

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4882744号  
(P4882744)

(45) 発行日 平成24年2月22日(2012.2.22)

(24) 登録日 平成23年12月16日(2011.12.16)

(51) Int.Cl. F I  
**A 6 1 K 31/485 (2006.01)** A 6 1 K 31/485  
**A 6 1 P 17/04 (2006.01)** A 6 1 P 17/04  
**C 0 7 D 489/08 (2006.01)** C 0 7 D 489/08

請求項の数 1 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2006-511701 (P2006-511701)	(73) 特許権者	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号
(86) (22) 出願日	平成17年3月30日(2005.3.30)	(74) 代理人	100088546 弁理士 谷川 英次郎
(86) 国際出願番号	PCT/JP2005/006015	(72) 発明者	泉本 直樹 神奈川県鎌倉市手広1111手広寮409
(87) 国際公開番号	W02005/094826	(72) 発明者	駒形 俊和 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 鎌倉山寮509
(87) 国際公開日	平成17年10月13日(2005.10.13)	(72) 発明者	本多 敏行 神奈川県平塚市岡崎5886-5
審査請求日	平成20年3月24日(2008.3.24)	(72) 発明者	河合 孝治 神奈川県中郡大磯町国府本郷443-1
(31) 優先権主張番号	特願2004-97798 (P2004-97798)		
(32) 優先日	平成16年3月30日(2004.3.30)		
(33) 優先権主張国	日本国(JP)		

最終頁に続く

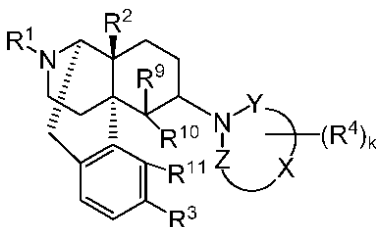
(54) 【発明の名称】 止痒剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

一般式(1)

【化1】



(1)

【式中R<sup>1</sup>は、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、またはアリルを表し；

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ別個に水素、ヒドロキシ、メトキシ、またはアセトキシを表し；

Y、Zは、-C(=O)-を表し；

-X-は、環構造の一部になる炭素数2から7の炭素鎖（ただしそのうち1以上の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄原子で置き換わっていてもよく、炭素鎖には不飽和結合が含まれていてもよい）を表し；

kは、2を表し；

隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR<sup>4</sup>が一緒になって無置換もしくは1から4個の置換

基 $R^5$ で置換されたベンゼン縮合環またはシクロヘキセン縮合環を表し、 $R^5$ はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、 $SR^6$ 、 $SOR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $(CH_2)_pOR^6$ 、 $(CH_2)_pCOR^6$ 、 $(CH_2)_pCO_2R^6$ 、 $SO_2NR^7R^8$ 、 $CONR^7R^8$ 、 $(CH_2)_pNR^7R^8$ または $(CH_2)_pN(R^7)COR^8$ を表し；

$R^9$ は、水素、またはメチルを表し；

$R^{10}$ 、 $R^{11}$ は、結合して-O-を表し；

pは0から5の整数を表し；

$R^6$ は、水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルを表し；

$R^7$ 、 $R^8$ は、それぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルを表す。 ]  
 で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する止痒剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、各種の疾患にともなう痒みの治療に有用な含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含んでなる止痒剤に関する。

【背景技術】

【0002】

痒み(そう痒)は炎症を伴う様々な皮膚疾患で発現し、また内科系疾患、妊娠、寄生虫感染、ときには薬剤性や心因性の理由で知覚されることが知られている。数量的、客観的な評価が困難であることから研究が遅れている分野であり、痒みの発現メカニズムは未だ十分に解明されているとはいえないが、痒みを引き起こす物質としては、ヒスタミン、サブスタンスP、ブラジキニン、プロテイナーゼ、プロスタグランジン、オピオイドペプチドなどが報告されている。

20

【0003】

これまでそう痒の治療には、内服剤として抗ヒスタミン剤、抗アレルギー剤などが主に用いられ、また外用剤としては、抗ヒスタミン剤、副腎皮質ステロイド剤、非ステロイド系消炎剤、カンフル、メントール、フェノール、サリチル酸、タール、クロタミトン、カプサイシンなどや保湿剤(尿素、ヒルドイド、ワセリンなど)が用いられてきた。しかし内服剤の場合、作用発現までに時間がかかることや、中枢神経系の副作用(眠気、倦怠感)、消化器系に対する障害などが問題となっている。一方、外用剤の場合では、止痒効果が十分でないことや、特にステロイド剤では長期使用における副腎機能低下などの全身作用、リバウンド、皮膚萎縮、ステロイド紫斑、皮膚萎縮線条、ステロイドざ瘡などの局所性副作用が問題となっている。

30

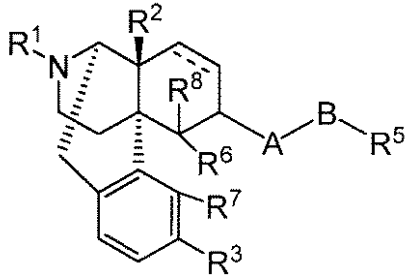
【0004】

ところで、モルヒナン骨格を有する化合物とそう痒との関連を示す知見として、モルヒネを硬膜外や髄腔内に投与した場合、本発明で用いられる化合物とは逆に痒みが惹起されることが報告されている(非特許文献1)。一方、モルヒネの髄腔内投与によって惹起された痒みが、オピオイド拮抗薬であるナロキソンによって抑制されること(非特許文献2)や、肝障害の胆汁鬱滞患者で惹起された強い痒みが、オピオイド拮抗薬であるナルメフェンによって抑制されること(非特許文献3)も報告されている。さらに、止痒作用を有し、下記に代表される一般式で表される6位鎖状置換モルヒナン化合物も開示されている(特許文献1)。

40

【0005】

## 【化1】



## 【0006】

10

また一方では、含窒素環状置換基を有するモルヒナン化合物として、非特許文献2,3に記載されたものがあるが、鎮痛薬および鎮咳薬用途についてのみ開示され(特許文献2, 3)、非特許文献4,5,6には化合物が記載されているだけで、特に用途については記載がない(非特許文献4,5,6)(頻尿・尿失禁治療剤用途については、本願の優先日より遅れて公開されている(特許文献4))。しかしながらこれら化合物の構造およびオピオイド受容体等を介する薬理活性と、本願発明になる止痒作用との間に一定の連関はなく、モルヒナン構造の6位に含窒素環状置換基を有することを特徴とする本発明の止痒剤の顕著で有用な止痒作用をなんら類推させるものではない。

## 【0007】

【非特許文献1】J. H. Jaffe and W. R. Martin, Goodman and Gilman's Pharmacologic al Basis of Therapeutics, Macmillan, New York, 1985 20

【非特許文献2】J. Bernstein et al., J. Invest. Dermatol., 78, 82-83, 1982

【非特許文献3】J. R. Thornton and M. S. Losowsky, Br. Med. J., 297, 1501-1504, 1988

【非特許文献4】C. Simon et al., Tetrahedron, 50, 9757-9768, 1994

【非特許文献5】C. Simon et al., Synth. Commun., 22, 913-921, 1992

【非特許文献6】L. M. Sayre et al., J. Med. Chem., 27, 1325-1335, 1984

【特許文献1】国際公開 WO 98/23290

【特許文献2】特公昭 41-18824号公報

【特許文献3】特公昭 41-18826号公報 30

【特許文献4】国際公開 WO 04/33457

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

## 【0008】

本発明は、各種の疾患にともなう痒みの治療に有用な新規な止痒剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

## 【0009】

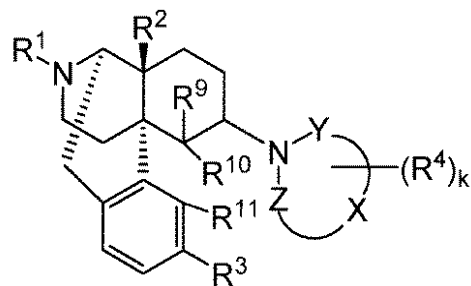
上記目的を達成するため鋭意検討した結果、モルヒナン構造の特定位置に含窒素環状置換基を有する化合物が優れたそう痒の治療効果を有し、かつ副作用が少ないことを見出し、本発明を完成した。 40

## 【0010】

すなわち本発明は、一般式(1)

## 【0011】

## 【化2】



(I)

10

## 【0012】

[式中R<sup>1</sup>は、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、またはアリルを表し；  
 R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ別個に水素、ヒドロキシ、メトキシ、またはアセトキシを表し；  
 Y、Zは、-C(=O)-を表し；  
 -X-は、環構造の一部になる炭素数2から7の炭素鎖（ただしそのうち1以上の炭素原子が窒素、酸素、または硫黄原子で置き換わっていてもよく、炭素鎖には不飽和結合が含まれていてもよい）を表し；  
 kは、2を表し；  
 隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR<sup>4</sup>が一緒になって無置換もしくは1から4個の置換基R<sup>5</sup>で置換されたベンゼン縮合環またはシクロヘキセン縮合環を表し、R<sup>5</sup>はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>または(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup>を表し；  
 R<sup>9</sup>は、水素、またはメチルを表し；  
 R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、結合して-O-を表し；  
 pは0から5の整数を表し；  
 R<sup>6</sup>は、水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルを表し；  
 R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>は、それぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルを表す。]

で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する止痒剤を提供する。

20

30

## 【発明の効果】

## 【0013】

本発明の止痒剤は、優れた止痒効果を有し、かつ、副作用が少ない。

## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0014】

上記の通り、本発明の止痒剤は、前記一般式(I)で表される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する。本発明の止痒剤は、前記一般式(I)で表される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体及びその薬理的に許容される酸付加塩から成る群より選ばれる有効成分を単独で含んでいてもよいし、2種以上を組み合わせ含んでいてもよい。

40

## 【0015】

一般式(I)において、Y、Zは共に-C(=O)-である。

## 【0016】

R<sup>1</sup>は、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、またはアリルである。

## 【0017】

R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は、それぞれ別個に水素、ヒドロキシ、メトキシ、またはアセトキシである。

## 【0018】

-X-は環構造の一部になる炭素数2から4の炭素鎖（ただしそのうち一つの炭素原子が硫

50

黄原子で置き換わっていてもよく炭素鎖には不飽和結合が含まれていてもよい)であることが好ましく、中でも環構造の一部になる炭素数2の炭素鎖であることが好ましい。

【0019】

kは2である。

【0020】

R<sup>4</sup>としては、2個の隣接する炭素に置換したR<sup>4</sup>が一緒になって無置換または1から4個の置換基R<sup>5</sup>で置換されたベンゼン縮合環またはシクロヘキセン縮合環を形成する。ベンゼン縮合環またはシクロヘキセン縮合環は無置換のものも好ましいが、置換基R<sup>5</sup>としてはそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、イソチオシアナト、SR<sup>6</sup>、SOR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>OR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>COR<sup>6</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>CO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>N(R<sup>7</sup>)COR<sup>8</sup> (ここで、pは0から5の整数を表し、R<sup>6</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルを表し、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>はそれぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、ベンジルを表す)であり、特に無置換に加え、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、メチル、エチル、プロピル、ベンジル、ヒドロキシ、メトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、フェニル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、イソチオシアナト、メルカプト、メチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニル、メトキシメチル、エトキシメチル、メトキシエチル、アセトキシ、フェニルオキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、スルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジメチルカルバモイル、ジメチルアミノ、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、アミノが好ましい。

【0021】

R<sup>9</sup>は、水素、またはメチルである。

【0022】

R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は、結合して-O-である。

【0023】

薬理的に好ましい酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、マレイン酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩等の有機カルボン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、カンファ-スルホン酸塩等の有機スルホン酸塩等があげられ、中でも、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩等が好ましく用いられるが、これらに限られるものではない。

【0024】

本発明になる一般式(1)の化合物のうち、-X-が環構造の一部になる炭素数2の炭素鎖、Y、Zが-C(=O)-、2個のR<sup>4</sup>が無置換またはひとつ以上のR<sup>5</sup>で置換されたベンゼン縮合環、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物である一般式(1a)で表される化合物の具体例を表1に示す。なお、以下の表中においてCPMはシクロプロピルメチルを意味し、6位結合は

【0025】

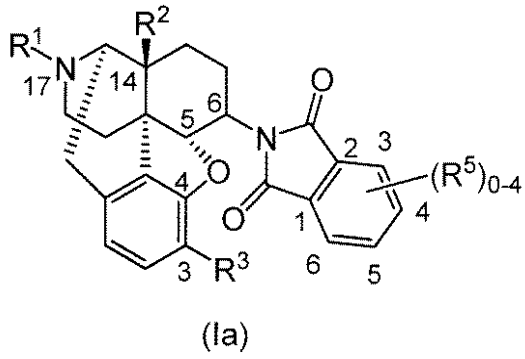
10

20

30

40

## 【化3】



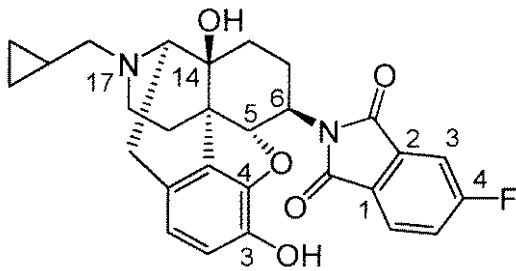
10

## 【0026】

また一般式 (la) の化合物のうち、 $R^1$  がシクロプロピルメチル、 $R^2$ 、 $R^3$  がヒドロキシ、 $R^5$  が4-フルオロであり、6位の立体が  $\text{R}$  である以下の化合物

## 【0027】

## 【化4】



20

## 【0028】

を、N-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 -イル]-4-フルオロフタルイミドと命名する。

## 【0029】

【表 1 - 1】

表 1

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OH	OH	(無置換)
CPM	OH	OH	3-F
CPM	OH	OH	4-F
CPM	OH	OH	3, 6-F
CPM	OH	OH	4, 5-F
CPM	OH	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	OH	OH	3-Cl
CPM	OH	OH	4-Cl
CPM	OH	OH	3, 6-Cl
CPM	OH	OH	4, 5-Cl
CPM	OH	OH	3-Br
CPM	OH	OH	4-Br
CPM	OH	OH	3, 6-Br
CPM	OH	OH	4, 5-Br
CPM	OH	OH	3-Me
CPM	OH	OH	4-Me
CPM	OH	OH	3, 6-Me
CPM	OH	OH	4, 5-Me
CPM	OH	OH	3-OMe
CPM	OH	OH	4-OMe
CPM	OH	OH	3, 6-OMe
CPM	OH	OH	4, 5-OMe
CPM	OH	OH	3-OH
CPM	OH	OH	4-OH
CPM	OH	OH	3, 6-OH
CPM	OH	OH	4, 5-OH
CPM	OH	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	(無置換)
アリル	OH	OH	3-F
アリル	OH	OH	4-F
アリル	OH	OH	3, 6-F
アリル	OH	OH	4, 5-F
アリル	OH	OH	3, 4, 5, 6-F
アリル	OH	OH	3-Cl
アリル	OH	OH	4-Cl
アリル	OH	OH	3, 6-Cl
アリル	OH	OH	4, 5-Cl
アリル	OH	OH	3-Br

10

20

30

40

【 0 0 3 0 】

【表 1 - 2】

表 1 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
アリル	OH	OH	4-Br
アリル	OH	OH	3, 6-Br
アリル	OH	OH	4, 5-Br
アリル	OH	OH	3-Me
アリル	OH	OH	4-Me
アリル	OH	OH	3, 6-Me
アリル	OH	OH	4, 5-Me
アリル	OH	OH	3-OMe
アリル	OH	OH	4-OMe
アリル	OH	OH	3, 6-OMe
アリル	OH	OH	4, 5-OMe
アリル	OH	OH	3-OH
アリル	OH	OH	4-OH
アリル	OH	OH	3, 6-OH
アリル	OH	OH	4, 5-OH
アリル	OH	OH	3-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	3-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	(無置換)
CPM	H	OH	3-F
CPM	H	OH	4-F
CPM	H	OH	3, 6-F
CPM	H	OH	4, 5-F
CPM	H	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	H	OH	3-Cl
CPM	H	OH	4-Cl
CPM	H	OH	3, 6-Cl
CPM	H	OH	4, 5-Cl
CPM	H	OH	3-Br
CPM	H	OH	4-Br
CPM	H	OH	3, 6-Br
CPM	H	OH	4, 5-Br
CPM	H	OH	3-Me
CPM	H	OH	4-Me
CPM	H	OH	3, 6-Me
CPM	H	OH	4, 5-Me
CPM	H	OH	3-OMe
CPM	H	OH	4-OMe
CPM	H	OH	3, 6-OMe

10

20

30

40

【 0 0 3 1 】

【表 1 - 3】

表 1 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	H	OH	4, 5-OMe
CPM	H	OH	3-OH
CPM	H	OH	4-OH
CPM	H	OH	3, 6-OH
CPM	H	OH	4, 5-OH
CPM	H	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	(無置換)
アリル	H	OH	3-F
アリル	H	OH	4-F
アリル	H	OH	3, 6-F
アリル	H	OH	4, 5-F
アリル	H	OH	3, 4, 5, 6-F
アリル	H	OH	3-Cl
アリル	H	OH	4-Cl
アリル	H	OH	3, 6-Cl
アリル	H	OH	4, 5-Cl
アリル	H	OH	3-Br
アリル	H	OH	4-Br
アリル	H	OH	3, 6-Br
アリル	H	OH	4, 5-Br
アリル	H	OH	3-Me
アリル	H	OH	4-Me
アリル	H	OH	3, 6-Me
アリル	H	OH	4, 5-Me
アリル	H	OH	3-OMe
アリル	H	OH	4-OMe
アリル	H	OH	3, 6-OMe
アリル	H	OH	4, 5-OMe
アリル	H	OH	3-OH
アリル	H	OH	4-OH
アリル	H	OH	3, 6-OH
アリル	H	OH	4, 5-OH
アリル	H	OH	3-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	3-NH <sub>2</sub>

10

20

30

40

【 0 0 3 2 】

【表 1 - 4】

表 1 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
アリル	H	OH	4-NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	(無置換)
CPM	OAc	OH	3-F
CPM	OAc	OH	4-F
CPM	OAc	OH	3, 6-F
CPM	OAc	OH	4, 5-F
CPM	OAc	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	OAc	OH	3-Cl
CPM	OAc	OH	4-Cl
CPM	OAc	OH	3, 6-Cl
CPM	OAc	OH	4, 5-Cl
CPM	OAc	OH	3-Br
CPM	OAc	OH	4-Br
CPM	OAc	OH	3, 6-Br
CPM	OAc	OH	4, 5-Br
CPM	OAc	OH	3-Me
CPM	OAc	OH	4-Me
CPM	OAc	OH	3, 6-Me
CPM	OAc	OH	4, 5-Me
CPM	OAc	OH	3-OMe
CPM	OAc	OH	4-OMe
CPM	OAc	OH	3, 6-OMe
CPM	OAc	OH	4, 5-OMe
CPM	OAc	OH	3-OH
CPM	OAc	OH	4-OH
CPM	OAc	OH	3, 6-OH
CPM	OAc	OH	4, 5-OH
CPM	OAc	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	(無置換)
アリル	OAc	OH	3-F
アリル	OAc	OH	4-F
アリル	OAc	OH	3, 6-F
アリル	OAc	OH	4, 5-F
アリル	OAc	OH	3, 4, 5, 6-F
アリル	OAc	OH	3-Cl

10

20

30

40

【 0 0 3 3 】

【表 1 - 5】

表 1 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
アリル	OAc	OH	4-Cl
アリル	OAc	OH	3,6-Cl
アリル	OAc	OH	4,5-Cl
アリル	OAc	OH	3-Br
アリル	OAc	OH	4-Br
アリル	OAc	OH	3,6-Br
アリル	OAc	OH	4,5-Br
アリル	OAc	OH	3-Me
アリル	OAc	OH	4-Me
アリル	OAc	OH	3,6-Me
アリル	OAc	OH	4,5-Me
アリル	OAc	OH	3-OMe
アリル	OAc	OH	4-OMe
アリル	OAc	OH	3,6-OMe
アリル	OAc	OH	4,5-OMe
アリル	OAc	OH	3-OH
アリル	OAc	OH	4-OH
アリル	OAc	OH	3,6-OH
アリル	OAc	OH	4,5-OH
アリル	OAc	OH	3-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	3,6-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4,5-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	3-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	3,6-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4,5-NH <sub>2</sub>

10

20

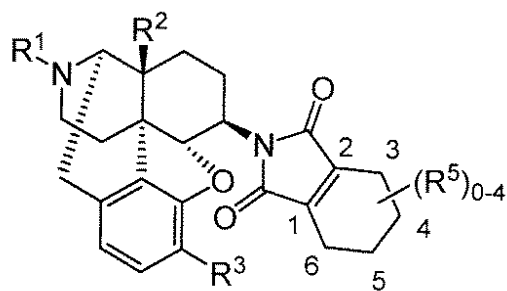
30

## 【 0 0 5 6 】

本発明になる一般式(1)の化合物のうち、-X-が環構造の一部になる炭素数2の炭素鎖、Y、Zが-C(=O)-、2個のR<sup>4</sup>が無置換またはひとつ以上のR<sup>5</sup>で置換されたシクロヘキセン縮合環、R<sup>9</sup>が水素、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>が結合して-O-の化合物である一般式(1d)で表される化合物の具体例を表4に示す。

## 【 0 0 5 7 】

## 【化 9】




(1d)

40

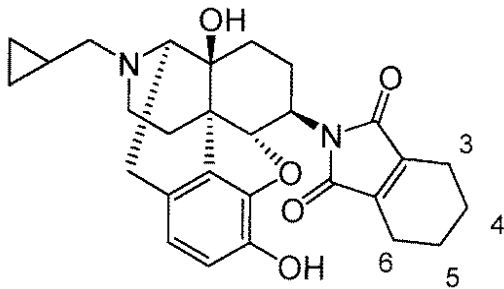
## 【 0 0 5 8 】

50

また一般式 (Id) の化合物のうち、 $R^1$  がシクロプロピルメチル、 $R^2$ 、 $R^3$  がヒドロキシ、シクロヘキセン環が無置換であり、6位の立体が  である以下の化合物

【0059】

【化10】



10

【0060】

を、N-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5 -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 -イル]-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミドと命名する。

【0061】

【表 4 - 1】

表 4

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	OH	OH	(無置換)
CPM	OH	OH	3-F
CPM	OH	OH	4-F
CPM	OH	OH	3, 6-F
CPM	OH	OH	4, 5-F
CPM	OH	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	OH	OH	3-Cl
CPM	OH	OH	4-Cl
CPM	OH	OH	3, 6-Cl
CPM	OH	OH	4, 5-Cl
CPM	OH	OH	3-Br
CPM	OH	OH	4-Br
CPM	OH	OH	3, 6-Br
CPM	OH	OH	4, 5-Br
CPM	OH	OH	3-Me
CPM	OH	OH	4-Me
CPM	OH	OH	3, 6-Me
CPM	OH	OH	4, 5-Me
CPM	OH	OH	3-OMe
CPM	OH	OH	4-OMe
CPM	OH	OH	3, 6-OMe
CPM	OH	OH	4, 5-OMe
CPM	OH	OH	3-OH
CPM	OH	OH	4-OH
CPM	OH	OH	3, 6-OH
CPM	OH	OH	4, 5-OH
CPM	OH	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
CPM	OH	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	(無置換)
アリル	OH	OH	3-F
アリル	OH	OH	4-F
アリル	OH	OH	3, 6-F
アリル	OH	OH	4, 5-F
アリル	OH	OH	3, 4, 5, 6-F
アリル	OH	OH	3-Cl
アリル	OH	OH	4-Cl
アリル	OH	OH	3, 6-Cl
アリル	OH	OH	4, 5-Cl
アリル	OH	OH	3-Br

10

20

30

40

【 0 0 6 2 】

【表 4 - 2】

表 4 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
アリル	OH	OH	4-Br
アリル	OH	OH	3, 6-Br
アリル	OH	OH	4, 5-Br
アリル	OH	OH	3-Me
アリル	OH	OH	4-Me
アリル	OH	OH	3, 6-Me
アリル	OH	OH	4, 5-Me
アリル	OH	OH	3-OMe
アリル	OH	OH	4-OMe
アリル	OH	OH	3, 6-OMe
アリル	OH	OH	4, 5-OMe
アリル	OH	OH	3-OH
アリル	OH	OH	4-OH
アリル	OH	OH	3, 6-OH
アリル	OH	OH	4, 5-OH
アリル	OH	OH	3-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	3-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
アリル	OH	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	(無置換)
CPM	H	OH	3-F
CPM	H	OH	4-F
CPM	H	OH	3, 6-F
CPM	H	OH	4, 5-F
CPM	H	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	H	OH	3-Cl
CPM	H	OH	4-Cl
CPM	H	OH	3, 6-Cl
CPM	H	OH	4, 5-Cl
CPM	H	OH	3-Br
CPM	H	OH	4-Br
CPM	H	OH	3, 6-Br
CPM	H	OH	4, 5-Br
CPM	H	OH	3-Me
CPM	H	OH	4-Me
CPM	H	OH	3, 6-Me
CPM	H	OH	4, 5-Me
CPM	H	OH	3-OMe
CPM	H	OH	4-OMe
CPM	H	OH	3, 6-OMe

10

20

30

40

【 0 0 6 3 】

【表 4 - 3】

表 4 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
CPM	H	OH	4, 5-OMe
CPM	H	OH	3-OH
CPM	H	OH	4-OH
CPM	H	OH	3, 6-OH
CPM	H	OH	4, 5-OH
CPM	H	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
CPM	H	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	(無置換)
アリル	H	OH	3-F
アリル	H	OH	4-F
アリル	H	OH	3, 6-F
アリル	H	OH	4, 5-F
アリル	H	OH	3, 4, 5, 6-F
アリル	H	OH	3-Cl
アリル	H	OH	4-Cl
アリル	H	OH	3, 6-Cl
アリル	H	OH	4, 5-Cl
アリル	H	OH	3-Br
アリル	H	OH	4-Br
アリル	H	OH	3, 6-Br
アリル	H	OH	4, 5-Br
アリル	H	OH	3-Me
アリル	H	OH	4-Me
アリル	H	OH	3, 6-Me
アリル	H	OH	4, 5-Me
アリル	H	OH	3-OMe
アリル	H	OH	4-OMe
アリル	H	OH	3, 6-OMe
アリル	H	OH	4, 5-OMe
アリル	H	OH	3-OH
アリル	H	OH	4-OH
アリル	H	OH	3, 6-OH
アリル	H	OH	4, 5-OH
アリル	H	OH	3-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
アリル	H	OH	3-NH <sub>2</sub>

10

20

30

40

【 0 0 6 4 】

【表 4 - 4】

表 4 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
アリル	H	OH	4-NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
アリル	H	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	(無置換)
CPM	OAc	OH	3-F
CPM	OAc	OH	4-F
CPM	OAc	OH	3, 6-F
CPM	OAc	OH	4, 5-F
CPM	OAc	OH	3, 4, 5, 6-F
CPM	OAc	OH	3-Cl
CPM	OAc	OH	4-Cl
CPM	OAc	OH	3, 6-Cl
CPM	OAc	OH	4, 5-Cl
CPM	OAc	OH	3-Br
CPM	OAc	OH	4-Br
CPM	OAc	OH	3, 6-Br
CPM	OAc	OH	4, 5-Br
CPM	OAc	OH	3-Me
CPM	OAc	OH	4-Me
CPM	OAc	OH	3, 6-Me
CPM	OAc	OH	4, 5-Me
CPM	OAc	OH	3-OMe
CPM	OAc	OH	4-OMe
CPM	OAc	OH	3, 6-OMe
CPM	OAc	OH	4, 5-OMe
CPM	OAc	OH	3-OH
CPM	OAc	OH	4-OH
CPM	OAc	OH	3, 6-OH
CPM	OAc	OH	4, 5-OH
CPM	OAc	OH	3-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
CPM	OAc	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	(無置換)
アリル	OAc	OH	3-F
アリル	OAc	OH	4-F
アリル	OAc	OH	3, 6-F
アリル	OAc	OH	4, 5-F
アリル	OAc	OH	3, 4, 5, 6-F
アリル	OAc	OH	3-Cl

10

20

30

40

【 0 0 6 5 】

【表 4 - 5】

表 4 (続き)

R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>5</sup>
アリル	OAc	OH	4-Cl
アリル	OAc	OH	3, 6-Cl
アリル	OAc	OH	4, 5-Cl
アリル	OAc	OH	3-Br
アリル	OAc	OH	4-Br
アリル	OAc	OH	3, 6-Br
アリル	OAc	OH	4, 5-Br
アリル	OAc	OH	3-Me
アリル	OAc	OH	4-Me
アリル	OAc	OH	3, 6-Me
アリル	OAc	OH	4, 5-Me
アリル	OAc	OH	3-OMe
アリル	OAc	OH	4-OMe
アリル	OAc	OH	3, 6-OMe
アリル	OAc	OH	4, 5-OMe
アリル	OAc	OH	3-OH
アリル	OAc	OH	4-OH
アリル	OAc	OH	3, 6-OH
アリル	OAc	OH	4, 5-OH
アリル	OAc	OH	3-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	3, 6-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4, 5-NO <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	3-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	3, 6-NH <sub>2</sub>
アリル	OAc	OH	4, 5-NH <sub>2</sub>

10

20

30

## 【 0 0 6 6 】

上記一般式(I)で示される、本発明の止痒剤の有効成分として用いられる含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体は、具体的には下記に示す方法によって製造することができる。

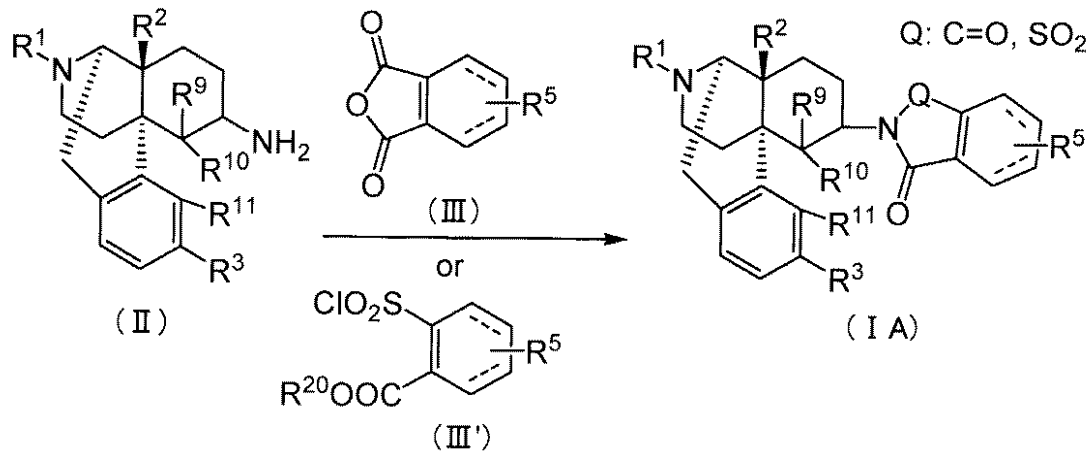
## 【 0 0 6 7 】

本発明の一般式(I)で表される化合物の中で一般式(IA) (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は前記定義に同じ、点線は単結合または芳香環結合を表す)で表される環状イミドまたはスルホンイミド誘導体は、スキーム1に示すように一般式(II) (R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は前記定義に同じ)で表される1級アミン体に一般式(III) (R<sup>5</sup>は前記定義に同じ)で表される酸無水物、または一般式(III') (R<sup>20</sup>は炭素数1から5のアルキル、R<sup>5</sup>は前記定義に同じ)で表されるスルホン酸誘導体を反応させることにより製造することができる。また必要に応じて、反応系中に酸または塩基を共存させて反応を行うことも可能である。

40

## 【 0 0 6 8 】

## 【化11】



10

## 【0069】

酸無水物(III)、スルホン酸誘導体(III')は1級アミン体(II、R<sup>3</sup>がヒドロキシの場合、メトキシメチルなどの適当な保護基で保護しておいてもよい)に対して0.5~50当量を用いることが可能であるが、1~20当量を用いることが好ましく、中でも1~10当量で良好な結果が得られる。溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール系溶媒、酢酸、プロピオン酸などの酸性溶媒を用いることができるが、中でもDMF、トルエン、酢酸、クロロホルムが好ましく用いられる。

20

## 【0070】

必要に応じて共存させる塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、酢酸ナトリウムなどの無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基を用いることができるが、中でもトリエチルアミン、ピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムが好ましく用いられる。また用いる塩基は基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。一方酸としては、塩酸、硫酸、リン酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸などのカルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などのスルホン酸を用いることができるが、酢酸、プロピオン酸、安息香酸などのカルボン酸、中でも酢酸が好ましく用いられる。また用いる酸の量としては基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。ただし、酢酸などを溶媒として使用する方法も好ましく、この場合には過剰の酸が共存することになる。

30

## 【0071】

反応温度としては通常-20~200 の範囲で実施可能であり、好ましくは0~150 の範囲で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分から30時間程度で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(II)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L~1 mol/L程度が好ましい。

40

## 【0072】

スキーム1の出発物質として用いられる一般式(II)で示される1級アミン体はJ. Med. Chem. 20, 1100 (1977)、J. Org. Chem. 45, 3366 (1980)等に記載の方法によって合成可能である。

## 【0073】

なお、一般式(IA)(R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>は前記定義に同じ)で表される化合物の内環状イミド誘導体は、Tetrahedron. 50, 9757 (1994)に記載のMitsunobu反応による方法でも製造することができる。

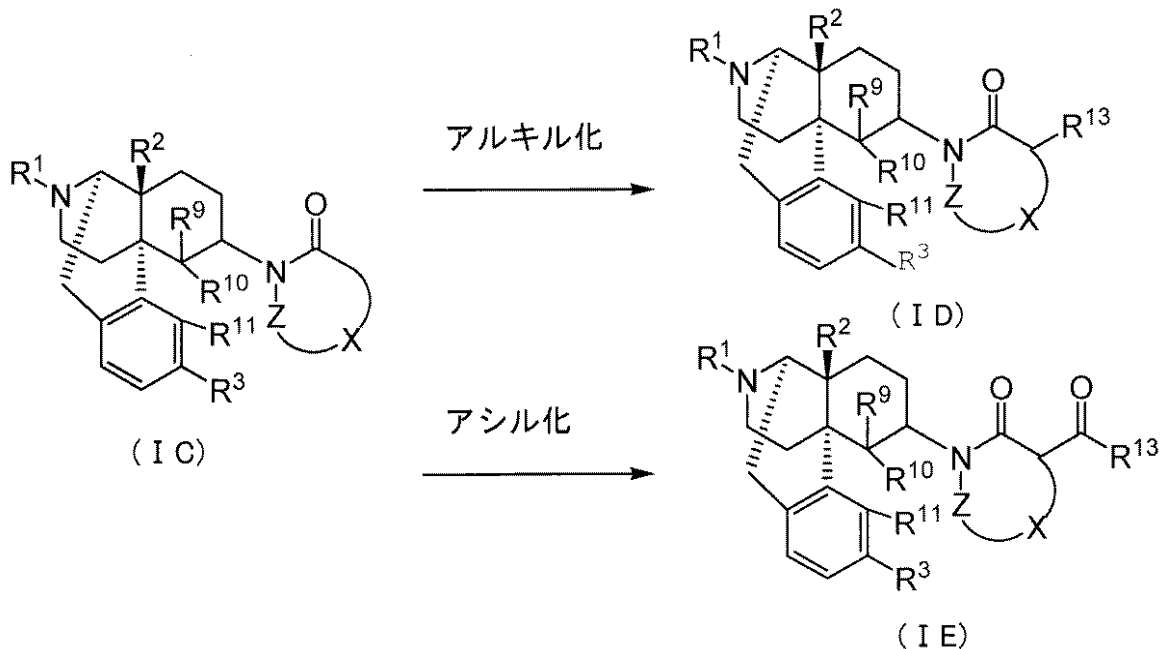
## 【0079】

50

本発明の一般式(I) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $k$ は前記定義に同じ)で表される化合物の内、 $Y$ が $-C(=O)-$ の一般式(ID)および(IE) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Z$ は前記定義に同じであり、 $R^{13}$ は炭素数1から5のアルキル、炭素数7から13のアラルキルを表す)で示される化合物は、下記のスキーム3の方法により、一般式(IC) ( $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Z$ は前記定義に同じ)で示される化合物を、溶媒中、塩基の共存下で、アルキル化またはアシル化して製造することができる。なお、スキーム3の出発物質として用いられる一般式(IC)で示される化合物は、スキーム1、2で示した方法により得ることができる。

【0080】

【化13】



スキーム3

【0081】

アルキル化剤またはアシル化剤は1~20当量を用いることが好ましく、中でも1~10当量で満足のいく結果が得られる。

【0082】

塩基としては、メチルリチウム、ブチルリチウム、LDAなどの有機リチウム反応剤、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの金属水素化物、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどの金属アルコキシドを用いることができるが、中でもLDA、ブチルリチウムが好ましく用いられる。また用いる塩基は基質に対して、1~30当量、好ましくは1~10当量が用いられる。

【0083】

溶媒としては、DMF、ジメチルアセトアミド、DMSOなどの非プロトン性極性溶媒、ジエチルエーテル、THF、DME、ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ペンタン、ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素系溶媒を用いることができるが、中でもTHF、DMEが好ましく用いられる。

【0084】

反応温度は通常-100~200℃、好ましくは-80~150℃で満足すべき結果が得られる。反応時間は、反応温度等の条件に応じて適宜選択されるが、通常、30分~30時間で満足すべき結果が得られる。また反応系中の基質(IC)の濃度は、特に限定されるものではないが、通常、1 mmol/L~1 mol/Lが好ましい。

【0085】

一般式(I)で表される化合物のうち $R^3$ がヒドロキシである一般式(IG) (式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$

10

20

30

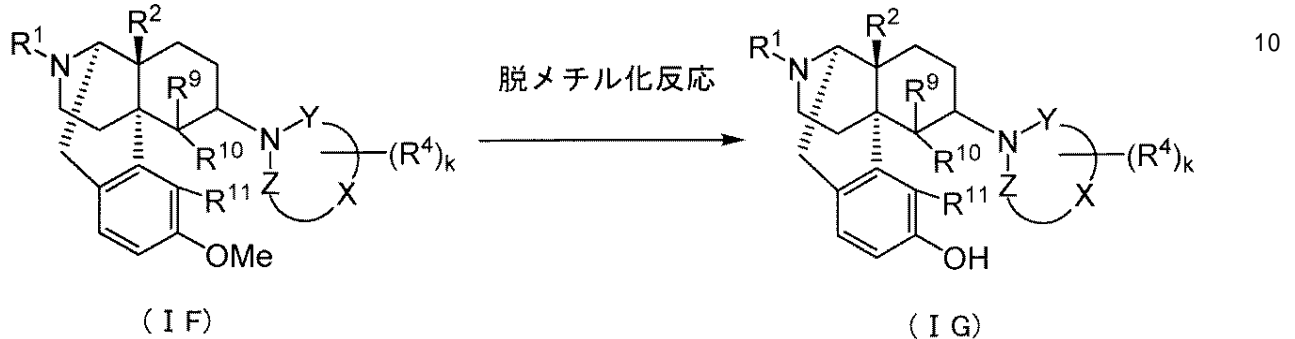
40

50

、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $k$ は前記の定義に同じ)で表される化合物を合成する際、フェノール部分を保護する目的で $R^3$ がメトキシである一般式(IF) (式中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $k$ は前記の定義に同じ)で表される化合物を経由することができる。その際の脱保護は、下記スキーム4に示すように、フェノール性メチルエーテルの一般的な脱メチル化反応、具体的には、(1)三臭化ホウ素を用いる方法、または(2)塩基性条件下アルキルチオールを用いる方法のいずれかで行うことができる。

【0086】

【化14】



スキーム4

【0087】

(1)の方法では、三臭化ホウ素の使用量は1~20当量が好ましく、中でも1~7当量で満足の結果が得られる。反応溶媒はジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒が好ましく、中でもジクロロメタンが好ましい。反応温度は-70~50が好ましく、中でも-50~40で満足の結果が得られる。反応時間は10分から10時間が好ましく、30分から5時間で満足の結果が得られる。また、反応系中の一般式(IF)で示される化合物の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/Lから1 mol/Lが好ましい。

【0088】

(2)の方法では、反応剤としてエタントチオール、プロパンチオール、ブタンチオールなどのアルキルチオール類が好ましく、中でもプロパンチオールが好ましく用いられる。使用する量は1~20当量が好ましく、中でも1~7当量で満足の結果が得られる。塩基としては、カリウム t-ブトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどが好ましく、中でもカリウム t-ブトキシドが好ましく用いられる。使用する量は1から20当量が好ましく、中でも1~7当量で満足の結果が得られる。反応溶媒はDMF、ジメチルアセトアミドなどの非プロトン性極性溶媒、THF、DMEなどのエーテル系溶媒が好ましく、中でも非プロトン性溶媒であるDMFが好ましく用いられる。反応温度は50~200が好ましく、中でも80~150で満足の結果が得られる。反応時間は1時間から15時間が好ましく、中でも2時間から8時間で満足の結果が得られる。また、反応系中の一般式(IF)で示される化合物の濃度は、特に限定されないが、通常、1 mmol/Lから1 mol/Lが好ましい。

【0089】

一般式(I)で示される含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体がそう痒に有効であることは、動物において引っ掻き行動を抑制する作用を示すことで確認することができる。動物において引っ掻き行動を抑制する作用は、すでに報告されている文献[Eur. J. Pharmacol., vol 477, 29-35 (2003)]に記載の方法で確認しうるが、必ずしもこの方法に限定されるものではない。

【0090】

本発明の止痒剤は、皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、神経性皮膚炎、接触皮膚炎、脂漏性皮膚炎、自己感作性皮膚炎、毛虫皮膚炎、皮脂欠乏症、老人性皮膚そう痒、虫刺症、光線過敏症、蕁麻疹、痒疹、疱疹、膿痂疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座

10

20

30

40

50

瘡などに用いられ、また、そう痒を伴う内臓疾患または医療処置、例えば悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、痛風、甲状腺疾患、血液疾患、鉄欠乏などにも用いられる。この他、妊娠、寄生虫感染、ときには薬剤性や心因性の理由で知覚されるそう痒の治療も本発明の範囲に含まれる。さらに、眼科や耳鼻咽喉科の疾患に伴う痒みにも適用し得る。また本発明の止痒剤は哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）に用いることができる。

【0091】

本発明の止痒剤では、本発明で示した化合物を、単独で、または、疾患の治療若しくは予防においてまたは症状の減少若しくは抑制において用いられる1種類またはそれ以上の物質と組み合わせて投与することができる。このような物質の例には、駆虫薬、例えば、  
 フィプロニル (fipronil)、ルフェヌロン (lufenuron)、イミダクロプリド (imidacloprid)、アベルメクチン (avermectins) (例えば、アバメクチン (abamectin)、アイバメクチン、ドラメクチン (doramectin))、ミルベマイシン (milbemycins)、有機リン酸塩、ピレスロイド；抗ヒスタミン薬、例えば、クロルフェニラミン、トリメプラジン、ジフェンヒドラミン、ドキシラミン；抗真菌薬、例えば、フルコナゾール (fluconazole)、ケトコナゾール、イトラコナゾール (itraconazole)、グリセオフルビン、アンホテリシン B；抗菌薬、例えば、エンロフロキサシン (enrofloxacin)、マルボフロキサシン (marbofloxacin)、アンピシリン、アモキシシリン；抗炎症薬、例えば、プレドニゾロン、ベタメタゾン、カルプロフェン (carprofen)、クロベタゾール (clobetasol)、ジフロラゾン (diflorasone)、ヒドロコルチゾン (hydrocortisone)、デキサメタゾン (dexamethasone)、ケトプロフェン (ketoprofen)、メロキシカム (meloxicam)；抗アレルギー薬、  
 例えば、メキタジン (mequitazine)、ケトチフェン (ketotifen)、アゼラスチン (azelastine)、オキサトミド (oxatomide)、フェキソフェナジン (fexofenadine)；アトピー性皮膚炎治療薬、例えば、タクロリムス (tacrolimus)；補助食品、例えば、リノール酸；皮膚軟化薬；および保湿剤が含まれるが、これらは例として与えるものであり、制限するものと解釈されるべきではない。

【0092】

本発明の止痒薬を臨床で使用する際には、薬剤はフリーの塩基またはその塩自体でもよく、また賦形剤、安定化剤、保存剤、緩衝剤、溶解補助剤、乳化剤、希釈剤、等張化剤などの添加剤が適宜混合されていてもよい。投与形態としては、錠剤・カプセル剤・顆粒剤・散剤・シロップ剤などによる経口剤、注射剤・座剤・液剤などによる非経口剤、あるいは軟膏剤・クリーム剤・貼付剤などによる局所投与等を挙げることができる。皮膚疾患治療用としては特に外用剤が好ましい。外用剤としては、油脂（好ましくは植物油、動物油、臘、脂肪酸、脂肪アルコール、鉱油、テレピン油、ワセリン等）、溶媒（好ましくは水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、イソプロピルアルコール、エーテル等）、保存剤（好ましくはパラオキシ安息香酸エステル、安息香酸、サリチル酸、ソルビン酸、ベンザルコニウム、ベンゼトニウム、プロピレングリコール、クロロブタノール、ベンジルアルコール、エタノール等）、安定剤（好ましくはトコフェロール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、亜硫酸塩、エデト酸二ナトリウム等）、陰イオン性界面活性剤（好ましくはカリ石鹼、薬用石鹼、ウンデシレン酸亜鉛、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、モノステアリン酸アルミニウム、リノール酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等）、非イオン性界面活性剤（好ましくはモノステアリン酸グリセリル、ソルビタン脂肪酸部分エステル類、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40、マクロゴール類、ラウロマクロゴール、ポリオキシエチレン160、ポリオキシプロピレン30グリコール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸部分エステル類等）、陽イオン性界面活性剤（好ましくは塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等）、粉末類（好ましくは酸化亜鉛、亜鉛華デンプン、カオリン、次硝酸ビスマス、酸化チタン、二酸化チタン、イオウ、無水ケイ酸、タルク等）、保存剤（好ましくはパラオキシ安息香酸エステル、ソルビン酸、p-クロロ-m-キシレノール、Irgasan、ヘキサクロロフェン等）、乳化剤（

好ましくはアラビアゴム末、トラガント末、ベントナイト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース等)、湿潤剤(好ましくはグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリピロリドンカルボン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、キチン誘導体、尿素、アミノ酸、糖アミノ酸等)を混合してベースとし、軟膏剤、クリーム剤、湿布剤、塗布剤、貼付剤等を調製するほか、外用液剤として用いることもできる。また、眼科用途としては点眼剤としても調製し得る。

【0093】

本発明の止痒剤は上記有効成分を0.00001~90重量%、より好ましくは0.0001~70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤、外用剤の場合、有効成分量として1日0.1 $\mu$ g~1g、経口剤の場合1 $\mu$ g~10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

10

【0094】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

【実施例】

【0095】

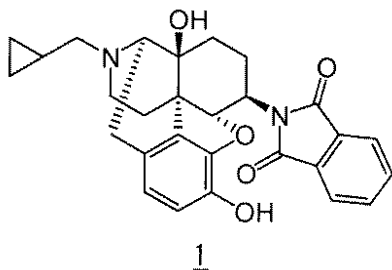
参考例1

N-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6-イル]-フタルイミド・塩酸塩(化合物1)の合成

20

【0096】

【化15】



30

【0097】

6-ナルトレキサミン 150 mg (0.44 mmol)をDMF 7mL に溶解させ、フタル酸無水物71 mg (0.48 mmol)、トリエチルアミン 0.92 mL (0.66 mmol)を加えて、140 $^{\circ}$ Cにて4時間攪拌した。反応溶液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、フリー体6 120 mg (収率58%)を得た。この一部を塩酸塩として表題化合物1を得た。

【0098】

$^1$ H-NMR (ppm) (300 MHz,  $CDCl_3$ )

40

7.8-7.9 (2H, m), 7.7-7.8 (2H, m), 6.76 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 5.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.0-4.1 (1H, m), 3.11 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.05 (1H, d, J = 18.8 Hz), 2.6-2.9 (3H, m), 2.3-2.4 (3H, m), 2.15 (1H, dt, J = 12.0, 3.5 Hz), 1.4-1.7 (4H, m), 0.8-0.9 (1H, m), 0.5-0.6 (2H, m), 0.1-0.2 (2H, m) (フリー体)

IR ( $cm^{-1}$ ) (KBr)

3320, 1769, 1708, 1626, 1504, 1466, 1428, 1379, 1323, 1271, 1240, 1190, 1173, 1075

元素分析値

組成式:  $C_{28}H_{28}N_{2}O_5 \cdot 1.0 HCl \cdot 1.0 H_2O$

50

計算値 : C:63.81, H:5.93, N:5.32, Cl:6.73

実測値 : C:63.72, H:6.03, N:5.40, Cl:6.49

Mass (EI) : 472 (M<sup>+</sup>)

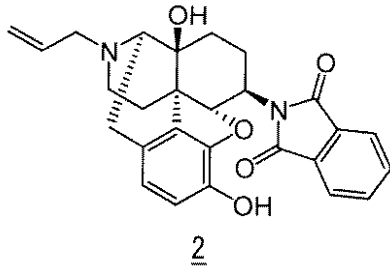
【 0 0 9 9 】

参考例 2

N-[(17-アリル)-4,5 -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 -イル]-フタルイ  
ミド・酒石酸塩 (化合物 2) の合成

【 0 1 0 0 】

【化 1 6】



10

【 0 1 0 1 】

参考例 1記載の方法に準じて、6 -ナルトレキサミンの代わりに6 -ナロキサミンを用  
いて、表題化合物2のフリー体 24 mg (収率 34%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合  
物2を得た。

20

【 0 1 0 2 】

<sup>1</sup>H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.75-7.8 (2H, m), 7.6-7.7 (2H, m), 6.72 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.59 (1H, d, J =  
8.2 Hz), 5.7-5.8 (1H, m), 5.1-5.2 (3H, m), 4.0-4.05 (1H, m), 3.0-3.1 (3H, m), 2.  
45-2.9 (5H, m), 2.0-2.3 (2H, m), 1.6-1.7 (1H, m), 1.4-1.5 (2H, m) (フリー体)

Mass (ESI) : 459 (M<sup>+</sup>+1)

【 0 1 0 3 】

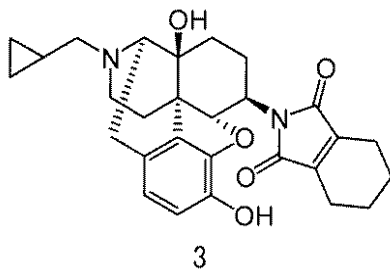
参考例 3

N-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5 -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 -  
イル] -3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミド・酒石酸塩 (化合物 3) の合成

30

【 0 1 0 4 】

【化 1 7】



40

【 0 1 0 5 】

6 -ナルトレキサミン 113 mg (0.33 mmol)をクロロホルム3.3 mLに溶解させ、3,4,5,6  
-テトラヒドロフタル酸無水物58 mg (0.38 mmol)、トリエチルアミン114 μL (0.82 mmol  
)を加えて、室温にて50分間攪拌した。その後、この反応溶液にトリエチルアミン 234 μ  
L (1.68 mmol)、無水酢酸 158 μL (1.68 mmol)を加えて、1時間加熱還流した。その後、  
室温に放冷し、反応混合液をエバポレーターにて濃縮した後、メタノール 3 mL、28%アン  
モニア水 300 μLを加えて、室温で4時間攪拌した。その後、反応溶液に水を加えてクロ  
ロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマ

50

トグラフィーにて精製し、表題化合物3のフリー体 121 mg (収率77%)を得た。これをメタン  
 スルホン酸塩として表題化合物3を得た。

【0106】

<sup>1</sup>H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

0.12 (2H, m), 0.52 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.43 (3H, m), 1.65 (1H, m), 1.76 (4H, br), 2.12 (3H, td, J = 12.0, 3.6 Hz), 2.26-2.38 (7H, m), 2.63 (3H, m), 3.03 (1H, d, J = 18.4 Hz), 3.08 (1H, d, J = 5.6 Hz), 3.83 (1H, ddd, J = 13.2, 8.4, 3.6 Hz), 5.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.4 Hz) (フリー体)

Mass (ESI) : 477 (M<sup>+</sup>+1)

【0107】

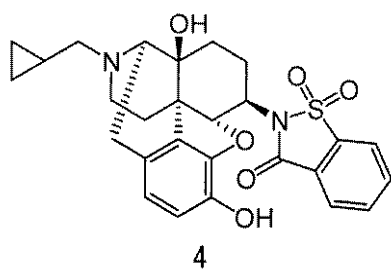
10

参考例4

[N-(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6-イル]-0-スルホン安息香酸イミド・酒石酸塩(化合物4)の合成

【0108】

【化18】



20

【0109】

6-アミノ-(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-14-オール 203 mg (0.53 mmol)をクロロホルム 10 mLに溶解させ、0℃にてトリエチルアミン 0.15 mLおよびメチル-(2-クロロスルフォニル)-ベンゾエート 136 mgを加えて、室温にて8時間攪拌し、その後30分間加熱還流した。反応液を室温に放冷し、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し2-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6-イル]-スルファモイル]-安息香酸メチルエステル 219 mg (収率 71%)を得た。

30

【0110】

得られた2-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6-イル]-スルファモイル]-安息香酸メチルエステル 91 mg (0.16 mmol)をDMF 10 mLに溶解させ炭酸カリウム 352 mgを加えて、80℃にて3時間攪拌した。反応液を室温に放冷した後、反応液をセライト濾過して、濾液を濃縮して粗生成物としてN-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-14-ヒドロキシ-3-メトキシメトキシ-モルヒナン-6-イル]-0-スルホン安息香酸イミドを得た。

40

【0111】

得られた粗生成物を2-プロパノール 2 mLおよびクロロホルム 2 mLに溶解させ、濃塩酸 0.2 mLを加えて、室温にて13時間攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物4のフリー体 67 mg (収率 85% : 2steps)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物4を得た。

【0112】

<sup>1</sup>H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

8.06-8.08 (m, 1H), 7.82-7.97 (m, 3H), 6.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 6.65 (d, 1H, J

50

= 8.1 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 3.92 (ddd, 1H, J = 3.9, 8.3, 13.1 Hz), 3.11 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.06 (d, 1H, J = 18.3 Hz), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.32-2.39 (m, 3H), 2.13-2.20 (m, 1H), 1.46-1.76 (m, 4H), 0.82-0.88 (m, 1H), 0.52-0.57 (m, 2H), 0.12-0.15 (m, 2H) (フリー体)

Mass (ESI) : 509 (M<sup>+</sup>+1)

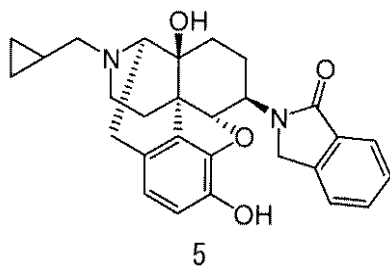
【0113】

参考例5

2-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6-イル]-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン・酒石酸塩(化合物5)の合成

【0114】

【化19】



【0115】

参考例1記載の方法で製造したN-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6-イル]-フタルイミド 156 mg (0.33 mmol)をメタノール 5 mL、クロロホルム 5 mLの混合溶液に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム61 mg (1.61 mmol)を0℃にて加えて2時間撹拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-[(17-シクロプロピルメチル)-4,5-エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6-イル]-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オン(ジアステレオマー混合物) 130 mg (収率 83%)を得た。

【0116】

得られた精製物 150 mg (0.32 mmol)を塩化メチレン 7 mL、クロロホルム 25 mLの混合溶液に溶解させ、三フッ化ホウ素エーテル錯体 0.22 mL (1.73 mmol)、トリエチルシラン 0.28 mL (1.73 mmol)を0℃で加えて22時間撹拌した。その後、反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物5のフリー体 55 mg (収率 38%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物5を得た。

【0117】

<sup>1</sup>H-NMR (ppm) (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 3H), 6.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.27 (ddd, J = 12.6, 8.2, 4.4 Hz, 1H), 3.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.06 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 2.70-2.59 (m, 2H), 2.39 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.31-2.12 (m, 3H), 1.72-1.49 (m, 4H), 0.93-0.79 (m, 1H), 0.58-0.50 (m, 2H), 0.17-0.11 (m, 2H) (フリー体)

IR (cm<sup>-1</sup>) (KBr)

3075, 3004, 2925, 2818, 1658, 1622, 1498, 1455, 1377, 1330, 1307, 1279, 1228, 1188, 1153, 1117, 1069, 1051, 1034, 981, 943, 919, 884, 859, 740

Mass (EI) : 458 (M<sup>+</sup>)

【0118】

10

20

30

40

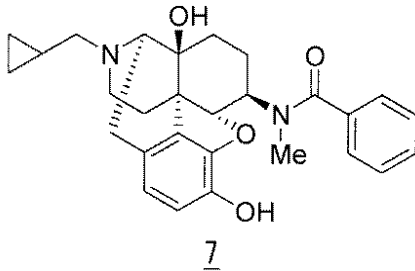
50

## 参考例6

17-シクロプロピルメチル-4,5 -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6 - (N-メチルベンズアミド) モルヒナン・塩酸酸塩 (化合物7) の合成

【0119】

【化20】



10

【0120】

17-シクロプロピルメチル-4,5 -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-6 -メチルアミノモルヒナン 194 mg (0.54 mmol)をクロロホルム 5 mLに溶解させ、トリエチルアミン0.16 mL (1.11 mmol)およびベンゾイルクロリド0.13 mL (1.09 mmol)を加えて室温にて1時間攪拌した。そして、反応液にメタノール 5 mL、2N NaOH水溶液1.5 mLを加えて室温にて3時間攪拌した。その後、反応混合液に水を加えてクロロホルムにて抽出した。有機層を合わせて、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して粗生成物を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物7のフリー体 237 mg (収率 95%)を得た。これを塩酸塩として表題化合物7を得た。

20

【0121】

<sup>1</sup>H-NMR (ppm) (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)

7.4-7.2 (m, 5H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.0-2.8 (m, 4H), 2.5-2.3 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.3-1.2 (m, 1H), 1.1-0.9 (m, 2H), 0.7-0.3 (m, 4H)

Mass (ESI) : 461 (M+1<sup>+</sup>)

【0122】

30

## 実施例1

## Substance-P誘発引掻き行動抑制効果

ddY系雄性マウスを4週齢で入荷し、予備飼育をした後5週齢で使用した。実験の前日にマウスの吻側背部をバリカンを用いて除毛した。各化合物は10%DMSOに溶解した。被験薬物あるいは溶媒のいずれかをマウスの吻側背部皮下に投与し、その30分後にPBS(Phosphate Buffered Saline)に溶解したSubstance-P(250 nmol/site)を50 μLの用量で除毛部位に皮内投与した。その後直ちに観察用ケージ(10\*14\*22 cm)に入れ、以後30分間の行動を無人環境下にビデオカメラで撮影した。ビデオを再生し、マウスが後肢でSubstance-P投与部位の近傍を引掻く行動の回数をカウントした。1群8匹で実験を行った。溶媒を投与群の平均引掻き回数と、被験薬投与群の平均引掻き回数に統計学的な有意差がある場合に、止痒効果有りとして判定し、結果は溶媒投与群の引掻き回数を半減する投与用量で示した(表5)。

40

【0123】

【表 5】

化合物	ED50 (mg/kg, sc)
<u>1</u>	0.0034
<u>2</u>	0.32
<u>3</u>	0.0033
<u>4</u>	0.0081
<u>5</u>	0.015
<u>6</u>	0.0029
<u>7</u>	0.55 (参考例)

## 【産業上の利用可能性】

## 【0124】

本発明の止痒剤は、優れた止痒効果を有し、かつ、副作用が少ないので、各種の疾患にともなう痒みの治療に有用である。

---

フロントページの続き

審査官 鳥居 福代

- (56)参考文献 特公昭41-018823(JP, B1)  
特公昭41-006905(JP, B1)  
米国特許第03318884(US, A)  
特開2001-318095(JP, A)  
特表昭59-501712(JP, A)  
特開2002-308769(JP, A)  
特許第4656081(JP, B2)  
特許第4016986(JP, B2)  
SAYRE, L.M. et.al., Design and synthesis of naltrexone-derived affinity labels with non equilibrium opioid agonist and antagonist activities. Evidence for the existence of different  $\mu$  receptor subtypes in different tissues, Journal of Medicinal Chemistry, 1984年, Vol.27, No.10, p.1325-1335

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/485  
A61P 17/04  
C07D 489/08  
CAplus/REGISTRY(STN)