

【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6月5日(2008.6.5)

【公表番号】特表2008-501036(P2008-501036A)

【公表日】平成20年1月17日(2008.1.17)

【年通号数】公開・登録公報2008-002

【出願番号】特願2007-515474(P2007-515474)

【国際特許分類】

C 0 7 D 489/02 (2006.01)

C 0 7 H 17/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/7052 (2006.01)

A 6 1 P 25/04 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/32 (2006.01)

A 6 1 P 25/36 (2006.01)

A 6 1 P 25/34 (2006.01)

【F I】

C 0 7 D 489/02

C 0 7 H 17/00 C S P

A 6 1 K 31/7052

A 6 1 P 25/04

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 25/32

A 6 1 P 25/36

A 6 1 P 25/34

【手続補正書】

【提出日】平成20年4月17日(2008.4.17)

【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】

下記式の化合物：

A-B-C

(式中、Aは、鎮痛薬又はその誘導体であり；Bは、連結基であり、かつCは、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール及び糖類からなる群から選択される)；並びに、それらの全ての医薬として許容し得る誘導体。

【請求項2】

前記鎮痛薬又はその誘導体が、オピエートである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

前記オピエートが、ナルトレキソン、フェニルピペリジン、ピペリジノール、プロジン、ピペリジルプロピオンアニリド、イソプロジン、プロジリジン、ベンゾモルファン、モルファン、アザビシクラン、モルヒナン、プロジン、ジフェニルアミノエチルプロピオネート、メサドン、イソメサドン、プロボキシフェン、デキストロメトロファン、ベンザゾシン-8-オール、ノルビナルトロフィン、ナルトリンドール及びグアニジンナルトリンドールからなる群から選択される、請求項2記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記連結基が、-S-及び-NH(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群から選択され；及び、添字nは、0～5の整数である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 5】

前記連結基が-S-である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 6】

前記連結基が、-NH(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>であり；かつ、添字nが、0～5の整数である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 7】

Cが、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ、ニトロ、CO<sub>2</sub>Rにより任意に置換されたアリールであり、かつRが、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 8】

Cが、フェニルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 9】

Cが、ハロゲン、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルコキシ、ニトロ、CO<sub>2</sub>Rにより任意に置換されたヘテロアリールであり、かつRが、H又は(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルである、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 10】

Cが、チオフェンである、請求項1記載の化合物。

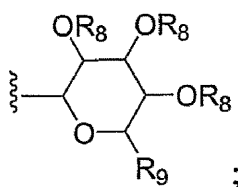
## 【請求項 11】

Cが、糖類である、請求項1記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記糖類が、下記式を有する、請求項1記載の化合物：

## 【化 1】



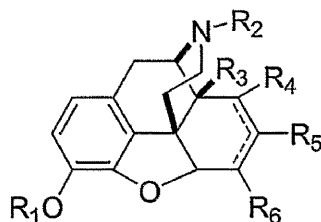
(式中、各R<sub>8</sub>は、H、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキルC(O)-、(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)アラルキルC(O)-、(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)アラルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)アリール及び(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)アリール(CO)-からなる群から独立して選択され；

R<sub>9</sub>は、CH<sub>2</sub>OH、CH<sub>2</sub>O(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>C(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、CH<sub>2</sub>O(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)アラルキル、CH<sub>2</sub>O(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)アリール、CO<sub>2</sub>H、CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>)アルキル、CO<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)アリール、CO<sub>2</sub>(C<sub>7</sub>-C<sub>10</sub>)アラルキルからなる群から選択され；並びに、波線は、残りの分子への結合点を示す。)

## 【請求項 13】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

## 【化 2】



(式中、破線は、単結合、二重結合又は規格化結合を示し；

$R_1$  は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラルキル、 $(C_1-C_5)$ アルキル、 $(C_6-C_{12})$ アリール、 $(C_6-C_{12})$ アリール(CO)-及びシリルからなる群から選択され；

$R_2$  は、ハロゲン、 $(C_1-C_5)$ アルコキシ、ニトロ及び $CO_2R$ からなる群から選択される置換基により任意に置換された、 $(C_1-C_5)$ アルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル-アルキル、 $(C_5-C_7)$ シクロアルケニル-アルキル、 $(C_6-C_{12})$ アリール、 $(C_7-C_{12})$ アラルキル、 $(C_6-C_{12})$ ヘテロアリール、 $(C_7-C_{12})$ ヘテロアラルキル、 $(C_2-C_5)$ アルケニル、 $(C_2-C_5)$ アルキニルからなる群から選択され；

$R$  は、H又は $(C_1-C_5)$ アルキルであり；

$R_3$  は、H及びOHからなる群から選択され；

$R_4$  は、Hであり；

$R_5$  は、Hであるか、又は $R_6$ と共に、 $YR_7$ で置換されたヘテロアリール基を形成し；

$R_6$  は、 $YR_7$ であるか、又は $R_5$ と共に、 $YR_7$ で置換されたヘテロアリール基を形成し；

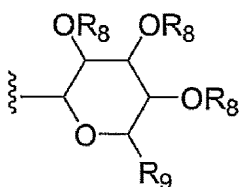
$Y$  は、-S-及び-NH(CO)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-からなる群から選択され；

添字nは、0～5の整数であり；

$R_7$  は、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール及び糖類からなる群から選択され；

ここで糖類は、下記式を有し：

【化3】



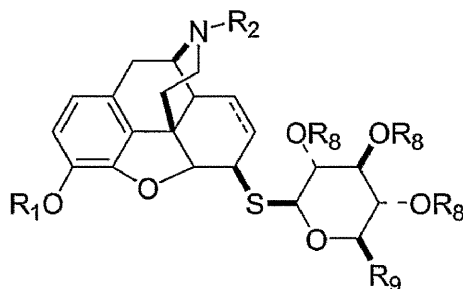
各 $R_8$ は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラルキル、 $(C_1-C_5)$ アルキル、 $(C_6-C_{12})$ アリール、 $(C_6-C_{12})$ アリール(CO)-及びシリルからなる群から独立して選択され；並びに

$R_9$ は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O(C_1-C_5)$ アルキル、 $CH_2O_2C(C_1-C_5)$ アルキル、 $CH_2O(C_7-C_{10})$ アラルキル、 $CH_2O(C_6-C_{12})$ アリール、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1-C_5)$ アルキル、 $CO_2(C_6-C_{12})$ アリール、 $CO_2(C_7-C_{10})$ アラルキルからなる群から選択される。)

【請求項14】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

【化4】



(式中、 $R_1$ は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラリル、及び $(C_1-C_5)$ アルキルからなる群から独立して選択され；

$R_2$  は、 $(C_1-C_5)$  アルキル、 $C_3-C_6$  (シクロアルキル) アルキル、 $C_5-C_7$  (シクロアルケニル) アルキル、 $(C_6-C_{12})$  アリール  $(C_7-C_{12})$  アラルキル、トランス  $(C_4-C_5)$  アルケニル、アリル、及びフラン-2-イルアルキルからなる群から選択され；

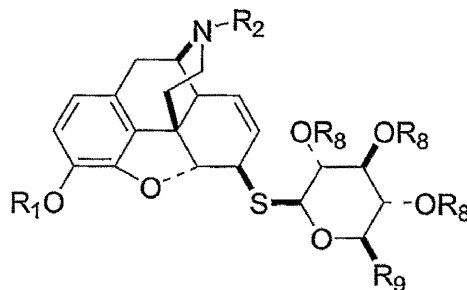
各  $R_8$  は、H、 $(C_1-C_5)$  アルキル  $C(O)-$ 、 $(C_7-C_{10})$  アラリル  $C(O)-$ 、 $(C_7-C_{10})$  アラリル、及び  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群から独立して選択され；並びに

$R_9$  は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O_2C(C_1-C_5)$  アルキル、 $CH_2O(C_7-C_{10})$  アラリル、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1-C_5)$  アルキル、及び  $CO_2(C_7-C_{10})$  アラルキルからなる群から選択される。 )。

【請求項 15】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

【化 5】



(式中、 $R_1$  は、H、 $(C_1-C_5)$  アルキル  $C(O)-$ 、 $(C_7-C_{10})$  アラリル、及び  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群から選択され；

$R_2$  は、 $(C_1-C_5)$  アルキル、 $C_3-C_6$  (シクロアルキル) アルキル、 $C_5-C_7$  (シクロアルケニル) アルキル、 $(C_6-C_{12})$  アリール  $(C_7-C_{12})$  アラルキル、トランス  $(C_4-C_5)$  アルケニル、アリル、及びフラン-2-イルアルキルからなる群から選択され；

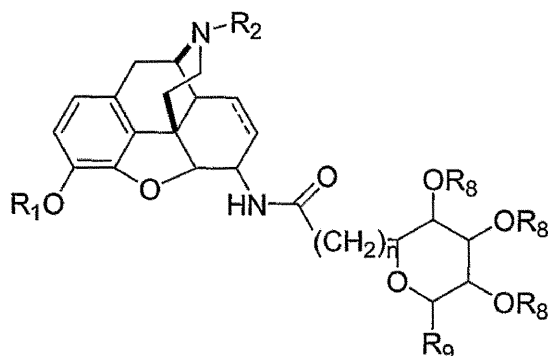
各  $R_8$  は、H、 $(C_1-C_5)$  アルキル  $C(O)-$ 、 $(C_7-C_{10})$  アラリル  $C(O)-$ 、 $(C_7-C_{10})$  アラリル、及び  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群から独立して選択され；並びに

$R_9$  は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O_2C(C_1-C_5)$  アルキル、 $CH_2O(C_7-C_{10})$  アラリル、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1-C_5)$  アルキル、及び  $CO_2(C_7-C_{10})$  アラルキルからなる群から選択される。 )。

【請求項 16】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

【化 6】



(式中、 $R_1$  は、H、 $(C_1-C_5)$  アルキル  $C(O)-$ 、 $(C_7-C_{10})$  アラリル及び  $(C_1-C_5)$  アルキルからなる群から選択され；

$R_2$  は、 $(C_1-C_5)$  アルキル、 $C_3-C_6$  (シクロアルキル) アルキル、 $C_5-C_7$  (シクロアルケニル) アルキル、 $(C_6-C_{12})$  アリール  $(C_7-C_{12})$  アラルキル、トランス  $(C_4-C_5)$  アルケニル、アリル

及びフラン-2-イルアルキルからなる群から選択され；

各 $R_8$ は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)、 $(C_7-C_{10})$ アラリルC(O)、 $(C_7-C_{10})$ アラリル、 $(C_1-C_5)$ アルキルからなる群から独立して選択され、

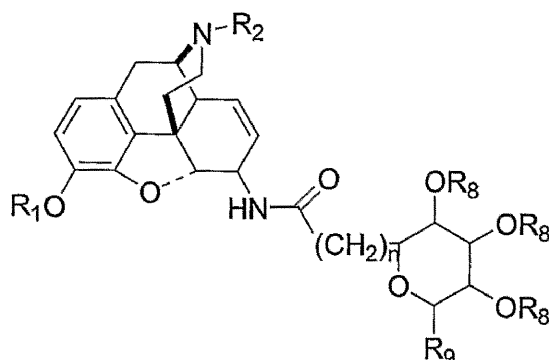
$R_9$ は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O_2C(C_1-C_5)$ アルキル、 $CH_2O(C_7-C_{10})$ アラリル、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1-C_5)$ アルキル及び $CO_2(C_7-C_{10})$ アラリルからなる群から選択され；

かつ、添字 $n$ は、0～5の整数である。)

【請求項17】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

【化7】



(式中、 $R_1$ は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラリル及び $(C_1-C_5)$ アルキルからなる群から選択され；

$R_2$ は、 $(C_1-C_5)$ アルキル、 $C_3-C_6$ (シクロアルキル)アルキル、 $C_5-C_7$ (シクロアルケニル)アルキル、 $(C_6-C_{12})$ アリール $(C_7-C_{12})$ アラリル、トランス $(C_4-C_5)$ アルケニル、アリル及びフラン-2-イルアルキルからなる群から選択され；

各 $R_8$ は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)、 $(C_7-C_{10})$ アラリルC(O)、 $(C_7-C_{10})$ アラリル、 $(C_1-C_5)$ アルキルからなる群から独立して選択され、

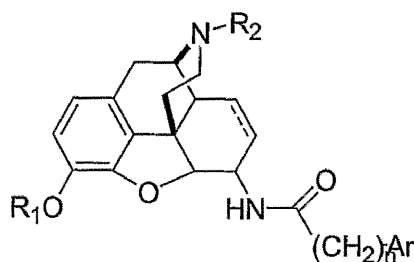
$R_9$ は、 $CH_2OH$ 、 $CH_2O_2C(C_1-C_5)$ アルキル、 $CH_2O(C_7-C_{10})$ アラリル、 $CO_2H$ 、 $CO_2(C_1-C_5)$ アルキル及び $CO_2(C_7-C_{10})$ アラリルからなる群から選択され；

かつ、添字 $n$ は、0～5の整数である。)

【請求項18】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

【化8】



(式中、 $R_1$ は、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラリル及び $(C_1-C_5)$ アルキルからなる群から選択され；

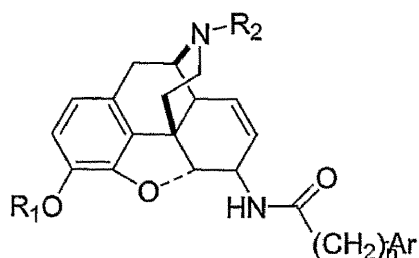
$R_2$ は、 $(C_1-C_5)$ アルキル、 $C_3-C_6$ (シクロアルキル)アルキル、 $C_5-C_7$ (シクロアルケニル)アルキル、 $(C_6-C_{12})$ アリール $(C_7-C_{12})$ アラリル、トランス $(C_4-C_5)$ アルケニル、アリル及びフラン-2-イルアルキルからなる群から選択され；

かつ、添字nは、0～5の整数である。 )。

【請求項 19】

下記式を有する、請求項1記載の化合物：

【化 9】



(式中、 $R_1$ が、H、 $(C_1-C_5)$ アルキルC(O)-、 $(C_7-C_{10})$ アラリル及び $(C_1-C_5)$ アルキルからなる群から選択され；

$R_2$ が、 $(C_1-C_5)$ アルキル、 $C_3-C_6$ (シクロアルキル)アルキル、 $C_5-C_7$ (シクロアルケニル)アルキル、 $(C_6-C_{12})$ アリール $(C_7-C_{12})$ アラルキル、トランス $(C_4-C_5)$ アルケニル、アリル及びフラン-2-イルアルキルからなる群から選択され；

かつ、添字nは、0～5の整数である。 )。

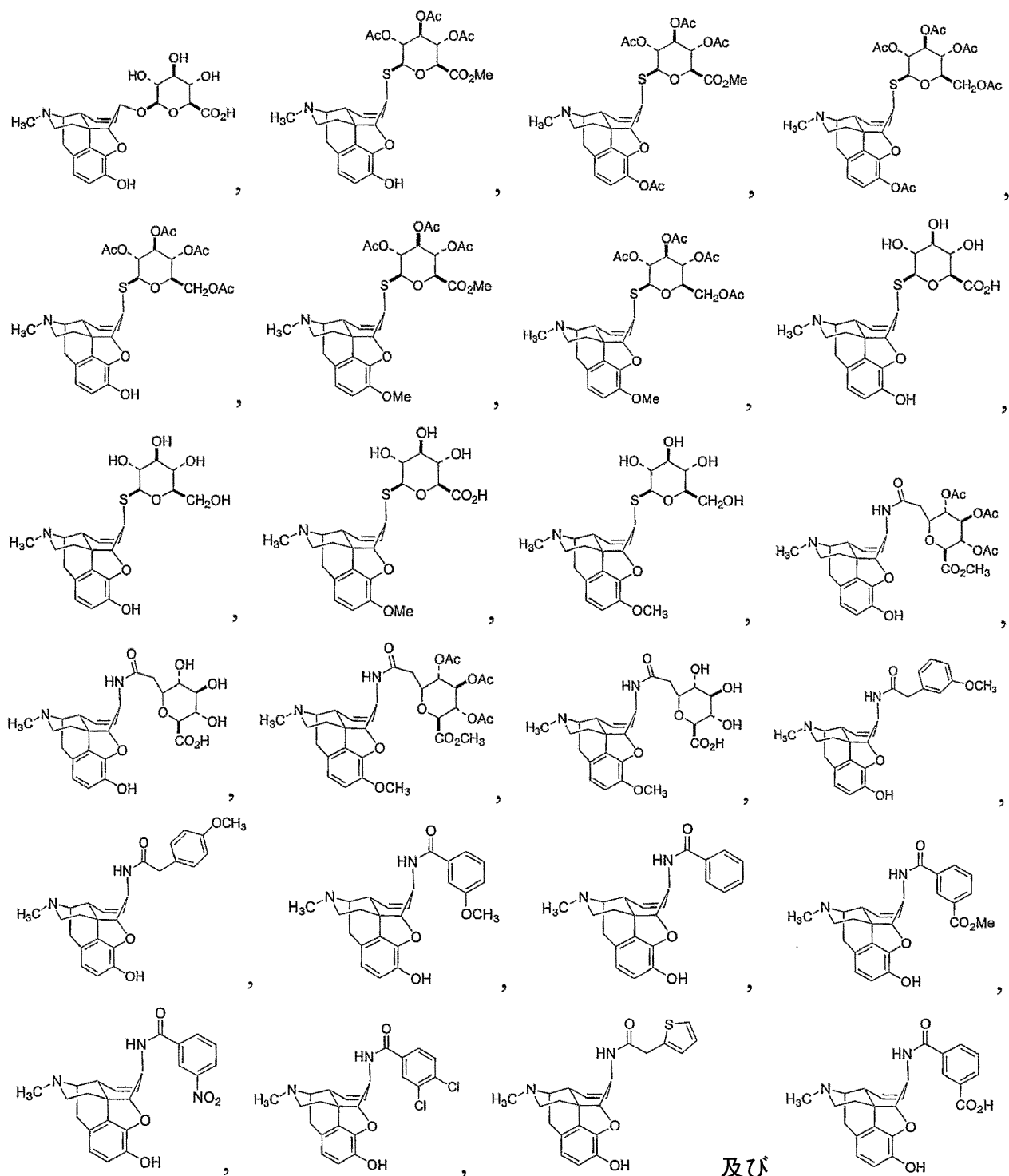
【請求項 20】

$R_2$ が、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、及びアリルからなる群から選択される、請求項13記載の化合物。

【請求項 21】

以下からなる群から選択される式を有する、請求項1記載の化合物：

## 【化 10】



## 【請求項 22】

請求項1～21のいずれか1項記載の化合物；及び  
 医薬として許容し得る賦形剤又は担体；を含有する、医薬組成物。

## 【請求項 23】

請求項1～21のいずれか1項記載の化合物を含む、疼痛緩和が必要な対象において疼痛を

緩和するための医薬組成物。

【請求項 24】

前記物質が、オピオイド受容体の効率的な内在化を促進する、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項 25】

末梢の疼痛を治療し、及び前記物質が生理的pHで一定の電荷を有する、請求項23記載の医薬組成物。

【請求項 26】

請求項1～21のいずれか1項記載の化合物を含む、対象における中毒症状を治療するための医薬組成物。

【請求項 27】

前記化合物が、オピオイド受容体アンタゴニストである、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項 28】

前記中毒症状が、物質中毒である、請求項26記載の医薬組成物。

【請求項 29】

前記物質中毒が、麻薬中毒、アルコール中毒、及びニコチン中毒からなる群から選択される、請求項28記載の医薬組成物。

【請求項 30】

前記中毒症状が、ギャンブル依存症である、請求項26記載の医薬組成物。