

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2006年5月11日 (11.05.2006)

PCT

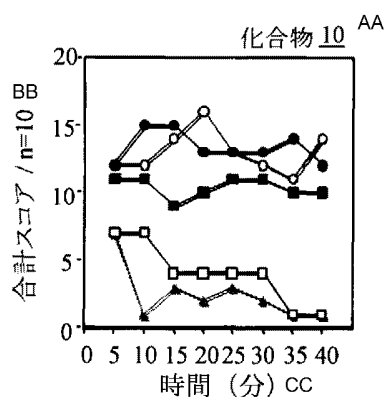
(10) 国際公開番号
WO 2006/049248 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/485 (2006.01) C07D 489/08 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/020297
- (22) 国際出願日: 2005年11月4日 (04.11.2005)
- (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2004-320583 2004年11月4日 (04.11.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 東レ株式会社 (TORAY INDUSTRIES, INC.) [JP/JP]; 〒1038666 東京都中央区日本橋室町2丁目1番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 泉本 直樹 (IZUMIMOTO, Naoki) [JP/JP]; 〒2480036 神奈川県鎌倉市手広1111手広寮409 Kanagawa (JP). 川村 邦昭 (KAWAMURA, Kuniaki) [JP/JP]; 〒2470073 神奈川県鎌倉市植木425-1-701 Kanagawa (JP). 駒形 俊和 (KOMAGATA, Toshikazu) [JP/JP]; 〒2480031 神奈川県鎌倉市鎌倉山3-20-1 鎌倉山寮509 Kanagawa (JP). 橋本 忠俊 (HASHIMOTO, Tadatoshi) [JP/JP]; 〒5328686 大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目17番85号 武田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

/ 続葉有 /

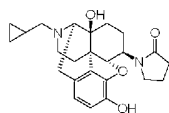
(54) Title: ANALGESIC

(54) 発明の名称: 鎮痛剤



- 10%DMSO, s.c. DD
—○— 化合物 10 0.003mg/kg, s.c. EE
—■— 化合物 10 0.01mg/kg, s.c. FF
—□— 化合物 10 0.03mg/kg, s.c. GG
—▲— 化合物 10 0.1mg/kg, s.c.

AA... COMPOUND 10
BB... TOTAL SCORE/n=10
CC... TIME (MIN)
DD... COMPOUND 10 0.003 mg/kg, s.c.
EE... COMPOUND 10 0.01 mg/kg, s.c.
FF... COMPOUND 10 0.03 mg/kg, s.c.
GG... COMPOUND 10 0.1 mg/kg, s.c.



(1)

(57) Abstract: An analgesic widely applicable to various pains induced by various causes. The analgesic contains as an active ingredient either a specific morphinan derivative having a nitrogenous cyclic substituent in the 6-position such as compound (1), or a pharmacologically acceptable acid addition salt thereof.

/ 続葉有 /



長袋 洋 (NAGABUKURO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒5328686
大阪府大阪市淀川区十三本町二丁目 1 7 番 8 5 号 武
田薬品工業株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 谷川 英次郎 (TANIGAWA, Hidejiro); 〒
1020072 東京都千代田区飯田橋 4 丁目 5 番 1 2 号 岩
田ビル 6 階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (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.

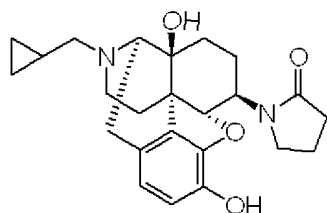
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可
能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE,
IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,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

(57) 要約:

種々の原因によって誘発されるさまざまな痛みに対して広く適用できる鎮痛剤が開示されてい
る。鎮痛剤は、化合物1のような6位に含窒素環状置換基を有する特定の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包含する。



明 細 書

鎮痛剤

技術分野

- [0001] 本発明は、痛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学的に許容される酸付加塩を有効成分として含んでなる鎮痛剤に関する。

背景技術

- [0002] 痛みの発症には、疾病や外傷などによって組織に損傷を受け、局所に発痛物質が産生されて生ずる場合、また、侵害刺激といった直接的な要因がなく神経系の機能異常等によって引き起こされる場合などが知られている。痛みをその発生源によって分類すると、(1)侵害受容性疼痛(nociceptive pain)、(2)神経因性疼痛(neuropathic pain)、(3)心因性疼痛(psychogenic pain)の3種類に大別することができる。侵害受容性疼痛とは外傷など生体に外部から刺激が加わって生じる痛みや、内部組織などに病変があることで生じる痛みである。このような痛みの多くは、基礎疾患が治癒すると消失する一過性のものであり、急性痛(acute pain)に分類できることが多い。一方で、末梢組織あるいは末梢神経終末部の異常や末梢神経に損傷が及んだことによって中枢神経系に生じた機能異常、さらには、中枢神経系の障害および心理的機序などによって生じる慢性痛(chronic pain)があり、上記の神経因性疼痛および心因性疼痛は、この慢性痛に属する。痛みは、多種多様の要因によって生じ、そ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、痛みおよびその調節に関連する体内物質としては、ブラジキニン、ヒスタミン、プロスタグランジン、セロトニン、サブスタンス P、オピオイドペプチドなどが報告されている。
- [0003] 軽度の痛みの治療薬としては、末梢に作用点のあるアスピリン、アセトアミノフェンなどの非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)など、中度または重度の痛みには中枢に作用点のあるモルヒネに代表されるオピオイド系鎮痛薬などが用いられてきた。しかし、NSAIDsなどの末梢性鎮痛薬の場合は鎮痛効果が充分でない場合があることに加え、消化器系などに対する副作用が問題となっている。また、オピオイド鎮痛薬の場合は

、嘔気・嘔吐、便秘、依存性などの副作用が問題となっている。またモルヒネを含めこれらの鎮痛剤は、急性痛には効果を示すものの、神経因性疼痛および心因性疼痛に対しては十分な効果を示さないことが多い。したがって、急性痛のみならず、モルヒネの効かない痛みなどを含めて、慢性痛に対しても効果を有し、かつ、副作用の少ない新たな鎮痛剤の創製が望まれている。

[0004] ところで、モルヒネに代表されるモルヒナン化合物が鎮痛作用を有することは古くから知られてきた。6位に含窒素環状置換基を有するモルヒナン化合物に限定しても、環状2級アミノ化合物などに鎮痛効果があることはすでに示唆されている(特許文献1, 2, 3参照)。また、6位に環状イミド基を有するモルヒナン化合物の中には、鎮痛作用を有することは直接的に示されていないものの、化学構造が開示されているものもある(非特許文献1, 2, 3参照)。一方これらとは別に、本願になる化合物が頻尿・尿失禁治療効果を有することが開示され(特許文献4参照)、止痒剤用途についても、本願の優先日より遅れてはいるが公開されている(特許文献5)。しかしながら、これらすべての開示情報は、本願化合物が著しい鎮痛作用を有し、慢性痛にも適応可能であり、有用な鎮痛剤となりうることを、何ら類推させるものではない。

[0005] 特許文献1: 特公昭41-18824号公報

特許文献2: 特公昭41-18826号公報

特許文献3: 国際公開第95/03308号パンフレット

特許文献4: 国際公開第2004/033457号パンフレット(欧州特許庁公開 EP155 5266号)

特許文献5: 国際公開第2005/094826号パンフレット

非特許文献1: シサバ・シモン(Csaba Simon)、外2名、テトラヘドロン(Tetrahedron)、1994年、第50巻、第32号、p. 9757-9768

非特許文献2: セイレ(L. M. Sayre)、外3名、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリ(Journal of Medicinal Chemistry)、1984年、第27巻、第10号、p. 1325-1335

非特許文献3: シサバ・シモン(Csaba Simon)、外2名、シンセティック・コミュニケーションズ(Synthetic Communications)、1992年、第22巻、第6号、p. 913-921

非特許文献4: チャプラン SR(Chaplan SR)、外4名、ジャーナル・ニューロサイエンス・

メソッド(Journal Neuroscience Methods)、1994年、第53巻、p. 55－63

発明の開示

発明が解決しようとする課題

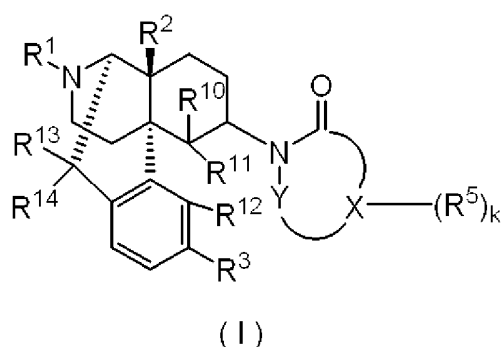
- [0006] 本発明の目的は、6位含窒素環状置換基を有するモルヒナン化合物の中で、著しく高い鎮痛効果を有し、急性痛から慢性痛などのさまざまな痛みの治療に対しても有効な化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分として含む鎮痛剤を提供することである。

課題を解決するための手段

- [0007] 上記目的を達成するため鋭意検討した結果、6位含窒素環状置換基を有するモルヒナン化合物の中で、環状アミノ基を有する化合物に比較して、アシルアミノ部分構造を有する本願化合物が著しく高い鎮痛効果を有することを見出した。また本願化合物が、急性痛から慢性痛などのさまざまな痛みの治療に対しても有効であることを見出し、本発明を完成した。

- [0008] すなわち本発明は、一般式(I)

- [0009] [化1]



- [0010] [式中R¹は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラニルアルキル(アルキル部の炭素数は1から5)、チエニルアルキル(アルキル部の炭素数は1から5)、またはピリジルアルキル(アルキル部の炭素数は1から5)を表し、R²、R³は、それぞれ別個に水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニロキシ、炭素数7から13のアラルキロキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、-X-は、環状構造

の一部になる炭素数2から7のアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン(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い)を表し、Yは、原子価結合、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=S)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(-R^4)-$ 、 $-C(=O)-N(-R^4)-$ 、または、 $-C(=S)-N(-R^4)-$ を表し、 R^4 は、水素、炭素数1から5のアルキルを表し、kは、0から8の整数を表し、 R^5 は、環状構造上のk個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数7から13のアラルキリデン、炭素数6から12のアリールオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、イソチオシアナト、 $(CH_2)_{2p}SR^7$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)_2R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}OR^7$ 、 $(CH_2)_{2p}C(=O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}OC(=O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)_2NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}C(=O)NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}N(R^8)C(=O)R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}N(R^8)S(O)_2R^9$ を表すか、またはk個の R^5 のうち、同一の炭素原子もしくは硫黄原子に結合した2個の R^5 が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキニド基を、同一の炭素原子に結合した2個の R^5 が一つの硫黄原子となってチオカルボニル基を、同一の硫黄原子に結合した4個の R^5 が2個の酸素原子となりスルホン基を表すか、またはk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノを表し、 R^6 はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、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、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、 $(CH_2)_{2p}SR^7$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)_2R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}OR^7$ 、 $(CH_2)_{2p}C(=O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}OC(=O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}S(O)_2NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}C(=O)NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}NR^8R^9$ 、 $(CH_2)_{2p}N(R^8)C(=O)R^9$ 、または $(CH_2)_{2p}N(R^8)S(O)_2R^9$ を表し、pは0から5の整数を表し、 R^7 、 R^8 、 R^9 は、それぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニル、炭素数6から12のアリール、または炭素数7から13のアラルキルを表し、 R^{10} は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数2から5のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、(C

$H_2)OR^7$ 、または $(CH_2)_pCO_2R^7$ (p, R^7 は前記定義に同じ)を表し、 R^{11} 、 R^{12} は、結合して $O-$ 、 $-S-$ もしくは $-CH_2-$ を表すか、または R^{11} が水素で R^{12} が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、もしくは炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し、 R^{13} 、 R^{14} は、一緒になってオキシを表すか、または、 R^{13} が水素で、 R^{14} が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、もしくは炭素数1から5のアルカノイロキシを表し、一般式(I)は(+)、(-)、(±)体を含む]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学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮痛剤を提供する。

- [0011] また、本発明の鎮痛剤は、治療対象として神経因性疼痛、糖尿病性神経症または慢性骨盤内臓痛などを包含する。さらに、本発明は、上記した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学的に許容される酸付加塩の1種又は2種以上の有効量を患者に投与することを含む鎮痛方法を提供する。さらに、本発明は、上記した本発明の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学的に許容される酸付加塩の、鎮痛剤の製造のための使用を提供する。

発明の効果

- [0012] 本願になる含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体は、著しく高い鎮痛効果を有し、急性痛から慢性痛などのさまざまな痛みの治療にも有効な優れた鎮痛剤になりうる。

図面の簡単な説明

- [0013] [図1]比較例として、PGF2 α 誘発アロディニアモデル法において、Morphine投与したときの結果を示す図である。
- [図2]PGF2 α 誘発アロディニアモデル法により、化合物10の鎮痛活性を確認した結果を示す図である。
- [図3]PGF2 α 誘発アロディニアモデル法により、化合物5の鎮痛活性を確認した結果を示す図である。
- [図4]PGF2 α 誘発アロディニアモデル法により、化合物6の鎮痛活性を確認した結果を示す図である。
- [図5]ラットChungモデル法により、化合物10fの鎮痛活性を確認した結果を示す図で

ある。各群 $n=6$ 、*** : $P<0.001$, ** : $P<0.01$, * : $P<0.05$ vs 投与溶媒投与群(多群の対応のあるt 検定(Dunnettによる補正))

[図6]マウスSeltzerモデル法により、Gabapentinの鎮痛活性を確認した結果を示す図である。各群 $n=5$ 、### : $P<0.001$ vs 対照－投与溶媒投与群 (student's t 検定又はWelch's検定)、*** : $P<0.001$, * : $P<0.05$ vs 結紮－投与溶媒投与群 (多群の対応のあるt 検定(Dunnettによる補正))

[図7]マウスSeltzerモデル法により、化合物10fの鎮痛活性を確認した結果を示す図である。各群 $n=5$ 、### : $P<0.001$ vs 対照－投与溶媒投与群 (student's t 検定又はWelch's検定)、*** : $P<0.001$, * : $P<0.05$ vs 結紮－投与溶媒投与群 (多群の対応のあるt 検定(Dunnettによる補正))

[図8]ラット糖尿病誘発神経因性疼痛モデル法により、化合物10fの鎮痛活性を確認した結果を示す図である。各群 $n=4$ 、*** : $P<0.001$, ** : $P<0.01$, * : $P<0.05$ vs 投与溶媒投与群(多群の対応のあるt 検定(Dunnettによる補正))

発明を実施するための最良の形態

[0014] 上記の通り、本発明の鎮痛剤は、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学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する。

[0015] 一般式(I)で表される化合物の中でも、 R^1 としては、水素、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数3から7のアルケニルが好ましく、中でも水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロブテニルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、プレニルが好ましい。これらの中でも、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、アリル、プレニルが好ましく、特に、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、アリルが好ましい。

[0016] R^2 , R^3 としては、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシが好ましい。これらの中でも、水素

、ヒドロキシ、メキシ、アセトキシが好ましい。

- [0017] -X-としては環構造の一部になる炭素数2から4のアルキレンまたはアルケニレンが好ましく、中でもエチレン($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、ビニレン($-\text{CH}=\text{CH}-$)、プロピレン($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)、プロペニレン($-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$)であることが好ましい。また、Yとしては原子価結合または $-\text{C}(=\text{O})-$ のものが好ましく、特にYが $-\text{C}(=\text{O})-$ のものが好ましい。
- [0018] kは0から6の整数、特に1または2であることが好ましく、中でも2であることが好ましい。
- [0019] R^5 としては、kが1のとき、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数7から13のアラルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、または炭素数6から12のアリールオキシが好ましく、中でもメチル、エチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、トリフルオロメチルベンジル、トリフルオロメチルベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシが好ましく、または、kが2のとき、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノが好ましく、中でも、ベンゾ、シクロヘキセノが好ましく、特にベンゾが好ましい。
- [0020] ベンゾまたはシクロヘキセノは無置換のものも好ましいが、置換基 R^6 としてはそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル(特にメチル、エチル、プロピル)、炭素数7から13のアラルキル(特にベンジル)、メキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール(特にフェニル)、イソチオシアナト、 SR^7 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^8)\text{C}(=\text{O})\text{R}^9$ (ここで、pは0から5の整数を表し、 R^7 は水素、炭素数1から5のアルキル(特にメチル、エチル、プロピル)、炭素数3から7のアルケニルまたは炭素数6から12のアリール(特にフ

エニル)を表し、 R^8 、 R^9 はそれぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル(特にメチル、エチル、プロピル)、または炭素数7から13のアラルキル(特にベンジル)を表す)が好ましく、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、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、メキシメチル、エトキシメチル、メキシエチル、アセトキシ、フェノキシ、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、メ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、アセトアミノ、またはアセトアミノメチルが好ましい。

[0021] R^{10} としては、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、ベンジルが好ましく、特に水素、メチルが好ましい。

[0022] R^{11} 、 R^{12} としては、結合して-O-であるもの、または R^{11} が水素で、 R^{12} が水素、ヒドロキシ、メキシのものが好ましく、特に、両者が結合して-O-であるものが好ましい。

[0023] R^{13} 、 R^{14} としては、一緒になってオキシまたは、 R^{13} が水素で R^{14} が水素、ヒドロキシであるものが好ましく、特に R^{13} 、 R^{14} 共に水素、すなわち無置換であるものが好ましい。

[0024] 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、カンファー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、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、マレイ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。

[0025] なお、上記した各置換基についての好ましい例を組み合わせ有する化合物及びその酸付加塩が好ましい。

[0026] また、一般式(I)中の置換基として、次の各置換基を有するものが好ましい。すなわち、(1) 上記一般式(I)において、-X-が環状構造の一部になる炭素数2から7のアルキレン、アルケニレン又はアルキニレンであり； R^5 が、-X-上のk個の置換基であり、そ

れぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数7から13のアラルキリデン、トリフルオロメチル、トリフルオロメキシ、シアノ、イソチオシアナト、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{C(=O)R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{CO R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{NR}^8\text{R}^9$ 若しくは $(\text{CH}_2)_{2p}\text{N(R}^8)\text{C(=O)R}^9$ であるか、又はk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換若しくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ若しくはシクロヘプテノであり； R^6 はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{C(=O)R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{CO R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_{2p}\text{NR}^8\text{R}^9$ 又は $(\text{CH}_2)_{2p}\text{N(R}^8)\text{C(=O)R}^9$ であり； R^8 、 R^9 は、それぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル又は炭素数7から13のアラルキルであり； R^{13} 、 R^{14} は共に水素である化合物及びその酸付加塩、

[0027] (2) 上記(1)のうち、 $-\text{X}-$ が炭素数2のアルキレン又はアルケニレンである化合物及びその酸付加塩、

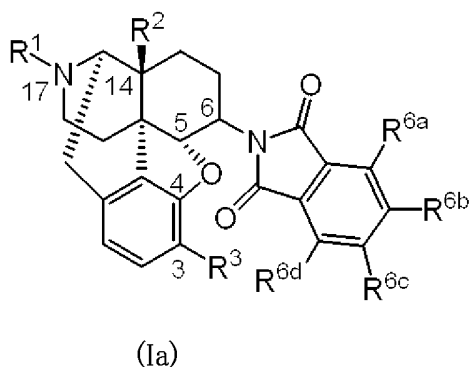
[0028] (3) 一般式(I)において、 $-\text{X}-$ が環状構造の一部になる炭素数2から4のアルキレン、アルケニレンであり、Yが、原子価結合、または、 $-\text{C(=O)}-$ であり、kが1または2であり、 R^5 が炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数7から13のアラルキリデンであるか、またはk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノであり、 R^7 が、水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルであり、 R^8 、 R^9 が、それぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであり、 R^{10} が、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、またはベンジルである化合物及びその酸付加塩、

- [0029] (4) 上記(3)のうち、 R^1 が水素、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、または炭素数3から7のアルケニルであり、 R^5 がメチル、エチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、トリフルオロメトキシベンジル、トリフルオロメトキシベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシであるか、または k 個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノであり、 R^{11} 、 R^{12} が、結合して-O-であるか、または R^{11} が水素で、 R^{12} が水素、ヒドロキシもしくはメキシである化合物及びその酸付加塩、
- [0030] (5) 上記(4)のうち、 R^1 が、水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロブテニルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、またはプレニルであり、 k が2であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノである化合物及びその酸付加塩、
- [0031] (6) 上記(5)のうち、 R^1 が、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、アリル、またはプレニルであり、 R^2 、 R^3 が、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、メキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、-X-がエチレン、ビニレン、プロピレンまたはプロペニレンであり、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1から4個の置換基 R^6 で置換されたベンゾまたはシクロヘキセノであり、 R^{10} が、水素、またはメチルであり、 R^{11} 、 R^{12} が、結合して-O-である化合物及びその酸付加塩、
- [0032] (7) 上記(6)のうち、一般式(I)において、 R^1 が、水素、シクロプロピルメチル、シクロブ

チルメチル、またはアリルであり、 R^2 、 R^3 が、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、メキシ、またはアセトキシであり、 $-X-$ がビニレンであり、 Y が $-C(=O)-$ であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1から4個の置換基 R^6 で置換されたベンゾであり、 R^6 が、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、ベンジル、ヒドロキシ、メキシ、エトキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメキシ、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、メキシメチル、エトキシメチル、メキシエチル、アセトキシ、フェノキシ、メキシカルボニル、エトキシカルボニル、メ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、アセトアミノ、アセトアミノメチル、またはメタンサルホンアミドであり、 R^{10} が、水素であり、 R^{13} 、 R^{14} が共に水素である化合物及びその酸付加塩。

[0033] 本発明の一般式(I)の化合物のうち、-X-がビニレン、Yが-C(=O)-、kが2であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR⁵が一緒になって無置換またはR^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、もしくはR^{6d}(R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は前記R⁶の定義に同じ)各々、または任意の組み合わせで置換されたベンゾを形成し、R¹⁰、R¹³、R¹⁴が水素、R¹¹、R¹²が結合して-O-の化合物である一般式(Ia)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、「-」は無置換であることを意味し、6位結合の立体化学は α または β である。

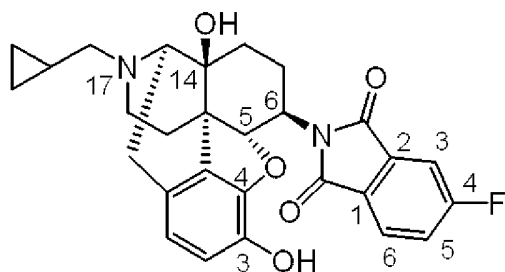
[0034] [化2]



[0035] また一般式(Ia)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^{6b}

がフッ素であり、6位の立体が β である化合物を、

[0036] [化3]



[0037] N-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]-4-フルオロフタルイミドと命名する。

[0038] [表1-1]

R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
CPM	OH	OH	—	—	—	—
CPM	OH	OH	F	—	—	—
CPM	OH	OH	—	F	—	—
CPM	OH	OH	F	—	—	F
CPM	OH	OH	—	F	F	—
CPM	OH	OH	F	F	F	F
CPM	OH	OH	Cl	—	—	—
CPM	OH	OH	—	Cl	—	—
CPM	OH	OH	Cl	—	—	Cl
CPM	OH	OH	—	Cl	Cl	—
CPM	OH	OH	Br	—	—	—
CPM	OH	OH	—	Br	—	—
CPM	OH	OH	Br	—	—	Br
CPM	OH	OH	—	Br	Br	—
CPM	OH	OH	Me	—	—	—
CPM	OH	OH	—	Me	—	—
CPM	OH	OH	Me	—	—	Me
CPM	OH	OH	—	Me	Me	—
CPM	OH	OH	OMe	—	—	—
CPM	OH	OH	—	OMe	—	—
CPM	OH	OH	OMe	—	—	OMe
CPM	OH	OH	—	OMe	OMe	—
CPM	OH	OH	OH	—	—	—
CPM	OH	OH	—	OH	—	—
CPM	OH	OH	OH	—	—	OH
CPM	OH	OH	—	OH	OH	—
CPM	OH	OH	NO ₂	—	—	—
CPM	OH	OH	—	NO ₂	—	—
CPM	OH	OH	NO ₂	—	—	NO ₂
CPM	OH	OH	—	NO ₂	NO ₂	—
CPM	OH	OH	NH ₂	—	—	—
CPM	OH	OH	—	NH ₂	—	—
CPM	OH	OH	NH ₂	—	—	NH ₂
CPM	OH	OH	—	NH ₂	NH ₂	—
アリル	OH	OH	—	—	—	—
アリル	OH	OH	F	—	—	—
アリル	OH	OH	—	F	—	—

R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
アリル	OH	OH	F	—	—	F
アリル	OH	OH	—	F	F	—
アリル	OH	OH	F	F	F	F
アリル	OH	OH	Cl	—	—	—
アリル	OH	OH	—	Cl	—	—
アリル	OH	OH	Cl	—	—	Cl
アリル	OH	OH	—	Cl	Cl	—
アリル	OH	OH	Br	—	—	—
アリル	OH	OH	—	Br	—	—
アリル	OH	OH	Br	—	—	Br
アリル	OH	OH	—	Br	Br	—
アリル	OH	OH	Me	—	—	—
アリル	OH	OH	—	Me	—	—
アリル	OH	OH	Me	—	—	Me
アリル	OH	OH	—	Me	Me	—
アリル	OH	OH	OMe	—	—	—
アリル	OH	OH	—	OMe	—	—
アリル	OH	OH	OMe	—	—	OMe
アリル	OH	OH	—	OMe	OMe	—
アリル	OH	OH	OH	—	—	—
アリル	OH	OH	—	OH	—	—
アリル	OH	OH	OH	—	—	OH
アリル	OH	OH	—	OH	OH	—
アリル	OH	OH	NO ₂	—	—	—
アリル	OH	OH	—	NO ₂	—	—
アリル	OH	OH	NO ₂	—	—	NO ₂
アリル	OH	OH	—	NO ₂	NO ₂	—
アリル	OH	OH	NH ₂	—	—	—
アリル	OH	OH	—	NH ₂	—	—
アリル	OH	OH	NH ₂	—	—	NH ₂
アリル	OH	OH	—	NH ₂	NH ₂	—
CPM	H	OH	—	—	—	—
CPM	H	OH	F	—	—	—
CPM	H	OH	—	F	—	—
CPM	H	OH	F	—	—	F
CPM	H	OH	—	F	F	—
CPM	H	OH	F	F	F	F
CPM	H	OH	Cl	—	—	—
CPM	H	OH	—	Cl	—	—

R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
CPM	H	OH	Cl	—	—	Cl
CPM	H	OH	—	Cl	Cl	—
CPM	H	OH	Br	—	—	—
CPM	H	OH	—	Br	—	—
CPM	H	OH	Br	—	—	Br
CPM	H	OH	—	Br	Br	—
CPM	H	OH	Me	—	—	—
CPM	H	OH	—	Me	—	—
CPM	H	OH	Me	—	—	Me
CPM	H	OH	—	Me	Me	—
CPM	H	OH	OMe	—	—	—
CPM	H	OH	—	OMe	—	—
CPM	H	OH	OMe	—	—	OMe
CPM	H	OH	—	OMe	OMe	—
CPM	H	OH	OH	—	—	—
CPM	H	OH	—	OH	—	—
CPM	H	OH	OH	—	—	OH
CPM	H	OH	—	OH	OH	—
CPM	H	OH	NO ₂	—	—	—
CPM	H	OH	—	NO ₂	—	—
CPM	H	OH	NO ₂	—	—	NO ₂
CPM	H	OH	—	NO ₂	NO ₂	—
CPM	H	OH	NH ₂	—	—	—
CPM	H	OH	—	NH ₂	—	—
CPM	H	OH	NH ₂	—	—	NH ₂
CPM	H	OH	—	NH ₂	NH ₂	—
アリル	H	OH	—	—	—	—
アリル	H	OH	F	—	—	—
アリル	H	OH	—	F	—	—
アリル	H	OH	F	—	—	F
アリル	H	OH	—	F	F	—
アリル	H	OH	F	F	F	F
アリル	H	OH	Cl	—	—	—
アリル	H	OH	—	Cl	—	—
アリル	H	OH	Cl	—	—	Cl
アリル	H	OH	—	Cl	Cl	—
アリル	H	OH	Br	—	—	—
アリル	H	OH	—	Br	—	—
アリル	H	OH	Br	—	—	Br

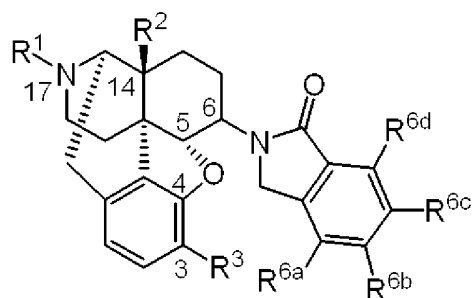
R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
アリル	H	OH	—	Br	Br	—
アリル	H	OH	Me	—	—	—
アリル	H	OH	—	Me	—	—
アリル	H	OH	Me	—	—	Me
アリル	H	OH	—	Me	Me	—
アリル	H	OH	OMe	—	—	—
アリル	H	OH	—	OMe	—	—
アリル	H	OH	OMe	—	—	OMe
アリル	H	OH	—	OMe	OMe	—
アリル	H	OH	OH	—	—	—
アリル	H	OH	—	OH	—	—
アリル	H	OH	OH	—	—	OH
アリル	H	OH	—	OH	OH	—
アリル	H	OH	NO ₂	—	—	—
アリル	H	OH	—	NO ₂	—	—
アリル	H	OH	NO ₂	—	—	NO ₂
アリル	H	OH	—	NO ₂	NO ₂	—
アリル	H	OH	NH ₂	—	—	—
アリル	H	OH	—	NH ₂	—	—
アリル	H	OH	NH ₂	—	—	NH ₂
アリル	H	OH	—	NH ₂	NH ₂	—
CPM	OAc	OH	—	—	—	—
CPM	OAc	OH	F	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	F	—	—
CPM	OAc	OH	F	—	—	F
CPM	OAc	OH	—	F	F	—
CPM	OAc	OH	F	F	F	F
CPM	OAc	OH	Cl	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	Cl	—	—
CPM	OAc	OH	Cl	—	—	Cl
CPM	OAc	OH	—	Cl	Cl	—
CPM	OAc	OH	Br	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	Br	—	—
CPM	OAc	OH	Br	—	—	Br
CPM	OAc	OH	—	Br	Br	—
CPM	OAc	OH	Me	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	Me	—	—
CPM	OAc	OH	Me	—	—	Me
CPM	OAc	OH	—	Me	Me	—

R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
CPM	OAc	OH	OMe	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	OMe	—	—
CPM	OAc	OH	OMe	—	—	OMe
CPM	OAc	OH	—	OMe	OMe	—
CPM	OAc	OH	OH	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	OH	—	—
CPM	OAc	OH	OH	—	—	OH
CPM	OAc	OH	—	OH	OH	—
CPM	OAc	OH	NO ₂	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	NO ₂	—	—
CPM	OAc	OH	NO ₂	—	—	NO ₂
CPM	OAc	OH	—	NO ₂	NO ₂	—
CPM	OAc	OH	NH ₂	—	—	—
CPM	OAc	OH	—	NH ₂	—	—
CPM	OAc	OH	NH ₂	—	—	NH ₂
CPM	OAc	OH	—	NH ₂	NH ₂	—
アリル	OAc	OH	—	—	—	—
アリル	OAc	OH	F	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	F	—	—
アリル	OAc	OH	F	—	—	F
アリル	OAc	OH	—	F	F	—
アリル	OAc	OH	F	F	F	F
アリル	OAc	OH	Cl	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	Cl	—	—
アリル	OAc	OH	Cl	—	—	Cl
アリル	OAc	OH	—	Cl	Cl	—
アリル	OAc	OH	Br	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	Br	—	—
アリル	OAc	OH	Br	—	—	Br
アリル	OAc	OH	—	Br	Br	—
アリル	OAc	OH	Me	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	Me	—	—
アリル	OAc	OH	Me	—	—	Me
アリル	OAc	OH	—	Me	Me	—
アリル	OAc	OH	OMe	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	OMe	—	—
アリル	OAc	OH	OMe	—	—	OMe
アリル	OAc	OH	—	OMe	OMe	—
アリル	OAc	OH	OH	—	—	—

R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
アリル	OAc	OH	—	OH	—	—
アリル	OAc	OH	OH	—	—	OH
アリル	OAc	OH	—	OH	OH	—
アリル	OAc	OH	NO ₂	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	NO ₂	—	—
アリル	OAc	OH	NO ₂	—	—	NO ₂
アリル	OAc	OH	—	NO ₂	NO ₂	—
アリル	OAc	OH	NH ₂	—	—	—
アリル	OAc	OH	—	NH ₂	—	—
アリル	OAc	OH	NH ₂	—	—	NH ₂
アリル	OAc	OH	—	NH ₂	NH ₂	—

[0044] 本発明の一般式(I)の化合物のうち、-X-がプロペニレン(-CH₂-CH=CH-)、Yが原子価結合、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR⁵が一緒になって無置換またはR^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、もしくはR^{6d}(R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}は前期R⁶の定義に同じ)各々、または任意の組み合わせで置換されたベンゾを形成し、R¹⁰、R¹³、R¹⁴が水素、R¹¹、R¹²が結合して-O-の化合物である下記一般式(Ib)で表される化合物の具体例を表2に示す。

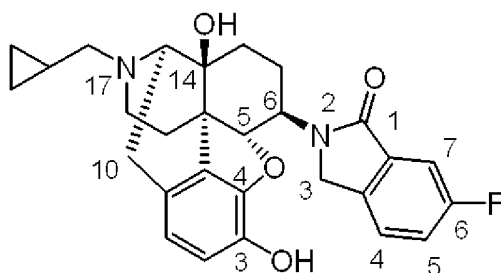
[0045] [化4]



(Ib)

[0046] また一般式(Ib)の化合物のうち、R¹がシクロプロピルメチル、R²、R³がヒドロキシ、R^{6c}がフッ素であり、6位の立体がβである化合物を、

[0047] [化5]



[0048] 2-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-イソインドール-1-オンと命名する。

[0049] [表2-1]

R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
CPM	OH	OH	-	-	-	-
CPM	OH	OH	F	-	-	-
CPM	OH	OH	-	F	-	-
CPM	OH	OH	-	-	F	-
CPM	OH	OH	-	-	-	F
CPM	OH	OH	-	F	F	-
CPM	OH	OH	F	F	F	F
CPM	OH	OH	Cl	-	-	-
CPM	OH	OH	-	Cl	-	-
CPM	OH	OH	-	-	Cl	-
CPM	OH	OH	-	-	-	Cl
CPM	OH	OH	-	Cl	Cl	-
CPM	OH	OH	Me	-	-	-
CPM	OH	OH	-	Me	-	-
CPM	OH	OH	-	-	Me	-
CPM	OH	OH	-	-	-	Me
CPM	OH	OH	-	Me	Me	-
CPM	OH	OH	OMe	-	-	-
CPM	OH	OH	-	OMe	-	-
CPM	OH	OH	-	-	OMe	-
CPM	OH	OH	-	-	-	OMe
CPM	OH	OH	-	OMe	OMe	-
アリル	OH	OH	-	-	-	-
アリル	OH	OH	F	-	-	-
アリル	OH	OH	-	F	-	-
アリル	OH	OH	-	-	F	-
アリル	OH	OH	-	-	-	F
アリル	OH	OH	-	F	F	-
アリル	OH	OH	F	F	F	F
アリル	OH	OH	Cl	-	-	-
アリル	OH	OH	-	Cl	-	-
アリル	OH	OH	-	-	Cl	-
アリル	OH	OH	-	-	-	Cl
アリル	OH	OH	-	Cl	Cl	-
アリル	OH	OH	Me	-	-	-
アリル	OH	OH	-	Me	-	-
アリル	OH	OH	-	-	Me	-
アリル	OH	OH	-	-	-	Me

[0050] [表2-2]

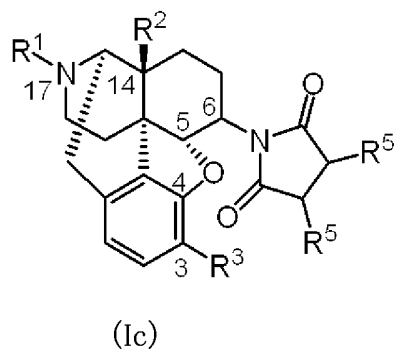
R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
アリル	OH	OH	-	Me	Me	-
アリル	OH	OH	OMe	-	-	-
アリル	OH	OH	-	OMe	-	-
アリル	OH	OH	-	-	OMe	-
アリル	OH	OH	-	-	-	OMe
アリル	OH	OH	-	OMe	OMe	-
CPM	H	OH	-	-	-	-
CPM	H	OH	F	-	-	-
CPM	H	OH	-	F	-	-
CPM	H	OH	-	-	F	-
CPM	H	OH	-	-	-	F
CPM	H	OH	-	F	F	-
CPM	H	OH	F	F	F	F
CPM	H	OH	Cl	-	-	-
CPM	H	OH	-	Cl	-	-
CPM	H	OH	-	-	Cl	-
CPM	H	OH	-	-	-	Cl
CPM	H	OH	-	Cl	Cl	-
CPM	H	OH	Me	-	-	-
CPM	H	OH	-	Me	-	-
CPM	H	OH	-	-	Me	-
CPM	H	OH	-	-	-	Me
CPM	H	OH	-	Me	Me	-
CPM	H	OH	OMe	-	-	-
CPM	H	OH	-	OMe	-	-
CPM	H	OH	-	-	OMe	-
CPM	H	OH	-	-	-	OMe
CPM	H	OH	-	OMe	OMe	-
アリル	H	OH	-	-	-	-
アリル	H	OH	F	-	-	-
アリル	H	OH	-	F	-	-
アリル	H	OH	-	-	F	-
アリル	H	OH	-	-	-	F
アリル	H	OH	-	F	F	-
アリル	H	OH	F	F	F	F
アリル	H	OH	Cl	-	-	-
アリル	H	OH	-	Cl	-	-
アリル	H	OH	-	-	Cl	-
アリル	H	OH	-	-	-	Cl

[0051] [表2-3]

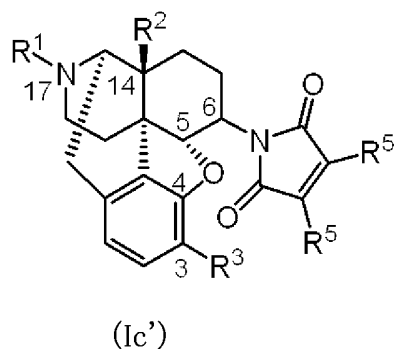
R ¹	R ²	R ³	R ^{6a}	R ^{6b}	R ^{6c}	R ^{6d}
アリル	H	OH	—	Cl	Cl	—
アリル	H	OH	Me	—	—	—
アリル	H	OH	—	Me	—	—
アリル	H	OH	—	—	Me	—
アリル	H	OH	—	—	—	Me
アリル	H	OH	—	Me	Me	—
アリル	H	OH	OMe	—	—	—
アリル	H	OH	—	OMe	—	—
アリル	H	OH	—	—	OMe	—
アリル	H	OH	—	—	—	OMe
アリル	H	OH	—	OMe	OMe	—

[0052] 本発明の一般式(I)の化合物のうち、-X-がエチレンまたはビニレン、Yが-C(=O)-、R¹⁰、R¹³、R¹⁴が水素、R¹¹、R¹²が結合して-O-、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR⁵が一緒になって特定の縮合環である下記一般式(Ic)または(Ic')で表される化合物の具体例を表3に示す。

[0053] [化6]



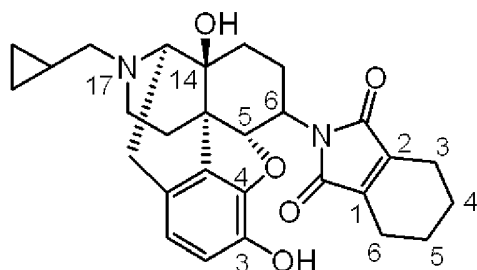
[0054] [化7]



[0055] また一般式(Ic')の化合物のうち、R¹がシクロプロピルメチル、R²、R³がヒドロキシ、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個のR⁵が一緒になってシクロヘキセノを形成し、6

位の立体が β である化合物を、

[0056] [化8]



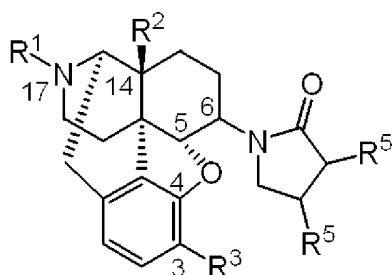
[0057] N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3,4,5,6-テトラヒドロフタルイミドと命名する。

[0058] [表3]

一般式	R ¹	R ²	R ³	R ⁵
I c	CPM	OH	OH	シクロプロパノ
I c	CPM	OH	OH	シクロペンタノ
I c	CPM	OH	OH	シクロヘキサノ
I c'	CPM	OH	OH	シクロヘキセノ
I c'	CPM	OH	OH	ピリド
I c	アリル	OH	OH	シクロプロパノ
I c	アリル	OH	OH	シクロペンタノ
I c	アリル	OH	OH	シクロヘキサノ
I c'	アリル	OH	OH	シクロヘキセノ
I c'	アリル	OH	OH	ピリド

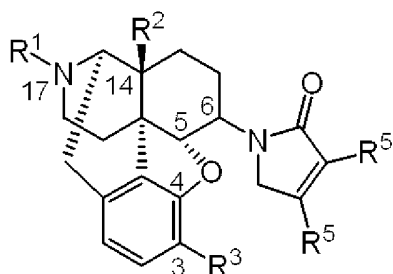
[0059] 本発明の一般式(I)の化合物のうち、-X-がプロピレンまたはプロペニレン、Yが原子価結合、R¹⁰、R¹³、R¹⁴が水素、R¹¹、R¹²が結合して-O-、隣接する特定の炭素にそれぞれ置換する2個のR⁵が一緒になって特定の縮合環である下記一般式(Id)または(Id')で表される化合物の具体例を表4に示す。

[0060] [化9]



(Id)

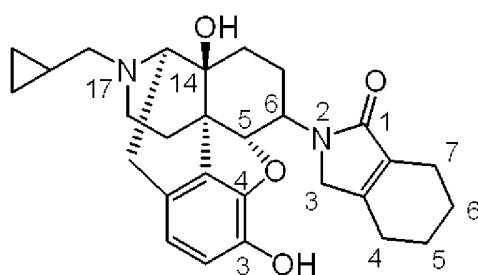
[0061] [化10]



(Id')

[0062] 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、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になってシクロヘキセノを形成し、6位の立体が β である化合物を、

[0063] [化11]



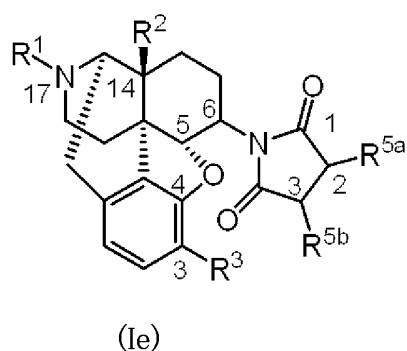
[0064] 2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2,3,4,5,6,7-ヘキサヒドロ-イソインドール-1-オンと命名する。

[0065] [表4]

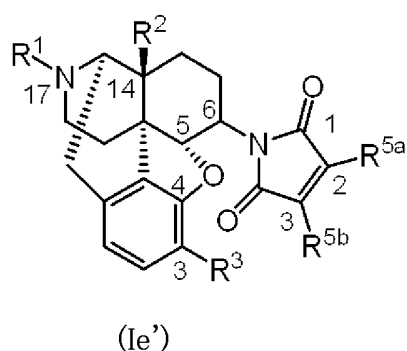
一般式	R^1	R^2	R^3	R^5
I d	CPM	OH	OH	シクロプロパノ
I d	CPM	OH	OH	シクロペンタノ
I d	CPM	OH	OH	シクロヘキサノ
I d'	CPM	OH	OH	シクロヘキセノ
I d'	CPM	OH	OH	ピリド
I d	アリル	OH	OH	シクロプロパノ
I d	アリル	OH	OH	シクロペンタノ
I d	アリル	OH	OH	シクロヘキサノ
I d'	アリル	OH	OH	シクロヘキセノ
I d'	アリル	OH	OH	ピリド

[0066] 本発明の一般式(I)の化合物のうち、-X-が無置換または、 R^{5a} および／または R^{5b} (R^{5a} 、 R^{5b} は前記 R^5 の定義に同じ)で置換されたエチレンまたはビニレン、Yが $-C(=O)-$ 、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{14} が水素、 R^{11} 、 R^{12} が結合して-O-である下記一般式(Ie)または(Ie')で表される化合物の具体例を表5に示す。

[0067] [化12]

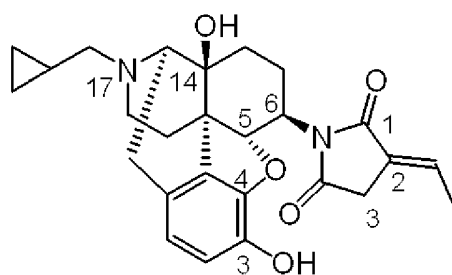


[0068] [化13]



[0069] また一般式(Ie)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^{5a} がエチリデンであり、6位の立体が β である化合物を、

[0070] [化14]



[0071] N-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]-2-エチリデンコハク酸イミドと命名する。

[0072] [表5-1]

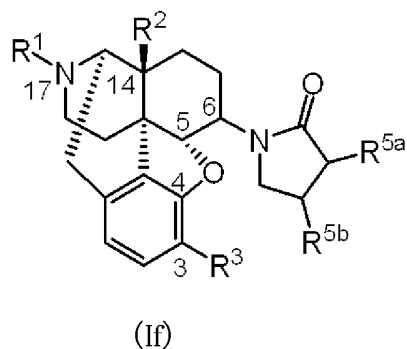
一般式	R ¹	R ²	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}
I e	CPM	OH	OH	-	-
I e	CPM	OH	OH	メチリデン	-
I e	CPM	OH	OH	エチリデン	-
I e	CPM	OH	OH	プロピリデン	-
I e	CPM	OH	OH	ブチリデン	-
I e	CPM	OH	OH	シクロヘキシルメチリデン	-
I e	CPM	OH	OH	ベンジリデン	-
I e	CPM	OH	OH	フェネチリデン	-
I e	CPM	OH	OH	メチル	-
I e	CPM	OH	OH	エチル	-
I e	CPM	OH	OH	プロピル	-
I e	CPM	OH	OH	ブチル	-
I e	CPM	OH	OH	シクロヘキシルメチル	-
I e	CPM	OH	OH	ベンジル	-
I e	CPM	OH	OH	p-メチル-ベンジル	-
I e	CPM	OH	OH	p-フルオロ-ベンジル	-
I e	CPM	OH	OH	p-クロロ-ベンジル	-
I e	CPM	OH	OH	p-トリフルオロメトキシ-ベンジル	-
I e	CPM	OH	OH	フェネチル	-
I e	CPM	OH	OH	フェノキシ	-
I e	CPM	OH	OH	p-メチル-フェノキシ	-
I e	CPM	OH	OH	p-フルオロ-フェノキシ	-
I e	CPM	OH	OH	p-クロロ-フェノキシ	-
I e	CPM	OH	OH	フェニル	-
I e	CPM	OH	OH	フェニル	フェニル
I e'	CPM	OH	OH	-	-
I e'	CPM	OH	OH	フェニル	-
I e'	CPM	OH	OH	フェニル	フェニル
I e'	CPM	OH	OH	メチル	-
I e'	CPM	OH	OH	メチル	メチル
I e	アリル	OH	OH	-	-
I e	アリル	OH	OH	メチリデン	-
I e	アリル	OH	OH	エチリデン	-
I e	アリル	OH	OH	プロピリデン	-
I e	アリル	OH	OH	ブチリデン	-
I e	アリル	OH	OH	シクロヘキシルメチリデン	-
I e	アリル	OH	OH	ベンジリデン	-

[0073] [表5-2]

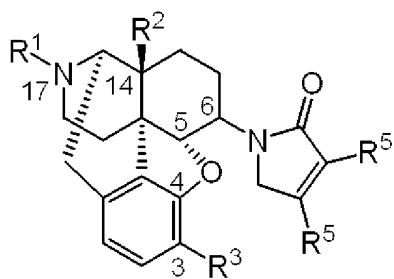
一般式	R ¹	R ²	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}
I e	アリル	OH	OH	フェネチリデン	-
I e	アリル	OH	OH	メチル	-
I e	アリル	OH	OH	エチル	-
I e	アリル	OH	OH	プロピル	-
I e	アリル	OH	OH	ブチル	-
I e	アリル	OH	OH	シクロヘキシルメチル	-
I e	アリル	OH	OH	ベンジル	-
I e	アリル	OH	OH	p-メチル-ベンジル	-
I e	アリル	OH	OH	p-フルオロ-ベンジル	-
I e	アリル	OH	OH	p-トリフルオロメトキシ-ベンジル	-
I e	アリル	OH	OH	フェネチル	-
I e	アリル	OH	OH	フェノキシ	-
I e	アリル	OH	OH	p-メチル-フェノキシ	-
I e	アリル	OH	OH	p-フルオロ-フェノキシ	-
I e	アリル	OH	OH	p-クロロ-フェノキシ	-
I e	アリル	OH	OH	フェニル	-
I e	アリル	OH	OH	フェニル	フェニル
I e'	アリル	OH	OH	-	-
I e'	アリル	OH	OH	フェニル	-
I e'	アリル	OH	OH	フェニル	フェニル
I e'	アリル	OH	OH	メチル	-
I e'	アリル	OH	OH	メチル	メチル

[0074] 本発明の一般式(I)の化合物のうち、-Xが無置換または、R^{5a}および／またはR^{5b} (R^{5a}、R^{5b}は前記R⁵の定義に同じ)で置換されたプロピレンまたはプロペニレン、Yが原子価結合、R¹⁰、R¹³、R¹⁴が水素、R¹¹、R¹²が結合して-O-の化合物である下記一般式(If)または(If')で表される化合物の具体例を表6に示す。

[0075] [化15]



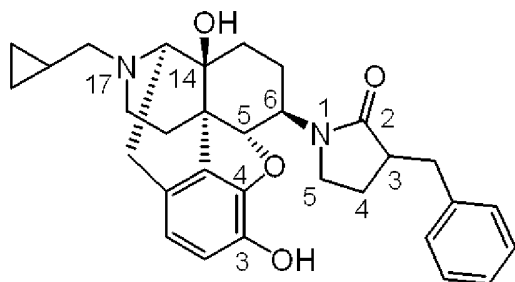
[0076] [化16]



(If')

[0077] また一般式(Ii)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^{5a} がベンジルであり、6位の立体が β である化合物を、

[0078] [化17]



[0079] 3-ベンジル-1-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]ピロリジン-2-オンと命名する。

[0080] [表6-1]

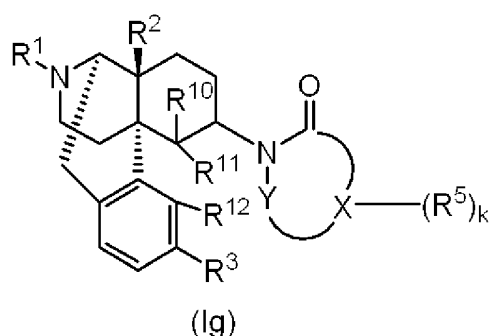
一般式	R ¹	R ²	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}
I f	CPM	OH	OH	-	-
I f	CPM	OH	OH	メチリデン	-
I f	CPM	OH	OH	エチリデン	-
I f	CPM	OH	OH	プロピリデン	-
I f	CPM	OH	OH	ブチリデン	-
I f	CPM	OH	OH	シクロヘキシルメチリデン	-
I f	CPM	OH	OH	ベンジリデン	-
I f	CPM	OH	OH	フェネチリデン	-
I f	CPM	OH	OH	メチル	-
I f	CPM	OH	OH	エチル	-
I f	CPM	OH	OH	プロピル	-
I f	CPM	OH	OH	ブチル	-
I f	CPM	OH	OH	シクロヘキシルメチル	-
I f	CPM	OH	OH	ベンジル	-
I f	CPM	OH	OH	p-メチル-ベンジル	-
I f	CPM	OH	OH	p-フルオロ-ベンジル	-
I f	CPM	OH	OH	p-クロロ-ベンジル	-
I f	CPM	OH	OH	p-トリフルオロメトキシ-ベンジル	-
I f	CPM	OH	OH	フェネチル	-
I f	CPM	OH	OH	フェノキシ	-
I f	CPM	OH	OH	p-メチル-フェノキシ	-
I f	CPM	OH	OH	p-フルオロ-フェノキシ	-
I f	CPM	OH	OH	p-クロロ-フェノキシ	-
I f	CPM	OH	OH	フェニル	-
I f	CPM	OH	OH	フェニル	フェニル
I f'	CPM	OH	OH	-	-
I f'	CPM	OH	OH	フェニル	-
I f'	CPM	OH	OH	フェニル	フェニル
I f'	CPM	OH	OH	メチル	-
I f'	CPM	OH	OH	メチル	メチル
I f	アリル	OH	OH	-	-
I f	アリル	OH	OH	メチリデン	-
I f	アリル	OH	OH	エチリデン	-
I f	アリル	OH	OH	プロピリデン	-
I f	アリル	OH	OH	ブチリデン	-
I f	アリル	OH	OH	シクロヘキシルメチリデン	-
I f	アリル	OH	OH	ベンジリデン	-
I f	アリル	OH	OH	フェネチリデン	-

一般式	R ¹	R ²	R ³	R ^{5a}	R ^{5b}
I f	アリル	OH	OH	メチル	—
I f	アリル	OH	OH	エチル	—
I f	アリル	OH	OH	プロピル	—
I f	アリル	OH	OH	ブチル	—
I f	アリル	OH	OH	シクロヘキシルメチル	—
I f	アリル	OH	OH	ベンジル	—
I f	アリル	OH	OH	p-メチル-ベンジル	—
I f	アリル	OH	OH	p-フルオロ-ベンジル	—
I f	アリル	OH	OH	p-クロロ-ベンジル	—
I f	アリル	OH	OH	p-トリフルオロメトキシ-ベンジル	—
I f	アリル	OH	OH	フェネチル	—
I f	アリル	OH	OH	フェノキシ	—
I f	アリル	OH	OH	p-メチル-フェノキシ	—
I f	アリル	OH	OH	p-フルオロ-フェノキシ	—
I f	アリル	OH	OH	p-クロロ-フェノキシ	—
I f	アリル	OH	OH	フェニル	—
I f	アリル	OH	OH	フェニル	フェニル
I f'	アリル	OH	OH	—	—
I f'	アリル	OH	OH	フェニル	—
I f'	アリル	OH	OH	フェニル	フェニル
I f'	アリル	OH	OH	メチル	—
I f'	アリル	OH	OH	メチル	メチル

[0082] 上記した各種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は、本発明の鎮痛剤の有効成分として、単独で用いることもできるし、2種以上を組み合わせ用いることもでき、これらのいずれの場合も本発明の範囲に含まれる。

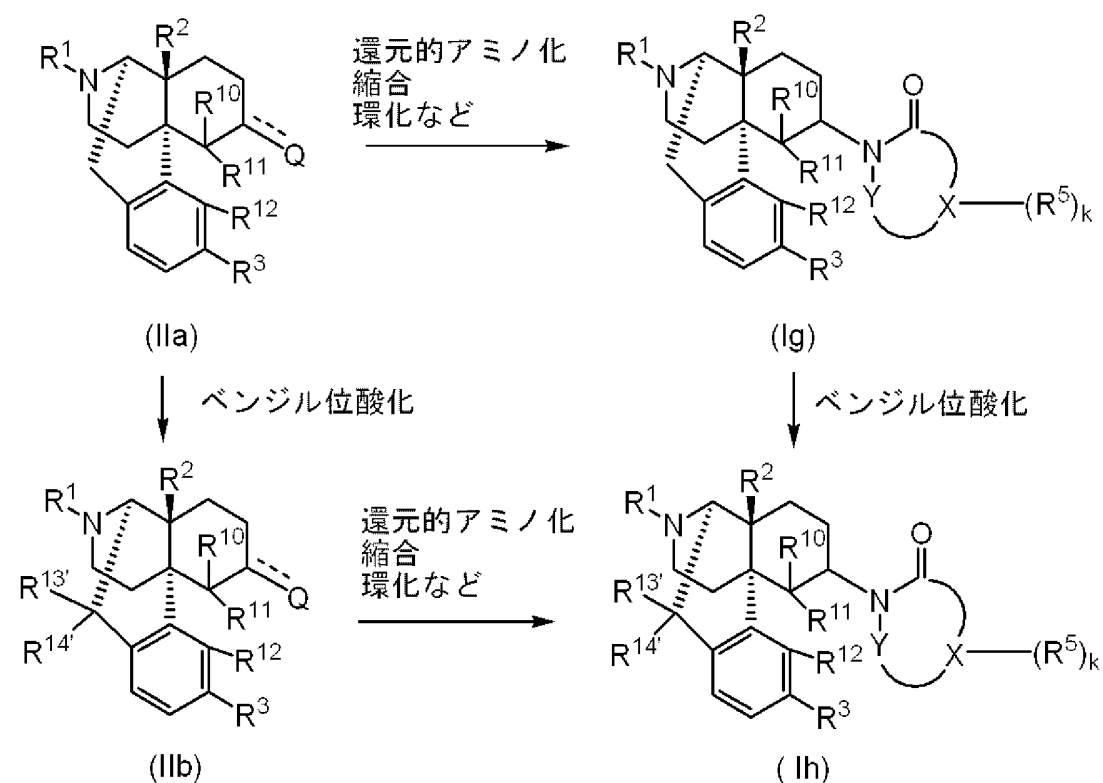
[0083] 上記一般式(I)で示される、本発明の鎮痛剤の有効成分として用いられる含窒素環状置換基を有するモルヒナン誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩の内、R¹³とR¹⁴が共に水素である一般式(Ig) (R¹、R²、R³、R⁵、R¹⁰、R¹¹、R¹²、k、X、Y、は前記定義に同じ)で示される化合物、またはその薬理的に許容される酸付加塩は、具体的には国際公開WO 2004/033457号(欧州公開EP1555266号)、Tetrahedron. 50, 9757 (1994)などに記載されている方法によって製造することができる。

[0084] [化18]



[0085] また、一般式(I)で示される、本発明の鎮痛剤の有効成分として用いられる6位に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の内、 R^{13} と R^{14} がそれぞれ $R^{13'}$ と $R^{14'}$ ($R^{13'}$ と $R^{14'}$ は一緒になってオキソ、または $R^{13'}$ が水素で $R^{14'}$ がヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイロキシを表す)である一般式(Ih) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 k 、 X 、 Y は前記定義に同じ)で示される化合物は、スキーム1に示すように、国際公開 WO 04/033457 (欧州公開EP1555266号)に示された方法で得られる一般式(Ig) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 k 、 X 、 Y は前記定義に同じ)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のベンジル位を直接酸化するか、一般式(IIa) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} は前記定義に同じ、 $\cdots Q$ はオキソ、またはジベンジルアミノを表す)で表されるモルヒナン誘導体のベンジル位を酸化して得られる、一般式(IIb) (R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 $R^{13'}$ 、 $R^{14'}$ 、 $\cdots Q$ は前記定義に同じ)で表される中間体に、国際公開 WO 2004/033457 (欧州公開EP1555266号)に示された方法を適用することにより製造することができる。ベンジル位の酸化では直接ヒドロキシ基、もしくはオキソ基を導入することもできるが、オキソ基を導入した後、ヒドロキシ基に還元する工程を経ることもできる。また置換基の種類により、必要に応じて、保護、脱保護工程を加えてもよい。

[0086] [化19]



スキーム1

[0087] 酸化工程では、通常ベンジル位の酸化に用いる酸化剤はすべて適用可能であるが、ヒドロキシ基を導入する場合、例えば、酢酸マンガ(III)などのマンガ(III)塩、四酢酸鉛などの鉛化合物、*t*-ブチルヒドロパーオキシド、ベンゾイルパーオキシドなどの有機過酸化物、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)などのセリウム化合物、酸素などを酸化剤として用いることができる。中でも、硝酸セリウム(IV)アンモニウムを用いると、 α -ヒドロキシ体を選択的に得ることができる場合があり、有用である。化合物構造中に酢酸などの有機酸を含む酸化剤を用いると、場合によってはアセトキシなどのアルカノイロキシ基を効率的に導入できることもある。

[0088] オキシ基を導入する場合、例えば、過マンガ(III)酸カリウムなどの過マンガ(III)酸塩、二酸化マンガ(III)などのマンガ(III)化合物、酸化クロム、クロム酸ナトリウムなどのクロム化合物、二酸化セレンなどのセレン化合物、過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩、DDQなどのキノン類、酸化銀などの銀化合物、硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)などのセリウム化合物、ハロゲン(塩素、臭素、ヨウ素)、酸素、過酸化水素などを用いることができる。

- [0089] 反応溶媒、反応温度、反応時間、基質濃度、反応剤の当量比などの反応条件は用いる酸化剤によって適宜選択されるが、例えば硝酸セリウム(IV)アンモニウム(CAN)などのセリウム化合物を用いる場合、アセトニトリル／水の混合溶媒系において、基質に対して4当量の酸化剤を室温で反応させることで、目的とする化合物を収率よく得ることができる。
- [0090] オキシ基を還元してヒドロキシ基とする場合、通常のカルボニル化合物を還元する場合に用いられる還元剤はすべて適用可能であるが、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなどのハイドライド還元剤が好ましく用いられる。
- [0091] 反応溶媒、反応温度、反応時間、基質濃度、反応剤の当量比などの反応条件は用いる還元剤によって適宜選択されるが、例えば水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、メタノールなどのアルコール系溶媒において室温で反応させることで目的とする化合物を収率よく得ることができる。なお、オキシ基の還元工程を経てヒドロキシ基を合成した場合には、直接ヒドロキシ化の場合とは逆に β -体が選択的に得られる場合がある。
- [0092] ヒドロキシ体のアルコキシ体、アルカノイロキシ体への変換は通常のエーテル化、アシル化条件で行うことができ、塩化は、水または種々の有機溶媒中で薬理学的に許容される酸と混合し、濃縮乾固、再沈殿、再結晶などを行うことで得ることができる。
- [0093] 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またはその薬理学的に許容される酸付加塩が痛みの治療に有効であることは、動物モデルにおいて痛みで誘発される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。例えば、動物モデルにおいて痛みで誘発される行動を利用する試験方法として、急性痛としてマウス酢酸ライジング法[Life Sci., vol 65, 1685-93 (1996)]、モルヒネの効かない痛みを誘発させる試験法としてPGF2 α 誘発アロディニアモデル法[Pain. Vol 50, 223-229 (1992)]、慢性痛としてラットChungモデル法[Pain. Vol 50, 355-363 (1992)]、マウスSeltzerモデル法[Pain. Vol 76, 215-222 (1998)]、ラット糖尿病誘発神経因性疼痛モデル法[Pain. Vol 80, 391-398 (1999)]などが報告されている。また、PGF2 α 誘発アロディニアモデル法は、慢性痛に悩まされている患者にとって特徴的な症状であるアロディニアを誘発する動物モデルとしても報告されている[PAIN RESEARCH., vol

7, 129-134 (1992)、Pain. Vol 50, 223-229 (1992)]。

[0094] 実施例1乃至5に示すように、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またはその薬理学的に許容される酸付加塩は、酢酸ライジング法にて評価したところ著しい鎮痛作用を示し、PGF2 α 誘発アロディニアモデル、ラットChungモデル、マウスSeltzerモデル、ラット糖尿病誘発神経因性疼痛モデル、および膀胱過伸展に伴う外側腹斜筋筋電活動を指標とした膀胱痛抑制作用の評価において鎮痛作用を有することが確認されたので、これらの誘導体は、急性痛から慢性痛までのさまざまな痛みに対して幅広く適用することが可能である。本発明の鎮痛剤は、急性痛として、例えば骨折や切傷など受傷による痛み、虫垂炎などの炎症性の痛みおよび術後疼痛、並びに慢性痛として、神経因性疼痛、例えば癌性疼痛、帯状疱疹痛、帯状疱疹後神経痛、三叉神経痛、および、糖尿病性神経症に伴う痛み、カウザルギー、幻肢痛などに起因する痛みを用いられる。この他に、深部痛並びに内臓痛、例えば頭痛、腹痛、腰背部痛、慢性骨盤痛症候群、膀胱痛、膣炎に伴う痛み、(慢性)前立腺炎に伴う痛み、子宮内膜症に伴う痛み、子宮筋腫に伴う痛み、尿路結石症・尿道結石に伴う痛み、膀胱炎に伴う痛み、尿道炎に伴う痛み、尿路感染症に伴う痛み、間質性膀胱炎に伴う痛み、消化器の病変による疝痛、骨盤痛、泌尿器疾患に伴う痛みなど、および、婦人科領域の痛み、例えば月経困難による痛みなど、並びに心因性疼痛などにも適用し得る。また本発明の鎮痛剤は哺乳動物(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。

[0095] 本発明の鎮痛剤は、本発明で含有される化合物を、単独で、または、疾患の治療若しくは予防、症状の減少若しくは抑制に対して用いられる1種類またはそれ以上の薬剤と組み合わせて投与することができる。組み合わせの方法はそれぞれの薬剤を併用しても良いし、合剤とすることも可能である。このような薬剤の例には、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)であるCOX-1および/またはCOX-2阻害薬、例えば、アスピリン、インドメタシン、ジクロフェナック、イブプロフェン、アセトアミノフェン、アセチルサリチル酸、ケトプロフェン、ピロキシカム、メフェナム酸、チアラミド、ナプロキセン、ロキソニン、オキサプロジン、ザルトプロフェン、エトドラク、メロキシカム、ロルノキシカムアンプロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ、リコフ

ェロンなど、;オピオイド鎮痛薬、例えば、コデイン、モルヒネ、ジヒドロコデイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、オキシコドン、フェンタニル、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、ペンタゾシン、レボルファノール、メサドン、ペチジン、トラマドール、オキシモルフォンなど;他の鎮痛薬、例えば、ガバペンチン、プレガバリン、バクロフェンなど;麻酔剤、例えば、ハロタン、リドカイン、エチドカイン、ロピバカイン、クロロプロカイン、ブピバカイン、プロポホルなど;ベンゾジアゼピン系薬剤、例えば、ジアゼパム、クロルジアゼポキシド、アルプラゾラム、ロラゼパムなど;骨格筋弛緩薬、例えば、カリソプロドル、ロバキシサル、ダントリウムなど;偏頭痛治療剤、例えば、エルゴタミン、エリトリプタン、スマトリプタン、リザトリプタン、ゾルミトリプタン、ナラトリプタンなど;抗痙攣薬、例えば、カルマバゼピン、クロナゼパム、トピラマート、フェニトイン、バルプロ酸、ゾニサミド、オクスカルバゼピンなど;抗うつ薬、例えば、アミトリプチン、ノルトリプチン、トリプタノール、アモキサピン、イミプラミン、パロキセチン、フルボキサミン、ミルナシبران、デュロキセチンなど;コルチコステロイド、例えば、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなど;NMDAアンタゴニスト、例えば、デキストロメトロファン、ケタミン、メマンチン、アマンタジン、エリプロジル、イフェンプロジルなど;バニロイド作動薬または拮抗薬、例えば、カプサイシン、レジニフェラトキシシンなど;カルシウムチャネル遮断薬、例えばジコノタイドなど;カリウムチャネル開口薬、例えば、フルピルチン、レチガビンなど;セロトニン受容体拮抗薬;ナトリウムチャネル遮断薬;カンナビノイド類;毒素、例えばボツリヌストキシシン、テトロドトキシシンなどが含まれるが、これらは例として与えるものであり、本発明をいかなる意味においても限定するものと解釈されるべきではない。

- [0096] 本発明の鎮痛剤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。また、当該薬剤は、これらの薬剤用担体を適宜用いて通常の方法によって製造することができる。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。

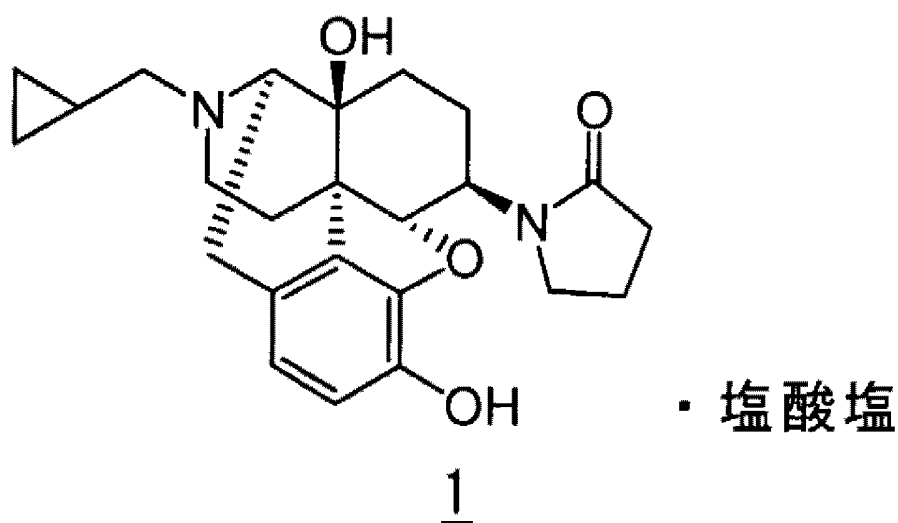
[0097] 本発明の鎮痛剤は上記有効成分を0.00001～90重量%、より好ましくは0.0001～70重量%含有することが望ましい。その使用量は症状、年齢、体重、投与方法等に応じて適宜選択されるが、成人に対して、注射剤の場合、有効成分量として1日0.1 μ g～1g、経口剤の場合1 μ g～10gであり、それぞれ1回または数回に分けて投与することができる。

[0098] 以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

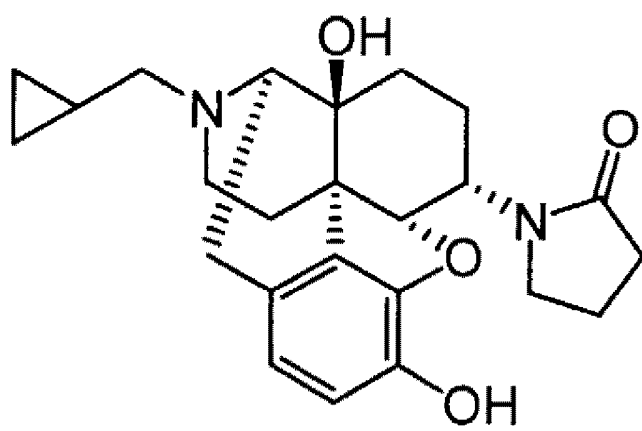
[0099] 実施例1乃至5に用いられた化合物1[1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)ピロリジン-2-オン・塩酸塩]、化合物2[1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)ピロリジン-2-オン・塩酸塩]、化合物3[1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-ベンジル-ピロリジン-2-オン・酒石酸塩]、化合物4[1-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-ベンジル-ピロリジン-2-オン(ジアステレオマー混合物)・酒石酸塩]、化合物5[2-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -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6[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-2-ブチリデンコハク酸イミド・酒石酸塩]、化合物7[N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-フルオロフタルイミド・酒石酸塩]、化合物8[N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-3-フルオロフタルイミド・酒石酸塩]、化合物9[N-(17-アリル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 α -イル)-フタルイミド・酒石酸塩]、化合物10[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド・塩酸塩]、化合物10f[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-フタルイミド]、化合物11[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-メチルフタルイミド・塩酸塩]、化合物12[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-クロロフタルイミド・酒石酸塩]、化合物13[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-4-フルオロフタルイミド・酒石酸塩]、化合物14[N-

-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-フルオロフタルイミド・酒石酸塩]、化合物15[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-3-メチルフタルイミド・酒石酸塩]、化合物16[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-ナフタレンジカルボン酸イミド・塩酸塩]、化合物17[N-[17-(シクロプロピルメチル)-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 β -イル]-4,5-ジクロロフタルイミド・酒石酸塩]、化合物18[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシモルヒナン-6 α -イル)-フタルイミド・酒石酸塩]、化合物19[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -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20[17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-6 β -(ピロリジン-1-イル)-モルヒナン-3,14-ジオール・酒石酸塩]、及び化合物21[N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-コハク酸イミド・酒石酸塩]は、国際公開WO 2004/033457号(欧州公開EP1555266号)の実施例46、34、48-2、35、28、24-2、58、63、64、11、12、15、16、17、18、19、55、66、77、111、及び20-2に記載された方法にて合成した。

[0100] [化20]



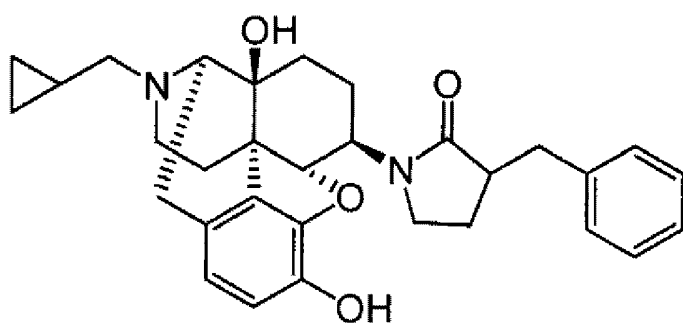
[0101] [化21]



・ 塩酸塩

2

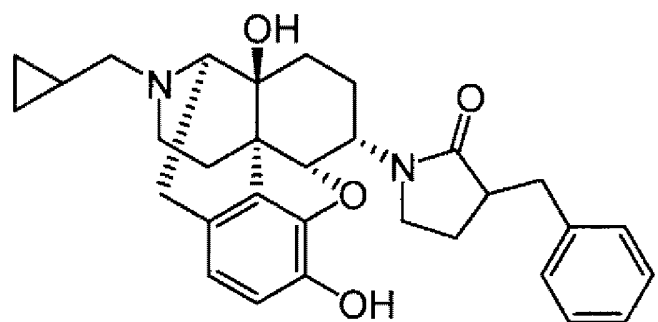
[0102] [化22]



・ 酒石酸塩

3

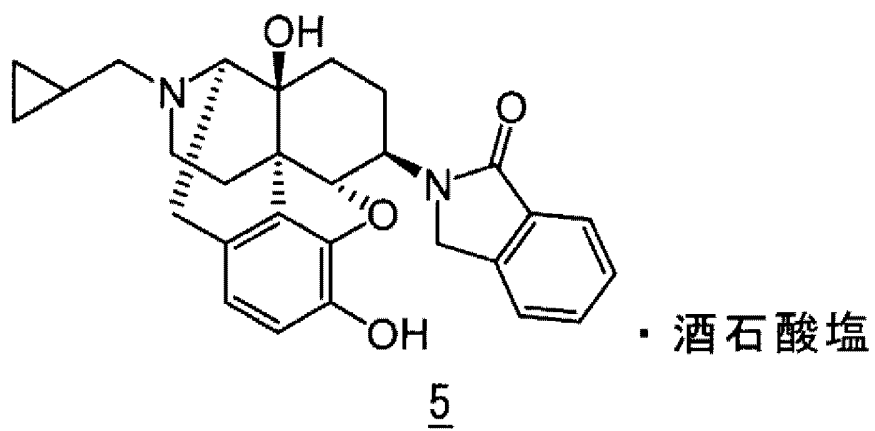
[0103] [化23]



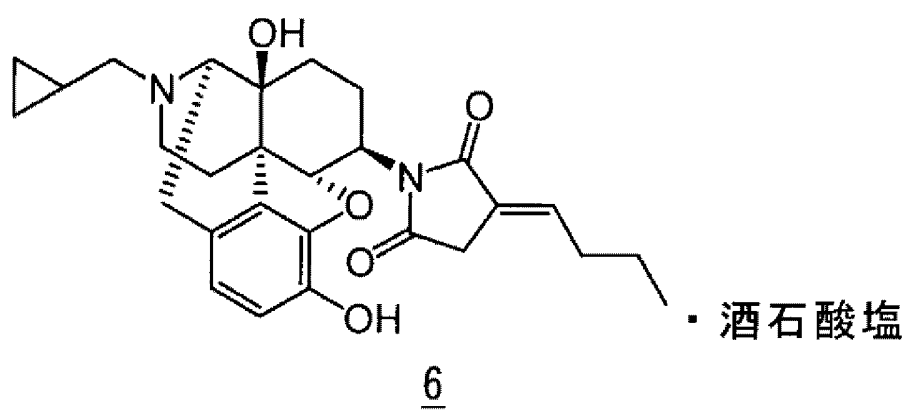
・ 酒石酸塩

4

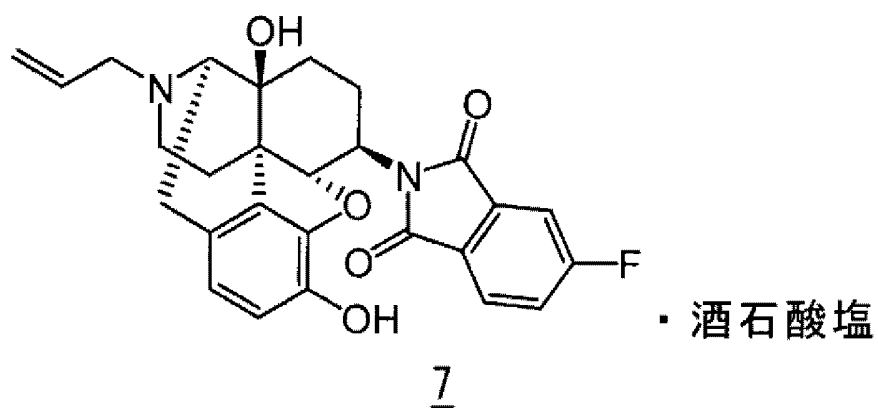
[0104] [化24]



[0105] [化25]

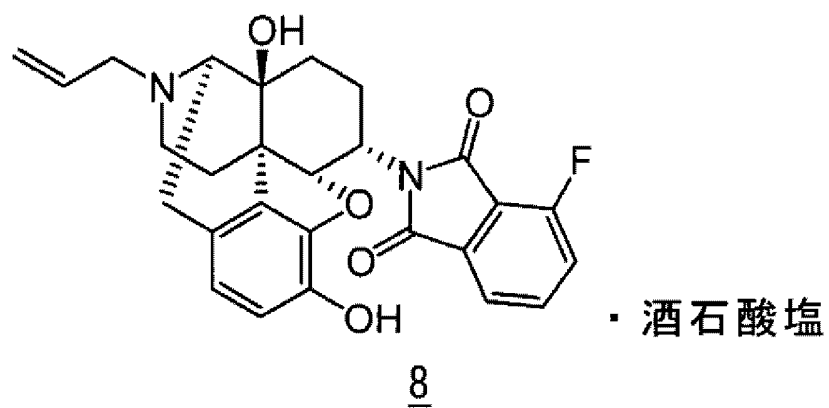


[0106] [化26]

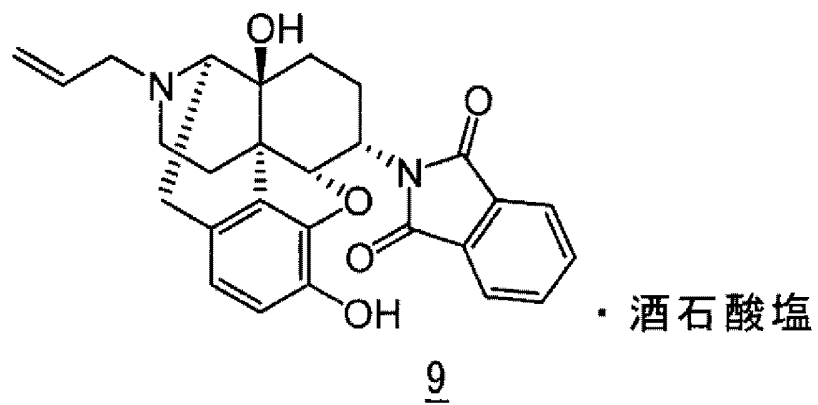


[0107] [化27]

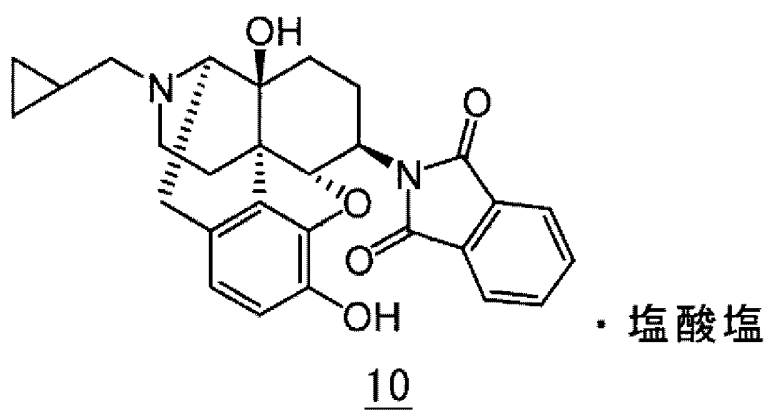
39



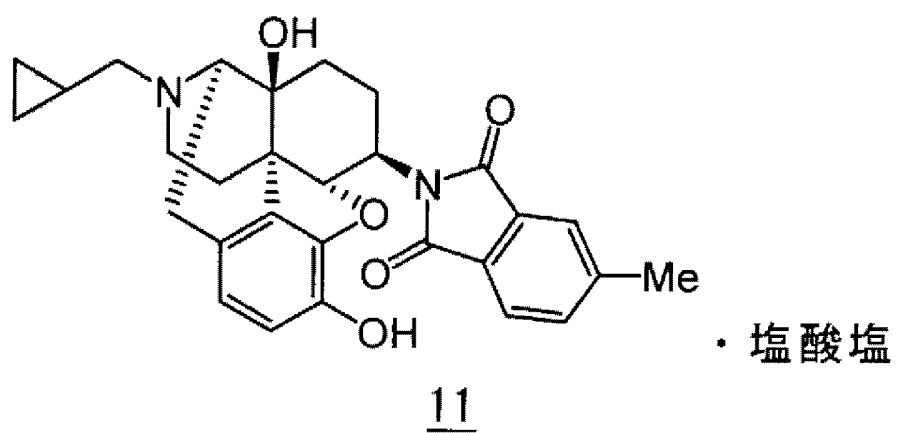
[0108] [化28]



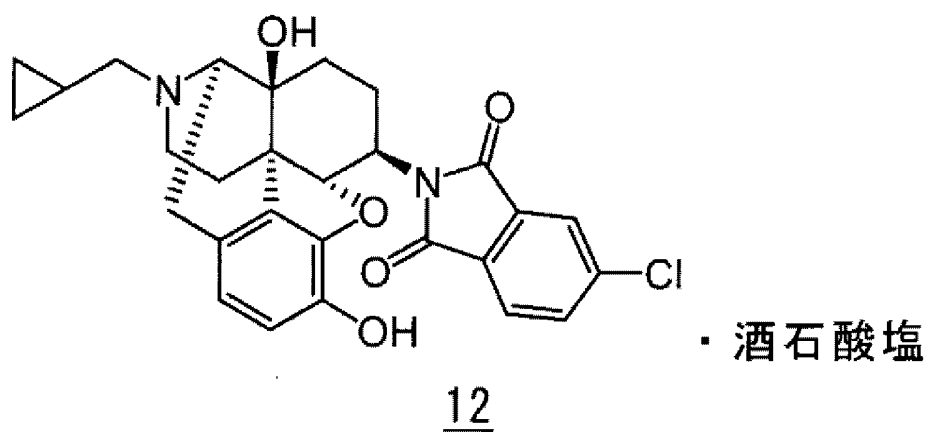
[0109] [化29]



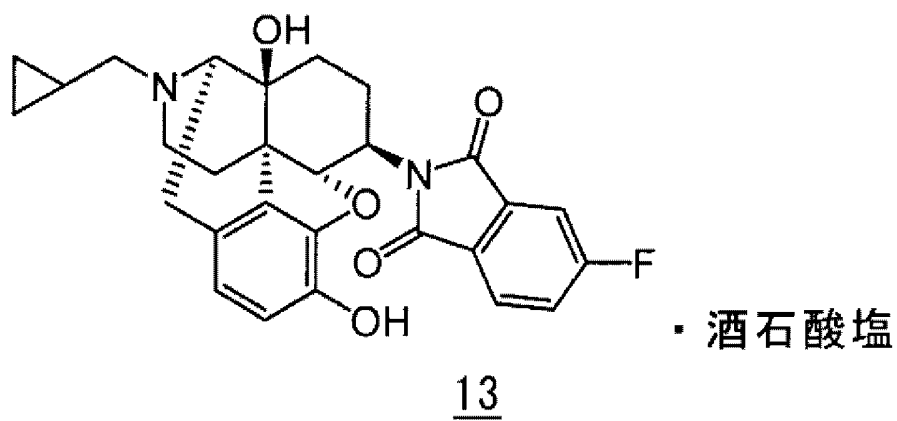
[0110] [化30]



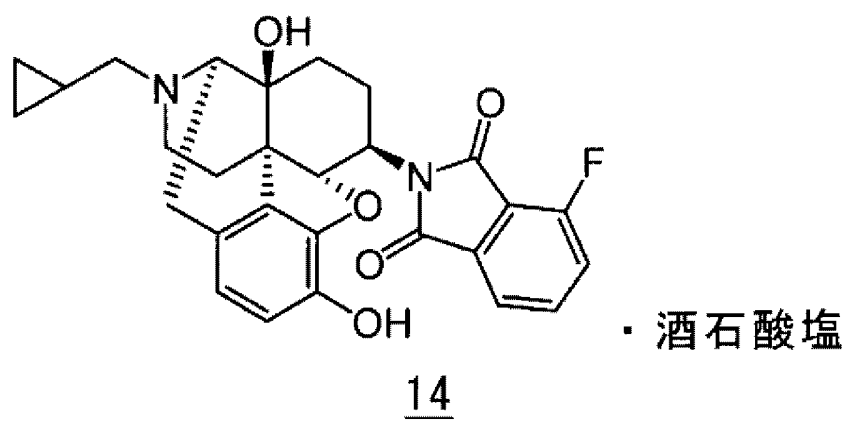
[0111] [化31]



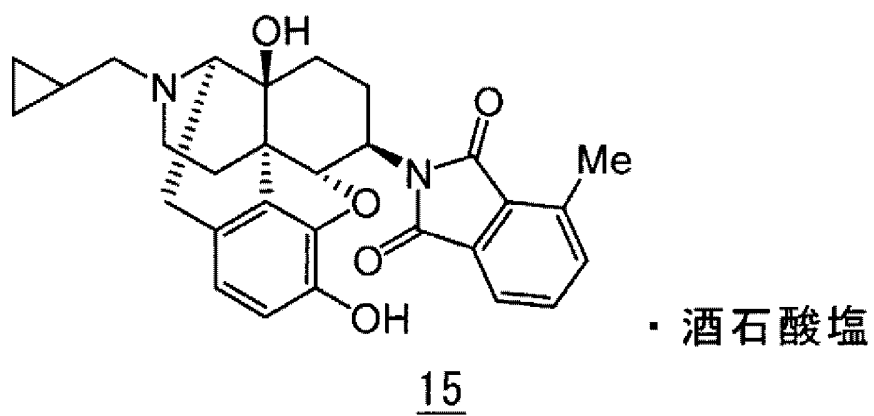
[0112] [化32]



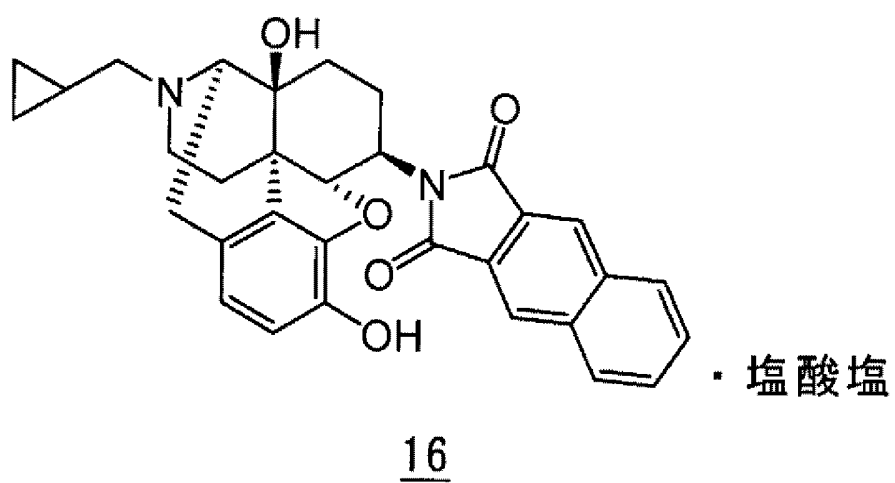
[0113] [化33]



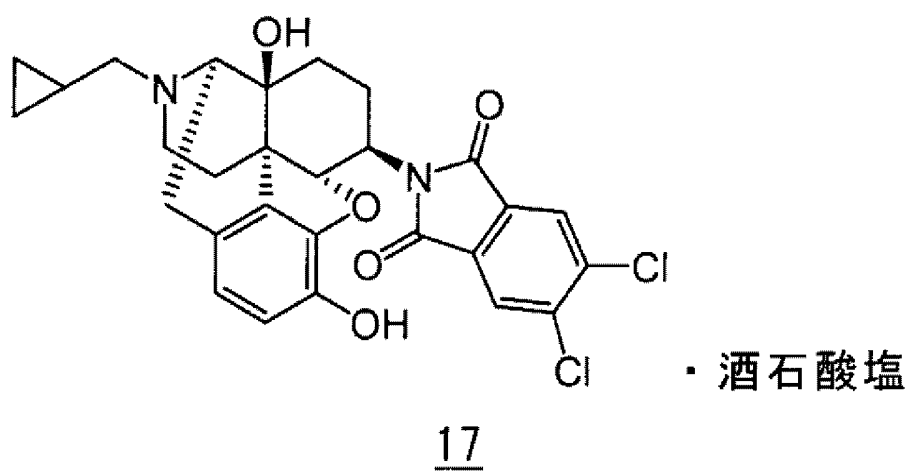
[0114] [化34]



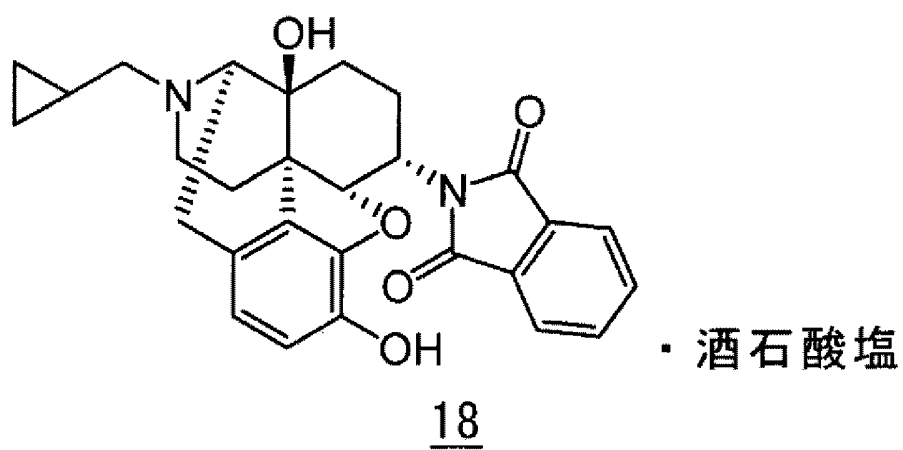
[0115] [化35]



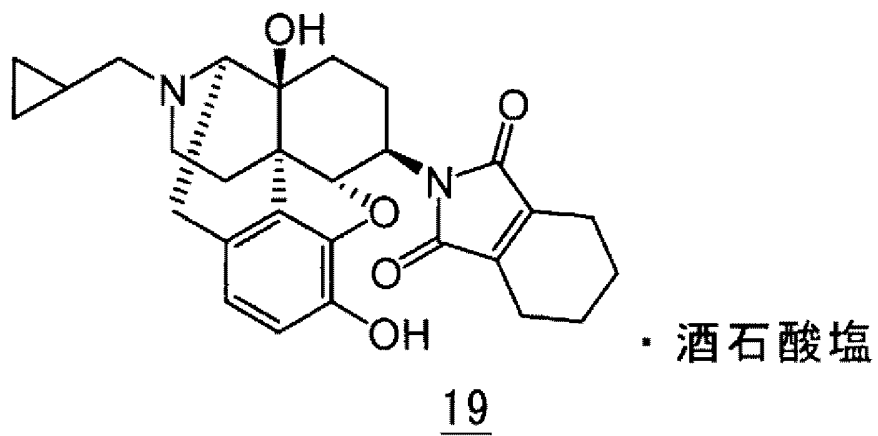
[0116] [化36]



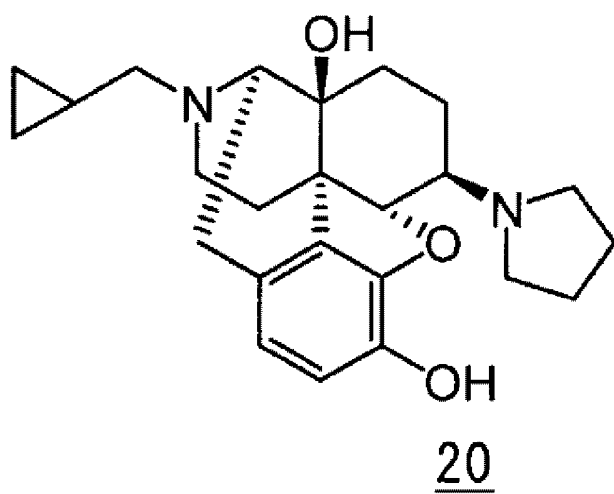
[0117] [化37]



[0118] [化38]

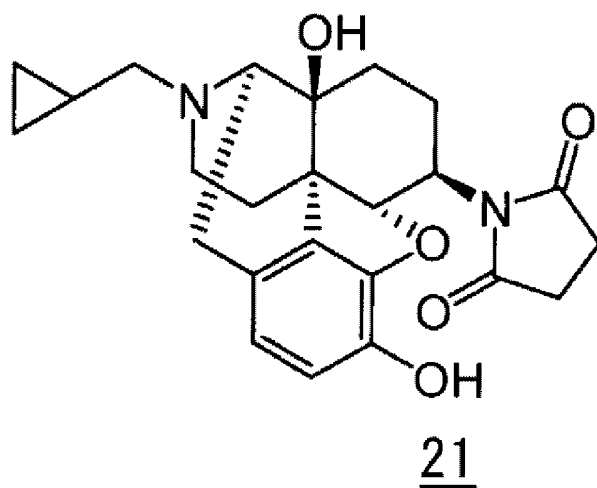


[0119] [化39]



・ 酒石酸塩

[0120] [化40]

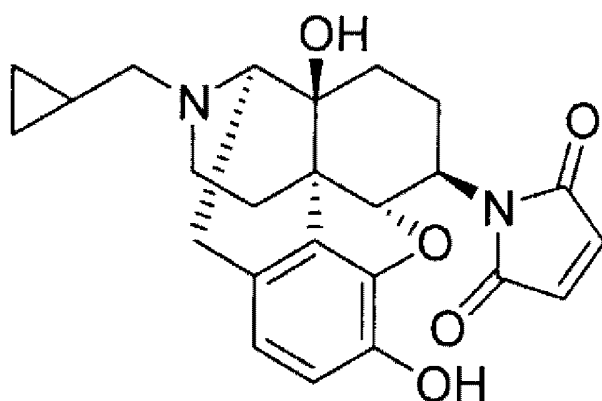


・ 酒石酸塩

[0121] 参考例1

N-(17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14-ジヒドロキシ-モルヒナン-6 β -イル)-マレイン酸イミド・酒石酸塩(化合物22)の合成

[0122] [化41]



・ 酒石酸塩

22

[0123] 6β-ナルトレキサミン 800 mg (2.34 mmol)をDMF(30 mL)に溶解させ、マレイン酸無水物252 mg (2.57 mmol)、トリエチルアミン 0.48 mL (3.50 mmol)を加えて、室温にて1時間半攪拌した。そしてメタンスルホン酸0.53 mL (8.18 mmol)を加えた後120℃にて8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、表題化合物22のフリー体 141 mg (収率14%)を得た。これを酒石酸塩として表題化合物22を得た。

[0124] $^1\text{H-NMR}$ (ppm) (400 MHz, CDCl_3)

6.70–6.75 (3H, m), 6.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.02 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 3.8–3.9 (1H, m), 3.08 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 3.04 (1H, d, $J = 18.3$ Hz), 2.6–2.7 (3H, m), 2.3–2.4 (3H, m), 2.12 (1H, dt, $J = 12.0, 3.6$ 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)

Mass (ESI) : 423 (M+1)

実施例 1

[0125] マウス酢酸ライジング法による鎮痛活性試験

ddY系雄性マウスを用い、投与溶媒または被験化合物を0.1(mL/10g体重)の投与容量で皮下投与した。その15分後に0.6%(v/v)酢酸溶液を0.1(mL/10g体重)の投与容量で腹腔内に投与し、その10分後から10分間に生じたライジング反応(体を反らし

たり、ひねったりする行動)の発現回数を測定し、この回数を痛みの指標にした。投与溶媒群におけるライジング反応の回数を50%にする被験化合物量をED50とし、その値にて鎮痛活性を評価した。なお被験化合物の投与溶媒として、被験化合物1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、および22には10%ジメチルスルホキシド(DMSO)水溶液を、また被験化合物10fには0.1%クエン酸-5%キシリトール水溶液を用いた。結果を表7に示す。

[0126] [表7]

被験化合物	ED50 (mg/kg)
化合物 1	2.62
化合物 2	0.95
化合物 3	0.28
化合物 4	0.26
化合物 5	0.071
化合物 6	0.48
化合物 7	0.033
化合物 8	0.03
化合物 9	0.14
化合物 <u>10</u>	0.031
化合物 <u>10f</u>	0.037
化合物 <u>11</u>	0.045
化合物 <u>12</u>	0.29
化合物 <u>13</u>	0.037
化合物 <u>14</u>	0.034
化合物 <u>15</u>	0.03
化合物16	0.31
化合物17	0.27
化合物18	0.019
化合物19	0.032
化合物20 (対照化合物)	>10
化合物 <u>21</u>	3.37
化合物 <u>22</u>	2.18

実施例 2

[0127] PGF2 α 誘発アロディニアモデル法による鎮痛活性試験

ddY系雄性マウスを用い、投与溶媒または被験化合物を0.1(mL/10g体重)の投与容量で皮下投与した。その30分後にPGF2 α を投与用量1 μ g/mouse、投与容量4 μ L/mouseで脊髄内に投与し、アロディニアを誘発した。アロディニアは、絵筆でマウ

スの左右の体側を撫でた際の動物の反応を、以下の指標でスコア化して判定した。判定結果は、0点；何も反応しない。1点；軽く鳴く。いやがって逃げる。2点；激しく鳴く。いやがって逃げ回る、または、素早く逃げる。Flickingする。測定はPGF2 α 投与後から5分間隔で40分間行った。結果を図1～4に示した。

実施例 3

[0128] ラットChungモデル法による鎮痛活性試験

SD系ラット、7週齢、オスを用いた。ラットChungモデル動物は日本SLCより購入した(6週齢時に左後肢支配神経結紮処置)。神経結紮処置1週間後以降に0.407、0.692、1.202、2.041、3.630、5.495、8.511、または15.136gの圧がかかるフィラメント(North Coast Medical, Inc. CA, USA)を用いたDixonのUp-Down法(非特許文献4)に準じて評価した。両側後肢の足底にフィラメントを8秒間加える触刺激を加え(von Frey test)、刺激を加えている間、あるいは直後に回避反応(足を上げる、ぱたつかせる、舐める)を示した場合は反応あり(×)、示さなかった場合は反応なし(○)とした。薬剤投与の前にPre値としてvon Frey testを実施、その後薬剤を経口投与した。経口投与30分、60分、180分後にvon Frey testをそれぞれ実施し%MPE(% Max Possible Effect=(薬物投与後重量閾値 - プレ値) ÷ (カットオフ (15.00 g)-プレ値))、各値:文献4に記載の方法で算出)を求めた。この値を鎮痛作用の指標とした。結果を図5に示す。

実施例 4

[0129] マウスSeltzerモデル法による鎮痛活性試験

ICR系マウス、5週齢、オスを用いた。マウスをpentobarbitalで麻酔した後、右側後肢大腿部の坐骨神経を露出させ、顕微鏡下で8-0(米国薬局方)の絹製縫合糸(夏目製作所)を用い坐骨神経を半周のみ強度に三重結紮した。これに対し坐骨神経を露出させただけで、結紮しなかったものを対照とした。神経結紮処置1週間後に0.02gまたは0.16gの圧がかかるフィラメント(North Coast Medical, Inc. CA, USA)を用い、両側後肢の足底にフィラメントを3秒間加える触刺激を3秒間隔で3回繰り返し行い(von Frey test)、この時の逃避行動をスコア化(0:無反応、1:刺激に対して緩徐でわずかな逃避行動、2:Flinchingやlickingを伴わない素早い逃避行動、3: Flinchingやlickingを伴う素早い逃避行動)し、その3回のスコアの合計値を痛みの指標とした。薬剤投

与の前にPre値としてvon Frey testを実施、その後薬剤を経口投与した。経口投与30分、60分、180分後にvon Frey testをそれぞれ実施し作用を評価した。結果を図6及び図7に示す。

実施例 5

[0130] 糖尿病誘発ラットにおける神経因性疼痛モデル法による鎮痛活性試験

SD系ラット、10週齢、オスを用いた。糖尿病誘発ラットは日本SLCより購入した(6週齢時にStreptozotocin(STZ)50mg/kg、単回腹腔内投与)。STZ投与3週間目に血糖値をプレシジョンQ・I・D血糖測定器で測定し、その値が200mg/dL以上のものについて糖尿病誘発と判断した。糖尿病誘発動物はSTZ投与4週間目以降に0.407、0.692、1.202、2.041、3.630、5.495、8.511、または15.136gの圧がかかるフィラメント(North Coast Medical, Inc. CA, USA)を用いたDixonのUp-Down法(非特許文献4)に準じて評価した。両側後肢の足底にフィラメントを8秒間加える触刺激を加え(von Frey test)、刺激を加えている間、あるいは直後に回避反応(足を上げる、ばたつかせる、舐める)を示した場合は反応あり(×)、示さなかった場合は反応なし(○)とした。薬剤投与の前にPre値としてvon Frey testを実施、その後薬剤を経口投与した。経口投与30分、60分、180分後にvon Frey testをそれぞれ実施し%MPEを求めた。この値を鎮痛作用の指標とした。結果を図8に示す。

実施例 6

[0131] 膀胱過伸展に伴う外側腹斜筋筋電活動を指標とした膀胱痛抑制作用の評価

麻酔ラットにおける膀胱過伸展時の外側腹斜筋の筋電活動を膀胱痛の指標として化合物10fの膀胱痛に対する抑制作用を評価した。実験には14-15週齢、体重300-360 gのSprague-Dawley系雌性ラット(日本クレア)を使用した。

[0132] ハロセン(2.5-4 %)麻酔下、経尿道的に膀胱内に膀胱内圧測定用のポリエチレンカテーテル(PE-50)を挿入し、さらに膀胱頂部より生理食塩水充填用のポリエチレンカテーテル(PE-100)を膀胱内に挿入した。それぞれのカテーテルは挿入部より生理食塩水が漏れないよう厳重に結紮した。薬物投与用のカテーテルを大腿静脈に留置した。側腹部の皮膚を切開し、外側腹斜筋に筋電図測定用の双極電極を刺入し留置した。生理食塩水をあらかじめ充填したリザーバーを膀胱内留置カテーテルに接続

し、特定の高さで固定することにより膀胱を伸展させた。伸展刺激は20秒間とし、繰り返し刺激する場合の間隔は3分とした。双極電極(脳波測定用針電極、日本光電)を筋電図アンプ(EMG100C、Biopac systems)に接続し、high cut filter (5 kHz) および low cut filter (100 Hz) をかけた後、AD変換装置(MP-150WSW、Biopac systems)とコンピュータに1 kHzで取り込み、専用ソフトウェア(AcqKnowledge 3.8.1、Biopac systems)を用いて筋電活動を記録した。膀胱内圧は圧トランスデューサ(AP641G、日本光電)および汎用アンプ(DA100C、Biopac systems)を用いて測定した。ハロセン濃度を調整し、50 cmH₂Oの伸展により安定した筋電活動が得られた後に薬物を静脈内投与し、さらに少なくとも20分以上、膀胱伸展を繰り返した。

[0133] 薬物は5%キシリトール-0.02%クエン酸水溶液に溶解し、投与容量を0.5 mL/kgとした。薬物投与直前2回の膀胱伸展によるスパイク数の平均値を薬物投与前値とし、投与前値を100%として薬物投与後のスパイク数の変化を標準化した。薬物投与15分後をはさむ3回のスパイク数変化の平均値を算出し、Williams検定にて薬物効果を判定した。

[0134] 表7に示すように、化合物10fは用量依存的かつ有意に筋電活動を抑制した。最小有効用量は0.01 mg/kgであった。

[0135] [表8]

膀胱伸展による外側腹斜筋筋電活動に対する化合物10fの作用

薬物	用量 (mg/kg, i.v.)	例数	外側腹斜筋の筋電活動 (スパイク数) 抑制率 (対投与前、%)
溶媒		9	-19.4 ± 19.9
化合物A	0.003	6	5.9 ± 11.5
	0.01	6	42.4 ± 21.1*
	0.03	7	64.3 ± 17.2*

データは平均±標準誤差で示した。

*P<0.025 (溶媒投与対照群に対する有意性、Williams検定)

産業上の利用可能性

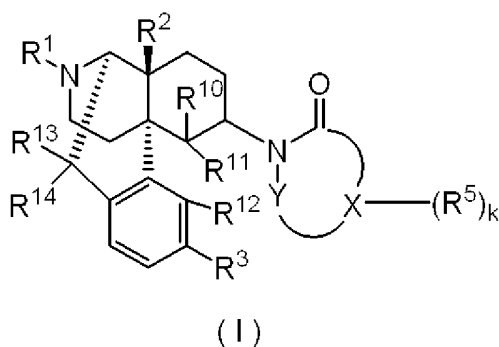
[0136] 本発明の鎮痛薬は、著しく高い鎮痛作用を有し、急性痛から慢性痛までさまざまな

痛みにも適応可能である。

請求の範囲

[1] 一般式(I)

[化1]



[式中R¹は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数3から7のアルケニル、フラニルアルキル(アルキル部の炭素数は1から5)、チエニルアルキル(アルキル部の炭素数は1から5)、またはピリジルアルキル(アルキル部の炭素数は1から5)を表し；

R²、R³は、それぞれ別個に水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数3から7のアルケニロキシ、炭素数7から13のアラルキロキシ、または炭素数1から5のアルカノイロキシを表し；

-X-は、環状構造の一部になる炭素数2から7のアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン(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い)を表し；

Yは、原子価結合、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(-R⁴)-、-C(=O)-N(-R⁴)-、または、-C(=S)-N(-R⁴)-を表し；

R⁴は、水素、炭素数1から5のアルキルを表し；

kは、0から8の整数を表し；

R⁵は、環状構造上のk個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数7から13のアラルキリデン、炭

素数6から12のアリールオキシ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、イソチオシアナト、 $(\text{CH}_2)_p \text{SR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}_2\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{C(=O)}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OC(=O)}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{CO R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{C(=O)}\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{N(R}^8\text{)C(=O)}\text{R}^9$ 、もしくは $(\text{CH}_2)_p \text{N(R}^8\text{)S(O)}_2\text{R}^9$ を表すか、またはk個の R^5 のうち、同一の炭素原子もしくは硫黄原子に結合した2個の R^5 が一つの酸素原子となってカルボニル基またはスルホキシド基を、同一の炭素原子に結合した2個の R^5 が一つの硫黄原子となってチオカルボニル基を、同一の硫黄原子に結合した4個の R^5 が2個の酸素原子となりスホン基を表すか、またはk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノを表し；

R^6 はそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、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、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、 $(\text{CH}_2)_p \text{SR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}_2\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OR}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{C(=O)}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{OC(=O)}\text{R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{CO R}^7$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{S(O)}_2\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{C(=O)}\text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{NR}^8\text{R}^9$ 、 $(\text{CH}_2)_p \text{N(R}^8\text{)C(=O)}\text{R}^9$ 、または $(\text{CH}_2)_p \text{N(R}^8\text{)S(O)}_2\text{R}^9$ を表し；

pは0から5の整数を表し；

R^7 、 R^8 、 R^9 は、それぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数3から7のアルケニル、炭素数6から12のアリール、または炭素数7から13のアラルキルを表し；

R^{10} は、水素、炭素数1から5のアルキル、炭素数2から5のアルケニル、炭素数7から13のアラルキル、 $(\text{CH}_2)_p \text{OR}^7$ 、または $(\text{CH}_2)_p \text{CO R}^7$ (p、 R^7 は前記定義に同じ)を表し；

R^{11} 、 R^{12} は、結合して $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ もしくは $-\text{CH}_2-$ を表すか、または R^{11} が水素で R^{12} が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、もしくは炭素数1から5のアルカノイルオキシを表し；

R^{13} 、 R^{14} は、一緒になってオキシを表すか、または、 R^{13} が水素で、 R^{14} が水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシ、もしくは炭素数1から5のアルカノイロキシを表す]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学的に許容される酸付加塩を有効成分として含有する鎮痛剤。

- [2] 上記一般式(I)において、-X-が環状構造の一部になる炭素数2から7のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレンであり； R^5 が、-X-上のk個の置換基であり、それぞれ別個にフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数7から13のアラルキリデン、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、イソチオシアナト、 $(CH_2)_{2p}OR^7$ 、 $(CH_2)_{2p}C(=O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}NR^8R^9$ 、もしくは $(CH_2)_{2p}N(R^8)C(=O)R^9$ であるか、またはk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノもしくはシクロヘプテノであり； R^6 がそれぞれ別個に、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、炭素数1から5のアルキル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、炭素数6から12のアリール、イソチオシアナト、 $(CH_2)_{2p}OR^7$ 、 $(CH_2)_{2p}C(=O)R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}CO_2R^7$ 、 $(CH_2)_{2p}NR^8R^9$ または $(CH_2)_{2p}N(R^8)C(=O)R^9$ であり； R^8 、 R^9 が、それぞれ別個に水素、炭素数1から5のアルキルまたは炭素数7から13のアラルキルであり； R^{13} 、 R^{14} が共に水素である請求項1記載の鎮痛剤。
- [3] 上記一般式(I)において、-X-が炭素数2のアルキレンまたはアルケニレンである請求項2記載の鎮痛剤。
- [4] 一般式(I)において、-X-が環状構造の一部になる炭素数2から4のアルキレン、アルケニレンであり、Yが、原子価結合、または、 $-C(=O)-$ であり、kが1または2であり、 R^5 が炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルキリデン、炭素数7から13のシクロアルキルアルキル、炭素数7から13のシクロアルキルアルキリデン、炭素数6から12のアリール、炭素数7から13のアラルキル、もしくは炭素数7から13のアラルキリデンであるか、またはk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シク

ロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノであり、 R^7 が、水素、メチル、エチル、プロピル、またはフェニルであり、 R^8 、 R^9 が、それぞれ別個に水素、メチル、エチル、プロピル、またはベンジルであり、 R^{10} が、水素、炭素数1から5のアルキル、アリル、またはベンジルである請求項1記載の鎮痛剤。

- [5] 一般式(I)において、 R^1 が水素、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から8のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリール、または炭素数3から7のアルケニルであり、 R^5 がメチル、エチル、エチリデン、プロピル、プロピリデン、ブチル、ブチリデン、ベンジル、ベンジリデン、メチルベンジル、メチルベンジリデン、フルオロベンジル、フルオロベンジリデン、トリフルオロメキシベンジル、トリフルオロメキシベンジリデン、フェネチル、フェネチリデン、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルメチリデン、フェノキシ、クロロフェノキシであるか、またはk個の R^5 のうち隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノであり、 R^{11} 、 R^{12} が、結合して-O-であるか、または R^{11} が水素で、 R^{12} が水素、ヒドロキシもしくはメトキシである請求項4記載の鎮痛剤。

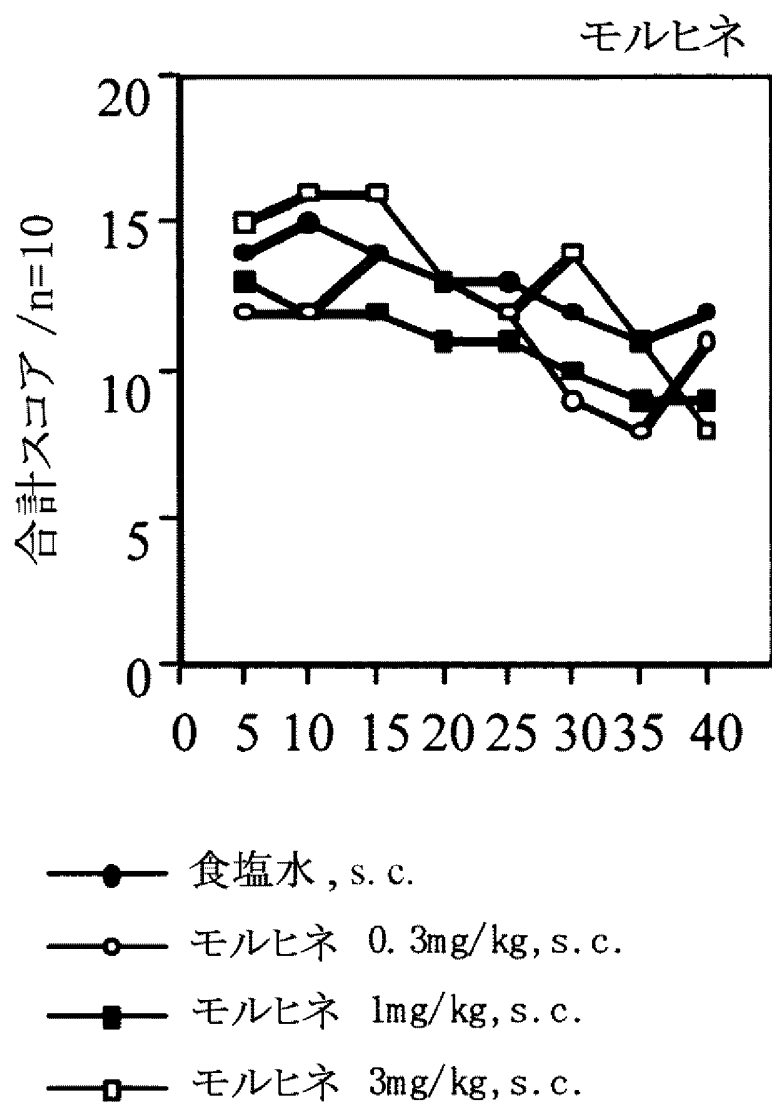
- [6] 一般式(I)において、 R^1 が、水素、シクロプロピルメチル、2-シクロプロピルエチル、3-シクロプロピルプロピル、4-シクロプロピルブチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロブテニルメチル、2-シクロブテニルエチル、3-シクロブテニルプロピル、フェニル、ナフチル、トリル、アリル、(定義に入っていない)またはプレニルであり、kが2であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換もしくは1以上の置換基 R^6 で置換されたベンゾ、ピリド、ナフト、シクロプロパノ、シクロブタノ、シクロペンタノ、シクロペンテノ、シクロヘキサノ、シクロヘキセノ、シクロヘプタノ、もしくはシクロヘプテノである請求項5記載の鎮痛剤。

- [7] 一般式(I)において、 R^1 が、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、アリル、またはプレニルであり、 R^2 、 R^3 が、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、アリルオキシ、ベンジルオキシ、アセトキシまたはプロピオノキシであり、-X-がエチレン、ビニレン、プロピレンまたはプロペニレンであり、隣接する炭素にそれぞれ

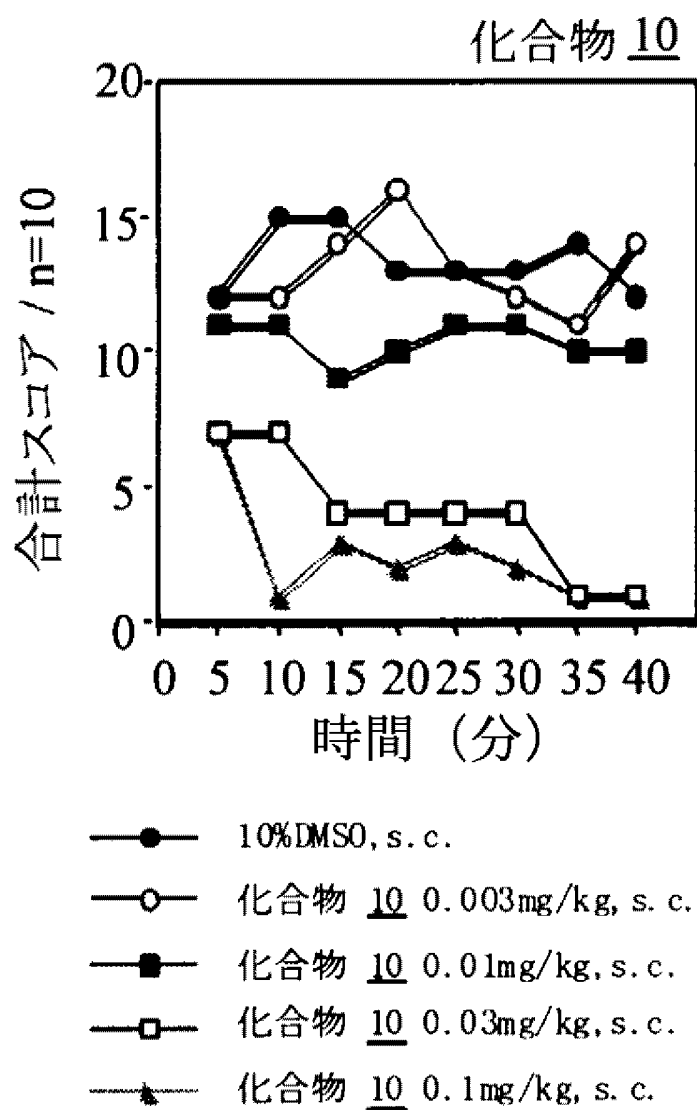
置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1から4個の置換基 R^6 で置換されたベンゾまたはシクロヘキセノであり、 R^{10} が、水素、またはメチルであり、 R^{11} 、 R^{12} が、結合して-O-である請求項6記載の鎮痛剤。

- [8] 一般式(I)において、 R^1 が、水素、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、またはアリルであり、 R^2 、 R^3 が、それぞれ別個に、水素、ヒドロキシ、メキシ、またはアセトキシであり、-X-がビニレンであり、Yが-C(=O)-であり、隣接する炭素にそれぞれ置換する2個の R^5 が一緒になって無置換または1から4個の置換基 R^6 で置換されたベンゾであり、 R^6 が、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、ベンジル、ヒドロキシ、メキシ、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、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、メキシメチル、エキシメチル、メキシエチル、アセトキシ、フェノキシ、メキシカルボニル、エキシカルボニル、メキシカルボニルメチル、エ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、アセトアミノ、アセトアミノメチル、またはメタンスルホンアミドであり、 R^{10} が、水素であり、 R^{13} 、 R^{14} が共に水素である請求項7記載の鎮痛剤。
- [9] 治療対象となる疼痛が、神経因性疼痛、糖尿病性神経症痛、または慢性骨盤内臓痛である請求項1から8のいずれか1項に記載の鎮痛剤。
- [10] 請求項1から8のいずれか1項に記載の一般式(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の1種または2種以上の有効量を患者に投与することを含む鎮痛方法。
- [11] 請求項1から8のいずれか1項に記載の一般式(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の、鎮痛剤の製造のための使用。

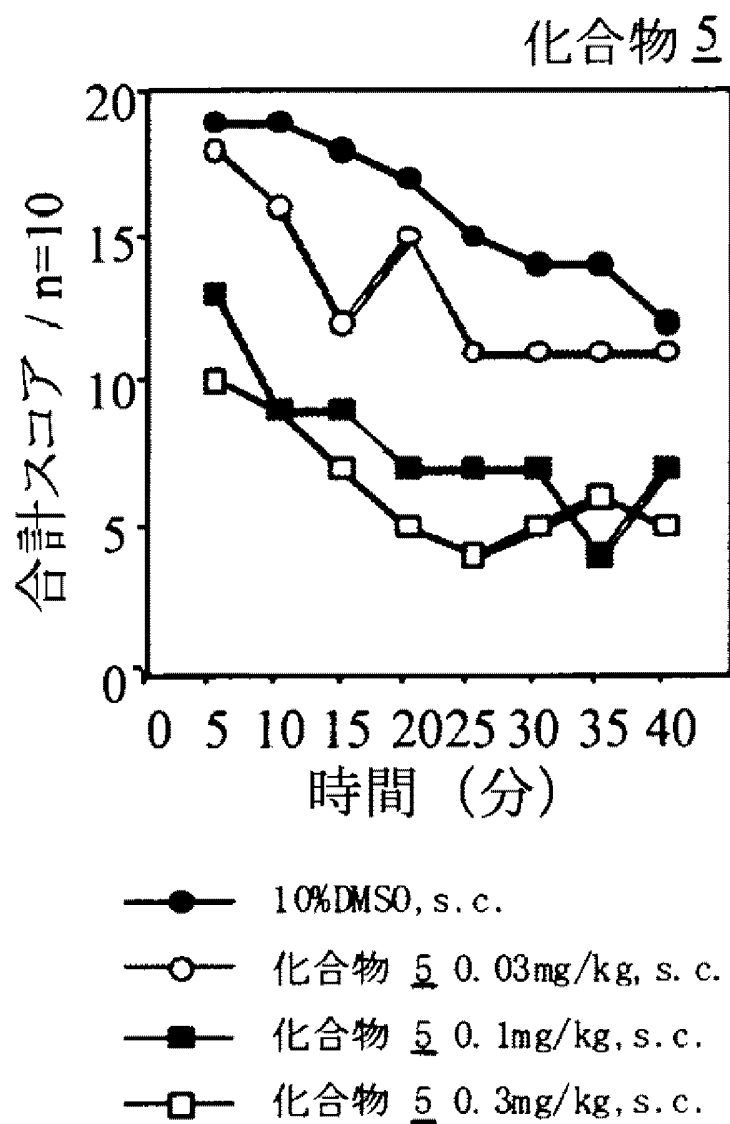
[図1]



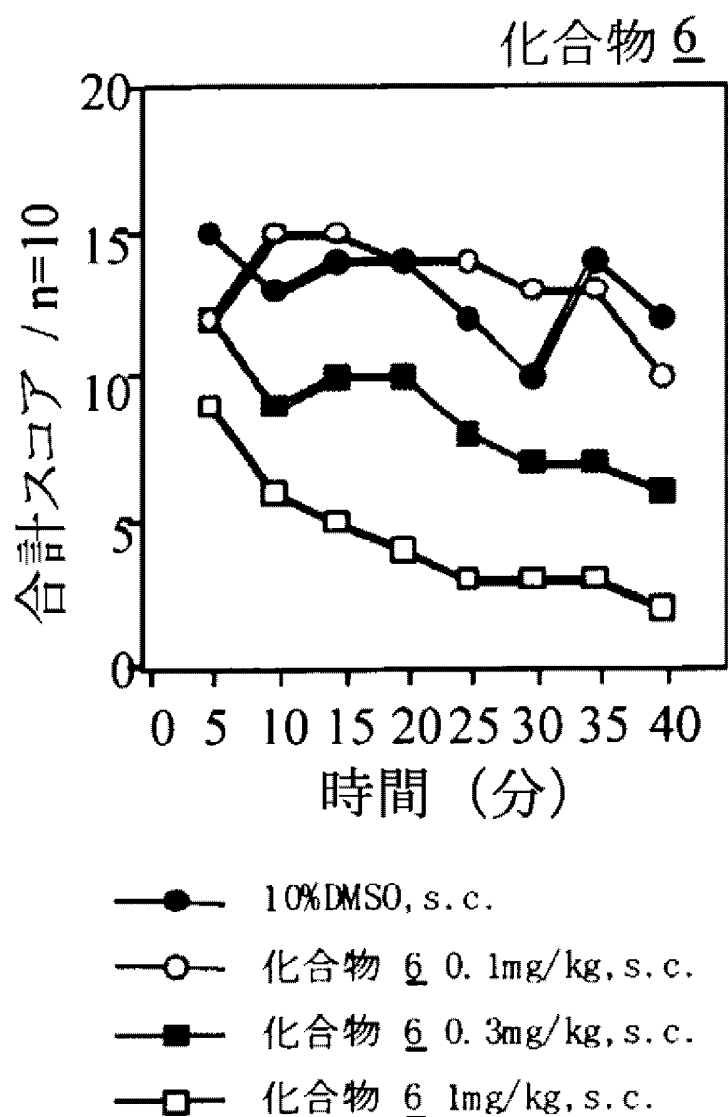
[図2]



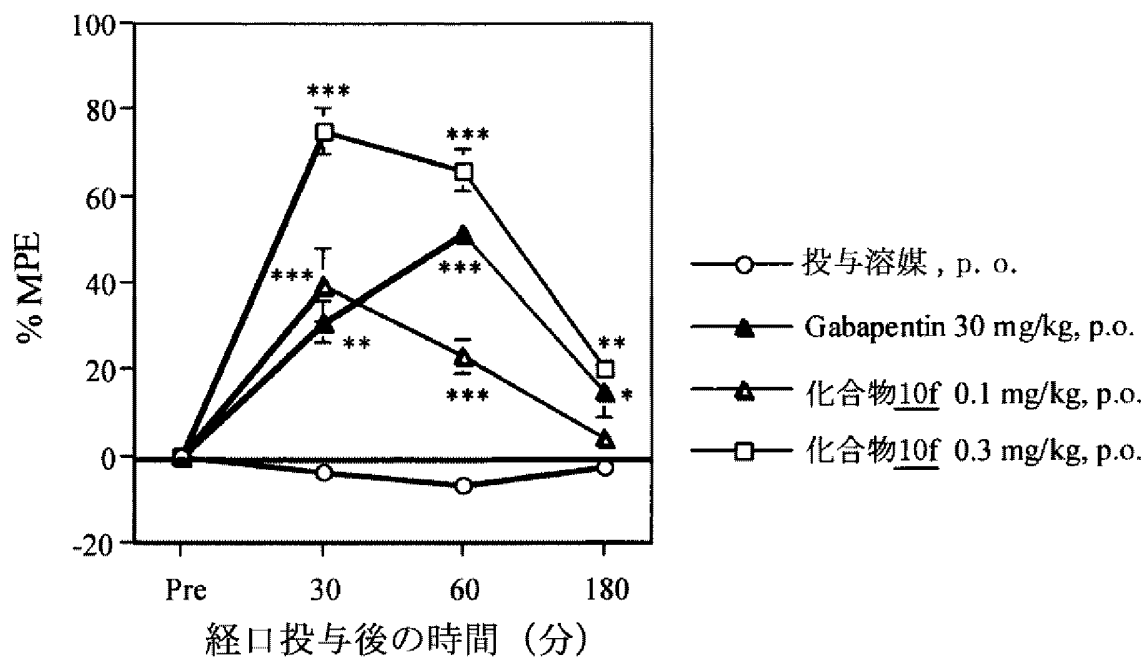
[図3]



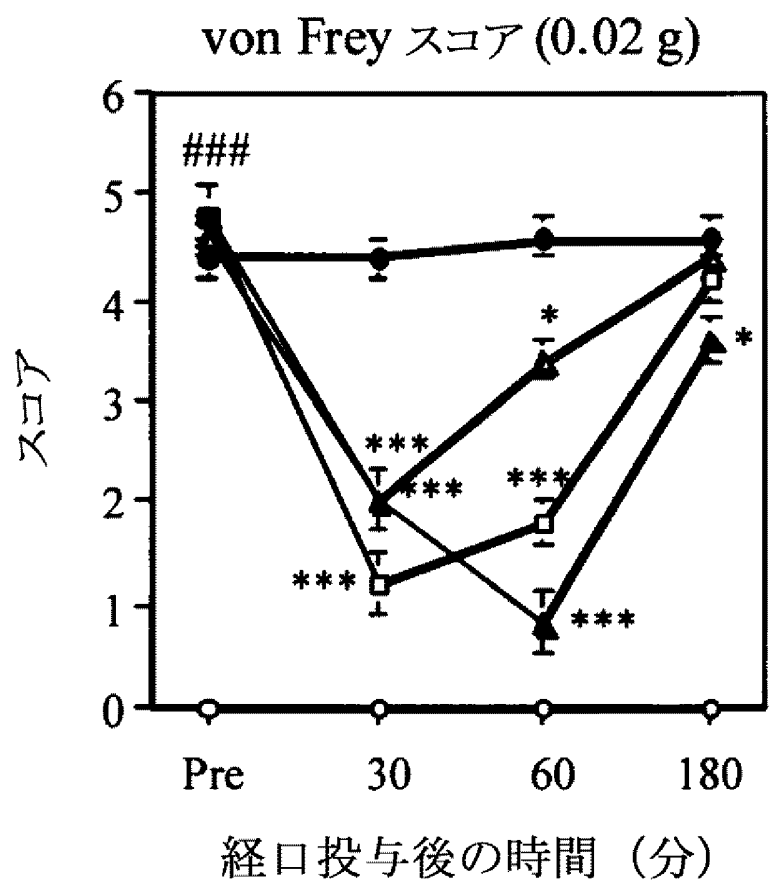
[図4]



[図5]

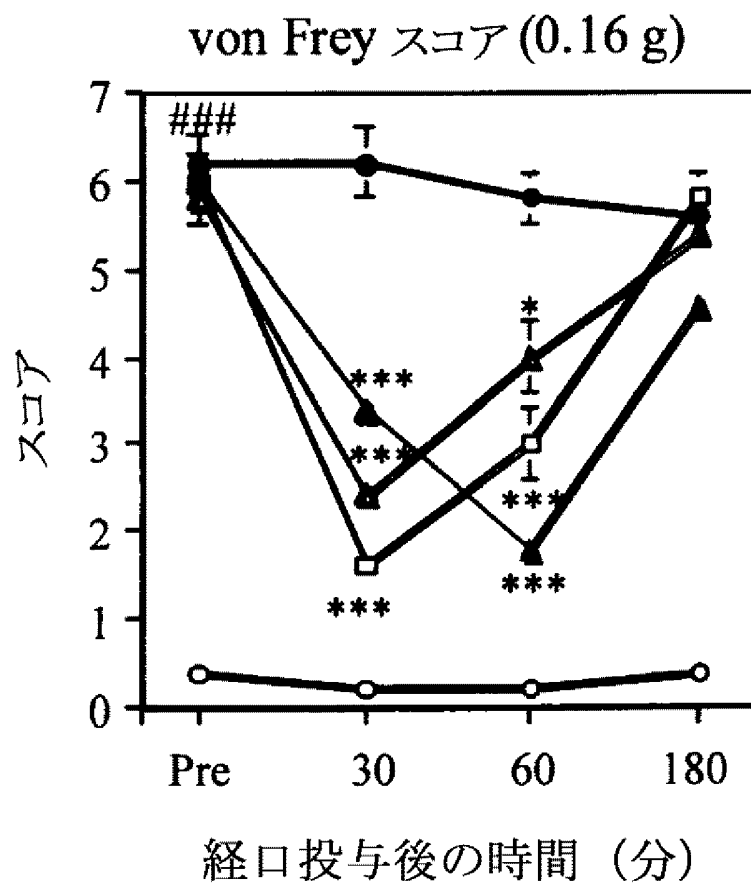


[図6]



- 対照 - 投与溶媒, p.o.
- 結紮 - 投与溶媒, p.o.
- ▲— 結紮 - Gabapentin 30 mg/kg, p.o.

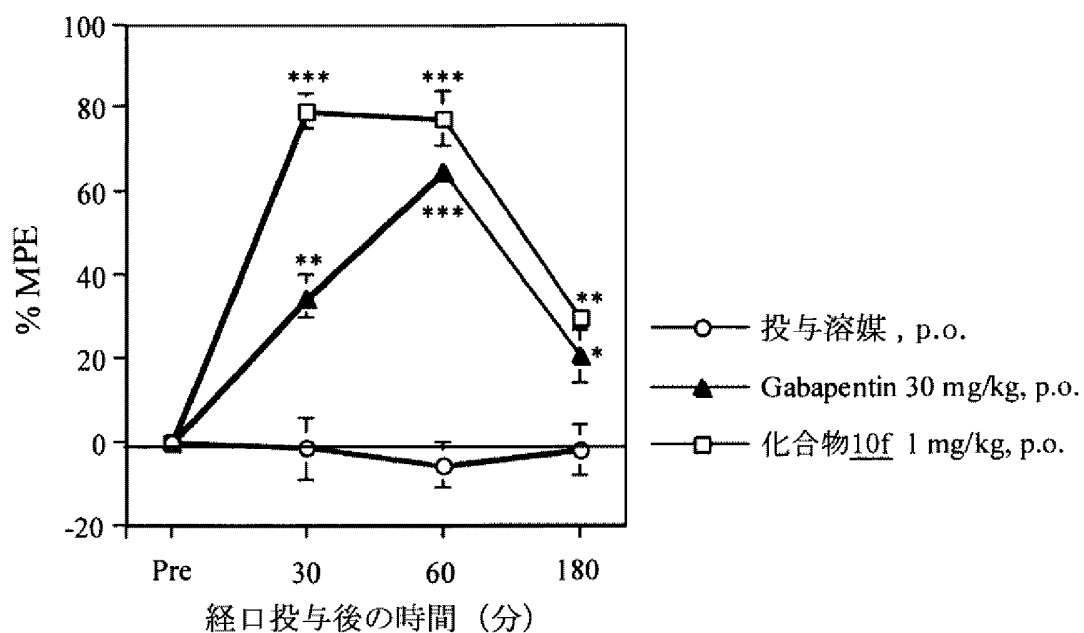
[図7]



—▲— 結紮 - 化合物10f 0.3 mg/kg, p.o.

—□— 結紮 - 化合物10f 1 mg/kg, p.o.

[図8]



International application No.

PCT/JP2005/020297

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/485(2006.01), A61P25/04(2006.01), C07D489/08(2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K31/485(2006.01), C07D489/08(2006.01)

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	1996-2005
---------------------	-----------	----------------------------	-----------

Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005
---------------------------	-----------	----------------------------	-----------

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPlus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SAYRE, L.M. et al., Design and Synthesis of Naltrexone-Derived Affinity Labels with Nonequilibrium Opioid Agonist and Antagonist Activities. Evidence for the Existence of Different μ Receptor Subtypes in Different Tissues, Journal of Medicinal Chemistry, 1984, Vol.27, No.10, pages 1325 to 1335	1-3,9,11
Y	WO 2004/033457 A1 (Toray Industries, Inc.), 22 April, 2004 (22.04.04), Full text & EP 1555266 A & CA 2501389 A	1-9,11

✕ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
13 December, 2005 (13.12.05)

Date of mailing of the international search report	27 December, 2005 (27.12.05)
--	------------------------------

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020297

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2004-522706 A (Rensselaer Polytechnic Institute), 29 July, 2004 (29.07.04), Claims; Par. Nos. [0005] to [0017] & US 2003/0187009 A1 & EP 1353909 A & WO 2002/036573 A2 & AU 2713502 A & CA 2426942 A	1-9,11
Y	JP 11-501627 A (Algos Pharmaceutical Corp.), 09 February, 1999 (09.02.99), Claims; page 6, lines 6 to 14 & US 2003/0199484 A1 & EP 820288 A & WO 1996/027375 A2 & AU 5090796 A & CA 2213842 A	1-9,11
Y	WO 2001/005795 A1 (Toray Industries, Inc.), 25 January, 2001 (25.01.01), Claims; page 5, lines 2 to 21 & EP 1203771 A1 & AU 6020300 A & CA 2379577 A	1-9,11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/020297

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.: 10
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
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:

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.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/485 (2006.01), A61P25/04 (2006.01), C07D489/08 (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. A61K31/485 (2006.01), C07D489/08 (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>1971-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2005年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2005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	1971-2005年	日本国実用新案登録公報	1996-2005年	日本国登録実用新案公報	1994-2005年
日本国実用新案公報	1922-1996年										
日本国公開実用新案公報	1971-2005年										
日本国実用新案登録公報	1996-2005年										
日本国登録実用新案公報	1994-2005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) CAplus(STN), REGISTRY(STN)											
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	SAYRE, L. M. et al., Design and Synthesis of Naltrexone-Derived Affinity Labels with Nonequilibrium Opioid Agonist and Antagonist Activities. Evidence for the Existence of Different μ Receptor Subtypes in Different Tissues, Journal of Medicinal Chemistry, 1984, Vol. 27, No. 10, p1325-1335	1-3, 9, 11									
Y	WO 2004/033457 A1 (東レ株式会社) 2004.04.22, 全文 & EP 1555266 A & CA 2501389 A	1-9, 11									
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ 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											
の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 13.12.2005		国際調査報告の発送日 27.12.2005									
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 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) 關 政立 電話番号 03-3581-1101 内線 3452	4C 8619								

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 2004-522706 A(レンゼラル ホ リテクニク インステイチュート)2004. 07. 29, 特許請求の範囲, 【0005】 - 【0017】 & US 2003/0187009 A1 & EP 1353909 A & WO 2002/036573 A2 & AU 2713502 A & CA 2426942 A	1-9, 11
Y	JP 11-501627 A(アルコス ファーマシューティカル コーポレーション)1999. 02. 09, 特許請求の範囲, 第 6 頁第 6-14 行 & US 2003/0199484 A1 & EP 820288 A & WO 1996/027375 A2 & AU 5090796 A & CA 2213842 A	1-9, 11
Y	WO 2001/005795 A1(東レ株式会社)2001. 01. 25, 特許請求の範囲, 第 5 頁第 2-21 行 & EP 1203771 A1 & AU 6020300 A & CA 2379577 A	1-9, 11

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 10 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
治療による人体の処置方法に関するものである。
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この国際調査機関は認めた。

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ので、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ので、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。