、癌を処置する医薬品の組成物。

【請求項 1 5】

前記癌は、皮膚癌、小細胞の肺癌、精巣癌、食道癌、乳癌、子宮内膜の癌、卵巣癌、中枢神経系の癌、肝臓癌、及び前立腺癌からなる群より選択される請求項 1 4 に記載の医薬品の組成物。

【請求項 1 6】

治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、虚血性心疾患、うっ血性心不全、及び高血圧からなる群より選択される心臓傷害を処置する医薬品の組成物。

【請求項 1 7】

A が、式 V I I I 又は式 V I I に従う構造であるとき、X は、アルキル、アリル、又はシクロプロピルではないことを条件として、治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、神経系傷害を処置する医薬品の組成物。

【請求項 1 8】

前記化合物の治療の効果は、アヘン剤の受容体を介在されない請求項 1 7 に記載の医薬品の組成物。

【請求項 1 9】

3 - メトキシ - 1 7 - ( 4 - フルオロベンジル ) モルヒナンの臭化水素酸塩、3 - メトキシ - 1 7 - ( 3 - ピリジルメチル ) モルヒナンの臭化水素酸塩、3 - メトキシ - 1 7 - ( 2 - チエニルメチル ) モルヒナンの臭化水素酸塩、3 - メトキシ - 1 7 - トランス - クロトニルモルヒナン、3 - メトキシ - 1 7 - ( インドール - 5 - カルボニル ) モルヒナン、3 - メトキシ - 1 7 - [ 2 - ( 1 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル ) ] モルヒナンの臭化水素酸塩、3 - メトキシ - 1 7 - ( 4 - ニトロフェニル ) モルヒナン、3 - メトキシ - 1 7 - ( フェニル ) モルヒナン、3 - メトキシ - 1 7 - ( キヌクリジニル - 3 - カルボニル ) モルヒナン、及び 3 - メトキシ - 1 7 - ( キヌクリジニル - 3 - メチル ) モルヒナン、並びにそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、及び薬事的に許容可能な塩からなる群より選択される化合物。

【請求項 2 0】

治療に有効な量の請求項 1 9 の化合物を含む医薬品の組成物を含む、敗血症性ショック、炎症、器官の損傷、神経系傷害、神経変性疾患、癌、及び心臓傷害からなる群より選択される健康状態を処置する医薬品の組成物。

【請求項 2 1】

前記化合物の治療の効果は、アヘン剤の受容体を介在されない請求項 2 0 に記載の医薬品の組成物。

【請求項 2 2】

治療薬と併用して治療に有効な量の請求項 1 の化合物を含む、敗血症性ショック、炎症、器官の損傷、神経系傷害、神経変性疾患、癌、及び心臓傷害からなる群より選択される健康状態を処置する医薬品の組成物。

【請求項 2 3】

アルフェンタニル、アリルプロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、シクラゾシン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デキストロメトルファン、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチル = ブチラート、ジピパノン、エブタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼン、フェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメサドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナクリルモルファ

ン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、モルヒナン、ミロフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメサドン、ナルトリンドール、ナロルフィン、ナロキソン、ナルブフェン、ナルトレキソン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、パバレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロフェプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロボキシフェン、スフェンタニル、チリジン、トラマドール、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される治療に有効な量の化合物を含む医薬品の組成物を含む、敗血症性ショック、炎症、器官の損傷、神経系傷害、神経変性疾患、癌、及び心臓傷害からなる群より選択される健康状態を処置する医薬品の組成物。

【請求項 2 4】

前記化合物は、ナルトレキソンである請求項 2 3 に記載の医薬品の組成物。

【請求項 2 5】

前記化合物は、デキストロメトルファンである請求項 2 3 に記載の医薬品の組成物。

【請求項 2 6】

前記化合物の治療の効果は、アヘン剤の受容体を介在されない請求項 2 3 に記載の医薬品の組成物。

【請求項 2 7】

3 - メトキシ - 1 7 - アリルモルヒナンの臭化水素酸塩、3 - メトキシ - 1 7 - ベンジルモルヒナンの臭化水素酸塩、3 - メトキシ - 1 7 - (トランス - シンナミルベンジル)モルヒナンの臭化水素酸塩、及び 3 - メトキシ - 1 7 - アセチルモルヒナン、並びにそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、及び薬事的に許容可能な塩からなる群より選択される治療に有効な量の化合物を含む医薬品の組成物を含む、敗血症性ショック、炎症、器官の損傷、神経系傷害、神経変性疾患、癌、及び心臓傷害からなる群より選択される健康状態を処置する医薬品の組成物。

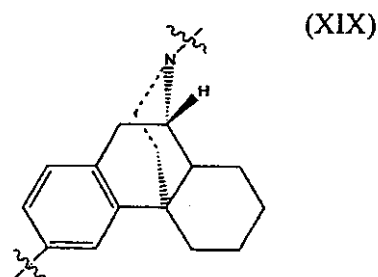
【請求項 2 8】

式 R - A - X の治療に有効な量の化合物、又はそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、若しくは薬事的に許容可能な塩を含む医薬品の組成物を含む、敗血症性ショック、炎症、器官の損傷、神経系傷害、神経変性疾患、癌、及び心臓傷害からなる群より選択される健康状態を処置する医薬品の組成物であって、

R は、メチルであり、

A は、以下の構造

【化 7】



を有し、

X は、メチル、シクロブチル、n - プロピル、CN、アリル、 $\text{CH}_2 = \text{C}(\text{CH}_2)_2$ である医薬品の組成物。

【請求項 2 9】

前記化合物の治療の効果は、アヘン剤の受容体を介在されない請求項 2 8 に記載の医薬品の組成物。

## 【請求項 3 0】

治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含む、哺乳類における壊死因子 を阻害する医薬品の組成物。

## 【請求項 3 1】

治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含む、哺乳類における酸化窒素のレベルを低下させる医薬品の組成物。

## 【請求項 3 2】

治療に有効な量の請求項 1 に記載の化合物を含む、哺乳類における超酸化物の陰イオンラジカルを阻害する医薬品の組成物。