

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2006年6月22日 (22.06.2006)

PCT

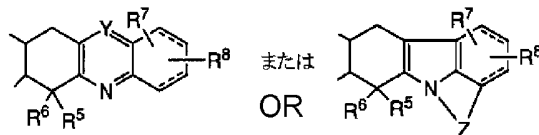
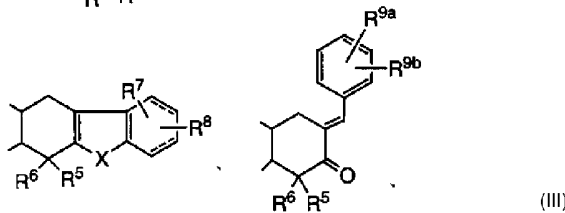
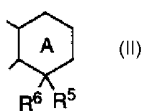
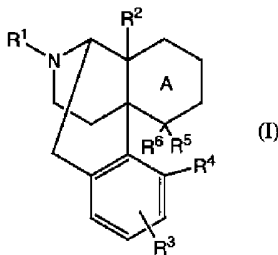
(10) 国際公開番号  
WO 2006/064780 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61K 45/00 (2006.01) A61P 1/10 (2006.01)  
A61K 31/485 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/022822
- (22) 国際出願日: 2005年12月13日 (13.12.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2004-360966  
2004年12月14日 (14.12.2004) JP  
特願 2005-028927 2005年2月4日 (04.02.2005) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木 勉 (SUZUKI, Tsutomu) [JP/JP]; 〒2350019 神奈川県横浜市磯子区洋光台5-4-23-401 Kanagawa (JP). 澤田 拓子 (SAWADA, Takuko) [JP/JP]; 〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目1番2号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 石原 安信 (ISHIHARA, Yasunobu) [JP/JP];

[ 続葉有 ]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR CONSTIPATION

(54) 発明の名称: 便秘治療剤



(57) Abstract: A therapeutic and/or preventive agent for the constipation induced by a compound having opioid  $\mu$  receptor agonistic activity. It contains as an active ingredient a compound having opioid  $\delta$  receptor antagonistic activity, e.g., a compound represented by the formula (I) (wherein  $R^1$  is hydrogen, lower alkyl, cycloalkyl(lower alkyl), etc.;  $R^2$  and  $R^3$  each independently is hydrogen, hydroxy, etc.;  $R^4$  is hydrogen, hydroxy, etc. and  $R^5$  is hydrogen, provided that  $R^4$  and  $R^5$  in combination may form -O-, etc.;  $R^6$  is hydrogen, lower alkyl, etc.; and (II) is (III) (wherein X is -O-, -N( $R^{10}$ )-, etc.;  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^{9a}$ , and  $R^{9b}$  each independently is hydrogen, lower alkyl, lower alkoxy, carbonyl, etc.; r is an integer of 0-5; Y is -CH-, etc.; and Z is a crosslink consisting of 2-5 atoms), a pharmaceutically acceptable salt of the compound, or a solvate of either.

(57) 要約: オピオイド $\delta$ 受容体アンタゴニスト作用を有する化合物、例えば式(I): (式中、 $R^1$ は水素、低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル等であり、 $R^2$ および $R^3$ は各々独立して水素、ヒドロキシ等であり、 $R^4$ は水素、ヒドロキシ等であり、 $R^5$ は水素であり、 $R^4$ および $R^5$ は一緒になって-O-等を形成してもよく、 $R^6$ は水素、低級アルキル等であり、(ここでXは-O-または-N( $R^{10}$ ))-等であり、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{9a}$ および $R^{9b}$ は各々独立

して水素、低級アルキルまたは低級アルコキシカルボニル等であり、rは0~5の整数であり、Yは-CH-等であり、Zは2~5個の原

[ 続葉有 ]

WO 2006/064780 A1



〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目1番4号  
塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.);  
〒5530002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目1番4号  
塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## 便秘治療剤

## 技術分野

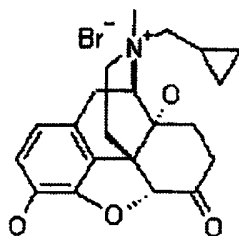
[0001] 本発明は、オピオイド $\mu$ 受容体に関与する便秘、特に $\mu$ アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防剤に関する。

## 背景技術

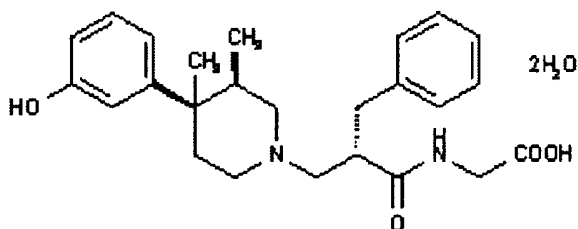
[0002] モルヒネ等のオピオイド $\mu$ 受容体アゴニストは癌疼痛患者に対して非常に有効な鎮痛剤として使用されているが、副作用として強い嘔吐・嘔気、便秘、尿閉、痒みなどを誘発する。種々の制吐薬や抗便秘薬が临床上使用されているが、いずれも十分な効果を示すとは言えず、患者のQOL改善のためにも優れた副作用改善剤が求められている。

麻薬性鎮痛剤投与による消化管機能不全や便秘を適応症として、オピオイド $\mu$ 受容体阻害剤であるメチルナルトレキソンプロマイド(MNTX)やアルビモパン等が現在開発中である。

[化1]



メチルナルトレキソンプロマイド



アルビモパン

特許文献1には、ナロキソンまたはナルトレキソン等が胃腸能動作用障害改善に有効である旨記載されている。

特許文献2～4および非特許文献1等には、MNTXまたはその誘導体、ナロキソン、N-メチルナロキソン等がオピオイド誘発の副作用改善に有効である旨記載されており、副作用として便秘も例示されている。

特許文献5～7には、オピオイド $\mu$ 拮抗剤であるピペリジン-N-アルキルカルボキ

シレート誘導体が過敏性腸症候群、便秘、イレウス等に有効である旨記載されている。

本発明に係る化合物(I)およびその類似化合物が特許文献8~20ならびに非特許文献2および3等の開示されているが、いずれも便秘の治療または予防効果については記載されていない。

特許文献1: 国際特許出願公開WO83/03197号パンフレット

特許文献2: 国際特許出願公開WO99/22737号パンフレット

特許文献3: 国際特許出願公開WO01/032180号パンフレット

特許文献4: 国際特許出願公開WO98/25613号パンフレット

特許文献5: 特開平5-97806号公報

特許文献6: 国際特許出願公開WO01/037785号パンフレット

特許文献7: 国際特許出願公開WO01/42207号パンフレット

特許文献8: 国際特許出願公開WO89/00995号パンフレット

特許文献9: 国際特許出願公開WO95/31463号パンフレット

特許文献10: 国際特許出願公開WO94/07896号パンフレット

特許文献11: 国際特許出願公開WO97/11948号パンフレット

特許文献12: 国際特許出願公開WO02/42309号パンフレット

特許文献13: 国際特許出願公開WO2004/007503号パンフレット

特許文献14: 国際特許出願公開WO98/31684号パンフレット

特許文献15: 国際特許出願公開WO94/14445号パンフレット

特許文献16: 国際特許出願公開WO91/07966号パンフレット

特許文献17: 米国特許US6271239号公報

特許文献18: 国際特許出願公開WO95/13071号パンフレット

特許文献19: 国際特許出願公開WO93/21188号パンフレット

特許文献20: 米国特許US6476044号公報

非特許文献1: Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 300 (1), 118-123, (2002)

非特許文献2: Heterocycles 45, 2109-2112 (1997)

非特許文献3: Journal of Medicinal Chemistry 41, 4177-4180 (1998)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0003] オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防剤を提供する。

課題を解決するための手段

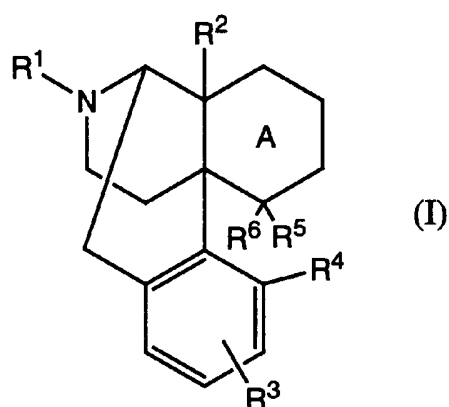
[0004] 本発明は、(1)オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を含有することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防剤。

(2)オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を含有することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防剤。

(3)オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物が、オピオイド  $\mu$  受容体よりもオピオイド  $\delta$  受容体に対して高い親和性を有するものである、上記(1)または(2)記載の治療および／または予防剤。

(4)オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物が、式(I):

[化2]



(式中、R<sup>1</sup>は水素、低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アリール低級アルキル、フリル低級アルキルまたはチエニル低級アルキルであり、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキ

シ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルケニルオキシ、アシルオキシまたは低級アルコキシ低級アルコキシであり、

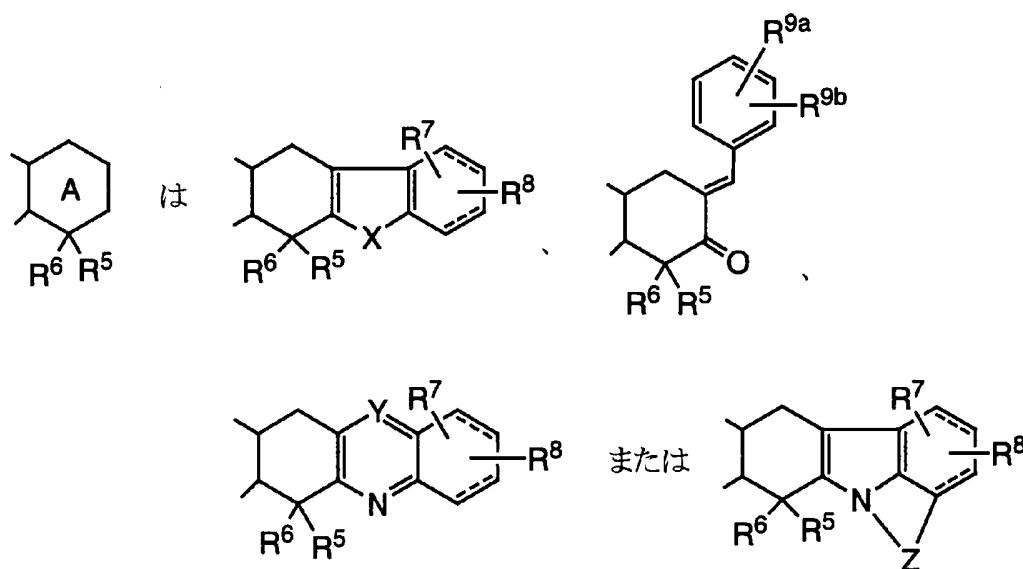
$R^4$ は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、

$R^5$ は水素であり、

$R^4$ および $R^5$ は一緒になって $-O-$ 、 $-S-$ または $-CH_2-$ を形成してもよく、

$R^6$ は水素、低級アルキル、低級アルケニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルであり、

[化3]



(ここでXは $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CH=CH-$ または $-N(R^{10})-$ であり、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{9a}$ および $R^{9b}$ は各々独立して水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナート、 $SR^{11}$ 、 $SOR^{11}$ 、 $SO_2R^{11}$ 、 $(CH_2)_rOR^{11}$ 、 $(CH_2)_rCOOR^{11}$ 、 $SO_2NR^{12}R^{13}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 $(CH_2)_rNR^{12}R^{13}$ または $(CH_2)_rN(R^{12})COR^{13}$ であり、

$R^7$ および $R^8$ が環上の隣接する炭素原子に結合し、それらの炭素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい環を形成してもよく、

破線は結合の存在または不存在を示し、破線が結合の不存在を示す場合、 $R^7$ およ

び $R^8$ は一緒になって=Oを形成してもよく、

$r$ は0～5の整数であり、

$R^{10}$ は水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アシル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール低級アルキルスルホニルまたはアシルであり、

$Y$ は-N-または-CH-であり、

$Z$ は2～5個の原子からなる架橋であり、

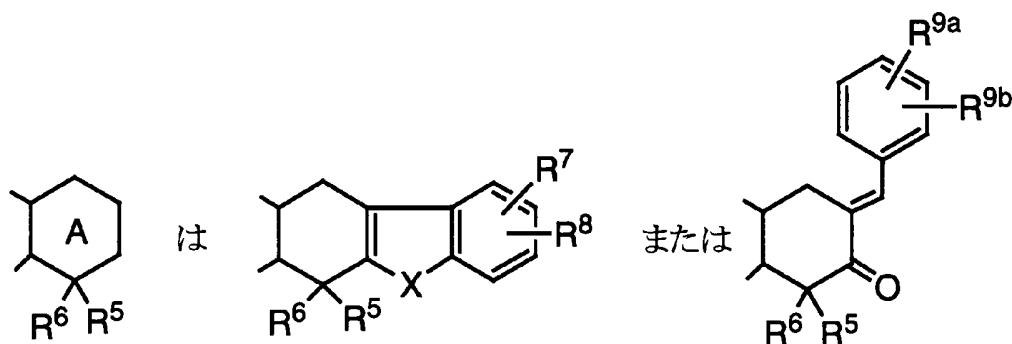
$R^{11}$ は水素または低級アルキルであり、

$R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素、低級アルキルまたはシクロアルキル低級アルキルである)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物(以下、化合物(I)とする)である、上記(1)または(2)記載の治療および/または予防剤。

[0005] (5)  $R^1$ がシクロアルキル低級アルキルであり、 $R^2$ および $R^3$ がヒドロキシであり、

[化4]



であり、

$R^4$ および $R^5$ が一緒になって-O-を形成し、 $R^6$ は水素であり、

$R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{9a}$ および $R^{9b}$ が各々独立して水素、低級アルキル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルであり、

$R^{10}$ が水素または低級アルキルである、上記(4)記載の治療および/または予防剤、

(6) オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物がモルヒネ、オキシコドンまたはそれらの製薬上許容される塩である、上記(2)～(5)のいずれかに記載の治療および/または予防剤、

を提供するものである。

また、

(7) オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防のためのオピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物の使用、

(8) オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防のためのオピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物の使用、

(9) オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防のための上記(4)記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

(10) オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防のための上記(4)記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用、

(11) オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防方法、

(12) オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防方法、

(13) 上記(4)記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防方法、

(14) 上記(4)記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防方法

(15) オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物と、当該化合物投与により誘発される便秘の治療および／または予防のために効果的な量の上記(4)記載の式(I)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物とを組み合わせてなる鎮痛剤

を提供する。

## 発明の効果

- [0006] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物(以下、本発明に係る化合物とする)はオピオイド  $\mu$  受容体に関与する便秘、特にアゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および/または予防作用を有し、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物を投与されるまたは投与中の患者の副作用改善剤として有用である。

## 発明を実施するための最良の形態

- [0007] 本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「ハロゲノ低級アルキル」および「ハロゲノ低級アルコキシ」のハロゲン部分も上記と同様である。

「低級アルキル」とは、炭素数1~10、好ましくは炭素数1~6、さらに好ましくは炭素数1~3の直鎖または分枝状のアルキルを包含し、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、イソオクチル、n-ノニルおよびn-デシル等が挙げられる。

「ハロゲノ低級アルキル」、「ヒドロキシ低級アルキル」、「シクロアルキル低級アルキル」、「シクロアルケニル低級アルキル」、「低級アルコキシカルボニル低級アルキル」、「アリール低級アルキル」、「フリル低級アルキル」、「チエニル低級アルキル」、「アリール低級アルキルスルホニル」、「低級アルコキシ低級アルキル」、「低級アルキルスルホニル」、「低級アルコキシ」、「低級アルコキシ低級アルコキシ」、「ハロゲノ低級アルコキシ」、「ヒドロキシ低級アルコキシ」、「アリール低級アルコキシ」および「低級アルコキシカルボニル」の低級アルキル部分は上記「低級アルキル」と同様である。

「低級アルケニル」とは、任意の位置に1以上の二重結合を有する炭素数2~10、好ましくは炭素数2~8、さらに好ましくは炭素数3~6の直鎖または分枝状のアルケニルを包含する。具体的にはビニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニルおよ

びデセニル等を包含する。

「アリール低級アルケニル」、「低級アルケニルオキシ」および「アリール低級アルケニルオキシ」の低級アルケニル部分は上記「低級アルケニル」と同様である。

「アリール」とは、フェニル、ナフチル、アントリルおよびフェナントリル等を包含し、特にフェニルが好ましい。

「アリール低級アルキル」、「アリール低級アルキルスルホニル」、「アリール低級アルコキシ」、「アリール低級アルケニル」、「アリール低級アルケニルオキシ」および「アリールスルホニル」のアリール部分も上記「アリール」と同様である。

[0008] 「アシル」とは炭素数1～10、好ましくは炭素数1～6、さらに好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝の鎖状脂肪族アシル、炭素数4～9、好ましくは炭素数4～7の環状脂肪族アシルおよびアロイルを包含する。具体的には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、アクリロイル、プロピオロイル、メタクリロイル、クロトノイル、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロオクチルカルボニルおよびベンゾイル等を包含する。

鎖状脂肪族アシルはアリールまたは低級アルキルアリール等で置換されていてもよい。また、環状脂肪族アシルおよびアロイルは低級アルキルで置換されていてもよい。

「アシルオキシ」のアシル部分も上記「アシル」と同様である。

「シクロアルキル」とは炭素数3～8、好ましくは炭素数3～6の炭素環式基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチル等を包含する。

「シクロアルキル低級アルキル」のシクロアルキル部分は上記「シクロアルキル」と同様である。

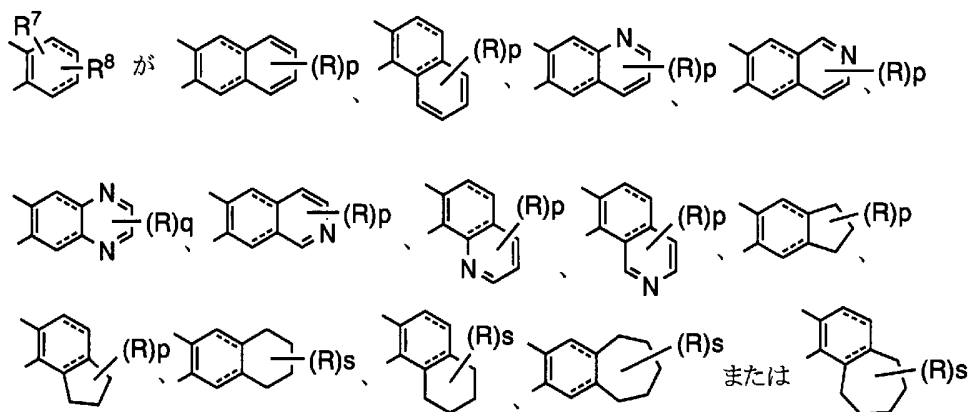
「シクロアルケニル」とは、上記シクロアルキルの環中の任意の位置に1以上の二重結合を有しているものを包含し、具体的にはシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプチニル、シクロオクチニルおよびシクロヘキサジエニル等が挙げられる。

「シクロアルケニル低級アルキル」のシクロアルケニル部分は上記「シクロアルケニ

ル」と同様である。

[0009] 「R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が環上の隣接する炭素原子に結合し、それらの炭素原子と一緒にな  
って置換基を有していてもよい環を形成してもよく」とは、例えば

[化5]



(ここでRは低級アルキル、低級アルコキシ、アシル、ヒドロキシ低級アルキル、SR<sup>11</sup>、SOR<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>COOR<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>であり、pは0~3の整数であり、qは0~2の整数であり、sは0~4の整数であり、その他の各記号は前記と同義である。p、qおよびrが2以上である場合、Rはそれぞれ同一または異なってもよい。)等  
等を形成することを意味する。

[0010] Zが「2~5個の原子からなる架橋」であるとは、例えばZが-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>-、-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>3</sub>-、-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>4</sub>-、-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>5</sub>-、-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>O-、-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>S-、-(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)-、-O(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>-、-S(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>-または-N(R<sup>10</sup>)(CR<sup>9a</sup>R<sup>9b</sup>)<sub>2</sub>- (ここでR<sup>9a</sup>、R<sup>9b</sup>およびR<sup>10</sup>は前記と同義であり、複数個のR<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>が存在する場合には、R<sup>9a</sup>はそれぞれ異なってもよく、R<sup>9b</sup>もそれぞれ異なってもよい)等であることを示す。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を含む。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

[0011] 化合物(I)は製薬上許容される塩を含む。例えば、アルカリ金属(リチウム、ナトリウムまたはカリウム等)、アルカリ土類金属(マグネシウムまたはカルシウム等)、アン

モニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸(塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸またはヨウ化水素酸等)、および有機酸(酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸またはエタンスルホン酸等)との塩が挙げられる。特に塩酸、リン酸、酒石酸またはメタンスルホン酸等が好ましい。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

また、化合物(I)は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体やラセミ体を含むものである。

[0012]  $R^1$ としては、水素、低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル、低級アルケニル、アリール低級アルキル、フリル低級アルキルまたはチエニル低級アルキルが好ましく、特にシクロプロピルメチルが好ましい。

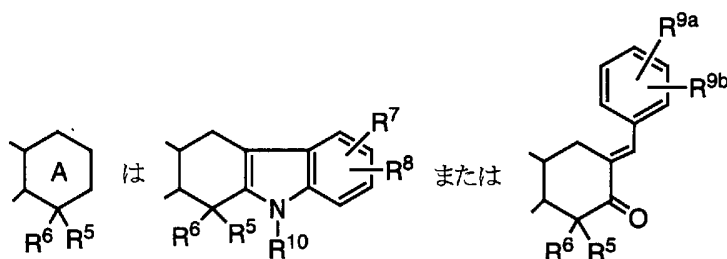
$R^2$ としては、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシまたはアシルオキシが好ましく、特にヒドロキシが好ましい。

$R^3$ としては、水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、アリール低級アルコキシまたはアシルオキシが好ましく、特にヒドロキシが好ましい。

$R^4$ および $R^5$ としては、 $R^4$ が水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、 $R^5$ が水素であるか、一緒になって-O-または-S-であるものが好ましい。

$R^6$ は水素、低級アルキル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルが好ましく、特に水素が好ましい。

[化6]



が好ましく、特に上記の内 $R^7$ および $R^8$ が各々独立して水素、ハロゲン、ニトロ、C1~C3アルキル、ヒドロキシ、C1~C3アルコキシ、ハロゲンC1~C3アルコキシ、ヒドロキシC1~C3アルキル、シアノ、フェニル、イソチオシアナート、 $SR^{14}$ 、 $SOR^{14}$ 、 $SO_2R^{14}$

、 $(\text{CH}_2)_r\text{OR}^{14}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{COOR}^{14}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{CONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $(\text{CH}_2)_r\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$  ( $\text{R}^{14}$ はC1～C3アルキルであり、 $\text{R}^{15}$ および $\text{R}^{16}$ は各々独立して水素またはC1～C3アルキルであり、 $r$ は0～5の整数)であるか、 $\text{R}^7$ および $\text{R}^8$ が、それらが結合する炭素原子と一緒にあってベンゼン環、シクロペンタン環またはシクロヘキサン環を形成し、 $\text{R}^9$ <sup>a</sup>および $\text{R}^9$ <sup>b</sup>が各々独立して水素またはC1～C3アルキルであり、 $\text{R}^{10}$ が水素またはC1～C3アルキルであるものが好ましい。

[0013] 本発明に係る化合物(I)は上記特許文献8、9、11および15ならびに非特許文献2等に記載された方法により製造することができる。

[0014] 「オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物」とは、 $\mu$  受容体や  $\kappa$  受容体などのオピオイド受容体と比較して、 $\delta$  受容体に対して高い親和性(例えば  $\delta$  受容体に対する親和性が他のオピオイド受容体に対する親和性と比較して10倍以上、好ましくは20倍以上、さらに好ましくは30倍以上)を有し、かつ  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有するものであればいずれでもよい。

例えば7-ベンジリデンナルトレキソン(BNTX)、[D-Ala<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup>, Cys<sup>6</sup>]エンケファリン(DALCE)、ナルトリベン、ナルトリインドール 5'-イソチオシアネート(5'-NTII)、H-Tyr-Tic-Phe-Phe-OH(TIPP)、ナルトリインドール、N,N-ジアリル-Tyr-Aib-Aib-Phe-Leu-OH(ICI174, 864)、(N,N-ビスアリル)-Tyr-Gly-Gly- $\Psi$ -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Phe-Leu-OH(ICI-154, 129)等が挙げられる。好ましくは上記化合物(I)もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である。

オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘とは、特にオピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物を摂取することにより誘発される便秘である。「オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物」としては、具体的にはモルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、メサドン、コデイン、ジヒドロコデイン、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、プロポキシフェン、デキストロプロポキシフェン、トラマドール、またはそれらの製薬上許容される塩が挙げられ、特にモルヒネ、オキシコドンまたはそれらの製薬上許容される塩である場合には本発明治療剤および/または予防剤は特に有効である。

[0015] 本発明に係る化合物は、疼痛を伴う疾患(例えば癌性疼痛(骨転移、神経圧迫、頭蓋内圧亢進、軟部組織浸潤、便秘または筋の攣縮による痛み、内臓、筋・筋膜、腰ま

たは肩関節周囲の痛み、術後の慢性的な痛み)、AIDS等)の患者に対して投与されるオピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物の鎮痛作用をほとんど阻害することなく、 $\mu$  受容体アゴニストにより誘発される小腸輸送能抑制作用に対して高い改善効果を示す。従って、本発明に係る化合物は便秘の他、過敏性腸症候群等治療および／または予防剤としても有用である。

特に化合物(I)は、高い経口吸収性、低い脳移行性、低毒性、ヒト血漿中における高い安定性等の特徴を有しており、医薬品として非常に有効である。

[0016] 本発明に係る化合物の投与はオピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物の投与前、投与後または同時投与のいずれであってもよい。

これらの2種の薬物の投与間隔は特に限定されるものではない。例えば、本発明に係る化合物をオピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物の投与後に投与する場合、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニストの投与直後～約3日以内、好ましくは投与直後～約1日以内であれば、より有効に作用する。また、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト投与前に本発明にかかる化合物を投与する場合、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト投与直前～約1日前、好ましくは直前～約12時間前であれば、より有効に作用する。

本発明に係る化合物を便秘治療剤または予防剤として投与する際には、他の便秘治療剤または予防剤と併用してもよい。例えば、刺激性緩下薬(センノシド、ピコスルファートナトリウムなど)、次に浸透圧性緩下薬(ラクツロース)や塩類緩下薬(酸化マグネシウムなど)との併用が可能である。

本発明に係る化合物を、治療剤または予防剤としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。

本発明に係る化合物は、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物および／または他の便秘治療剤または予防剤、ならびに必要に応じて各種医薬用添加剤を配合した合剤とすることも可能である。

投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なるが、

成人に経口で投与する場合、通常 $1\ \mu\text{g}\sim 10\text{g}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.1\sim 2000\text{mg}/\text{日}$ であり、非経口投与の場合には通常 $0.1\ \mu\text{g}\sim 1\text{g}/\text{日}$ であり、好ましくは $0.01\sim 200\text{mg}/\text{日}$ である。

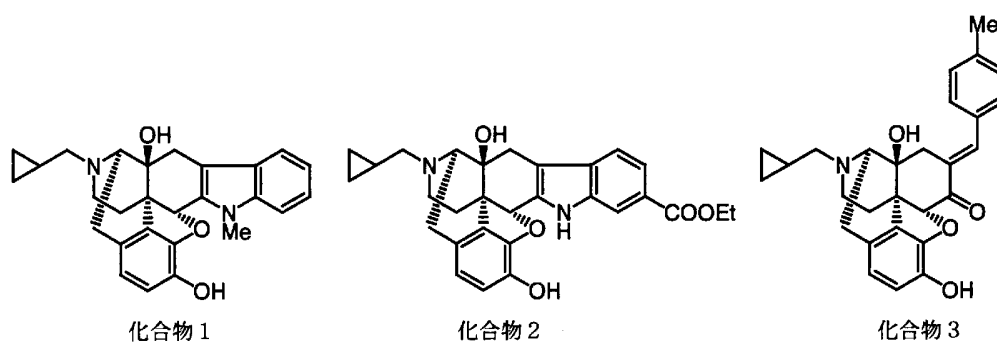
[0017] 以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

## 実施例

[0018] 試験例1 モルヒネ誘発胃腸管内輸送能抑制作用に対する影響

### 1) 被験物質

[化7]



### 2) 被験液の調製方法

経口投与用被験液: 各被験物質を秤量後、0.5%メチルセルロース(メチルセルロース:和光純薬、注射用水:大塚製薬工場)を加え、よく攪拌して $3\ \text{mg}/\text{mL}$ 、 $1\ \text{mg}/\text{mL}$ 及び $0.3\ \text{mg}/\text{mL}$ になるように調製した。

皮下投与用被験液: 各被験物質を秤量後、5%キシリトール(キリット注(登録商標)、大塚製薬工場)を加え、よく攪拌して $1\ \text{mg}/\text{mL}$ に調製した。 $0.3\ \text{mg}/\text{mL}$ 及び $0.1\ \text{mg}/\text{mL}$ 液は $1\ \text{mg}/\text{mL}$ 液を希釈した。

### 3) その他の薬物

塩酸モルヒネ(三共、以後モルヒネ)

調製方法: 秤量後、生理食塩液を加えてよく攪拌し、 $0.3\ \text{mg}/\text{mL}$ に調製した。

[0019] 4) 動物

Crj:CD-1 (ICR) マウス(SPF、雄性、5週齢、体重 $25.6\sim 32.0\ \text{g}$ (経口投与)、 $26.3\sim 33.0\ \text{g}$ (皮下投与)、日本チャールス・リバー)

## 5) 飼育条件

温度: 20~26°C

湿度: 35~75%

照明時間: 12時間/日 (7時~19時)

換気回数: 15~25回/時

飼料: 固型飼料F-2 (船橋農場)、自由摂取

飲水: 水道水、自由摂取

## 6) 試験群

経口投与:

対照群: 8匹、溶媒投与群: 8匹、化合物1: 3、10、30 mg/kg群各8匹、化合物2: 3、10、30 mg/kg群各8匹、化合物3: 3、10、30 mg/kg群各8匹、

皮下投与:

対照群: 8匹、溶媒投与群: 8匹、化合物1: 3、10、30 mg/kg群各8匹、化合物2: 3、10、30 mg/kg群各8匹、化合物3: 3、10、30 mg/kg群各8匹、

## 7) 投与

投与容量: 10 mL/kg

投与方法: 経口投与はディスポーザブル注射筒及び経口用ゾンデを用いて投与した。

皮下投与はディスポーザブル注射筒及びディスポーザブル注射針を用いて投与した。

投与頻度: 単回

## 8) 試験手順

試験前日の夕方から一晩絶食したマウスを使用した。被験物質を投与し、その15分後にモルヒネを皮下投与 (3 mg/kg) した。モルヒネ投与30分後に炭末 (10%アラビアゴムに炭素末を5%の割合で懸濁させた液) を各マウスに0.1 mLずつ経口投与し、炭末投与後30分間の小腸における炭末の移行率 (炭末到達距離 / 胃幽門部から盲腸開口部までの距離 × 100) を測定した。溶媒投与群には被験物質の代わりに溶媒 (メチルセルロースまたはキシリトール) を投与した。対照群は被験物質、モルヒネおよび溶

媒のいずれも投与せずに炭末移行率を測定した。

[0020] 9) 結果

被験物質を経口投与した結果を表1および図1に示す。

[表1]

	被験物質 投与量	モルヒネ 投与量	炭末移行率 (%)
対照群	—	—	57±1
溶媒投与群 (溶媒：0.5% メチルセルロース)	—	3 mg/kg(s.c.)	25±2
化合物1 投与群	3 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	38±2**
	10 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	35±2**
	30 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	40±2**
化合物2 投与群	3 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	43±2**
	10 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	38±2**
	30 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	52±3**

\*\* : <0.01

被験物質を皮下投与した結果を表2および図2に示す。

[表2]

	被験物質 投与量	モルヒネ 投与量	炭末移行率 (%)
対照群	—	—	60±5
溶媒投与群 (溶媒：5%キシリトール)	—	3 mg/kg(s.c.)	27±1
化合物1 投与群	1 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	41±2**
	3 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	43±3**
	10 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	46±3**
化合物2 投与群	1 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	35±3
	3 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	53±3**
	10 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	55±2**
化合物3 投与群	1 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	32±2
	3 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	43±1**
	10 mg/kg	3 mg/kg(s.c.)	53±3**

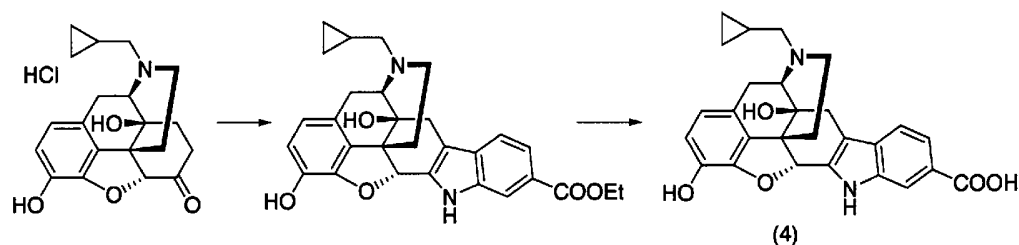
\*\* : <0.01

以上の結果より、化合物(I)はモルヒネ投与により誘発された胃腸管内輸送能抑制作用に対する拮抗作用を示した。

[0021] 実施例1 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6'-カルボキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン(4)の合

成

[0022] [化8]



(第1工程) 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6'-エトキシカルボニル-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン

公知のナルトレキソン塩酸塩(500mg、1.32mmol)およびo-ヒドラジノ安息香酸(21mg、1.46mmol)をエタノール3mlに懸濁させ、50°Cで加熱攪拌した。そこにメタンスルホン酸(0.86mL、13.2mmol)のエタノール2mL溶液を10分かけてゆっくりと滴下した。滴下終了後、還流下に2時間攪拌を続けた。室温まで冷却後、反応液に飽和重曹水及び酢酸エチルを加え、有機層を分離し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト(クロロホルム:メタノール=99:1)で精製し、標題化合物379mg(59%)を淡黄色固体として得た。

NMR(300MHz、CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$  0.14-0.18 (m, 2H), 0.55-0.59 (m, 2H), 0.89 (m, 1H), 1.41 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 1.75 (d, 1H, J = 11.4 Hz), 2.20-2.91 (m, 8H), 3.10 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 3.38 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.38 (q, 2H, J = 6.9 Hz), 5.5 (br s, 1H), 5.69 (s, 1H), 6.46 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.55 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.34 (d, J = 8.4 Hz), 7.67 (d, J = 8.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 8.36 (s, 1H).

[0023] (第2工程) 17-シクロプロピルメチル-6, 7-ジデヒドロ-4, 5 $\alpha$ -エポキシ-3, 14 $\beta$ -ジヒドロキシ-6'-カルボキシ-6, 7-2', 3'-インドロモルヒナン

第1工程で得られた化合物(654mg、1.20mmol)のメタノール(2.4mL)溶液に2 mol/L-水酸化ナトリウム水溶液(2.4mL)を加えて、1時間還流下に攪拌した。反応液を室温まで冷却後、メタノールで希釈し、希塩酸でpHを6.0に調整した。析出し

た結晶を濾取し、水で洗浄し、乾燥することにより、標題化合物534mg(97%)を無色結晶として得た。

NMR(300MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)

δ 0.14-0.18 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 0.90 (m, 1H), 1.59 (d, 1H, J = 11.7 Hz), 2.09-2.82 (m, 8H), 3.07 (d, 1H, J = 18.6 Hz), 5.55 (s, 1H), 6.49 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.52 (d, 1H, J = 7.8Hz), 7.42 (d, J = 8.4 Hz), 7.55 (dd, J = 1.5, 8.4 Hz), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.98 (br s, 1H), 11.54 (s, 1H).

[0024] 試験例2 モルヒネ誘発小腸輸送能抑制作用に対する影響

1) 試験食(色素)の調製

0.5 w/v% エバンスブルー水溶液を用いて2.5w/v% カルボキシメチルセルロース塩溶液を調製し、試験食とした。

2) 使用動物

Wistar系雄性ラット(Crj. Wistar、日本チャールスリバー、6-7週齢)を用いた。試験開始の20時間以上前から絶食にし、水は自由に摂取させた。

3) 被験物質ならびに媒体

実施例1で合成した化合物(I-1)を溶媒(DMAA/Solutol/5%メグルミン=15/15/70)に溶解した。

DMAA:N,N-ジメチルアセトアミド(関東化学)

Solutol:Solutol(登録商標)HS15(BASF社)

メグルミン:D(-)-N-メチルグルカミン(Merck社)

モルヒネ塩酸塩(大日本製薬)は生理食塩液に溶解した。

被験物質、上記溶媒およびモルヒネは全て2 mL/kgの液量を投与した。

4) 試験方法

被験物質0.03, 0.1, 0.3, 1および3mg/kg(被験物質投与群)または上記溶媒(溶媒投与群)を皮下投与し、75分後に全ての群にモルヒネ3 mg/kgを皮下投与した。対照群として、上記溶媒を皮下投与し、75分後に生理食塩液を投与した。

試験食2 mL/ラットはモルヒネ投与30分後に経口投与した。試験食の投与15分後(被験物質投与120分後)に胃噴門部近傍の食道から回盲部までを摘出した。胃幽門

部から回盲部までの距離(小腸の全長)および色素到達先端部までの距離(色素移動距離)を測定した。

#### 5) データ処理

輸送率(%)=(色素移動距離(cm)/小腸の全長(cm))×100

M.P.E(%)={ (被験物質投与群の各個体の小腸輸送率(%)－溶媒投与群の平均小腸輸送率(%) ) / (対照群の平均小腸輸送率(%)－溶媒投与群の平均小腸輸送率(%) ) } ×100

ED<sub>50</sub> 値は%MPEを用い、対照群の値を100%として、SASプログラムの回帰の逆推定によって算出した。有意差検定はDunnett's検定を用いた。

#### 6) 結果

本発明化合物はモルヒネによる小腸輸送抑制作用に対して拮抗作用を示し、ED<sub>50</sub> 値は0.29mg/kgであった。

#### [0025] 製剤例1

以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10mg
	乳糖	700mg
	コーンスターチ	274mg
	<u>HPC-L</u>	<u>16mg</u>
		1000mg

式(I)で表わされる化合物と乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらをV型混合機にて混合する。混合末にHPC-L(低粘度ヒドロキシプロピルセルロース)水溶液を添加し、練合、造粒(押し出し造粒 孔径0.5~1mm)、乾燥工程する。得られた乾燥顆粒を振動ふるい(12/60メッシュ)で篩過し顆粒剤を得る。

#### [0026] 製剤例2

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	15mg
	乳糖	90mg

コーンスターチ	42mg
<u>HPC-L</u>	<u>3mg</u>
	150mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖を60メッシュのふるいに通す。コーンスターチを120メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末にHPC-L溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その150mgを4号硬ゼラチンカプセルに充填する。

[0027] 製剤例3

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

成分	式(I)で表わされる化合物	10mg
	乳糖	90mg
	微結晶セルロース	30mg
	CMC-Na	15mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>5mg</u>
		150mg

式(I)で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na(カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩)を60メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150mgの錠剤を得る。

[0028] 製剤例4

以下の成分を加温混合後、滅菌して注射剤とした。

本発明化合物	3 mg
非イオン界面活性剤	15 mg
注射用精製水	1 ml

産業上の利用可能性

[0029] 本発明に係る化合物は、便秘治療剤または予防剤として有効な医薬となり得る。

図面の簡単な説明

[0030] [図1]本発明に係る化合物を経口投与した場合の、胃腸管内輸送能に対する影響を

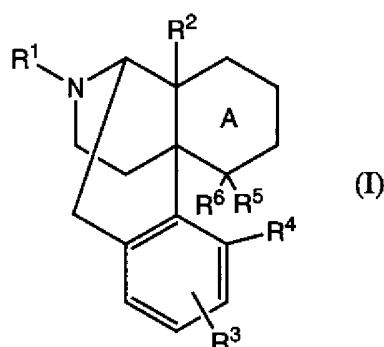
示すグラフである。

[図2]本発明に係る化合物を皮下投与した場合の、胃腸管内輸送能に対する影響を示すグラフである。

## 請求の範囲

- [1] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を含有することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防剤。
- [2] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を含有することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防剤。
- [3] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物が、オピオイド  $\mu$  受容体よりもオピオイド  $\delta$  受容体に対して高い親和性を有するものである、請求項1または2記載の治療および／または予防剤。
- [4] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物が、式(I)：

[化1]



(式中、 $R^1$ は水素、低級アルキル、シクロアルキル低級アルキル、シクロアルケニル低級アルキル、低級アルケニル、アリール、アリール低級アルキル、フリル低級アルキルまたはチエニル低級アルキルであり、

$R^2$ および $R^3$ は各々独立して水素、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルケニルオキシ、アリール低級アルコキシ、アリール低級アルケニルオキシ、アシルオキシまたは低級アルコキシ低級アルコキシであり、

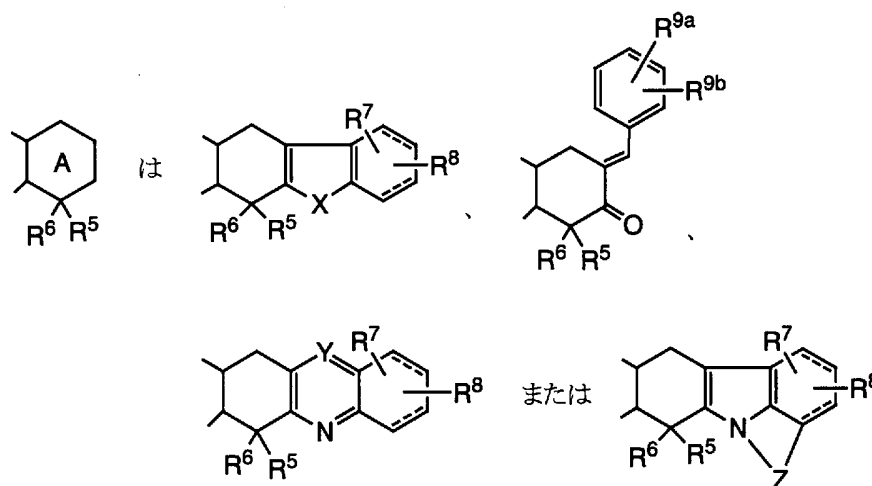
$R^4$ は水素、ヒドロキシ、低級アルコキシまたはアシルオキシであり、

$R^5$ は水素であり、

$R^4$ および $R^5$ は一緒になって $-O-$ 、 $-S-$ または $-CH_2-$ を形成してもよく、

$R^6$ は水素、低級アルキル、低級アルケニル、ヒドロキシ低級アルキル、低級アルコキシ

シ低級アルキル、低級アルコキシカルボニル低級アルキル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルであり、  
[化2]

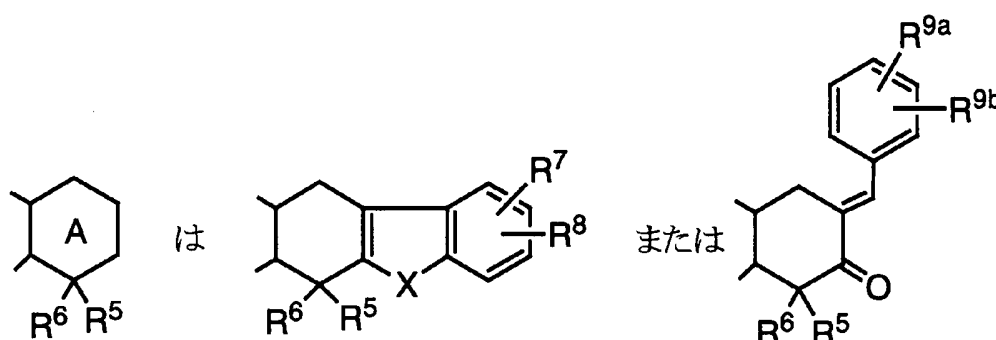


(ここでXは—O—、—S—、—CH=CH—または—N(R<sup>10</sup>)—であり、  
R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9a</sup>およびR<sup>9b</sup>は各々独立して水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、ハロゲン低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、ハロゲン低級アルコキシ、ヒドロキシ低級アルコキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナート、SR<sup>1</sup><sub>1</sub>、SOR<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>OR<sup>11</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>COOR<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、CONR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>N(R<sup>12</sup>)COR<sup>13</sup>であり、  
R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>が環上の隣接する炭素原子に結合し、それらの炭素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい環を形成してもよく、  
破線は結合の存在または不存在を示し、破線が結合の不存在を示す場合、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>は一緒になって=Oを形成してもよく、  
rは0～5の整数であり、  
R<sup>10</sup>は水素、低級アルキル、低級アルケニル、アリール低級アルキル、アリール低級アルケニル、アシル、低級アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリール低級アルキルスルホニルまたはアシルであり、  
Yは—N—または—CH—であり、  
Zは2～5個の原子からなる架橋であり、

$R^{11}$ は水素または低級アルキルであり、  
 $R^{12}$ および $R^{13}$ は各々独立して水素、低級アルキルまたはシクロアルキル低級アルキルである)

で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項1または2記載の治療および／または予防剤。

- [5]  $R^1$ がシクロアルキル低級アルキルであり、 $R^2$ および $R^3$ がヒドロキシであり、  
 [化3]



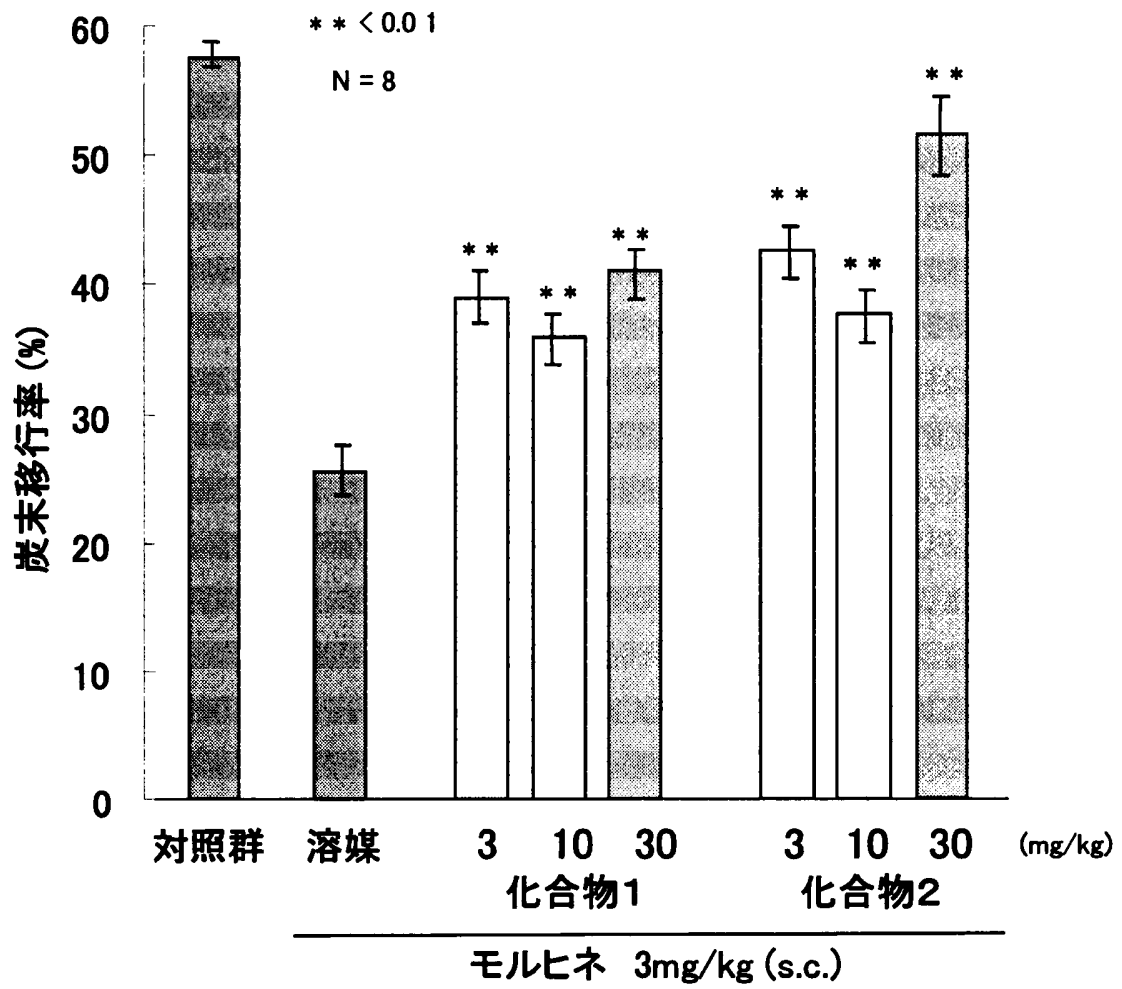
であり、  
 $R^4$ および $R^5$ が一緒になって-O-を形成し、 $R^6$ は水素であり、  
 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{9a}$ および $R^{9b}$ が各々独立して水素、低級アルキル、カルボキシまたは低級アルコキシカルボニルであり、  
 $R^{10}$ が水素または低級アルキルである、請求項4記載の治療および／または予防剤。

- [6] オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物がモルヒネ、オキシコドンまたはそれらの製薬上許容される塩である、請求項2～5のいずれかに記載の治療および／または予防剤。
- [7] オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防のためのオピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物の使用。
- [8] オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防のためのオピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物の使用。
- [9] オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防のための請求項4記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の

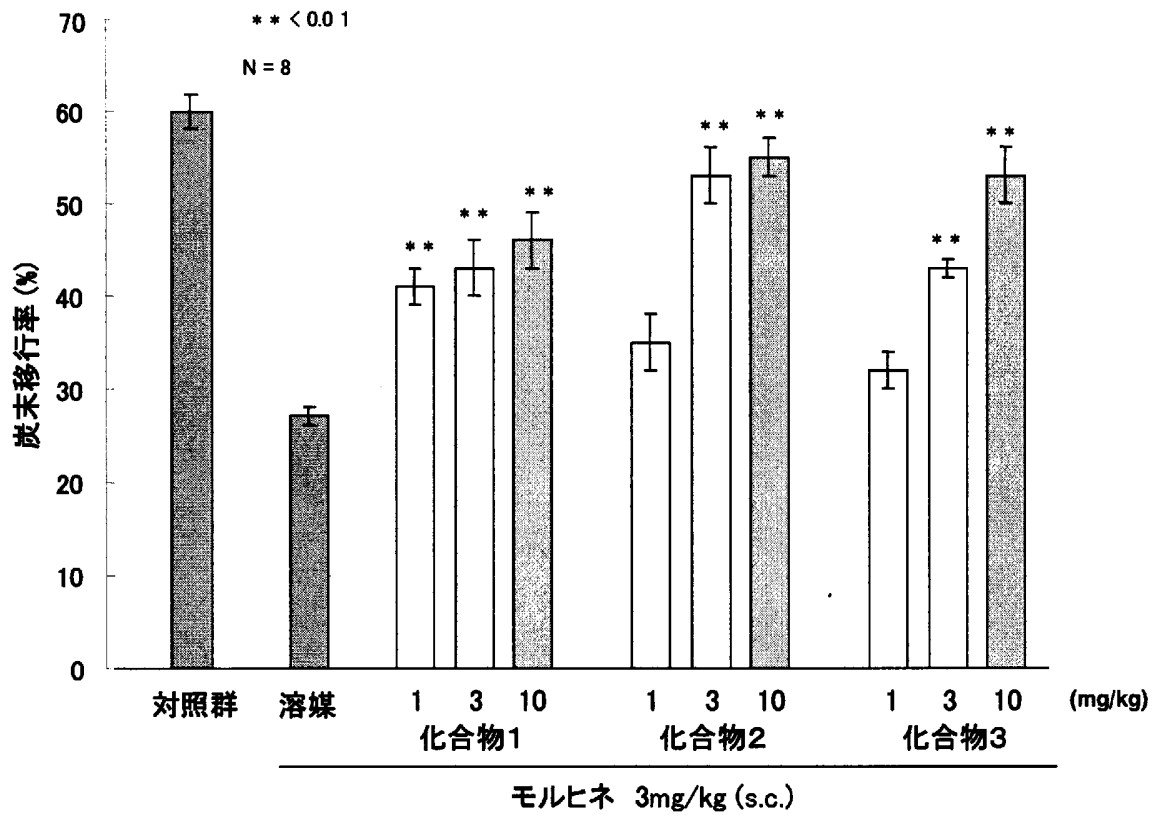
使用。

- [10] オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防のための請求項4記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物の使用。
- [11] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防方法。
- [12] オピオイド  $\delta$  受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防方法。
- [13] 請求項4記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体が関与する便秘の治療および／または予防方法。
- [14] 請求項4記載の式(I)で示される化合物、その製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする、オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物により誘発される便秘の治療および／または予防方法。
- [15] オピオイド  $\mu$  受容体アゴニスト作用を有する化合物と、当該化合物投与により誘発される便秘の治療および／または予防のために効果的な量の請求項4記載の式(I)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの溶媒和物とを組み合わせる鎮痛剤。

[図1]



[図2]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/022822

<p>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  <b>A61K45/00</b>(2006.01) , <b>A61K31/485</b>(2006.01) , <b>A61P1/10</b>(2006.01)</p> <p>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</p>																				
<p>B. FIELDS SEARCHED</p> <p>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  <b>A61K45/00</b>(2006.01) , <b>A61K31/485</b>(2006.01) , <b>A61P1/10</b>(2006.01)</p> <p>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched          Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006          Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006</p> <p>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)          BIOSIS (STN) , CAPlus (STN) , EMBASE (STN) , MEDLINE (STN) , REGISTRY (STN) , PubMed ,          Science Direct , JMEDPlus (JOIS) , JST7580 (JOIS) , JSTPlus (JOIS)</p>																				
<p>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Youn Seon Choi, Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation, Journal of Pain and Symptom Management, 2002, Vol.24, No.1, pages 71-90, full text</td> <td>1, 2, 6</td> </tr> <tr> <td>X Y</td> <td>WO 2004/007503 A1 (TORAY IND. INC.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text &amp; EP 1522542 A1 &amp; JP 2004-521168 A</td> <td>15 3-5</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JP 2003-528819 A (ADOLOR CORP.), 30 September, 2003 (30.09.03), Full text &amp; WO 2001/37785 A2 &amp; EP 1244447 A2</td> <td>3-5</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.      <input type="checkbox"/> See patent family annex.</p> <p>* Special categories of cited documents:          "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance          "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date          "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)          "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means          "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed          "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention          "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone          "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art          "&amp;" document member of the same patent family</p> <table border="1"> <tr> <td>Date of the actual completion of the international search 02 March, 2006 (02.03.06)</td> <td>Date of mailing of the international search report 14 March, 2006 (14.03.06)</td> </tr> <tr> <td>Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office</td> <td>Authorized officer</td> </tr> <tr> <td>Facsimile No.</td> <td>Telephone No.</td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	Youn Seon Choi, Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation, Journal of Pain and Symptom Management, 2002, Vol.24, No.1, pages 71-90, full text	1, 2, 6	X Y	WO 2004/007503 A1 (TORAY IND. INC.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text & EP 1522542 A1 & JP 2004-521168 A	15 3-5	Y	JP 2003-528819 A (ADOLOR CORP.), 30 September, 2003 (30.09.03), Full text & WO 2001/37785 A2 & EP 1244447 A2	3-5	Date of the actual completion of the international search 02 March, 2006 (02.03.06)	Date of mailing of the international search report 14 March, 2006 (14.03.06)	Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer	Facsimile No.	Telephone No.
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X	Youn Seon Choi, Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation, Journal of Pain and Symptom Management, 2002, Vol.24, No.1, pages 71-90, full text	1, 2, 6																		
X Y	WO 2004/007503 A1 (TORAY IND. INC.), 22 January, 2004 (22.01.04), Full text & EP 1522542 A1 & JP 2004-521168 A	15 3-5																		
Y	JP 2003-528819 A (ADOLOR CORP.), 30 September, 2003 (30.09.03), Full text & WO 2001/37785 A2 & EP 1244447 A2	3-5																		
Date of the actual completion of the international search 02 March, 2006 (02.03.06)	Date of mailing of the international search report 14 March, 2006 (14.03.06)																			
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer																			
Facsimile No.	Telephone No.																			

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/022822

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 7 - 14

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 7 to 14 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2.  Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3.  Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1-6 pertain to a subject matter in which a compound having opioid  $\delta$  receptor antagonistic activity, such as, e.g., a compound represented by the formula (I), is used as a therapeutic and/or preventive agent for constipation in which an opioid  $\mu$  receptor participates. Claim 15 pertains to an analgesic comprising a combination of a compound having opioid  $\mu$  receptor agonistic activity and a compound represented by the formula (I).

A medicine containing a compound represented by the formula (I), which is a matter common between claims 1-6 and claim 15, is known as apparent from the fact that it is described in, e.g., the document (International Publication

(continued to extra sheet)

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  
the

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/022822

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

No. 2004/7503, pamphlet).

Consequently, that common matter is within the scope of the prior art and cannot be regarded as a special technical feature. Any other matter common among all the claims is not considered to be as a special technical feature. Therefore, the number of inventions included in this application is 2.

<With respect to subject matter for search>

Claims 1-3 pertain to a therapeutic and/or preventive agent for "constipation in which an opioid  $\mu$  receptor participates," such as that "induced by a compound having opioid  $\mu$  receptor antagonistic activity," which contains as an active ingredient a compound defined by the desirable property, i.e., "opioid  $\delta$  receptor antagonistic activity."

Claims 1-3 involve all compounds having such property. However, it is considered that the compounds supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

The term "opioid  $\delta$  receptor antagonist" cannot be used to specify the scope of compounds having such property, even when technical common sense at the time of the filing of this application is taken into account. Consequently, claims 1-3 do not comply with the requirement of clearness as provided for in Article 6 of the PCT.

Therefore, a search was made for the relationship between an opioid  $\delta$  receptor antagonist and constipation and for the constipation remedy containing as an active ingredient any of the compounds specified in the description and the compounds shown in claims 4 and 5.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/485 (2006.01), A61P1/10 (2006.01)									
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K45/00 (2006.01), A61K31/485 (2006.01), A61P1/10 (2006.01)									
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>		日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年
日本国実用新案公報	1922-1996年								
日本国公開実用新案公報	1971-2006年								
日本国実用新案登録公報	1996-2006年								
日本国登録実用新案公報	1994-2006年								
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) BIOSIS (STN), CPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN), PubMed, Science Direct, JMEDPlus (JOIS), JST7580 (JOIS), JSTPlus (JOIS)									
C. 関連すると認められる文献									
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号							
X	Youn Seon Choi, Opioid Antagonists: A Review of Their Role in Palliative Care, Focusing on Use in Opioid-Related Constipation, Journal of Pain and Symptom Management, 2002, Vol.24, No.1, p.71-90, 全文	1, 2, 6							
X Y	WO 2004/007503 A1 (TORAY IND INC) 2004.01.22, 全文 & EP 1522542 A1 & JP 2004-521168 A	15 3-5							
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。		<input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。							
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献									
国際調査を完了した日 02.03.2006	国際調査報告の発送日 14.03.2006								
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 安藤 倫世 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P   3436							

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2003-528819 A (ADOLOR CORP) 2003.09.30, 全文 & WO 2001/37785 A2 & EP 1244447 A2	3-5

## 第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1.  請求の範囲 7-14 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、  
請求の範囲7-14は、治療による人体の処置方法であり、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3.  請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-6は、式(I)で示される化合物等の、オピオイド $\delta$ 受容体アンタゴニスト作用を有する化合物を、オピオイド $\mu$ 受容体が関与する便秘の治療および/または予防剤として用いるものであり、請求の範囲15は、オピオイド $\mu$ 受容体アゴニスト作用を有する化合物と、式(I)で示される化合物とを組み合わせる鎮痛剤である。

請求の範囲1-6と請求の範囲15に共通の事項である、式(I)で示される化合物を含有する医薬は、例えば文献(国際公開第2004/7503号パンフレット)に記載されるように、公知である。

したがって、これらの共通の事項は先行技術の域を出ないから、これらを特別な技術的特徴であるとは認められず、また、請求の範囲すべてに共通の事項であって、特別な技術的特徴と考えられる他の共通の事項も存在しないから、本出願に含まれる発明の数は2である。

1.  出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2.  追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3.  出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4.  出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。

<調査の対象について>

請求の範囲 1-3 は「オピオイド $\delta$ 受容体アンタゴニスト作用」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする「オピオイド $\mu$ 受容体アンタゴニスト作用を有する化合物により誘発される」もの等の、「オピオイド $\mu$ 受容体が関与する便秘」の治療および/または予防剤に関するものである。

そして、請求の範囲 1-3 は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6 条の意味において明細書に裏付けられ、PCT 第 5 条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分に過ぎないものと認められる。

また、「オピオイド $\delta$ 受容体アンタゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1-3 は、PCT 第 6 条における明確性の要件も欠いている。

よって、調査は、オピオイド $\delta$ 受容体アンタゴニストと便秘との関係について、及び、明細書に具体的に記載されている化合物、請求の範囲 4, 5 に記載されている化合物を有効成分とする便秘治療剤について行った。