

【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31日(2008.1.31)

【公表番号】特表2003-517476(P2003-517476A)

【公表日】平成15年5月27日(2003.5.27)

【出願番号】特願2001-543508(P2001-543508)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/451 (2006.01)

A 6 1 K 31/473 (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 43/00 (2006.01)

C 0 7 D 211/22 (2006.01)

C 0 7 D 221/26 (2006.01)

C 0 7 D 489/00 (2006.01)

C 0 7 D 489/02 (2006.01)

【 F I 】

A 6 1 K 31/451

A 6 1 K 31/473

A 6 1 K 31/485

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 1/00

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 3

C 0 7 D 211/22

C 0 7 D 221/26

C 0 7 D 489/00

C 0 7 D 489/02

C 0 7 M 7:00

【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

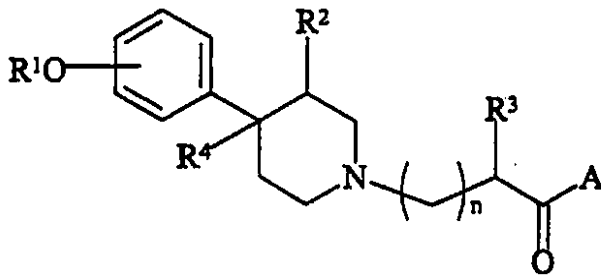
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式(I)：

【化1】



I

[式中、 $R^1$ は、水素またはアルキルであり；

$R^2$ は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

$R^3$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

$R^4$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

$R^6$ 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アルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニル置換アルキル、アリール置換アルキル、アリール置換アルキル、若しくはアルキレン置換Bであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、 $R^6$ 及び $R^7$ は複素環を形成し；

Bは、

【化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アルキル、アリール、若しくはアリール置換アルキルであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、 $R^8$ 及び $R^9$ は複素環を形成し；

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

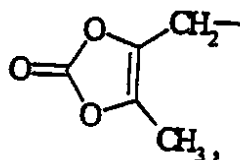
$R^{10}$ は、水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル置換アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

$R^{11}$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、アリール置換アルキル、若しくはアルキレン置換C(=O)Yであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は複素環を形成し；

Eは、

【化3】



アルキレン置換 (C = O) D、または - R<sup>13</sup>OC(=O)R<sup>14</sup>であり；

ここで；

R<sup>13</sup>は、アルキル置換アルキレンであり；

R<sup>14</sup>は、アルキルであり；

Dは、OR<sup>15</sup>またはNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>であり；

ここで；

R<sup>15</sup>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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

R<sup>16</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アリール、アリール置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル置換アルキルまたはシクロアルケニル置換アルキルであり；

R<sup>17</sup>は、水素若しくはアルキルであり、または、自らが結合した窒素原子と一緒にあって、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>は複素環を形成し；

Yは、OR<sup>18</sup>またはNR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>であり；

ここで；

R<sup>18</sup>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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>20</sup>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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、若しくはアリール置換アルキルであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>は複素環を形成し；

R<sup>21</sup>は、水素またはアルキルであり；

nは、0～4である。]

の化合物、若しくはその立体異性体、プロドラッグ、或いは薬学的に許容可能な塩、水和物またはN-酸化物を含有する、イレウスを治療または予防するための医薬組成物。

【請求項2】 式(I)の化合物はトランス3,4-異性体である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】 R<sup>1</sup>は水素であり；R<sup>2</sup>はアルキルであり；nは1または2であり；R<sup>3</sup>は、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<sup>4</sup>はアルキルである、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】 AはOR<sup>5</sup>であり、ここで、R<sup>5</sup>は水素またはアルキルである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】 AはNR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>であり、ここで、R<sup>6</sup>は水素であり、R<sup>7</sup>はアルキレン置換Bであり、ここで、BはC(=O)Wである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項6】 R<sup>7</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-Bであり、ここで、qは約1～約3であり；WはOR<sup>10</sup>であり、ここで、R<sup>10</sup>は、水素、アルキル、フェニル置換アルキル、シクロアルキルまたはシクロアルキル置換アルキルである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項7】 WはNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>であり、ここで、R<sup>11</sup>は、水素またはアルキルであり、R<sup>12</sup>は、水素、アルキルまたはアルキレン置換C(=O)Yである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項8】 R<sup>12</sup>は(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>C(O)Yであり、ここで、mは1～3であり、Y

は、 $OR^{18}$ または $NR^{19}R^{20}$ であり、ここで、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ は独立して水素またはアルキルである、請求項7に記載の医薬組成物。

【請求項9】  $W$ は $OE$ であり、ここで、 $E$ は $CH_2C(=O)D$ であり、ここで、 $D$ は、 $OR^{15}$ または $NR^{16}R^{17}$ であり、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、請求項5に記載の医薬組成物。

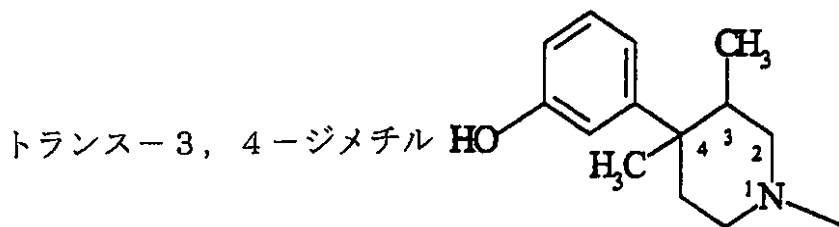
【請求項10】  $W$ は $OE$ であり、ここで、 $E$ は $R^{13}OC(=O)R^{14}$ であり、ここで、 $R^{13}$ は、 $-CH(CH_3)-$ または $-CH(CH_2CH_3)-$ であり、 $R^{14}$ はアルキルである、請求項5に記載の医薬組成物。

【請求項11】 ピペリジン環の3及び4位における立体配置は各々 $R$ である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項12】 前記化合物は、 $Q-CH_2CH(CH_2(C_6H_5))C(O)OH$ ； $Q-CH_2CH_2CH(C_6H_5)C(O)NHCH_2C(O)OCH_2CH_2$ ； $Q-CH_2CH_2CH(C_6H_5)C(O)NHCH_2C(O)OH$ ； $Q-CH_2CH_2CH(C_6H_5)C(O)NHCH_2C(O)NHCH_3$ ； $Q-CH_2CH_2CH(C_6H_5)C(O)NHCH_2C(O)NHCH_2CH_3$ ； $G-NH(CH_2)_2C(O)NH_2$ ； $G-NH(CH_2)_2C(O)NHCH_3$ ； $G-NHCH_2C(O)NH_2$ ； $G-NHCH_2C(O)NHCH_3$ ； $G-NHCH_2C(O)NHCH_2CH_3$ ； $G-NH(CH_2)_3C(O)OCH_2CH_3$ ； $G-NH(CH_2)_3C(O)NHCH_3$ ； $G-NH(CH_2)_2C(O)OH$ ； $G-NH(CH_2)_3C(O)OH$ ； $Q-CH_2CH(CH_2(C_6H_{11}))C(O)NHCH_2C(O)OH$ ； $Q-CH_2CH(CH_2(C_6H_{11}))C(O)NH(CH_2)_2C(O)OH$ ； $Q-CH_2CH(CH_2(C_6H_{11}))C(O)NH(CH_2)_2C(O)NH_2$ ； $Z-NHCH_2C(O)OCH_2CH_3$ ； $Z-NHCH_2C(O)OH$ ； $Z-NHCH_2C(O)NH_2$ ； $Z-NHCH_2C(O)N(CH_3)_2$ ； $Z-NHCH_2C(O)NHCH(CH_3)_2$ ； $Z-NHCH_2C(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ ； $Z-NH(CH_2)_2C(O)OCH_2(C_6H_5)$ ； $Z-NH(CH_2)_2C(O)OH$ ； $Z-NH(CH_2)_2C(O)NHCH_2CH_3$ ； $Z-NH(CH_2)_3C(O)NHCH_3$ ； $Z-NHCH_2C(O)NHCH_2C(O)OH$ ； $Z-NHCH_2C(O)OCH_2C(O)OCH_3$ ； $Z-NHCH_2C(O)O(CH_2)_4CH_3$ ； $Z-NHCH_2C(O)OCH_2C(O)NHCH_3$ ； $Z-NHCH_2C(O)O-(4-メトキシシクロヘキシル)$ ； $Z-NHCH_2C(O)OCH_2C(O)NHCH_2(C_6H_5)$ ；または $Z-NHCH_2C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_3$ からなる群から選択され、ここで、

$Q$ は、

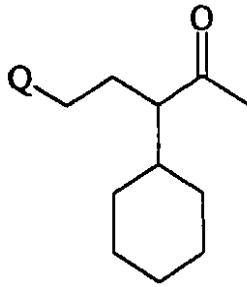
【化4】



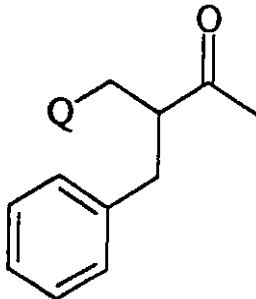
を表し、

$G$ は、

【化5】



を表し、  
Zは、  
【化6】



を表す、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項13】 前記化合物は、(3R, 4R, S) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (+) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OH; (-) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OH; (3R, 4R, R) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O) - OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (3S, 4S, S) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (3S, 4S, R) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>; (3R, 4R) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>2</sub>(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); または (3R, 4R) - G - NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>C(O)OH からなる群から選択される、請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】 前記化合物は、(+) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OH 及び (-) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OH からなる群から選択される、請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】 前記化合物は (+) - Z - NHCH<sub>2</sub>C(O)OH である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】 前記化合物は、実質的に純粋な立体異性体である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項17】 前記イレウスは、手術後イレウス及び分娩後イレウスからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項18】 前記イレウスは手術後イレウスである、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】 前記手術後イレウスは手術後麻痺性イレウスである、請求項18に記載の医薬組成物。

【請求項20】 前記式(I)の化合物は末梢μオピオイド拮抗薬化合物である、請求項1に記載の医薬組成物。

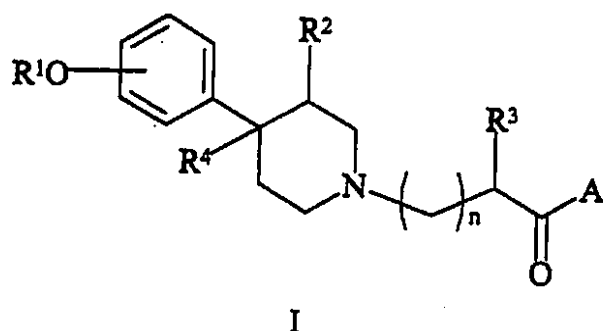
【請求項21】 末梢μオピオイド拮抗薬化合物を含む、イレウスを治療または予防するための医薬組成物。

【請求項22】 前記末梢μオピオイド拮抗薬化合物は、ピペリジン - N - アルキルカルボキシレート、第四級モルフィナン、アヘンアルカロイド誘導体及び第四級ベンゾモルファン化合物からなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項23】 前記末梢μオピオイド拮抗薬化合物はピペリジン - N - アルキルカルボキシレート化合物である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】 前記ピペリジン - N - アルキルカルボキシレート化合物は、以下の式 ( I ) :

【化 7】



[ 式中、 $R^1$ は、水素またはアルキルであり；

$R^2$ は、水素、アルキルまたはアルケニルであり；

$R^3$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

$R^4$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

$R^6$ 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アルキル、シクロアルケニル、シクロアルケニル置換アルキル、アリール置換アルキル、アリール置換アルキル、若しくはアルキレン置換 B であり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、 $R^6$ 及び $R^7$ は複素環を形成し；

B は、

【化 8】



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アルキル、アリール、若しくはアリール置換アルキルであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、 $R^8$ 及び $R^9$ は複素環を形成し；

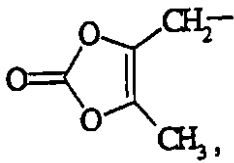
W は、 $OR^{10}$ 、 $NR^{11}R^{12}$ 、または O E であり；ここで；

$R^{10}$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリール置換アルキルであり；

$R^{11}$ 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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、アリール置換アルキル、若しくはアルキレン置換 C ( = O ) Y であり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、 $R^{11}$ 及び $R^{12}$ は複素環を形成し；

E は、  
【化 9】



アルキレン置換 (C = O) D、または - R<sup>13</sup>OC(=O)R<sup>14</sup>であり；

ここで；

R<sup>13</sup>は、アルキル置換アルキレンであり；

R<sup>14</sup>は、アルキルであり；

Dは、OR<sup>15</sup>またはNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>であり；

ここで；

R<sup>15</sup>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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリアル置換アルキルであり；

R<sup>16</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アリアル、アリアル置換アルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル置換アルキルまたはシクロアルケニル置換アルキルであり；

R<sup>17</sup>は、水素若しくはアルキルであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、R<sup>16</sup>及びR<sup>17</sup>は複素環を形成し；

Yは、OR<sup>18</sup>またはNR<sup>19</sup>R<sup>20</sup>であり；

ここで；

R<sup>18</sup>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アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、またはアリアル置換アルキルであり；

R<sup>19</sup>は、水素またはアルキルであり；

R<sup>20</sup>は、水素、アルキル、アルケニル、アリアル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキル置換アルキル、シクロアルケニル置換アルキル、若しくはアリアル置換アルキルであり、または、それらが結合した窒素原子と一緒にあって、R<sup>19</sup>及びR<sup>20</sup>は複素環を形成し；

R<sup>21</sup>は、水素またはアルキルであり；

nは、0～4である。]

若しくはその立体異性体、プロドラッグ、或いは薬学的に許容可能な塩、水和物またはN-酸化物を有する、請求項23に記載の医薬組成物。

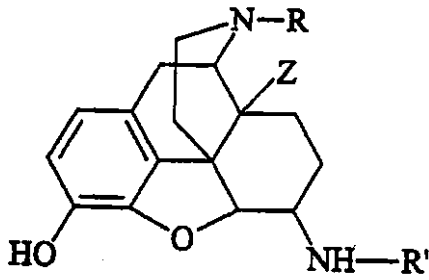
【請求項25】 前記末梢μオピオイド拮抗薬化合物は第四級モルフィナン化合物である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項26】 前記第四級モルフィナン化合物は、N-メチルナルトレキソン、N-メチルナロキソン、N-メチルナロルフィン、N-ジアリルノルモルフィン、N-アリルレパロルファン、及びN-メチルナルメフェンからなる群から選択される化合物の第四級塩である、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項27】 前記末梢μオピオイド拮抗薬化合物はアヘンアルカロイド誘導体である、請求項22に記載の医薬組成物。

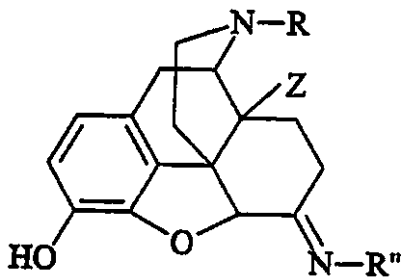
【請求項28】 前記アヘンアルカロイド誘導体は、以下の式(III)若しくは(IV)：

【化10】



III

若しくは



IV

[ 式中、R は、アルキル、シクロアルキル置換アルキル、アリール、アリール置換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、または場合によりCO<sub>2</sub>H、OH若しくはフェニルで置換されてもよいアルキルであり；

T は、CO<sub>2</sub>H、SO<sub>3</sub>H、アミノまたはグアニジノであり；

X' は、直接結合またはC(=O)であり；

R'' は、NH - J (L) (T) またはグアニジノである。]

若しくはその立体異性体、プロドラッグ、或いは薬学的に許容可能な塩、水和物またはN-酸化物を有する、請求項27に記載の医薬組成物。

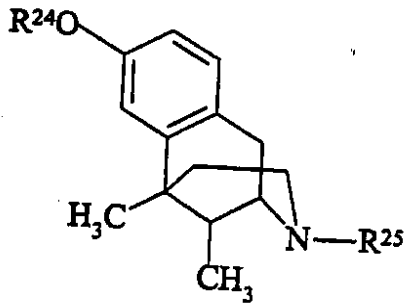
【請求項29】 R は、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、アリルまたはシクロプロピルメチルであり；Z はOHであり；J は、C<sub>1</sub>~C<sub>5</sub>アルキレン、酸素原子が割り込んだC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン、またはC<sub>2</sub>~C<sub>5</sub>アルケニレンであり；L は、水素またはアミノであり；T は、CO<sub>2</sub>Hまたはグアニジノである、請求項28に記載の医薬組成物。

【請求項30】 R はシクロプロピルメチルであり、R' は、C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、C(=O)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H、C(=O)CH=CHCO<sub>2</sub>H、C(=O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NHC(=NH)NH<sub>2</sub>、C(=O)CH(NH<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H、またはCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hであり、R'' はNHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Hである、請求項29に記載の医薬組成物。

【請求項31】 前記末梢μオピオイド拮抗薬化合物は第四級ベンゾモルファン化合物である、請求項22に記載の医薬組成物。

【請求項32】 前記第四級ベンゾモルファン化合物は、以下の式(V)：

【化11】



V

[ 式中、 $R^{24}$ は、水素またはアシルであり；  
 $R^{25}$ は、アルキルまたはアルケニルである。 ]

若しくはその立体異性体、プロドラッグ、或いは薬学的に許容可能な塩、水和物またはN-酸化物を有する、請求項31に記載の医薬組成物。

【請求項33】  $R^{24}$ は、水素または $C_1 \sim C_2$ アシルであり、 $R^{25}$ は、 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは $C_2 \sim C_3$ アルケニルである、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】  $R^{24}$ は、水素またはアセトキシであり、 $R^{25}$ は、プロピルまたはアリルである、請求項33に記載の医薬組成物。

【請求項35】 前記第四級ベンゾモルファン化合物は、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-プロミド；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-プロミド；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-プロミド；及び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-プロミドからなる群から選択される、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項36】 前記イレウスは、手術後イレウス及び分娩後イレウスからなる群から選択される、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項37】 前記イレウスは手術後イレウスである、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項38】 前記手術後イレウスは手術後麻痺性イレウスである、請求項37に記載の医薬組成物。

【請求項39】 前記イレウスは結腸のイレウスである、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項40】 前記イレウスは、外因性オピオイドアゴニストの存在しない場合に起きる、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項41】 オピエートまたはオピオイドと併用するための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項42】 前記オピエートまたはオピオイドはオピオイド鎮痛薬を含む、請求項41に記載の医薬組成物。

【請求項43】 前記オピオイド鎮痛薬は $\mu$ オピオイドアゴニストを含む、請求項42に記載の医薬組成物。

【請求項44】 腸運動を遅くする化合物と併用するための、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項45】 オピエートまたはオピオイドと併用するための、請求項21に記載の医薬組成物。

【請求項46】 前記オピエートまたはオピオイドはオピオイド鎮痛薬を含む、請求項45に記載の医薬組成物。

【請求項 47】 前記オピオイド鎮痛薬は  $\mu$  オピオイドアゴニストを含む、請求項 46 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】 腸運動を遅くする化合物と併用するための、請求項 21 に記載の医薬組成物。

【請求項 49】 前記化合物は、 $Q - CH_2CH(CH_2(C_6H_5))COOH$  である請求項 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】 前記化合物は、 $(3R, 4R, S) - Q - CH_2CH(CH_2(C_6H_5))COOH$  である請求項 49 に記載の医薬組成物。