

令和7年5月27日判決言渡

令和6年（行ケ）第10033号 審決取消請求事件

口頭弁論終結日 令和6年12月18日

判 決

5

原 告 沢 井 製 薬 株 式 会 社

同訴訟代理人弁護士 小 松 陽 一 郎

同 原 悠 介

10

同 千 葉 あ す か

同 小 山 秀

同 中 田 健 一

被 告 東 レ 株 式 会 社

15

同訴訟代理人弁護士 重 富 貴 光

同 長 谷 部 陽 平

同 秋 田 康 博

同 水 野 真 孝

20

同訴訟代理人弁理士 皆 川 量 之

主 文

1 原告の請求を棄却する。

2 訴訟費用は、原告の負担とする。

事 実 及 び 理 由

25

第1 請求

特許庁が無効2021-800083号事件について令和6年2月28日に

した審決を取り消す。

第2 事案の概要

1 事案の要旨

5 本件は、特許権の存続期間延長登録の無効審判請求について請求不成立とした審決に対する取消訴訟である。争点は、無効理由（平成28年法律第108号による改正前の特許法125条の2第1項1号、3号（現行法の125条の3第1項1号、3号）該当性）についての審決の判断の誤りの有無である。関連する条文は、別紙「関連法令」記載のとおりである。

2 特許庁における手続の経緯等

10 (1) 被告は、発明の名称を「止痒剤」とする発明について、平成9年11月21日（優先権主張・平成8年11月25日、日本）を国際出願日とする特許出願（特願平10-524506号。以下「本件特許出願」という。）をし、平成16年3月12日、設定登録を受けた（乙6。特許第3531170号〔請求項の数36〕。以下「本件特許」といい、本件特許に係る特許権を「本件特許権」といい、本件特許の特許請求の範囲各請求項に係る発明を、請求項の番号を付して「本件発明1」などといい、これらを併せて「本件発明」という。また、本件特許の願書に添付した明細書（甲2）を「本件明細書」という。）。

20 (2) 被告は、厚生労働大臣に対し、平成28年3月31日付けで、「ナルフラフィン塩酸塩」を成分に含むレミッチOD錠2.5 μ gについて、令和元年法律第63号（令和2年9月1日施行）による改正前の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「薬機法」という。）14条1項に規定する医薬品に係る同項の承認を申請し、平成29年3月30日、当該承認（以下「本件承認」という。）を得た（甲96）。

25 (3) 被告は、平成29年6月29日、本件特許権について存続期間延長登録の出願（甲3。出願2017-700154号。以下「本件延長登録出願」と

いう。)をし、拒絶査定、拒絶査定不服審判請求の不成立審決(甲4)、当該審決の取消判決(甲32)等を経て、令和3年8月11日、延長登録(以下「本件延長登録」という。)がされた。

5 なお、平成28年法律第108号附則2条により、同法の施行日(平成30年12月30日)以前にした特許出願に係る特許権の存続期間の延長については、なお従前の例によることとされるので、本件特許権の存続期間の延長については、同法による改正前の特許法(以下、単に「特許法」という。)の例によることになる。

10 (4) ①本件延長登録に係る延長の期間及び②特許法67条2項(現行法の67条4項)の政令(平成30年政令第325号(同年12月1日施行)による改正前の特許法施行令2条2号イ)で定める処分(以下「本件処分」という。)の内容は次のとおりである(甲1、96)。

①延長の期間 4年11月26日

②本件処分の内容

15 ア 特許権の存続期間の延長登録の理由となる処分

 本件承認

 イ 処分を受けた日

 平成29年3月30日

 ウ 処分を特定する番号

20 22900AMX00538000

 エ 処分の対象となった医薬品(以下「本件医薬品」という。)

 販売名 レミッチOD錠2.5 μ g

 有効成分 ナルフラフィン塩酸塩(一般名称 INN n a l f u r a
f i n e)(有効成分に関し、レミッチOD錠2.5 μ gの添付文書[延長の
25 理由を記載した資料の参考文献4][組成・性状]には、ナルフラフィン塩
酸塩2.5 μ g[ナルフラフィンとして2.32 μ g]と記載されている。)

オ 処分の対象となった医薬品について特定された用途

次の患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)

血液透析患者、慢性肝疾患患者

- 5 (5) 原告は、令和3年9月29日、被告を被請求人として、本件延長登録につき延長登録無効審判(以下「本件無効審判」という。)を請求した(甲164)。
特許庁はこれを無効2021-800083号事件として審理し、令和4年
8月19日には口頭審理を実施した(甲172)。
- 10 (6) 特許庁は、令和6年2月28日、本件無効審判の請求につき請求不成立との審決(以下「本件審決」という。)をし、その謄本は同年3月7日、原告に
送達された。
- (7) 原告は、令和6年4月3日、本件審決の取消を求める本件訴訟に係る訴え
を提起した。

3 特許請求の範囲

- 15 (1) 本件特許の特許請求の範囲の記載(請求項の数36)は、別紙特許公報中の「特許請求の範囲の記載」のとおりである。
- (2) このうち、請求項1は、一般式(I)で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とするものである。
- また、請求項10は、一般式(II)で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とするものである。
- 20 また、請求項15は、一般式(III)で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物又はその薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする止痒剤」とするものである。

(I)

R1N(R6)[C@H]1[C@H]2[C@@H]3[C@H](C(=O)N(R4)C(=O)AR5)C[C@H](R2)C[C@H]3c4cc(R3)ccc4

(II)

(III)

5

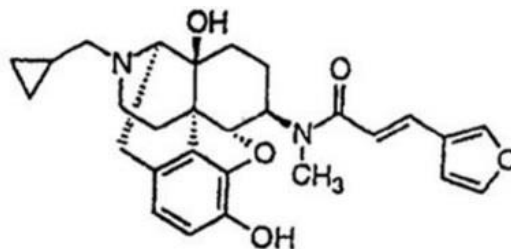
(1) 無効理由1（特許法125条の2第1項1号該当性）

10

7

15

5 Yが「O」を表し、R⁴が「炭素数1の直鎖アルキル」である「メチル」を表し、Bが「2重結合を1個含む炭素数2の直鎖の非環状不飽和炭化水素」である「 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 」を表し、R⁵が  であって、Qは「O」を表す有機基である「フラン-3-イル」を表し、R⁶とR⁷が一緒になって「 $-\text{O}-$ 」を表し、R⁸が「水素」を表す、次の構造の化合物に相当する。



イ 塩基性の医薬化合物とその酸付加塩の関係について

10 塩基性の医薬化合物の溶解性や安定性を向上させるために塩酸等により付加塩を形成することは、医薬品分野の技術常識であり、塩化薬物では、投与後の生体内で、酸付加塩から遊離塩基が解離し、遊離塩基の形態で粘膜に吸収され、薬効・薬理作用を奏することも、医薬品分野の技術常識である。

15 ウ ナルフラフィンとナルフラフィン塩酸塩について

ナルフラフィン塩酸塩は、ヒトに投与されると体内で直ちに遊離塩基であるナルフラフィンと塩化物イオンに解離し、ナルフラフィンは吸収され、作用部位である中枢神経系に到達してオピオイド κ 受容体と結合し薬効薬理作用を奏する一方、塩酸部分は薬効の存否や薬理作用には影響を及ぼさず、原薬の溶解性や安定性等の物性の改善のために付されたものである。

20 このことは、本件承認の申請がされた平成28年3月31日までには当業者には広く知られており、本件承認の審査もそのことを前提とする。レミッチの解説においても、 κ 受容体作動薬であるナルフラフィンがかゆみを

抑制する成分であることが記載されている。

エ 本件発明 1 の実施をするための本件処分の必要性について

以上から、本件医薬品は、ナルフラフィンのオピオイドκ受容体作動薬という性質を利用して止痒剤の用途に用いられるものである。

5 そうすると、本件医薬品は、請求項 1 の一般式 (I) で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤であるという、本件発明 1 の発明特定事項の全てを備えているといえるから、本件発明 1 の実施に本件処分を受けることが必要であったと認められる。

オ よって、本件延長登録は、無効理由 1 により無効とすべきものではない。

10 (2) 無効理由 3 (特許法 125 条の 2 第 1 項 3 号該当性)

ア 本件処分は、薬機法 14 条 1 項に規定する医薬品製造販売承認であり、
医薬品の製造販売については、行政処分である医薬品製造販売承認を受けなければ、特許発明を実施することができず、存続期間の延長登録制度の趣旨を踏まえると、延長登録における特許発明の実施をすることができな
15 かった期間は、承認申請から承認までの期間のほか、承認申請に必要な評価資料として提出する資料を得るための試験期間を含むと解される。

イ 販売名を「レミッチOD錠 2.5 μg」とする医薬品 (本件医薬品) の医薬品製造販売承認申請書資料 CTD 第 1 部「行政情報及び添付文書に関する情報」の目次 (甲 126 [審決乙 84])、以下「CTD 目次」という。) に
20 は、本件医薬品の承認申請が「剤形追加に係る医薬品」を申請区分とするものであることが記載されており、薬食発 1121 第 2 号平成 26 年 11 月 21 日厚生労働省医薬食品局長通知 (甲 123 [審決乙 81])。以下「本件局長通知」という。) によれば、「剤形追加に係る医薬品」とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能・効果及び用法・用量は同一である
25 が、剤形又は含量が異なる医薬品であること及び「生物学的同等性に関する資料」の提出が求められていることが記載されている。また、本件医薬

品の承認申請時に提出された書類を示す前記CTD目次の記載により、本件医薬品の承認申請時には、「既承認医薬品に係る資料」として、既承認医薬品であるレミッチカプセル2.5 μ gについての医薬品製造販売承認書(写し)、審査報告書、資料概要、添付資料一覧や添付文書(案)等が提出されたことが認められる。そして、この「レミッチカプセル2.5 μ g」の審査報告書(甲127〔審決乙85〕)によれば、その承認申請時には、臨床薬理試験である820CPC01試験等が評価資料として提出され、それら評価試料が審査の対象とされて、「血液透析患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)」の効能・効果で承認されたことが認められる。

本件医薬品は、その承認申請の際に、「レミッチカプセル2.5 μ g」の申請時に提出された臨床薬理試験の評価資料が提出され、当該評価資料が審査の対象となって、「次の患者におけるそう痒症の改善(既存治療で効果不十分な場合に限る)血液透析患者、慢性肝疾患患者」の効能・効果で承認(本件処分)を受けたのであるから、少なくとも本件特許設定登録日以降に当該試験が行われた期間は、本件処分を受ける必要があるために特許発明の実施をすることができなかった期間に含まれるというべきである。

ウ よって、本件延長登録は、無効理由3により無効とすべきものではない。

第3 審決取消事由に関する当事者の主張

1 取消事由1(無効理由1〔特許法125条の2第1項1号該当性〕の判断の誤り)

(1) 原告の主張

ア 判例(最高裁平成21年(行ヒ)第326号同23年4月28日第一小法廷判決・民集65巻3号1654頁〔以下「平成23年最判」という。〕、最高裁平成26年(行ヒ)第356号同27年11月17日第三小法廷判決・民集69巻7号1912頁〔以下「平成27年最判」という。〕)によ

れば、延長登録制度は、延長登録出願が特許発明を「実施」しているものであることを要するものとし、特許・実用新案審査基準「IX部第2章 医薬品等の特許権の存続期間の延長」も同様とするから、本件では、本件処分の対象となった本件医薬品（レミッチOD錠2.5 μ g）が本件発明の技術的範囲に属するものでなければ無効な延長登録となる。

イ 本件において、本件発明全体から発明特定事項の用語の意義を解釈し、出願経過も参酌すれば、本件発明1の一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物の薬理学的に許容される酸付加塩を有効成分とする止痒剤は、本件発明の技術的範囲には含まれないものと解される。

すなわち、本件発明では、「オピオイド κ 受容体作動薬」は、フリー体とその薬理学的に許容される酸付加塩が明確に区別されており、本件特許発明における有効成分とは、医薬品の投与前に原薬の形態で含まれるこの区別された化合物と理解され、投与後に体内に吸収された薬効を奏する形態と捉えることはできないから、双方の形態を区別しつつ双方を含むとすることはできない。

仮に、本件特許請求の範囲の文言解釈上、① 投与前のナルフラフィン塩酸塩、② 投与前のナルフラフィン（フリー体）、③ 投与後に体内で吸収されるナルフラフィン（フリー体）が含まれるとしても、平成13年7月16日付け手続補正（以下「本件補正」という。）により、一般式（I）で表される化合物の場合（請求項1）のみ、薬理学的に許容される塩を有効成分とする止痒剤が特許請求の範囲から削除され、外形的・意識的に除外されているから、出願経過参酌の原則（禁反言）から、①は除外され、①に起因し服用・投与により付加塩から解離し薬効及び薬理作用を奏する③も、信義則により除外されることとなる。そうすると、① ナルフラフィン塩酸塩ではなく、② ナルフラフィン（フリー体）だけの原薬が本件発明1の技術的範囲に属することになり、①が本件発明1の発明特定事項

を全て備えるとする本件審決の判断には誤りがある。

ウ 本件発明 1 の発明特定事項である「止痒剤」は、「剤」の用語の意義（各種の薬を調合したもの）から投与前の医薬品を前提とする。米国特許法上も、医薬品は、患者に投与する前の最終剤形にみられる有効成分を意味するとされる（甲 2 5）。本件明細書等で、有効成分の薬効等が説明されとしても、用途の有用性を根拠づけるための説明にすぎず、投与後に体内で吸収されるフリー体を「剤」の技術的範囲に含める根拠にはならない。「止痒剤」は投与前の医薬品であり、体内での効果は、特許請求の範囲の解釈や承認申請書の記載とは切り離されなければならない。

エ 平成 2 7 年最判が製造販売承認書の「有効成分」の記載のみから形式的に判断すべきでないとするのは、先行処分と後行処分の包含関係であり、処分対象物と発明の技術的範囲の属否の関係ではない。処分内容を実質的に捉えても、処分対象物が本件発明の技術的範囲に属さないという結論は変わらない。フリー体と酸付加塩とが別々に承認されているのが実務の運用であるし、後発医薬品の承認申請において、先発医薬品と異なる塩形態の有効成分を含有することは認められない（甲 1 7 7、1 7 9）。薬機法 1 4 条 1 項、9 項の承認（処分）では、処分対象物と用途と形とで出願・登録されるから、特許法 6 7 条 2 項の関係では、出願・登録された「有効成分」の記載が第 1 に重視されるべきである。承認に当たっては、製造販売の対象医薬品に原薬として含まれる成分に着目して承認が与えられるから、処分対象物の有効成分も、製造販売の対象医薬品に原薬として含まれる成分と捉えるべきである。薬機法の承認の観点からも、処分対象物の有効成分はナルフラフィン塩酸塩である（甲 1 7 8、1 8 0）。

(2) 被告の主張

ア 延長登録出願に係る医薬品は、当該延長登録出願に係る特許発明の発明特定事項を全て備える必要があるところ、本件医薬品は本件発明 1 の発明

特定事項の全てを備えている。

イ 本件明細書の記載からすると、本件発明 1 における「有効成分」は、オピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき、投与対象において止痒という薬効を生ずるものとして本件明細書に記載される物質と理解し得る。用途発明である本件発明における「有効成分」との文言につき、本件発明の止痒剤を組成する際に用いられる原料形態（原薬）、製剤中の存在形態、製剤投与後にオピオイド κ 受容体作動性を発揮する際の形態等のうちのいずれか特定のものに限定・特定するものと解すべき事情はない。

そして、本件明細書の記載等によれば、一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする本件発明 1 の止痒剤は、それを組成する際には上記化合物のフリー体を用いてもその酸付加塩を用いても提供され得るもので、そのフリー体がオピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき投与対象において止痒という薬効を生ずる止痒剤である。よって、本件発明 1 における上記化合物を有効成分とする止痒剤の構成は、ナルフラフィン（フリー体）が原薬として配合されている場合だけでなく、ナルフラフィン塩酸塩が原薬として配合されナルフラフィン（フリー体）が体内で止痒作用を発揮する場合も含む。

ウ 包袋禁反言については、本件明細書の記載等から、本件発明 1 における上記化合物を有効成分とする止痒剤という構成が原薬としてはナルフラフィン塩酸塩が配合され、ナルフラフィン（フリー体）が体内で止痒作用を発揮する場合も含むと一応解されるにもかかわらず、ナルフラフィン塩酸塩を原薬とする場合が本件発明 1 の構成に含まれると特許権者が主張することが信義に反するというべき事情はない。

2 取消事由 2（無効理由 3〔特許法 125 条の 2 第 1 項 3 号該当性〕の判断の誤り）

(1) 原告の主張

ア 審査基準は、実施することができなかった期間の算定について、3要件
(①処分を受けるために必要不可欠であること、②その試験の遂行に当た
って方法、内容等について行政庁が定めた基準に沿って行う必要があるた
め企業の試験に対する自由度が奪われていること、③処分を受けることに
5 密接に関係していること)を定め、裁判例も「特許発明を実施する意思及
び能力があってもなお、特許発明を実施することができなかった期間」な
どとする。そして、臨床試験では、治験薬の有効性及安全性だけでなく、
投与剤形の妥当性等も評価されるから、カプセル投与を定めた臨床試験に
おいて、計画書に記載のないOD錠(カプセル以外の剤形)は、処分を受
10 けるための試験とは関係がなく、企業は計画書に拘束されず自由に研究を
することができる。そうすると、先行剤形の承認から剤形追加の本件承認
までの間も、継続して、②企業の試験に対する自由度は奪われていない。

イ 本件では、OD錠に限り実施することができない期間の回復の必要があ
ったことを要するところ、被告がOD錠として実施する意思や能力があり
15 ながら、実施することができなかった期間の開始日は、OD錠として初め
ての試験である生物学的同等性試験の開始日とすべきである。OD錠の承
認に伴う本件延長登録に軟カプセル剤の臨床試験期間を再度算定するこ
とは、実質的に2重に臨床期間を回復することになり制度趣旨に反する。

(2) 被告の主張

20 ア 「剤形追加に係る医薬品」で提出を求められる生物学的同等性試験とは、
投与経路、効能・効果及び用法・用量を同じくする既承認医薬品と同様の
有効成分血中濃度推移を示すことを確認することができれば、「剤形追加に
係る医薬品」の医薬品としての有効性及び安全性は、既承認医薬品と同等
であると評価するための試験である。「剤形追加に係る医薬品」の製造販売
25 承認申請で、「生物学的同等性に関する資料」(及び品質に関する一部資料)
の提出のみが求められている(甲123)、「剤形追加に係る医薬品」の有

効性及び安全性を確認するに際し、既承認医薬品に係る臨床試験成績及びその確認結果を用いることが制度上予定されているためであり、それが存在しなければ、「剤形追加に係る医薬品」の製造販売承認は、され得ない仕組みとなっている。したがって、当該臨床試験は、「剤形追加に係る医薬品」に係る処分を受けるのに必要な試験であり、当該臨床試験を開始した日が「その特許発明の実施をすることができない期間」の始期となり、当該臨床試験に要した期間が実施することができない期間に算入される。

イ 被告は、本件処分に係る製造販売承認申請に際し、厚生労働省の通知に従い（甲 1 2 3、1 2 5）、既承認医薬品（軟カプセル剤）に関する審査報告書や C T D の概要（サマリー）、本件医薬品の添付文書（案）等を提出し、これらには、軟カプセル剤の臨床試験の概要・成績が記載されており、厚生労働省及び P M D A における本件処分の承認審査の対象となっている。

ウ 本件処分を受けるためには、軟カプセル剤を用いた健康成人を対象とする経口単回投与試験（C 8 2 0 0 1 試験）から始まる複数の試験が必要であり、C 8 2 0 0 1 試験は「血液透析患者におけるそう痒症」及び「慢性肝疾患患者におけるそう痒症」を適応症とする臨床開発における第 1 相臨床試験として位置づけられる。したがって、本件処分を受けるために必要であった試験の開始日は、C 8 2 0 0 1 試験の治験計画変更届書（甲 1 4 4）記載の平成 1 0 年 3 月 1 7 日であり、その後の必要な試験に要した期間だけでも 4 年 1 1 月 2 6 日を超えるから、本件特許発明の実施をすることができなかった期間はこれを下らない。

エ 本件医薬品の延長登録期間に軟カプセル剤の臨床試験期間を算入することは、薬事制度、特許延長登録制度とも整合する。すなわち、延長登録要件である「特許発明の実施をすることができなかった期間」は、「処分」ごとに、当該処分を受けるために必要と認められる試験の期間が認定されるべきところ、O D 錠の承認審査では、軟カプセル剤に係る臨床試験成績が

存在しなければ、承認され得なかったものであるから、軟カプセル剤に係る臨床試験期間は、OD錠の処分を受けるために必要と認められる試験の期間となる。当該試験に要する期間は、特許発明の実施をすることができなかった期間であるから、これを算入することは延長登録制度の趣旨に適う。

オ 審査基準における3要件は、存続期間延長の期間の判断を直ちに妨げるものにはならない。既承認医薬品に係る前記の臨床試験なくして「剤形追加に係る医薬品」に係る承認を受けることはできないから、本件医薬品の延長登録において、軟カプセル剤の臨床試験は、i) 本件処分を受けるために必要不可欠であり、臨床試験であるから、iii) 本件処分を受けることに密接に関係したものであり、また、その軟カプセル剤の臨床試験は、厚生労働省令に基づく基準に従って収集され、作成されたものでなければならぬ治験であったため、ii) 企業の試験に対する自由度が奪われているものであるといえる。

また、特許発明を実施することができない期間は、政令で定める処分を受けるのに必要な試験を開始した日又は特許の設定登録の日のうちのいずれか遅い方から、処分の効力が発生した日の前日までの期間を意味するから、「特許発明を実施する意思及び能力」自体を延長登録要件充足のメルクマールとする必要はないし、前記薬事制度からすると、本件の軟カプセル剤等の臨床試験は、剤形追加に係る本件医薬品の承認取得を行うために必要な試験であるから、上記意思及び能力は否定されていない。

第4 当裁判所の判断

1 当裁判所は、本件審決に判断の誤りはなく、原告の請求は理由がないものと判断する。その理由は、次のとおりである。

2 取消事由1（無効理由1〔特許法125条の2第1項1号該当性〕の判断の誤り）について

5 (1) 特許権の存続期間の延長制度は、特許法 6 7 条 2 項の政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を回復することを目的とし、特許権の存続期間の延長登録出願は、その特許発明の実施に特許法 6 7 条 2 項の政令で定める処分を受けることが必要であったとは認められないときは拒絶査定がされ、延長登録についても無効理由となるから（同法
10 6 7 条の 3 第 1 項 1 号、1 2 5 条の 2 第 1 項 1 号参照）、特許権の存続期間の延長が認められるためには、延長登録出願の理由となった当該処分の対象が、延長登録出願に係る特許権の請求項に係る特許発明を実施するものであること、すなわちその技術的範囲に属することを要するものと解される（平成 2
3 年最判、平成 2 7 年最判参照）。

本件では、延長登録出願の理由となった本件処分の対象である本件医薬品が、延長登録出願に係る特許権の請求項に係る特許発明の技術的範囲に属しているか、具体的には、「ナルフラフィン塩酸塩」を成分に含む¹本件医薬品（レミッチ OD 錠）が、「一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性
15 化合物を有効成分とする止痒剤」であり、本件発明の技術的範囲に属し、その製造販売が本件発明の実施となるのかどうか問題となる。なお、本件処分に係る医薬品製造販売承認申請書添付資料の添付文書案（甲 1 3 1）の【薬効薬理】の 2「作用機序」によれば、ナルフラフィン塩酸塩は、選択的なオピオイド κ 受容体作動薬と記載されていることが認められ、甲 1 2 7 及び弁
20 論の全趣旨によれば、「ナルフラフィン」は、本件発明 1 の一般式（I）で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物」に該当することが認められる。
以下、これを前提に検討する。

(2) 本件発明

ア 特許請求の範囲の記載

前記第 2 の 3 (1) のとおり、本件特許の特許請求の範囲のうち請求項 1 の記載は、一般式 (I) で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とするものである。請求項 1 には、「オピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩」との表現は

5

イ 本件明細書 (甲 2) の記載

本件明細書 (甲 2) の発明の詳細な説明には、次の記載がある。

(ア) 技術分野

「本発明は、各種の痒みを伴う疾患における痒みの治療に有用なオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを含んでなる止痒剤に関する。」

10

(本件明細書 (甲 2) の 12 頁 9、10 行目。以下、特に断らない限り、頁数及び行数は、本件明細書のものを指す。)

(イ) 背景技術

「痒み (そう痒) は、皮膚特有の感覚で、炎症を伴う様々な皮膚疾患に多く見られるが、ある種の内科系疾患 (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) や妊娠、寄生虫感染が原因となる場合や、ときには薬剤性や心因性で起きることもある。

15

痒みは主観的な感覚であるため数量的に客観的に評価することが難しく、痒みの発現メカニズムはまだ十分に解明されていない。

20

現在のところ、痒みを引き起こす刺激物質としては、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知られている。…

…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外用剤、非ステロイド系抗消炎剤、カンフル、メントール、

25

5 フェノール、サリチル酸、タール、クロタミトン、カプサイシンなど保湿剤（尿素、ヒルドイド、ワセリンなど）が用いられる。しかし内服剤の場合、作用発現までに時間のかかることや、中枢神経抑制作用（眠気、倦怠感）、消化器系に対する障害などの副作用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外用剤では長期使用における副腎機能低下やリバウンドなどの副作用が問題となっている。

10 オピオイドと痒みについては、オピオイドが鎮痛作用を有する一方で痒みのケミカルメディエーターとしても機能することが知られていた。…その一方で、モルヒネの髄腔内投与によって惹起された痒みがモルヒネ拮抗薬であるナロキソンによって抑制されたこと…や肝障害の胆汁鬱血患者で内因性オピオイドペプチドの上昇によって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たこと…も明らかとなり、統一の見解として、オピオイド系作動薬は痒みを惹起する作用があり、逆にその拮抗薬には止痒作用があるとされた。…

15 このように、従来よりオピオイド系作動薬は痒みを惹起し、その拮抗薬が止痒剤としての可能性があると考えられてきた。しかし、オピオイド系拮抗薬を止痒剤として応用することは現在までのところ実用化されていない。

20 本発明の目的は、上記の問題点を解決した止痒作用が極めて速くて強いオピオイド κ 受容体作動薬およびこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。」（12頁12行目～13頁23行目）

(ウ) 発明の開示

25 「本発明はオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを有効成分とする止痒剤である。」（13頁25行目）

(エ) 発明を実施するための最良の形態

「本発明でいう κ 受容体作動薬はオピオイド κ 受容体に作動性を示すものであればその化学構造的の特異性にとらわれるものではないが、 μ および δ 受容体よりも κ 受容体に高選択性であることが好ましい。より具体的には、オピオイド κ 受容体作動性を示す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挙げられ、中でも一般式 (I) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (II) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物であり、または一般式 (III) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。モルヒナン誘導体以外の止痒用途に用いる物質としては一般式 (IV) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (V) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (VI) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式 (VII) …で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。これら κ 受容体作動薬は一種のみならず数種を有効成分として使用され得る。」(13頁35行目～17頁7行目)

「治療対象となる具体的なそう痒を伴う皮膚疾患としては、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、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠に起因するそう痒が特に対象として挙げられる。さらに、眼科や耳鼻咽喉科の疾患に伴うで痒みにも適用し得る。」(17頁8～13行目)

「上記 κ 受容体作動薬の中で、一般式 (I)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) で表される物質に対する薬理学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、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れるが、もちろんこれらに限られるものではない。

これら κ 受容体作動薬は、医薬品用途にまで純化され、必要な安全性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。」(51頁25～36行目)

「医薬組成物中の κ 受容体作動薬の含量は特に限定されないが、経口剤では1服用あたり通常 $0.1 \mu\text{g} \sim 1000\text{mg}$ 、外用剤では1回塗布あたり通常 $0.001\text{ng}/\text{m}^2 \sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ となるように調製される。」(52頁13～15行目)

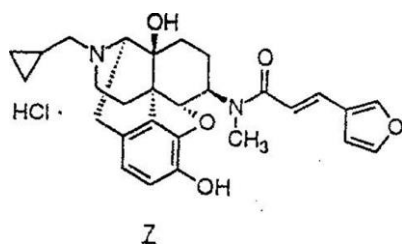
(オ) 実施例

「実施例 9

選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である (一) -17- (シクロプロピルメチル)-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -[N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン塩酸塩 7 を生理食塩水に溶解し、 $40 \mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度の水溶液を調製した。この水溶液を成人男子下肢に生じた蕁麻疹の発赤部位 3 か所に、薬物濃

度 $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ で塗布した。

その結果、塗布前、中等度の痒み（グレードとして++と設定）を感じていたが、塗布5分で痒みを全く感じなくなった（グレードとして-と設定）。痒みのない状態は約5時間持続した。



実施例 10

女性アトピー性皮膚炎患者の腕および脚で強い痒み（グレードとして+++と設定）を感じる皮膚表面病巣に化合物7水溶液を塗布した。塗布部位は5ヶ所で、 10 cm^2 に約 $50 \mu\text{l}$ 溶液で、塗布薬物濃度は $0.2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。また比較として、インドメタシン・クリーム（薬物濃度 7.5 mg/g ）を同様に $75 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ で塗布した。

表5. アトピー性皮膚炎の痒みに対する κ 受容体作動薬（化合物7）とインドメタシンの止痒作用

使用薬剤	痒みの程度（最大程度「+++」～なし「-」）			
	塗布前	塗布後 5分	塗布後 10分	塗布後 3時間
化合物7 水溶液	+++	-	-	-
インドメタシン クリーム	+++	+++	+	±

その結果、表5のように、全塗布部分において、化合物7水溶液では塗布後5分で痒みは完全になくなり、強力な止痒作用を有することが判明した。また、痒みのない状態は少なくとも3時間は持続した。一方、インドメタシン・クリームでは痒みが残る感じが残り、止痒作用は化合物7の方が優れていることが判明した。」（58頁1～18行目、59頁）

「実施例 12

…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 分後に生理食塩水に溶解した Compound48/80 (100 $\mu\text{g}/\text{site}$) 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 (10x7x16cm) に入れ、…マウスが後肢で Compound48/80 投与部位の近傍を引っかく行動の回数をカウントした。…引っかき行動を減らす作用をもって被験化合物の止痒効果の指標とした。」(59頁25～31行目)

「試験に用いた化合物は用いた用量で止痒効果を示した。」(化合物 8～23略)(62頁1行目)

表6. 各種オピオイド κ 作動薬の止痒効果

被験薬物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 <u>2</u>	1.0	41
化合物 <u>3</u>	0.0057	64
化合物 <u>5</u>	0.016	55
化合物 <u>6</u>	0.005	45
化合物 <u>7</u>	0.005	58
化合物 <u>8</u>	0.01	72
化合物 <u>9</u>	1.8	52
化合物 <u>10</u>	0.46	14
化合物 <u>11</u>	0.0018	45
化合物 <u>12</u>	0.07	39
化合物 <u>13</u>	0.07	47
化合物 <u>14</u>	0.31	46
化合物 <u>15</u>	1.88	56
化合物 <u>16</u>	0.0046	14
化合物 <u>17</u>	0.0066	90
化合物 <u>18</u>	0.03	92
化合物 <u>19</u>	0.03	40
化合物 <u>20</u>	0.006	62
化合物 <u>21</u>	0.0003	23
化合物 <u>22</u>	1.2	70
化合物 <u>23</u>	0.0069	46

(カ) 産業上の利用可能性

「本発明の止痒剤は、オピオイド κ 受容体作動薬を有効成分とすることを特徴とし、各種の痒みを伴う皮膚疾患、例えばアトピー性皮膚炎、

5 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、尋常性座瘡など、および、痒みを伴う内臓疾患、例えば悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠などの痒みの治療に有用である。」(63頁2～7行目)

(キ) 本件特許出願の日(平成9年11月2日)において、請求項1の一般式(I)に示す κ 受容体作動薬及びその酸付加塩は既に公知の物質であった(18頁41～42行目)。

ウ 「有効成分」に関する文献の記載等

10 (ア) 「有効成分」の用語に関して、本件特許出願の日(平成9年11月21日)以前に頒布・刊行された文献等には、次のような記載がある。

すなわち、❶「医薬品の有効性とは治療効果であり、治療効果は医薬品の臨床試験結果より評価されるのが通常であるが、臨床試験の前段階として、製剤より有効成分がどの程度生体内へ利用されているかを測定する必要がある。有効成分そのものがいかに利用率がよくても、製剤に加工する過程で利用されにくい形に変えられていけば、利用率が減少し、ひいては薬効の発現がおくれたり、小さくなったりするおそれがある。この生体への医薬品有効成分の利用率を、Bioavailability と称し、通常は投薬後一定時間おきに血液や尿を採取し、血清中や尿中に存在する(吸収され、代謝をうけ、また排泄された)有効成分の含量の時間的推移をしらべることにより測定され、いろいろのパラメータを用いて、もっとも吸収されやすい形で投与した場合(一般には、水溶液)や他の剤形との相対的比較で評価される。」(甲50、塩路雄作「続・医薬品工業と粉体工学」・粉体工学研究会誌 Vol. 14 No. 7(1977) 409頁)、❷「米国FDAの定義では、「生物学的利用能とは、活性を有する薬物成分あるいは治療有効成分が医薬品製剤から吸収され、薬の作用部位で利用され

15

20

25

るようになる速さや量である」とされている。具体的には、有効成分の血中濃度、尿中排泄あるいは薬理効果を測定することが定められているが、前述の定義で血中濃度を指標にするとAUC（area under the concentration-time curve）の測定に他ならない。」（甲51、ファルマシアレビュー編集委員会編「ファルマシアレビュー No.1 薬が世に出るまで」社団法人日本薬学会（昭和53年）39頁）、③「薬が体に働いて効果を発揮するまでに、いくつもの問題がある。たとえば錠剤を内服したとき、胃とか腸とかで崩れて、効きめをもった成分が放出されることが第一段階になる。有効成分が吸収され、血流で体内に広く分布され、一部は血中のタンパク質と結びつき、また脂肪組織などに貯えられるかもしれない。肝臓を通過するとき化学的な変化をうけて活性を失ったり、ときに活性が強められるかもしれない。腎臓を通過するときその成分は体外に排泄されるかもしれない。このような吸収、代謝、分布、排泄（ADME）といった体内での運命に関する面は、ファルマコキネティクス、薬動態学と呼ばれ…る」（甲52、佐久間昭「薬の効果・逆効果 臨床薬理学入門」ブルーバックス B-449、講談社（昭和56年）21～22頁）等の記載がある。

これらの文献の記載によれば、本件特許出願の日以前において、「有効成分」とは、体内（血中）で溶出し作用する物質の意味で用いられる場合等が一般的に見られたことが認められる。

(イ) 「有効成分」の用語に関して、本件特許出願の日（平成9年11月21日）以後に頒布・刊行された文献等には、次のような記載がある。

すなわち、①「有効成分〔医薬品の〕」「単体又は1種類以上の他の成分と組み合わせ、1つの医薬品の意図された作用を起こす物質。また、成分の中で薬効を示す成分。例えば生薬の薬効をもつ成分をいうことが多く、生薬中の有効成分の分離は新薬開発の一方法」（甲49、薬科学大

辞典編集委員会「廣川 薬科学大辞典〔第5版〕—普及版—」廣川書店
(平成25年第5版)1584頁)、②「製剤中に含まれている有効成分
は、投与された後に、製剤から放出あるいは溶出される必要があります。
そのため、試験管内での放出速度や溶出速度を比較検討することで、そ
5 れら製剤を投与後の有効成分の血中濃度や作用発現部位中の濃度は推定
でき、ヒト試験の代わりになるのではと期待される面があります。」(甲
16、緒方宏泰「先発医薬品と臨床上的有効性・安全性が『同等』であ
るジェネリック医薬品の評価～生物学的同等性を考える～」厚生労働省
医薬食品局審査管理課編集発行「後発医薬品質情報 No. 2」(平成26年)
10 3～4頁)、③「レミッチ錠のようないわゆる低分子医薬品の経口剤にお
いては、錠剤(OD錠)又はカプセルから溶け出した有効成分が消化管(主
に小腸)から吸収されて、循環血液中に移行し、薬効を発揮します。循
環血液中の有効成分が血流によって全身の組織・器官へ運ばれ、標的と
なる細胞に存在する受容体などのタンパク質と結合し、それによって薬
15 効が現れます。このような医薬品の薬物動態は技術常識であり、この技
術常識のもとで、この薬効を発揮する有効成分の体内での存在状態を確
認するため、有効成分の血中濃度が測定され、また、有効成分の消化管
での溶出挙動を確認するために溶出試験が実施されます。これらの試験
は、医薬品の製造販売承認申請において重要な基礎データとなります。」
20 「一方、医薬品の製剤開発において、上記の有効成分を効率よく消化管
で吸収させ、薬効を発揮させるために、血中に移行する有効成分に対し
て、原薬として溶解度を上げることが一般的によく行われています。例
えば、有効成分は脂溶性であることが多いですが、小腸で有効成分を効
率的に吸収させるためには、水に溶けやすくして、小腸に効率よく有効
25 成分を届ける必要があります。したがって、錠剤(OD錠)又はカプセル
のような経口剤とする場合には、そのままでは、水に溶けにくい有効

成分の場合には、これを解消するために、原薬として塩の形態とすること
で水に対する溶解度を向上させ、効率よく体内に有効成分を届けるこ
とが行われます。…このように有効成分の溶解度向上を目的とした塩種
の検討は一般的によく行われています。」「…最終的に、所望の溶解度、
5 安定性を得た塩などの有効成分の付加形態が医薬品における原薬となり
ます。医薬品としての製造・販売を目的とした製剤の開発においては、
さらに、この原薬に、添加剤を加えて錠剤又はカプセル剤などの経口剤
として飲みやすさや安定性などの機能が付与されます。」「…有効成分、
原薬及び添加剤の関係については…体内に移行し薬効を発揮する化学物
10 質が有効成分であることを表し…原薬と添加剤との区別としては、有効
成分を含む原薬が有効成分として取り扱われることを説明しています。
すなわち、…有効成分を含み、溶解性・安定性を得るため塩などを付加
した形態が原薬であることから、…有効成分を含むことから効能、効果
に直接関係する原薬が、効能、効果として直接の関係のない添加剤と区
15 別されて取り扱われるものとされています。もともと、上記で説明した
医薬品における技術常識からして、原薬中の、消化管から吸収され血流
に含まれ、受容体などと結合するものを有効成分として表していること
は明らかです。」「したがって、医薬品における「有効成分」とは、消化
管から吸収され、循環血液に移行し、受容体などのタンパク質と結合す
20 ることで薬理作用を発揮する化学物質を表すことが昭和49年から現在
に至るまでの技術常識です。」（甲116、A「鑑定意見書」令和2年6
月17日付け3～5頁。なお、同鑑定意見書4頁で言及する厚生省薬務
局編「逐条解説 薬事法」ぎょうせい（昭和58年3版）365頁〔甲
114〕は、同法50条7号に関して「「有効成分」とは、医薬品の目的
25 たる効能、効果を薬理的に生ぜしめる有効な成分を意味する。したがっ
て、効能、効果と直接の関係のない賦形剤、安定剤、溶剤等の製剤補助

剤は含まれない。」などと解説する。)等の記載がある。

これらの文献の記載によれば、本件特許出願の日以後においても、「有効成分」とは、前記(ア)と同様、体内(血中)で溶出し作用する物質の意味で用いられてきていることが認められる。

5 エ 「塩基性薬物」に関する文献の記載等

(ア) 「塩基性薬物」に関して、本件特許出願の日(平成9年11月21日)以前に頒布・刊行された文献等には、次のような記載がある。

すなわち、❶「有機酸、有機塩基である多くの薬物の溶解は、また液のpHによって著しく左右される…このように溶解度(飽和溶液の濃度)に影響をうけた薬物は、当然溶解速度にも変化が現れる。」「このような薬物を塩として投与すると、その溶解特性はそれぞれもとの薬物とは違ってくる。有機酸のNa塩やK塩はいずれのpHの液性からの溶解速度も、遊離酸に比べて大きい。有機塩基の塩酸塩のように強酸による塩の場合もこれと同様である。これらの塩を経口投与すると、血中濃度は著しく速く最高が現れる。」(甲14、大塚昭信、池田憲、村西昌三編「製剤学(改訂第2版)」南江堂(1992年)224頁)、❷「2.2薬物の塩化」「薬物には中性・塩基性・酸性のものがあり、ことに塩基性の薬物はなんらかの酸との塩にして用いられるものが多い。」「遊離塩基は通常液体や低融点のものが多く、一般に空気酸化や光で分解されたり、空气中の二酸化炭素と塩を形成したりして不安定である。また、塩の方が再結晶などでの精製が容易である場合が多い。このような理由から塩基が塩化されることが多いのであるが、薬物を塩にするとこれら以外にも多くの利点を得られる。」「<薬物を塩化することの意味>1)水溶性になる。2)結晶性となり取扱いやすくなる。3)光・空気・熱などに対する安定性が増す。4)中和により殊に注射時の刺激性・疼痛を和らげる。5)矯味・矯臭」「塩に変えたからといっても、服用または投与後の

10

15

20

25

生体内でもなお塩のままで存在するわけではない。たとえば、塩基性薬物の希薄溶液では塩と遊離塩基の間に平衡関係がある。粘膜からは当然この遊離塩基が吸収されてゆく。」「塩基性物質を塩にするために用いる酸としては、塩酸が最も多く用いられる。」（甲 7 3、太田俊作「薬品製造学」さんえい出版（1990年）235、236頁）等の記載がある。

これらの文献を含む多くの文献（甲 6 6、68～71）の記載によれば、本件特許出願の日以前においても、製剤の技術分野において、「薬物の溶解性や安定性を向上させるために付加塩を構成すること」が紹介されていることが認められる。

(イ) また、文献（甲 8 5～9 2）によれば、3級アミン（第三級窒素）を含む塩基性化合物についても、塩酸等により酸付加塩を形成したものが原薬として医薬品に配合されていたことが開示されている。

オ 本件特許の出願経過

(ア) 被告は、平成9年11月21日本件特許出願をしたところ、平成13年4月24日付けで拒絶理由通知（甲 2 8）を受け、「発明の詳細な説明の記載からでは、オピオイドκ受容体作動薬活性を有するすべての化合物が止痒活性を奏するものと認めることはできない。よって、本願の発明の詳細な説明は、当業者が請求項1、2、12-21、23、26-29、40、41に係る発明を実施することができる程度に明確かつ十分に記載されていない。」（理由2。なお、これらは一般式（Ⅱ）、（Ⅲ）、（Ⅴ）に係る請求項である。）、「請求項2には「モルヒナン誘導体」と記載されているが…当該誘導体の意味する範囲が明らかでない。」（理由3）、「この拒絶理由通知書中で指摘した請求項以外の請求項に係る発明については、現時点では、拒絶の理由を発見しない。」などの指摘を受けた（甲 2 8）。

(イ) 被告は、平成13年7月16日付けで意見書（甲 2 9）及び手続補正

書（甲 3 0）を提出し、前記指摘を受けた請求項について削除又は補正等の意見を述べ、補正後の請求項を提示した。このうち、補正前の請求項 1 ～ 3（甲 2 7）においては、拒絶理由通知（甲 2 8）で指摘を受けた請求項 1 及び 2 を削除し、これに伴い、請求項 3 を補正後の請求項 1 に改めるなどしたが、本件補正の補正後の請求項 1 においては、補正前の請求項 3 で引用していた補正前の請求項 2 の「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言が欠落している。

〔補正前の請求項 1 ～ 3〕（甲 2 7）

請求項 1 オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤

請求項 2 オピオイド κ 受容体作動性化合物が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である請求項 1 記載の止痒剤

請求項 3 モルヒナン誘導体が下記一般式（I）…

〔式中、…は…を表す。また、一般式（I）は（+）体、（-）体、（±）体を含む〕で表されるものである請求項 2 記載の止痒剤

〔補正後の請求項 1〕（甲 3 0）

補正前の請求項 1、2 は削除され、補正前の請求項 3 の冒頭「モルヒナン誘導体が下記一般式（I）」を「下記一般式（I）」と、また、補正前の請求項 3 の末尾「で表されるものである請求項 2 記載の止痒剤。」を、「で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。」としたものが、新たな請求項 1 とされた。

(ウ) 前記(ア)のとおり、拒絶理由通知（甲 2 8）には、一般式（I）を含む補正前の請求項 3 に係る発明に対する拒絶理由は記載されていない。また、被告が提出した意見書（甲 2 9）においても、一般式（I）を含む補正前の請求項 3 が拒絶の対象となっていることの認識は示されておらず、一般式（I）の化合物に対する言及を含め、補正後の請求項 1 において、「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言を欠落させ

たことについての説明はされていない。

カ 検討

(ア) 本件特許の特許請求の範囲請求項 1 には、「 κ 受容体作動性化合物又はその薬理学的に許容される酸付加塩」を有効成分とする止痒剤との表現は用いられていない。しかし、本件明細書の記載（前記イ(イ)(エ)(カ)）によれば、「オピオイド κ 受容体作動薬」は、「オピオイド κ 受容体作動性を示す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」であり、「一般式 (I) で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」、その「酸付加塩」、「一般式 (II) で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」、「一般式 (III) で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物」、その「酸付加塩」等とされている。また、本件明細書の実施例 9 においても、「選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である…モルヒナン塩酸塩 7」と記載されており、化合物とその酸付加塩の形態とは厳密に区別されていない。

(イ) しかるところ、「有効成分」の用語は、前記ウのとおり、本件特許出願の日の前後を通じて、体内（血中）で溶出し薬理作用を発揮する化学物質の意味で用いられる場合が一般的に見られていたものであり、本件明細書において、これと異なる解釈をとるべき理由は見当たらない。確かに、製剤開発の観点から、最終的に所望の溶解度、安定性を得るために酸付加塩の形態にしたものを原薬とし、配合目的が添加剤（甲 9 6 参照）である構成成分と区別するために、酸付加塩の形態を含めて「有効成分」と呼ぶ取扱いが存在することは認められるが、付加された塩の部分が体内で薬理作用を発揮する化学物質になるわけではない。

(ウ) もともと、本件発明の目的は、止痒作用が極めて速くて強いオピオイド κ 受容体作動薬及びこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。前記エによれば、製剤の技術分野において、本件特許の出願当時、薬物

の溶解性や安定性を向上させるために酸付加塩の形態をとることは、技術常識であったと認められ、本件明細書の記載によっても、酸付加塩の形態について、それ以外の技術的意義があることを認めるに足りない。

したがって、本件明細書をみた当業者は、本件発明の目的である止痒作用を発揮する化学物質は「 κ 受容体作動性化合物」であって、「薬理学的に許容される酸付加塩」の形態は、物質の止痒作用自体を変化させるためのものではなく、薬としての溶解性や安定性を向上させるための形態にすぎないことは容易に理解することができたはずである。そうすると、製剤開発の分野で、添加剤と区別するため、化合物とその薬理学的に許容される酸付加塩を含めて「有効成分」と呼ぶ場合があることを踏まえたとしても、当業者において、請求項１に「オピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」とだけ記載されていることを理由に、その趣旨が、「これと薬理学的に許容される酸付加塩」は、本件発明１という有効成分には当たらず、特許の技術的範囲外であると解釈するとは考えられない。止痒剤に関する特許において、合理的理由もないのに、わざわざ酸付加塩の形態という薬としての溶解性や安定性を向上させるために通常よく用いられる構成を除外して、特許請求の範囲を決めることは不自然だからであり、むしろ、本件明細書の前記各記載によれば、「 κ 受容体作動性化合物の薬理学的に許容される酸付加塩」の形態は、 κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤の実施形態の一つであることを容易に理解することができるというべきである。

(エ) 前記オの本件特許の出願経過を参酌しても、被告は、本件補正により、補正前の請求項３の一般式（Ⅰ）を含む発明を補正後の請求項１に補正し、その際「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言を欠落させたことが認められるが、拒絶理由通知（甲２８）においては、補正前の請求項３は拒絶の対象にされておらず、被告の意見書（甲２９）に

おいても、一般式（I）の化合物に対する言及を含め、補正後の請求項 1 において「またはその薬理学的に許容される酸付加塩」の文言を欠落させたことについての説明はされていない。そうすると、本件特許の出願経過において、被告が、本件補正の際に、補正後の請求項 1 から「酸付加塩」の文言を意識的に除外したと認めることはできないというべきである。

(オ) 以上のとおり、特許請求の範囲及び本件明細書の記載、本件特許の出願経過及び本件特許出願日当時の技術常識によれば、本件発明 1 は、酸付加塩の形態をとるか否かにかかわらず、一般式（I）で表される化合物が、生体内において吸収され、そのオピオイドκ受容体作動性という属性に基づき「有効成分」としての薬理作用を発揮するような止痒剤というものと解するのが相当である。

キ 原告の主張について

(ア) 原告は、本件特許発明における有効成分とは、医薬品の投与前に原薬の形態で含まれる化合物と理解され、投与後に体内に吸収された薬効を奏する形態と捉えることはできないなどと主張する。しかしながら、前記のとおり、本件明細書の記載によれば、本件発明における「有効成分」の用語が、原薬としての化合物を指すものに限定されていると解することはできないから、原告の主張は前提を欠く。

(イ) 原告は、本件補正により、請求項 1 の薬理学的に許容される塩を有効成分とする止痒剤が削除され、外形的・意識的に除外されているから、出願経過参酌の原則（禁反言）及び信義則から、投与前のナルフラフィン塩酸塩の形態（投与後にナルフラフィン（フリー体）として体内で吸収される場合も含む。）は除外されるなどと主張する。しかしながら、前記のとおり、本件補正により、請求項 1 の薬理学的に許容される塩を有効成分とする止痒剤が意識的に除外されたものとはいえず、原告の主張

を採用することはできない。

(ウ) 原告は、本件発明 1 の発明特定事項である「止痒剤」は、「剤」の用語の意義から投与前の医薬品を前提するなど主張する。しかし、本件発明 1 における「有効成分」の用語の前記解釈を踏まえれば、「オピオイドκ受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」が医薬品の原薬それ自体に限定されるものとはいえず、原告の主張を採用することはできない。

(エ) 原告は、医薬品の製造販売承認等における実務の運用からすると、製造販売の対象医薬品に原薬として含まれる成分に着目し、フリー体と酸付加塩は別々に承認されているなどとして、本件医薬品の処分対象物の有効成分はナルフラフィン塩酸塩であると主張する。しかしながら、そのような実務の運用があるとしても、それは薬機法の解釈運用の問題である。本件発明における前記の「有効成分」に関する解釈は、特許請求の範囲の解釈問題であり、あくまでも特許法の観点から検討すべきものであるから、原告の主張を採用することはできない。

(3) 本件医薬品が本件発明 1 を実施するものか否か

ア 本件医薬品

(ア) 本件医薬品は、第 2 の 2 (4) のとおり、平成 29 年 3 月 30 日付け医薬品製造販売承認（承認番号 22900AMX00538000。本件処分）の対象となった医薬品であり、販売名を「レミッチOD錠 2.5μg」、有効成分を「ナルフラフィン塩酸塩」（一般名称 INN nalfurafine）とするものである（甲 1、96）。

(イ) 本件医薬品の医薬品製造販売承認書（甲 96）の「成分及び分量又は本質」欄には、配合目的が「有効成分」の成分としてナルフラフィン塩酸塩 2.5μg が記載されている。また、「規格及び試験方法」欄では、溶出試験において、ナルフラフィンのピーク面積に基づいて、ナルフラフ

イン塩酸塩の溶出率が算定されている。

(ウ) 本件医薬品の添付文書（甲 2 2）の「組成・性状」の項には、組成として、有効成分が 1 錠中「ナルフラフィン塩酸塩 2. 5 μg （ナルフラフィンとして 2. 3 2 μg ）」との記載がある。

5 イ 一方、ナルフラフィン塩酸塩は、ヒトに投与されると体液に溶解してナルフラフィンと塩化物イオンに解離し、解離してフリー体となったナルフラフィンは、消化管上皮細胞膜を透過して全身循環に移行し、作用部位である中枢神経系に到達する。中枢神経系では、フリー体のナルフラフィンがオピオイド κ 受容体に選択的に結合して薬効を奏するが、ナルフラフィンの受容体への結合に、塩は直接関わっておらず、止痒作用を発揮する有
10 効成分はナルフラフィンであり、酸付加塩は薬効の存否に影響を及ぼさないことは技術常識である（甲 9 3 B「鑑定意見書」令和 2 年 2 月 7 日付け 1 頁、甲 9 4 C「鑑定意見書」同日付け 1 頁、甲 1 1 6 A「鑑定意見書」令和 2 年 6 月 1 7 日付け 5 頁）。

15 なお、ナルフラフィンが、本件発明 1 の一般式（I）で表される「オピオイド κ 受容体作動性化合物」に該当することは、前記のとおりである。
ウ そうすると、本件医薬品は、生体内において吸収され、オピオイド κ 受容体作動性という属性に基づき止痒作用を及ぼし薬効を奏するナルフラフィンが、その酸付加塩であるナルフラフィン塩酸塩の形態で配合された医
20 薬品であると認められるから、本件医薬品は、本件発明 1 の「一般式（I）で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤」の発明特定事項を備えるものと認められる。

(4) 以上によれば、本件医薬品は、本件延長登録出願に係る特許権の請求項 1 に係る本件発明 1 の技術的範囲に属するものと認めるのが相当であり、かつ、
25 本件医薬品の製造販売という具体的な実施行為を行うためには、薬機法の定めるところに従い、本件処分を受ける必要があったことが認められるから、

特許法 67 条 2 項（現 4 項）の延長登録の要件が満たされていたというべきである。そうすると、本件延長登録は、本件医薬品の製造販売による本件発明 1 の実施について、本件医薬品の製造販売承認（本件処分）を受けることが必要であったとは認められない場合の出願に対してされたものとは認められない（特許法 125 条の 2 第 1 項 1 号）。よって、この点に関する本件審決の判断に誤りはなく、原告の主張する取消事由 1 は理由がない。

3 取消事由 2（無効理由 3〔特許法 125 条の 2 第 1 項 3 号該当性〕の判断の誤り）について

(1) 前記 2(1)のとおり、特許権の存続期間の延長制度は、特許法 67 条 2 項の政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を回復することを目的とし、特許権の存続期間の延長登録出願は、その延長を求める期間がその特許発明の実施をすることができなかった期間を超えているときは拒絶査定がされ、延長登録についても無効理由となる（同法 67 条の 3 第 1 項 3 号、125 条の 2 第 1 項 3 号参照）。したがって、特許権の存続期間の延長が認められるためには、延長登録出願において延長登録を求める期間が、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を超えないことを要するものと解される。

しかるところ、薬機法所定の製造等の承認を受けることが必要である医薬品の場合、申請者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に所定の資料を添付して申請しなければならないとされている（同法 14 条 3 項参照。なお、具体的には、本件局長通知（甲 123）のほか、薬食審査発 1121 第 12 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知〔甲 125。以下「本件課長通知」という。〕、薬機法施行規則 40 条 2 項ただし書参照）。

そして、「特許発明の実施をすることができなかった期間」は、承認を受けるのに必要な試験を開始した日又は特許権の設定登録の日のうちのいずれか遅い方の日から、承認が申請者に到達することにより処分の効力が発生した

日の前日までの期間であると解される（最高裁平成10年（行ヒ）第43号平成11年10月22日第二小法廷判決・民集53巻7号1270頁）、。本件において、原告は、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間は、OD錠に係る生物学的同等性試験の開始日から本件処分に係る承認日の前日までの1年11月26日であるなどと主張するので、以下、検討する。

(2) 本件処分に係る本件医薬品の承認申請時の提出資料等

ア 本件処分に係る本件医薬品（レミッチOD錠2.5 μ g）等の承認申請は、「申請書等行政情報及び添付文書に関する情報」（甲126）によれば、「(8) 剤形追加に係る医薬品（再審査期間中のもの）」の申請区分でされている。

本件局長通知によれば、承認申請にあたっては、その時点における医学薬学等の学問水準に基づき、倫理性、科学性及び信頼性の確保された資料により、申請に係る医薬品の品質、有効性及び安全性を立証するための十分な根拠が示される必要があり、このことは、剤形追加に係る医薬品の承認申請にも妥当する。そして、本件局長通知によれば、「剤形追加に係る医薬品」とは、既承認医薬品等と有効成分、投与経路、効能・効果及び用法・用量は同一であるが、剤形又は含量が異なる医薬品を意味し、承認申請書に添付すべき資料としては、「ホ 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料」のうちの「5 生物学的同等性」資料や、「チ 法第五十二条第一項に規定する添付文書等記載事項に関する資料」等の提出が求められる一方、「ト 臨床試験の成績に関する資料」等の提出は求められていない。他方、本件課長通知の「7 申請資料の編集方法等」によれば、既承認医薬品等の効能追加、用法・用量の変更等に係る申請の場合には、承認時の資料（承認書の写し、承認時の審査報告書、資料概要、添付資料一覧表等）を添付することとされている（その他、再審査期間中の新医薬品その有効成分、分量、用法、用量、効能及び効果が同一性を有すると認められる医薬品に関

する薬機法施行規則40条2項ただし書参照)。

イ 実際に、本件処分に係る本件医薬品の承認申請時に提出された資料等については、「申請書等行政情報及び添付文書に関する情報」(甲126)に開示されているところ、これによれば、本件医薬品の承認申請時には、「【m1-08】添付文書(案)」が提出されるとともに、「【m1-13】その他」資料である「【m1-13-01】既承認医薬品に係る資料」として、既承認医薬品「レミッチカプセル2.5 μ g(初回承認:平成21年1月21日付承認)」及び「ノピコールカプセル2.5 μ g(初回承認:平成26年12月26日付承認)」に係る「医薬品製造販売承認書(写)」(初回申請)や「医薬品製造販売承認事項一部変更承認書(写)」(効能追加申請)、「審査報告書」(甲127、128)、「資料概要」、「添付資料一覧」、「申請添付資料」等が提出されたことが認められる。

このうち、【m1-08】添付文書(案)(甲131)には、OD錠と軟カプセル剤の生物学的同等性試験の成績とともに、カプセルで実施された血液透析患者や慢性肝疾患患者での臨床試験の成績の概要が、【薬物動態】及び【臨床試験】の項に示されている。また、【02】審査報告書(甲127)や【11】審査報告書(甲128)には、被告の行った臨床試験の概要や成績が記載されている。

ウ 証拠(甲127、128、133から153の2まで)及び弁論の全趣旨によれば、被告は、OD錠及び軟カプセル剤を包含する経口剤の開発のため、

(ア) まず、軟カプセル剤を用いて健康成人を対象とした臨床試験(経口単回投与試験:C82001試験)を行い、

(イ) 以後、次の各試験を行った。

○健康成人を対象とした臨床試験(経口反復投与試験:820P1C01試験、食事の影響試験:820P1C02試験)、

○血液透析患者を対象とした臨床試験（臨床薬理試験：820UPC01試験）、第Ⅱ相試験：820UPC02試験、用量探索試験：820UPC03試験、検証的試験：820UPC04試験、長期投与試験：820UPC05試験、臨床薬理試験：820UPC06試験）、

5 ○代償性肝硬変患者を対象とした試験（臨床薬理試験：820CPC01試験）、

○慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験（第Ⅱ相試験：820HPC01試験、臨床薬理試験：820HPC02試験、検証的試験：820HPC03試験、長期投与試験：820HPC04試験）

10 (ウ) そして、これらの試験により、ナルフラフィン塩酸塩の軟カプセル剤の安全性、血液透析患者におけるそう痒症に対する有効性、慢性肝疾患におけるそう痒症に対する有効性が確認されたこと、その上で、健康成人を対象としたナルフラフィン塩酸塩の口腔内崩壊錠と軟カプセル剤との生物学的同等性を確認するための生物学的同等性試験（820BED01試験）が行われたことが認められる。

15

エ すなわち、本件処分に係る本件医薬品（レミッチOD錠2.5 μ g）の承認申請においては、「剤形追加に係る医薬品」の承認申請時に提出を求められる「生物学的同等性」資料だけでなく、既承認医薬品につき実施されたこれらの試験に関する記載のある添付文書（案）や、既承認医薬品（レミ

20 ッチカプセル2.5 μ g等）に関する審査報告書等の資料が提出されたことで、被告の行った前記ウの各臨床試験が、本件処分に係る医薬品の有効性及び安全性を検証及び確認するために必要な資料として各審査時点で評価試料として審査に用いられ、その結果、本件医薬品について「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限る）血液透析患者、慢性肝疾患患者」との用途で承認されたことが推認され、これを覆

25 すに足りる証拠はない。

(3) 延長登録を認めるべき期間について

ア 「特許発明の実施をすることができなかった期間」は、承認を受けるのに必要な試験を開始した日又は特許権の設定登録の日のうちのいずれか遅い方の日から、承認が申請者に到達することにより処分の効力が発生した日の前日までの期間である（前掲最判平成11年10月22日）。

イ 本件処分において、承認を受けるのに必要な試験は、前記(2)エの経緯を考え合わせると、前記(2)ウに示された各試験であり、よって、「承認を受けるのに必要な試験を開始した日」は、C82001試験の治験計画変更届出日の、平成10年3月17日である（甲143、144）。

ウ その後、前記各試験が行われてきたところ、本件特許権設定登録日は平成16年3月12日であるので、本件特許権の設定登録日以降の前記各試験の試験期間を考慮すると、本件延長登録を認めることが可能な期間は、以下の①から⑤までの各期間の合計となる（甲127、128、133から153の2まで。なお、前記(2)ウの各試験のうち、以下の①から⑤までに言及されていない試験は、本件特許権の設定登録日前に終了している試験又は以下の各期間内にその一部又は全部が包含されており、始期や終期を区切る指標としなかったものである。）。

①本件特許権の設定登録日から820CPC01試験の終了届出日まで（10月13日）。

②820UPC04試験の治験計画届出日から820UPC05試験の治験終了届出日まで（2年8月22日）。

③820HPC01試験の治験計画届出日から治験終了届出日まで（2年3月10日）。

④820HPC04試験の治験計画届出日から治験終了届出日まで（3年4月19日）。

⑤820BED01試験の治験依頼日から本件医薬品製造販売承認日の

前日まで（１年１１月２６日）。

エ そうすると、本件延長登録によって延長された期間（４年１１月２６日）は、前記ウの各期間を合計した期間を超えるものではないから、当該延長された期間は、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を超えるものということとはできない。

(4) 原告の主張について

ア 原告は、被告がＯＤ錠として実施する意思や能力がありながら実施することができなかった期間の開始日は、ＯＤ錠として初めての試験である生物学的同等性試験の開始日とすべきであるなどと主張するが、本件において、被告は、当初からカプセル剤とＯＤ錠を包含する経口剤の開発を企図していたことが推認され、前記生物学的同等試験の開始日まではＯＤ錠として特許発明を実施する意思及び能力がなかったものと認めることはできないから、原告の主張を採用することはできない。

イ 原告は、カプセル投与を定めた臨床試験の計画書には、ＯＤ錠（カプセル以外の剤形）の記載はなく、企業は計画書に拘束されず自由にその研究をすることができるから、カプセルに関する試験期間を、ＯＤ錠に係る処分を受けるための試験期間に算入することはできないなどと主張する。しかしながら、カプセル剤に関する臨床試験は、ＯＤ錠である本件医薬品と内容を同じくする有効成分について、その薬理作用に関する試験として実施されたものであり、本来、当初からカプセル剤ではなく、ＯＤ錠の承認を求める場合には、当然に必要とされていたはずのものである。現に、カプセル剤に関する試験結果や効能・効果等に関する審査経過は、ＯＤ錠である本件医薬品に係る本件処分の承認申請手続においても資料が提出されて審査対象とされたことが認められる。そうすると、カプセル剤に関する臨床試験は、本件処分を受けるためにも必要なものであったと評価し得る一方、本件において、その試験期間を「前記政令で定める処分を受ける

ために特許発明を実施することができなかった期間」に算入することが不合理であることを窺わせるような個別具体的な事情は見当たらない。よって、原告の主張を採用することはできない。

5 ウ 原告は、OD錠の承認に伴う本件延長登録に軟カプセル剤の臨床試験期間を再度算定することは、実質的に2重に臨床試験期間を回復することになり制度趣旨に反するなど主張する。しかしながら、医薬品における「前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間」は、薬機法に基づく当該医薬品の承認手続の内容、承認による禁止解除の範囲についての解釈を踏まえ、特許法の観点から個別に判断されるものであるから、本件医薬品の延長登録に関し、およそ既承認の医薬品の臨床試験期間を考慮することが許されないなどということとはできない。

10 軟カプセル剤の承認による禁止解除の範囲は当該軟カプセル剤の剤形に限定され、直ちにはOD錠には及ばないのであり、原告において、同じ有効成分・分量、用法・用量及び効能・効果であっても、軟カプセル剤の承認

15 を受けただけで、本件処分等を受けることなくOD錠の剤形で本件特許を実施することができるわけではない。少なくとも、本件の事実関係に照らすと、前記(2)ウに示された各試験が「承認を受けるのに必要な試験」であったと認められることは、前記(3)イのとおりである。よって、原告の主張を採用することはできない。

20 (5) 以上によれば、本件延長登録によって延長された期間が、前記政令で定める処分を受けるために特許発明を実施することができなかった期間を超えるものと認めることはできない。よって、この点に関する本件審決の判断に誤りはなく、原告の主張する取消事由2は理由がない。

4 小括

25 以上によれば、本件延長登録に無効理由は認められないとして本件審判請求を不成立とした本件審決の判断に誤りはない。

第5 結論

よって、原告の請求は理由がないからこれを棄却することとして、主文のとおり判決する。

知的財産高等裁判所第2部

5

裁判長裁判官

清 水 響

10

裁判官

菊 池 絵 理

15

裁判官

頼 晋 一

20

(令和7年7月9日付け更正決定により、上記判決の6頁及び15頁の表記を一部更正)

関連法令

- 5 1 平成28年法律第108号（平成30年12月30日施行）による改正前の
 特許法（旧特許法）の条文
 （存続期間）

第六十七条 特許権の存続期間は、特許出願の日から二十年をもつて終了する。

- 2 特許権の存続期間は、その特許発明の実施について安全性の確保等を目的とす
10 る法律の規定による許可その他の処分であつて当該処分の目的、手続等からみて
 当該処分を的確に行うには相当の期間を要するものとして政令で定めるものを受
 けることが必要であるために、その特許発明の実施をすることができない期間が
 あつたときは、五年を限度として、延長登録の出願により延長することができ
 る。

- 15 （延長登録無効審判）

第二百二十五条の二 特許権 の 存続期間 の延長登録が次の各号のいずれかに該当
 するときは、その延長登録を無効にすることについて延長登録無効審判を請求す
 ることができる。

- 一 その延長登録が その特許発明の実施 に 第六十七条第二項 の政令で定める
20 処分を受けることが必要であつたとは認められない場合の出願に対して され
 たとき。

- 二 その延長登録が、その特許権者又はその特許権につい て の専用実施権若
 しくは通常実施権を有する者が 第六十七条第二項 の政令で定める処分を受け
 て いない場合の出願に対してされたとき。

- 25 三 その延長登録により延長された期間がその特許 発明 の 実施をす る こ
 とができなかつた 期間を超えているとき。

四 その延長登録が当該特許権者でない者の出願に対してされたとき。

五 その延長登録が第六十七条の二第四項に規定する要件を満たしていない出願に対してされたとき。

2～4 (略)

5

2 平成28年法律第108号附則

(特許法の一部改正に伴う経過措置)

10 第二条 この法律の施行の日（以下「施行日」という。）又は環太平洋パートナーシップに関する包括的及び先進的な協定が署名された日から二年を経過した日のいずれか遅い日以前にした特許出願に係る特許権の存続期間の延長については、第二条の規定による改正後の特許法の規定にかかわらず、なお従前の例による。

3 令和元年法律第63号による改正前の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保に関する法律

15 (医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売の承認)

第十四条 医薬品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬品を除く。）、医薬部外品（厚生労働大臣が基準を定めて指定する医薬部外品を除く。）又は厚生労働大臣の指定する成分を含有する化粧品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない。

20 2 (略)

3 第一項の承認を受けようとする者は、厚生労働省令で定めるところにより、申請書に臨床試験の試験成績に関する資料その他の資料を添付して申請しなければならない。この場合において、当該申請に係る医薬品が厚生労働省令で定める医薬品であるときは、当該資料は、厚生労働省令で定める基準に従って収集され、かつ、作成されたものでなければならない。

25

4～11 (略)

4 特許法施行令2条（平成30年政令第326号による改正前のもの）

（延長登録の理由となる処分）

第二条 特許法第六十七条第二項の政令で定める処分は、次のとおりとする。

一 （略）

5 二 次に掲げる処分

イ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律

（昭和三十五年法律第百四十五号。以下「医薬品医療機器等法」とい

う。）第十四条第一項に規定する医薬品に係る同項の承認、同条第九項

（医薬品医療機器等法第十九条の二第五項において準用する場合を含

10 む。）の承認及び医薬品医療機器等法第十九条の二第一項の承認

ロ～ニ （略）

以上

【公報種別】特許公報の訂正

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成21年5月27日(2009.5.27)

【特許番号】特許第3531170号(P3531170)

【登録日】平成16年3月12日(2004.3.12)

【特許公報発行日】平成16年5月24日(2004.5.24)

【出願番号】特願平10-524506

【訂正要旨】発明者の氏名の誤載により下記のとおり全文を訂正する。

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/54 (2006.01)

A 6 1 K 31/40 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/04 (2006.01)

C 0 7 D 279/12 (2006.01)

C 0 7 D 295/14 (2006.01)

C 0 7 D 491/08 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/54

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/04

C 0 7 D 279/12

C 0 7 D 295/14

C 0 7 D 491/08

Z

【記】別紙のとおり

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B1)

(11) 特許番号

特許第3531170号

(P3531170)

(45) 発行日 平成16年5月24日(2004.5.24)

(24) 登録日 平成16年3月12日(2004.3.12)

(51) Int. Cl.⁷

F 1

A 6 1 K 31/54

A 6 1 K 31/54

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 31/40

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 17/04

A 6 1 P 17/04

C 0 7 D 279/12

C 0 7 D 279/12

請求項の数 36 (全 64 頁)

(21) 出願番号 特願平10-524506

(86) (22) 出願日 平成9年11月21日(1997.11.21)

(86) 国際出願番号 PCT/JP1997/004267

(87) 国際公開番号 W01998/023290

(87) 国際公開日 平成10年6月4日(1998.6.4)

審査請求日 平成10年10月19日(1998.10.19)

(31) 優先権主張番号 特願平8-313476

(32) 優先日 平成8年11月25日(1996.11.25)

(33) 優先権主張国 日本国(JP)

(73) 特許権者

東レ株式会社

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

(72) 発明者 長瀬 博

神奈川県鎌倉市梶原2-10-4

(72) 発明者 内海 潤

神奈川県横浜市保土ケ谷区初音ヶ丘17-1-606

(72) 発明者 遠藤 孝

神奈川県茅ヶ崎市萩園1586-4

(72) 発明者 田中 利明

神奈川県逗子市沼間1-11-24

(72) 発明者 亀井 淳三

神奈川県横浜市金沢区柴町394 マリ
ンシティー金沢文庫C-504

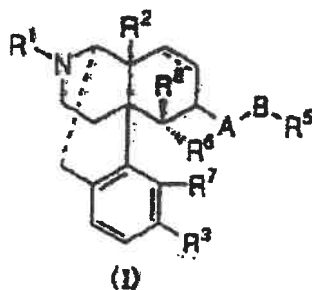
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 止痒剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(1)

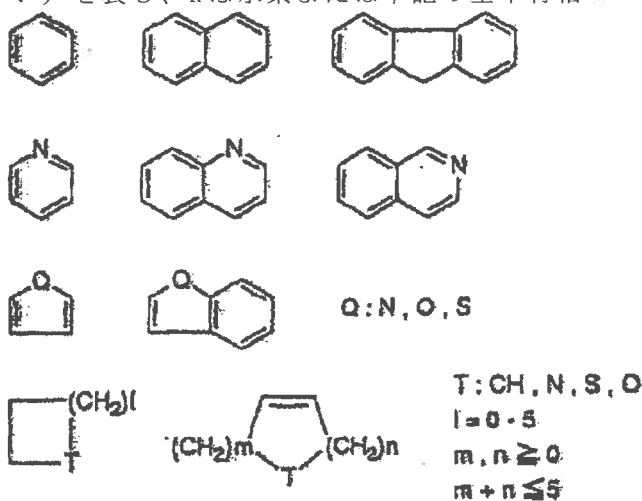


〔式中、

…

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数6から12のアリーール、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキルまたは炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキルまたは $-NR^1R^2$ を表し、 R^3 は水素または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5のアルキルまたは $-C$

(=O) R^{II}—を表し、R^{II}は、水素、フェニルまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、R^Iは水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、A は—XC(=Y)—、—XC(=Y)Z—、—X—または—XS₀—（ここで X、Y、Z は各々独立して NR^I、S または O を表し、R^Iは水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリールを表し、式中 R^Iは同一または異なっているいてもよい）を表し、B は原子価結合、炭素数 1 から 14 の直鎖または分岐アルキレン（ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、2 重結合および／または 3 重結合を 1 から 3 個含む炭素数 2 から 14 の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および／もしくはアミノ結合を 1 から 5 個含む炭素数 1 から 14 の直鎖もしくは分岐の飽和もしくは不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接 A に結合することはない、1 から 3 個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、R^Iは水素または下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R^Iは水素、R^Iは水素、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 のアルカノイルオキシ、もしくは、R^Iと R^Iは一緒になって—O—、—CH—、—S—を表し、R^Iは水素、炭素数 1 から 5 のアルキルまたは炭素数 1 から 5 のアルカノイルを表す。また、一般式 (I) は (+) 体、(−) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。

【請求項 2】

前記一般式 (I) において、R^Iがメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、R^I、R^Iが各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、A が—XC(=Y)—（ここで、X は NR^I、S、または O を表し、Y は O を表し、R^Iは水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す）、—XC(=Y)Z—、—X—または—XS₀—（ここで、X は NR^Iを表し、Y は O または S を表し、Z は NR^Iまたは O を表し、R^Iは水素または炭素数 1 から 5 のアルキルを表す）であり、B が炭素数 1 から 3 の直鎖アルキレンであり、R^Iと R^Iとは一緒になって—O—

一であり、 R^1 が水素であるものである請求項1記載の止痒剤。

【請求項3】

前記一般式(I)において、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ (ここで、Xは NR^1 を表し、YはOを表し、ZはOを表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキルを表す)であるものである請求項2記載の止痒剤。

【請求項4】

前記一般式(I)において、 R^1 が水素または下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)で表されるものである請求項2記載の止痒剤。

【請求項5】

前記一般式(I)において、Aが $-XC(=Y)-$ または $-XC(=Y)Z-$ (ここで、Xは NR^1 を表し、YはOを表し、ZはOを表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキルを表す)で表されるものである請求項4記載の止痒剤。

【請求項6】

前記一般式(I)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^1 および R^1 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、Aが $-XC(=Y)-$ (ここで、Xは NR^1 を表し、YはOを表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキルを表す)であり、Bが $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または $-CH_2S-$ であり、 R^1 と R^1 が一緒になって $-O-$ であり、 R^1 が水素であるものである請求項1記載の止痒剤。

【請求項7】

前記一般式(I)において、 R^1 が水素または下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)で表されるものである請求項6記載の止痒剤。

【請求項8】

前記一般式(I)において、Bが $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ のものである請求項6記載の止痒剤。

【請求項9】

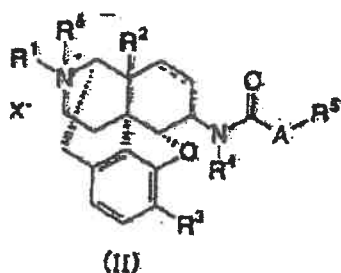
前記一般式(I)において、 R^1 が水素または下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)で表されるものである請求項8記載の止痒剤。

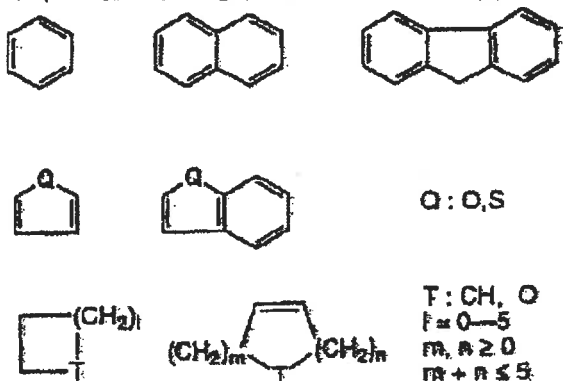
【請求項10】

下記一般式(II)



[式中、
...

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、または炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、アリルであり、Xはその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式(II)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物を有効成分とする止痒剤。

【請求項11】

前記一般式(II)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^4 が水素または炭素数1から5の直鎖または分枝アルキルであり、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R^5 がメチルであるものである請求項10記載の止痒剤。

【請求項12】

前記一般式(II)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項11記載の止痒剤。

【請求項13】

前記一般式(II)において、 R^1 が下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ

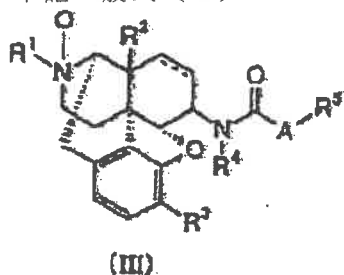
シ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい)で表されるものである請求項11記載の止痒剤。

【請求項14】

前記一般式(II)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項13記載の止痒剤。

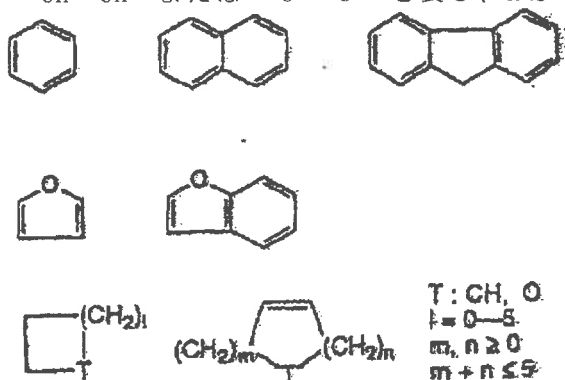
【請求項15】

下記一般式(III)



[式中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基(ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表す。また、一般式(III)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイド κ 受容体作動性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する止痒剤。

【請求項16】

前記一般式(III)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^2 および R^3 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^4 が水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキルであり、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ で表されるものである

請求項15記載の止痒剤。

【請求項17】

前記一般式(III)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項16記載の止痒剤。

【請求項18】

前記一般式(III)において、 R^1 が下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）で表されるものである請求項16記載の止痒剤。

【請求項19】

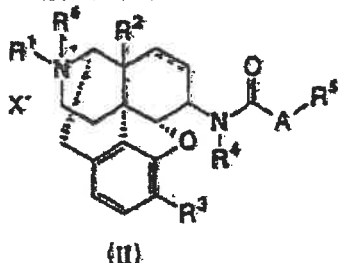
前記一般式(III)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルであるものである請求項18記載の止痒剤。

【請求項20】

そう痒が皮膚疾患あるいは内臓疾患に伴うものである、請求項1ないし19のいずれかに記載の止痒剤。

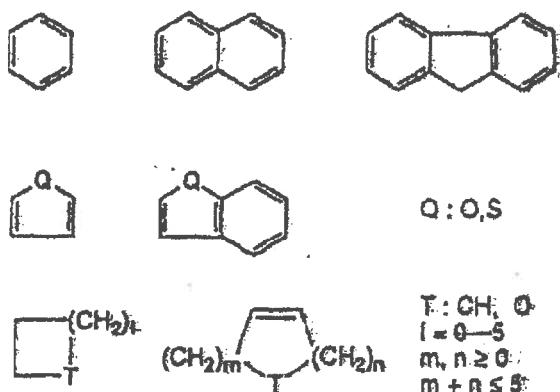
【請求項21】

一般式(II)



[式中、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキル、または炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、R¹は炭素数1から5のアルキルまたはアリルであり、Xはその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体。

【請求項22】

R¹がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、R¹およびR²が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、R³が水素または炭素数1から5の直鎖または分枝アルキルであり、Aが-CH=CH-または-C≡C-であり、R⁴がメチルである請求項21記載のモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体。

【請求項23】

R¹がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項22記載のモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体。

【請求項24】

一般式 (II) において、R¹が下記の基本骨格：



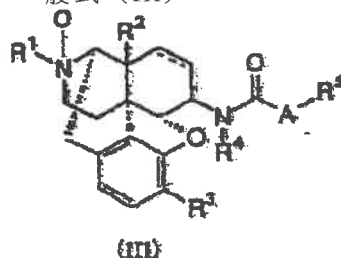
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）である請求項22記載のモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体。

【請求項25】

一般式 (II) において、R¹がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項24記載のモルヒナン4級アンモニウム塩誘導体。

【請求項26】

一般式 (III)



[式中、


は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^1 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^1 は下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。また、一般式(III)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項27】

R^1 がメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジルまたはフェネチルであり、 R^1 および R^1 が各々独立して水素、ヒドロキシ、アセトキシまたはメトキシであり、 R^1 が水素または炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキルであり、Aが $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ である請求項26記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項28】

R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項27記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項29】

一般式(III)において、 R^1 が下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されてもよい）である請求項27記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理的に許容される酸付加塩。

【請求項30】

一般式(III)において、 R^1 がメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルまたはイソブチルである請求項29記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理的に

許容される酸付加塩。

【請求項 3 1】

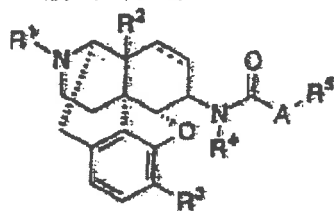
請求項 21 ないし 25 記載のモルヒナン 4 級アンモニウム塩誘導体を含んでなる医薬。

【請求項 3 2】

請求項 26 ないし 30 記載のモルヒナン-N-オキシド誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩を含んでなる医薬。

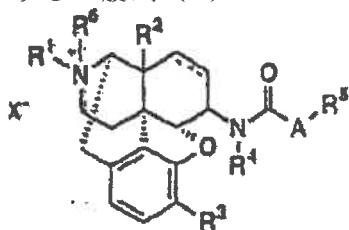
【請求項 3 3】

一般式 (VIII)



(VIII)

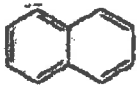
で表される 3 級アミンを、アルキル化剤を用いて 4 級アンモニウム塩化することを特徴とする一般式 (II)



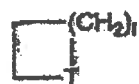
(II)

(上記一般式 (VIII) および (II) において、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数 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 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキル、または炭素数 6 から 12 のアリールを表し、A は炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-CH=CH-$ または $-C \equiv C-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



Q: O, S



T: CH, Q
1-5
 $m, n \geq 0$
 $m+n \leq 5$

のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレ

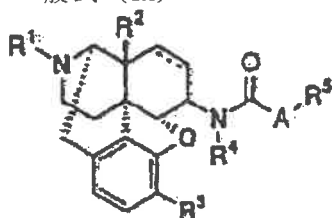
ンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表す。)で表される化合物の製造法。

【請求項 3 4】

アルキル化剤が炭素数 1 から 5 のヨウ化アルキル、炭素数 1 から 5 の臭化アルキル、炭素数 1 から 5 の塩化アルキル、炭素数 1 から 5 のメタンスルホン酸アルキル、炭素数 1 から 5 のジアルキル硫酸、ヨウ化アリル、臭化アリルまたは塩化アリルである請求項 33記載の製造法。

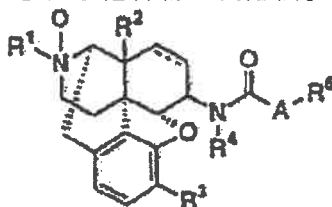
【請求項 3 5】

一般式 (IX)



(IX)

で表される 3 級アミンを、酸化剤を用いて酸化することを特徴とする一般式 (III) で表される化合物の製造法。



(III)

(上記一般式 (IX) および (III) において、

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数 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 7 のシクロアルケニルアルキル、炭素数 7 から 13 のアラルキル、炭素数 4 から 7 のアルケニルまたはアリルを表し、 R^2 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、炭素数 1 から 5 のアルコキシまたは炭素数 1 から 5 のアルキルを表し、 R^3 は水素、ヒドロキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシまたは炭素数 1 から 5 のアルコキシを表し、 R^4 は水素、炭素数 1 から 5 の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数 6 から 12 のアリアルを表し、A は炭素数 1 から 6 のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^5 は下記の基本骨格：



T: CH₂, O
| = O-S
m, n ≥ 0
m + n ≤ 5

のいずれかを持つ有機基 (ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニ

トロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい)を表す。)

【請求項36】

酸化剤が有機カルボン酸の過氧化物、過酸化水素、第3ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドまたはオゾンである請求項35記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

技術分野

本発明は、各種の痒みを伴う疾患における痒みの治療に有用なオピオイドκ受容体作動性化合物およびこれを含んでなる止痒剤に関する。

背景技術

痒み(そう痒)は、皮膚特有の感覚で、炎症を伴う様々な皮膚疾患に多く見られるが、ある種の内科系疾患(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)や妊娠、寄生虫感染が原因となる場合や、ときには薬剤性や心因性で起きることもある。

痒みは主観的な感覚であるため数量的に客観的に評価することが難しく、痒みの発現メカニズムはまだ十分に解明されていない。

現在のところ、痒みを引き起こす刺激物質としては、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知られている。痒みとしての知覚は、これらの痒み刺激物質が表皮-真皮境界部に存在する多刺激対応性の神経終末(痒み受容器)に作用し、生じたインパルスが脊髄視床路→視床→大脳皮質の順に達することで起こると考えられている(宮地良樹著、皮膚そう痒治療へのアプローチ、p.22、1996、先端医学社)。

痒みは患者本人にとっては非常に不快な症状であり、重度の場合には日常生活を営むのにも重大な障害となってくる。痒みの治療には、まず第一に皮膚炎や原因となる基礎疾患の治療が必要となるが、特に皮膚疾患の場合には、掻破によってその症状が悪化するため、痒みそのものに対する治療も同時に行う必要がある。

掻破は、それによって皮膚が傷つけられて皮膚のバリア機能が障害されて、物理的刺激や化学的刺激に対する侵襲や細菌感染を受けやすくなるということで、皮膚炎の最大の増悪因子となる。また、皮膚表皮は薄く弱くなってしまうため、神経が過敏となって、さらに痒みを感じやすくなり、その結果、また掻破を繰り返すという悪循環に陥ることも多い。

たとえば、就寝中に痒みを感じて皮膚を掻く時間は、健常人では全睡眠時間の0.1%に過ぎないものの、重症のアトピー性皮膚炎患者では平均24%にも達している。仮に8時間睡眠とすると、約2時間も皮膚を掻きむしっていることになり、この就寝中の掻破がアトピー性皮膚炎を増悪させ、アトピー皮疹形成の一因になっていることが明らかになってきた(日経メディカル、1996年7月10日号、p13)。

このように、特に強い痒みを伴う皮膚疾患においては、そう痒を治療すること自体がそのまま根本治療にもつながると考えられる。

そう痒が治療対象となる具体的な皮膚疾患としては、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、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠が特に問題となる。

このようなそう痒の治療には、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外用剤、非ステロイド系抗消炎剤、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、カプサイシンなど保湿剤(尿素、ヒルドイド、ワセリンなど)が用いられる。しかし内服剤の場合、作用発現までに時間のかかることや、中枢神経抑制作用(眠気、倦怠感)、消化器系に対する障害などの副作用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外用剤では長期使用における副腎機能低下やリバウンドなどの副作用が問題となっている。

オピオイドと痒みについては、オピオイドが鎮痛作用を有する一方で痒みのケミカルメディエーターとしても機能することが知られていた。 β -エンドルフィンやエンケファリンのような内因性オピオイドペプチドが痒みを起こすことが報告された(B.FjellerActa, Dermatol. Venereol., 61 (suppl.97), 1-34, 1981)のを始めとして、モルヒネやオピオイド化合物を硬膜外や髄腔内に投与した場合も副作用として痒みが惹起されることが明らかとなった(J.H.Jaffe and W.R.Martin, Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan, New York, 1985)。その一方で、モルヒネの髄腔内投与によって惹起された痒みがモルヒネ拮抗薬であるナロキソンによって抑制されたこと(J.Bernstein et al., J. Invest. Dermatol., 78, 82-83, 1982)や肝障害の胆汁鬱血患者で内因性オピオイドペプチドの上昇によって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たこと(J.R.Thornton and M.S.Losowsky, Br. Med. J., 297, 1501-1504, 1988)も明らかとなり、統一の見解として、オピオイド系作動薬は痒みを惹起する作用があり、逆にその拮抗薬には止痒作用があるとされた。また最近でも、アトピー性皮膚炎の子供の血清中の β -エンドルフィン濃度が健常児のそれより有意に高いことが見いだされ、オピオイド拮抗薬がアトピー性皮膚炎の痒みに有効であろうことが報告された(S.Georgala et al., J. Dermatol. Sci., 8, 125-128, 1994)。

このように、従来よりオピオイド系作動薬は痒みを惹起し、その拮抗薬が止痒剤としての可能性があるとされてきた。しかし、オピオイド系拮抗薬を止痒剤として応用することは現在までのところ実用化されていない。

本発明の目的は、上記の問題点を解決した止痒作用が極めて速くて強いオピオイド κ 受容体作動薬およびこれを含んでなる止痒剤を提供することにある。

発明の開示

本発明はオピオイド κ 受容体作動性化合物およびこれを有効成分とする止痒剤である。

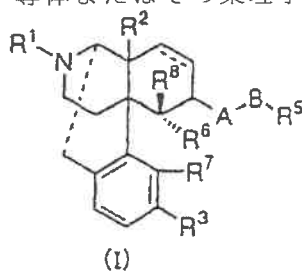
図面の簡単な説明

図1は実施例11の結果を示したものである。

発明を実施するための最良の形態

オピオイド受容体には、 μ 、 δ 、および κ 受容体の存在が知られており、それぞれを選択的に刺激する内因性オピオイドペプチドが既に発見されている。即ち、先に述べた μ および δ 受容体作動薬として同定された β -エンドルフィンやエンケファリン、および κ 受容体作動性の内因性オピオイドペプチドとして同定されたダイノルフィンである。しかし、ダイノルフィン自体を含め、 κ 受容体作動薬の痒みに対する作用は何ら明らかにされておらず、本発明によって初めて明らかにされた。

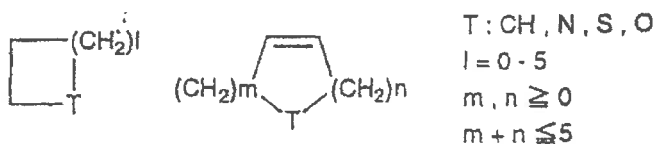
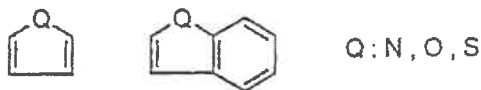
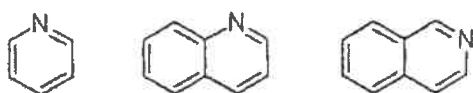
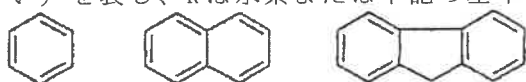
本発明でいう κ 受容体作動薬はオピオイド κ 受容体に作動性を示すものであればその化学構造的な特異性にとらわれるものではないが、 μ および δ 受容体よりも κ 受容体に高選択性であることが好ましい。より具体的には、オピオイド κ 受容体作動性を示すモルヒナン誘導体またはその薬理学的に許容される酸付加塩が挙げられ、中でも一般式(I)



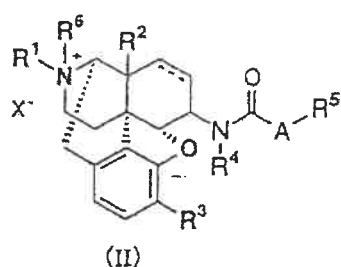
[式中、

は二重結合又は単結合を表し、R'は炭素数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7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4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イルアルキルまたは炭素数1から5のチオフェン-2-イルアルキルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルキルまたは $-NR^1R^2$ を表し、 R^1 は水素または炭素数1から5のアルキルを表し、 R^2 は水素、炭素数1から5のアルキルまたは $-C(=O)R^2$ を表し、 R^3 は、水素、フェニルまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^4 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 A は $-XC(=Y)-$ 、 $-XC(=Y)Z-$ 、 $-X-$ または $-XS(O)_2-$ （ここで X 、 Y 、 Z は各々独立して NR^1 、 S または O を表し、 R^1 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、式中 R^1 は同一または異なってもよい）を表し、 B は原子価結合、炭素数1から14の直鎖もしくは分岐アルキレン（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、2重結合および/または3重結合を1から3個含む炭素数2から14の直鎖もしくは分岐の非環状不飽和炭化水素（ただし炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチルおよびフェノキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよく、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）、またはチオエーテル結合、エーテル結合および/もしくはアミノ結合を1から5個含む炭素数1から14の直鎖もしくは分岐の飽和もしくは不飽和炭化水素（ただしヘテロ原子は直接 A に結合することはない、1から3個のメチレン基がカルボニル基でおきかわっていてもよい）を表し、 R^1 は水素または下記の基本骨格：

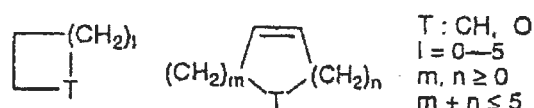
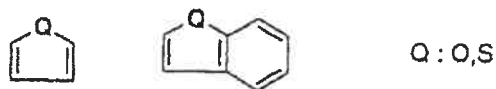


のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 R^1 は水素、 R^2 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルカノイルオキシ、もしくは、 R^1 と R^2 は一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ を表し、 R^3 は水素、炭素数1から5のアルキルまたは炭素数1から5のアルカノイルを表す。また、一般式（I）は（+）体、（-）体、（±）体を含むで表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩であり、または一般式（II）

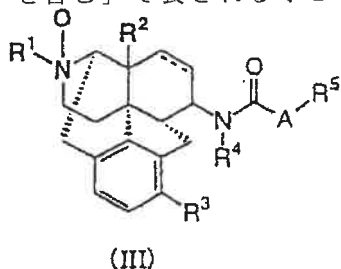


[式中、
...

は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1から5のアルキルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^1 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分枝アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^1 は下記の基本骨格：



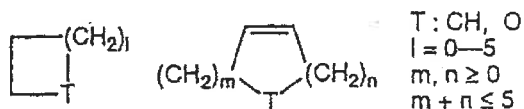
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキルまたはアリルであり、Xはその薬理学的に許容される対イオン付加塩を表す。また、一般式 (II) は (+) 体、(-) 体、(±) 体を含む] で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物であり、または一般式 (III)



[式中、
...

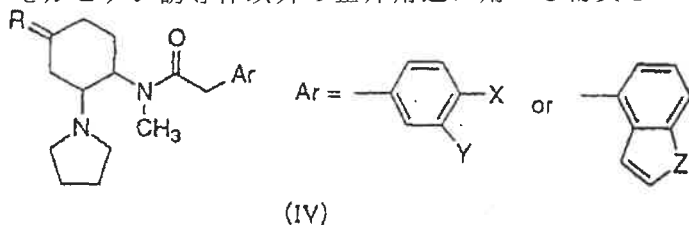
は二重結合又は単結合を表し、 R^1 は炭素数1から5のアルキル、炭素数4から7のシクロアルキルアルキル、炭素数5から7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニルまたはアリルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、ニトロ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシまたは炭素数1

から5のアルキルを表し、 R^1 は水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシまたは炭素数1から5のアルコキシを表し、 R^2 は水素、炭素数1から5の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数6から12のアリールを表し、Aは炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ を表し、 R^3 は下記の基本骨格：

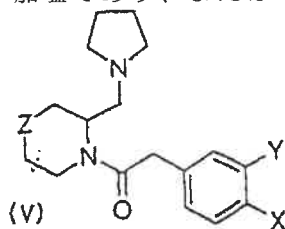


のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）を表す。また、一般式（III）は（+）体、（-）体、（±）体を含む］で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩である。

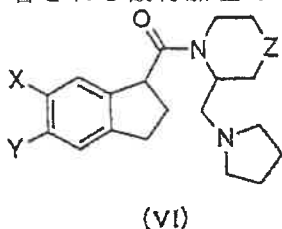
モルヒナン誘導体以外の止痒用途に用いる物質としては一般式（IV）



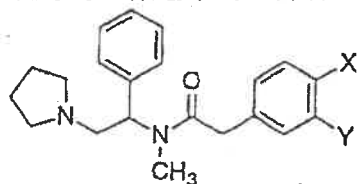
〔式中、Rは2つの水素または $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ であり、XおよびYは水素または塩素であり、ZはOまたはSを表す。また、一般式（IV）は（+）体、（-）体、（±）体を含む］で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩であり、または一般式（V）



〔式中、Xは水素、塩素またはトリフルオロメチルであり、Yは水素または塩素であり、Zは CH_2 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ または NCOCH_2 を表す。また、一般式（V）は（+）体、（-）体、（±）体を含む］で表されるオピオイド κ 受容体作動性化合物またはその薬理的に許容される酸付加塩であり、または一般式（VI）



[式中、X,Yは水素または塩素であり、ZはCH₃、OまたはSを表す。また、一般式(VI)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩であり、または一般式(VII)



(VII)

[式中、X,Yは水素または塩素を表す。また、一般式(VII)は(+)体、(-)体、(±)体を含む]で表されるオピオイドκ受容体作動性化合物またはその薬理学的に許容される酸付加塩である。これらκ受容体作動薬は一種のみならず数種を有効成分として使用され得る。

治療対象となる具体的なそう痒を伴う皮膚疾患としては、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、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡などが挙げられる。また、そう痒を伴う内臓疾患としては、悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠に起因するそう痒が特に対象として挙げられる。さらに、眼科や耳鼻咽喉科の疾患に伴うで痒みにも適用し得る。

本κ受容体作動薬の一般式(I)に示す化合物中、R¹としては炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリル、炭素数1から5のフラン-2-イル-アルキル、炭素1から5のチオフェン-2-イル-アルキルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、アリル、ベンジル、フェネチル、フラン-2-イル-メチル、チオフェン-2-イル-メチルが好ましい。

R¹としては、水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピル、アミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノが好ましく、さらに水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、ジメチルアミノ、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R¹としては、水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましく、特にヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

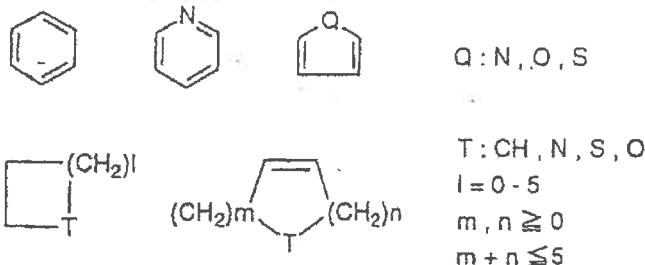
Aとしては、具体的には、-NR¹C(=O)-、-NR¹C(=S)-、-NR¹C(=O)O-、-NR¹C(=O)NR¹-、-NR¹C(=S)NR¹-、-NR¹C(=O)S-、-OC(=O)-、-OC(=O)O-、-SC(=O)-、-NR¹-、-O-、-NR¹SO₂-、-OSO₂-が好ましく、特に-NR¹C(=O)-、-NR¹C(=S)-、-NR¹C(=O)O-、-NR¹C(=O)NR¹-、-NR¹C(=S)NR¹-、-NR¹SO₂-が好ましい。あるいは、-XC(=Y)-（ここで、XはNR¹、S、またはOを表し、YはOを表し、R¹は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）、-XC(=Y)Z-、-X-、または-XSO₂-（ここで、XはNR¹を表し、YはOまたはSを表し、ZはNR¹またはOを表し、R¹は水素または炭素数1から5のアルキルを表す）、さらには-XC(=Y)-または-XC(=Y)Z-（ここで、XはNR¹を表し、YはOを表し、ZはOを表し、R¹は炭素数1から5のアルキルを表す）が好ましい。中でも-XC(=Y)-（ここで、XはNR¹を表し、YはOを表し、R¹は炭素数1から5のアルキルを表す）が好ましい。

R¹としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分枝アルキルが好ましく、特に炭素1から5の直鎖または分枝アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Bとしては、-(CH₂)_n-（n=0~10）、-(CH₂)_n-C(=O)-（n=1~4）、-CH=CH-(CH₂)_n-（n=0~4）、-C≡C-(CH₂)_n-（n=0~4）、-CH

$-O-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-(CH_2)_2-O-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$) が好ましく、特に $-(CH_2)_n-$ ($n=1\sim 3$)、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$)、 $-C\equiv C-(CH_2)_n-$ ($n=0\sim 4$)、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-S-$ が好適な例として挙げられる。中でも炭素数 1 から 3 の直鎖アルキレン、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2O-$ 、または $-CH_2S-$ がさらに好ましい。特に $-CH=CH-$ または $-C\equiv C-$ が好ましい。(もちろん、これら好ましい例には上述の各種置換基による置換、置き換えがあるものも含まれる。)

R^1 としては、水素または下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、また上記 R^1 の中でも水素、フェニル、チエニル、フラニル（ただしこれら有機基は炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、アミノ、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましい。

より具体的な例としては水素、フェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、3,5-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、パーフルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2,4,5-トリクロロフェニル、2,4,6-トリクロロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-アミノフェニル、3-アミノフェニル、4-アミノフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3,4-メチレンジオキシフェニル、2-フラニル、3-フラニル、2-チエニル、3-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

R^1 、 R^1 としては、一緒になって $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-S-$ が好ましく、特に一緒になって $-O-$ が好ましい。

R^1 としては、水素、炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルカノイルが好ましく、中でも水素、メチル、エチル、プロピルが好適な例として挙げられ、特に水素が好ましい。

これら一般式 (I) に示す κ 受容体作動薬は、日本特許第 2525552 号に示される方法に従って製造することができる。

また、一般式 (II) に示す化合物は、モルヒナン系の新規な 4 級アンモニウム塩誘導体で、オピオイド κ 受容体作動薬である。式中、 R^1 としては炭素数 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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、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、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリルが好ましい。さらに好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、アリルである。

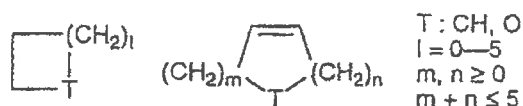
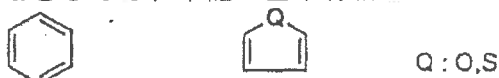
R¹としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピルが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R¹としては水素、ヒドロキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、炭素数1から5のアルコキシが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R¹としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、炭素数6から12のアリールが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Aとしては、炭素数1から6のアルキレン、-CH=CH-、-C≡C-が好ましく、中でも-CH=CH-、-C≡C-が好ましい。

R¹としては、下記の基本骨格：



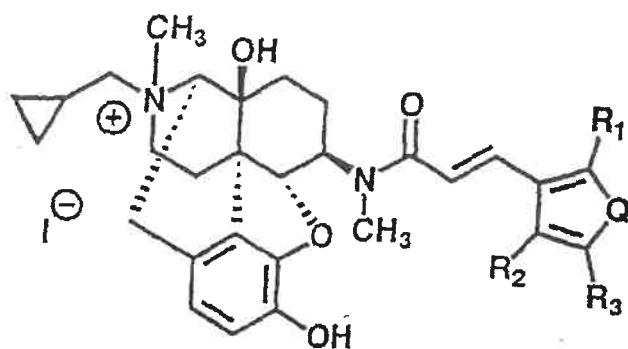
のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数1から5のアルキル、炭素数1から5のアルコキシ、炭素数1から5のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、特にフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、3,4-ジメチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、2-ヒドロキシフェニル、3-ヒドロキシフェニル、4-ヒドロキシフェニル、3,4-ジヒドロキシフェニル、3-フラニル、2-フラニル、3-チエニル、2-チエニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

R¹としては、炭素数1から5のアルキル、アリルが好ましく、特にメチルが好ましい。

薬理学的に好ましい対イオン付加塩Xとしては、ヨウ化物イオン、臭素化物イオン、塩素化物イオン、メタンスルホナート等が好まれるが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式(II)の化合物の具体例を表1に示す。なお、一般式(II)の化合物は(+)体、(-)体、(±)体を含む。

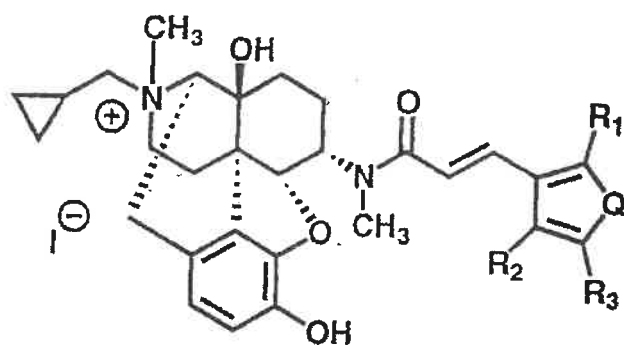
表 1



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

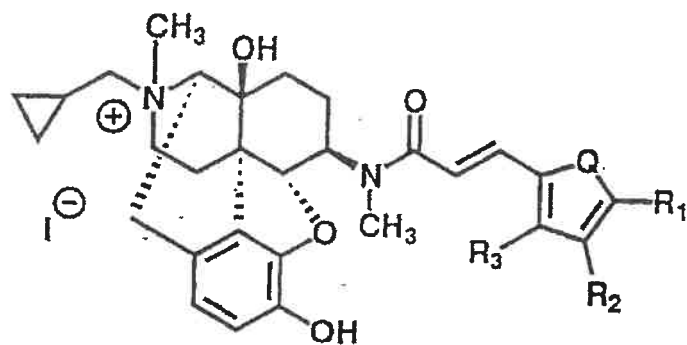
表 1 の続き



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

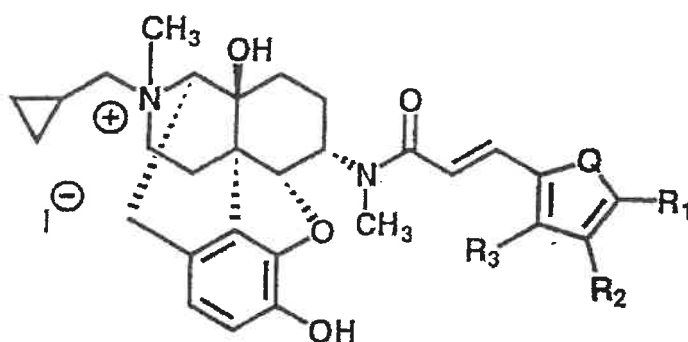
表1の続き



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

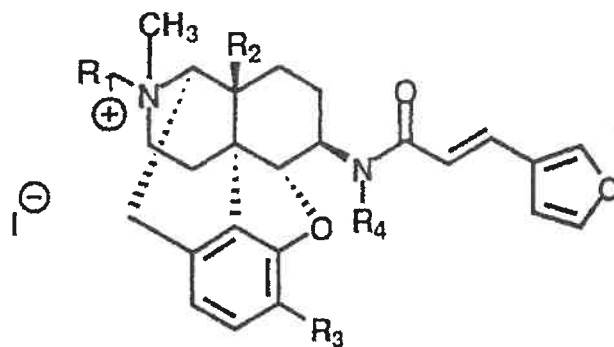
表1の続き



Q	R1	R2	R3
O	H	H	H
O	CH3	H	H
O	H	CH3	H
O	H	H	CH3
O	F	H	H
O	H	F	H
O	H	H	F
O	Cl	H	H
O	H	Cl	H
O	H	H	Cl
O	Br	H	H
O	H	Br	H
O	H	H	Br
O	CF3	H	H
O	H	CF3	H
O	H	H	CF3
O	CN	H	H
O	H	CN	H
O	H	H	CN

Q	R1	R2	R3
S	H	H	H
S	CH3	H	H
S	H	CH3	H
S	H	H	CH3
S	F	H	H
S	H	F	H
S	H	H	F
S	Cl	H	H
S	H	Cl	H
S	H	H	Cl
S	Br	H	H
S	H	Br	H
S	H	H	Br
S	CF3	H	H
S	H	CF3	H
S	H	H	CF3
S	CN	H	H
S	H	CN	H
S	H	H	CN

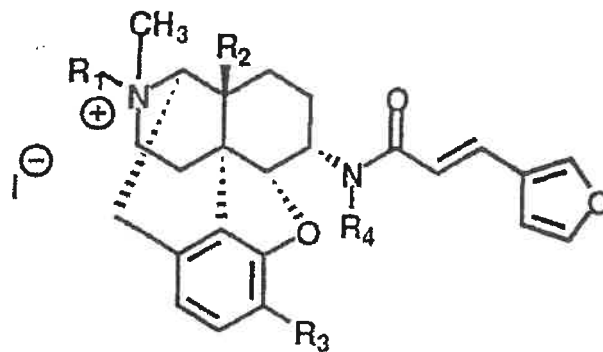
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

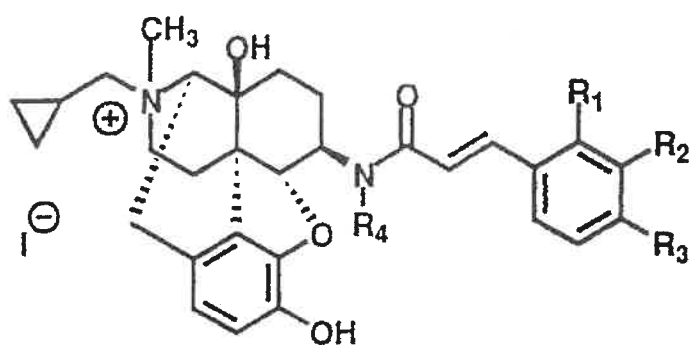
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

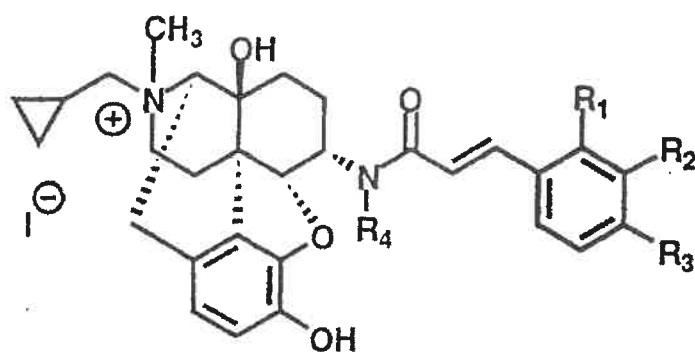
表1の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

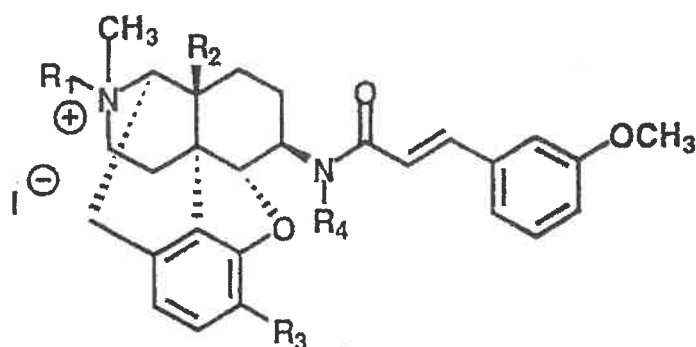
表1の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

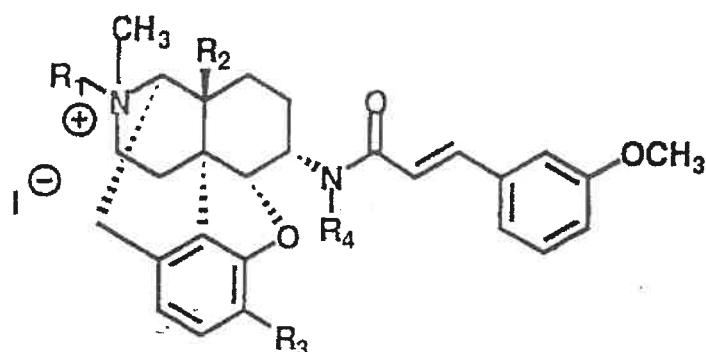
表1の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

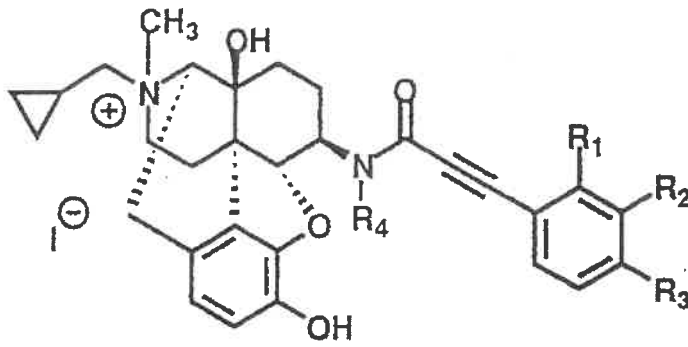
R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

表 1 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
				PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
				PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
				PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

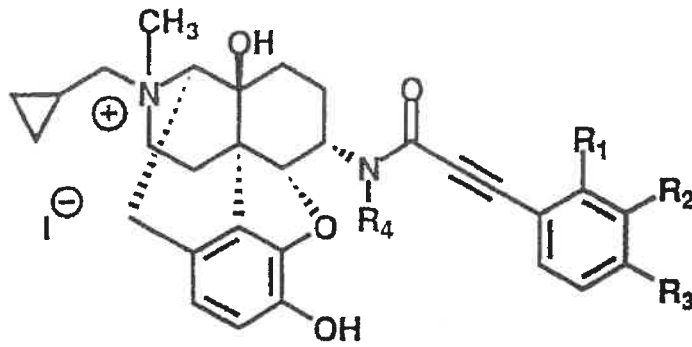
表1の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

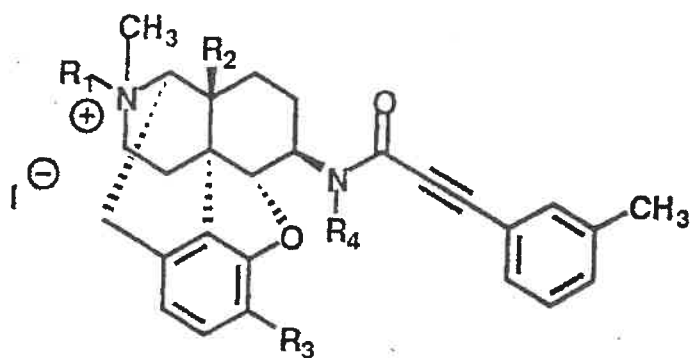
表 1 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3

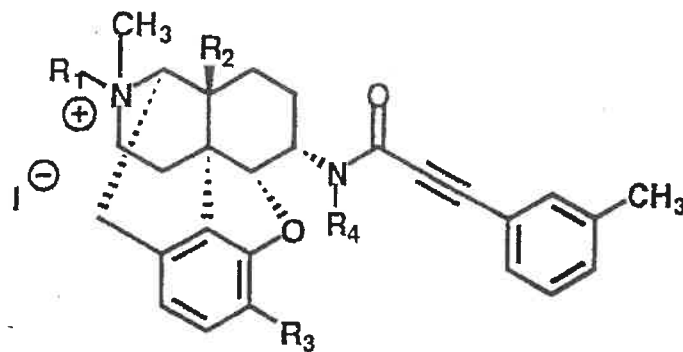
R1	R2	R3	R4
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	CF3	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表 1 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
				PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
				PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
				PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

表 1 の続き

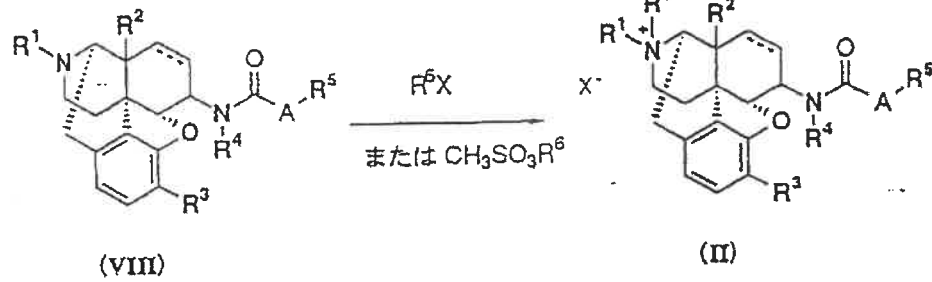


R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9

本発明の一般式 (II) の化合物は、具体的には以下の方法によって得ることができる。一般的にはチャート 1 に示すように、一般式 (VIII) (R^1 , R^1 , R^1 , R^1 および A は一般式 (II) の定義に同じ) で表される 17 位 3 級アミンをハロゲン化アルキル、メタンスルホン酸エステルなどのアルキル化剤で 4 級アンモニウム塩化することにより得ることができる。

【チャート1】



R^6X は、ハロゲン化アルキルを表し、 $CH_3SO_3R^6$ は、メタンスルホン酸アルキルを表す。

このアルキル化に用いる一般式 (VIII) の17位3級アミン体は、日本特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。

一般式 (VIII) の17位3級アミンを4級アンモニウム塩に転化するのに使用できるアルキル化剤は多数存在する。ヨウ化メチル、ヨウ化エチル、ヨウ化プロピル、ヨウ化ブチル、ヨウ化アリル、メタンスルホン酸メチル、ジメチル硫酸は比較的、迅速に反応して4級アンモニウム塩を生成するので便利である。しかしながら、その他のアルキル化剤、例えば臭化メチル、臭化エチル、臭化プロピル、臭化ブチル、臭化アリル、塩化メチル、塩化エチル、塩化プロピル、塩化ブチルおよび塩化アリルなどを用いてもよい。溶媒としては、メチレンクロリド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール、プロパノール、第3ブタノールまたはアセトンを単独あるいは混合して反応媒質として用いてよい。反応温度は、 0°C ～溶媒の沸点、より好ましくは室温～溶媒の沸点の温度で、1日間～14日間、より好ましくは1日間～10日間、封管あるいは常圧で行う。前記アルキル化剤は3級アミン1当量に対し1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば0.1当量～5.0当量過剰あるいはそれ以上の過剰のアルキル化剤を用いてもよい。また、塩基として、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムを3級アミン1当量に対して1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば0.1当量～5.0当量過剰あるいはそれ以上の過剰の塩基を用いてもよい。

また、一般式 (III) に示す化合物は、新規なモルヒナン17位N-オキシド誘導体で、オピオイド κ 受容体作動薬である。式中、 R^1 としては炭素数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7のシクロアルケニルアルキル、炭素数7から13のアラルキル、炭素数4から7のアルケニル、アリルが好ましく、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、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、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、ベンジル、フェネチル、トランス-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、アリルが好ましい。さらに好適にはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、ベンジル、フェネチル、アリルが挙げられる。

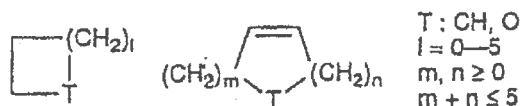
R^1 としては水素、ヒドロキシ、ニトロ、アセトキシ、メトキシ、メチル、エチル、プロピルが好ましく、特に水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R^1 としては水素、ヒドロキシ、アセトキシ、メトキシが好ましい。

R^1 としては、水素、炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、フェニルが好ましく、特に炭素数1から5の直鎖または分岐アルキル、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルが好ましい。

Aとしては、炭素数1から6のアルキレン、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましく、中でも $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ が好ましい。

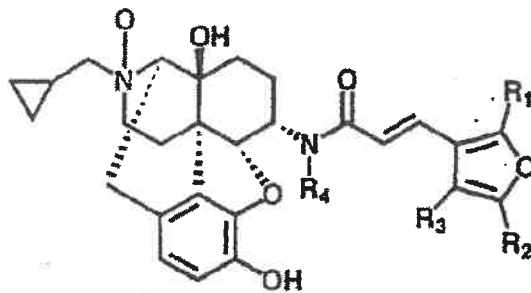
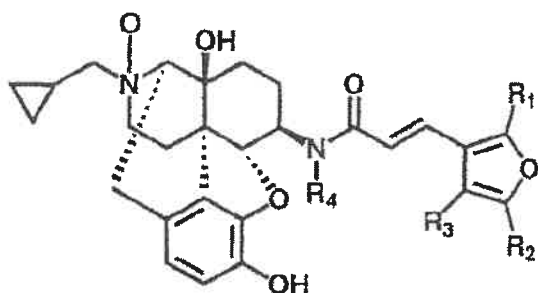
R^1 としては、下記の基本骨格：



のいずれかを持つ有機基（ただし炭素数 1 から 5 のアルキル、炭素数 1 から 5 のアルコキシ、炭素数 1 から 5 のアルカノイルオキシ、ヒドロキシ、弗素、塩素、臭素、ヨウ素、ニトロ、シアノ、イソチオシアナト、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メチレンジオキシからなる群から選ばれた少なくとも一種以上の置換基により置換されていてもよい）が好ましく、特にフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、3,4-ジクロロフェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2-ブロモフェニル、3-ブロモフェニル、4-ブロモフェニル、2-ニトロフェニル、3-ニトロフェニル、4-ニトロフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、2-トリフルオロメトキシフェニル、3-トリフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-メチルフェニル、3-メチルフェニル、4-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、3-メトキシフェニル、4-メトキシフェニル、2-フラニル、3-フラニル、シクロペンチル、シクロヘキシルが好ましいが、もちろんこれらに限られるものではない。

一般式 (III) の化合物の具体例を表 2 に示す。なお、一般式 (III) の化合物は (+) 体、(-) 体、(±) 体を包含する。

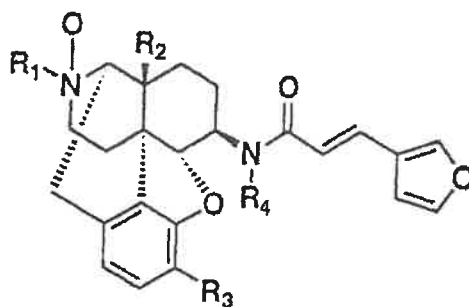
表 2



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

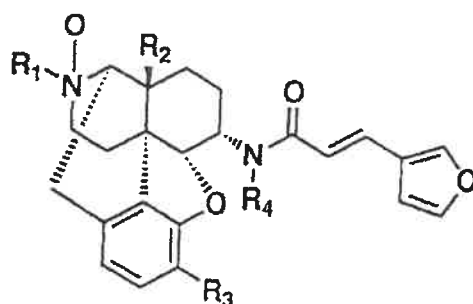
R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

表 2 の続き



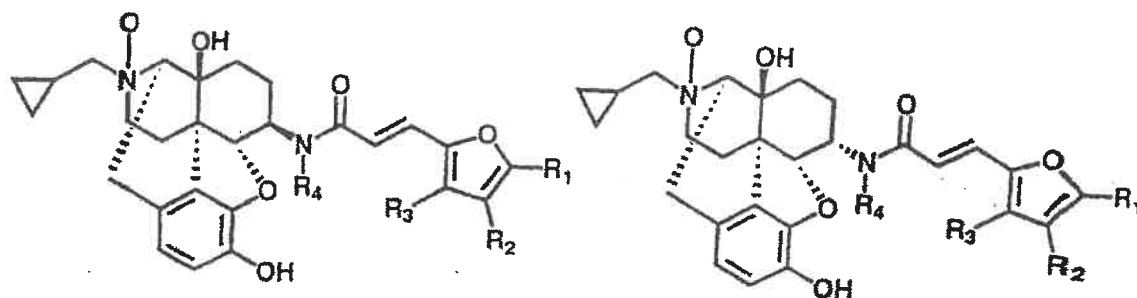
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

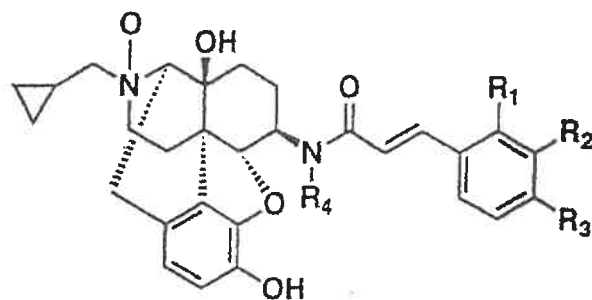
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
Cl	H	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
Br	H	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
F	H	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
H	H	H	n-C3H7
H	H	H	i-C3H7
H	H	H	n-C4H9
H	H	H	i-C4H9
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
CH3	H	H	C2H5
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
Cl	H	H	C2H5
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
Br	H	H	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
F	H	H	C2H5
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
CF3	H	H	C2H5
CN	H	H	CH3
H	CN	H	CH3
H	H	CN	CH3
CN	H	H	C2H5

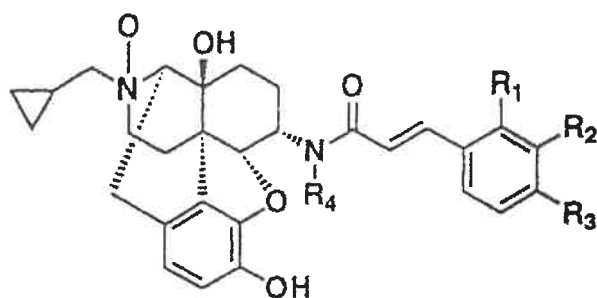
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CH3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

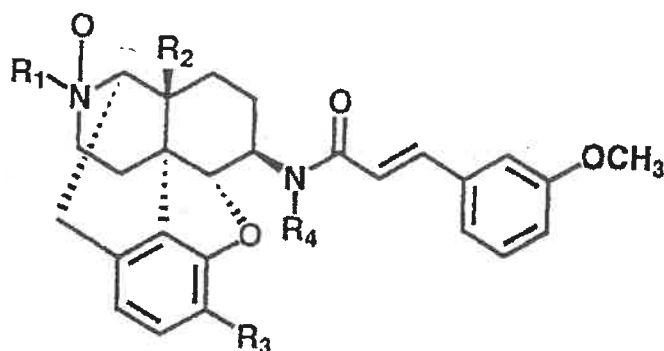
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

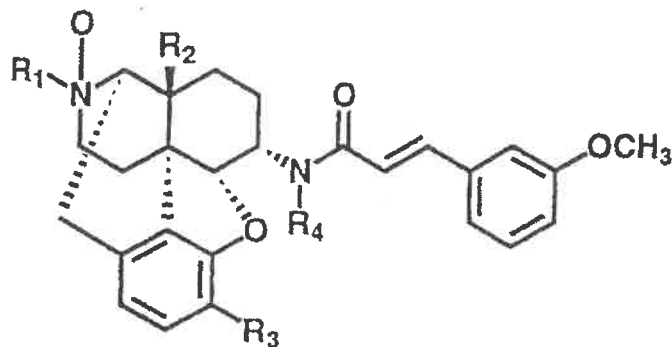
R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CH3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

表 2 の続き



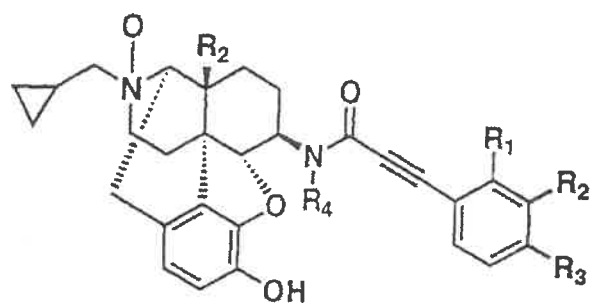
R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

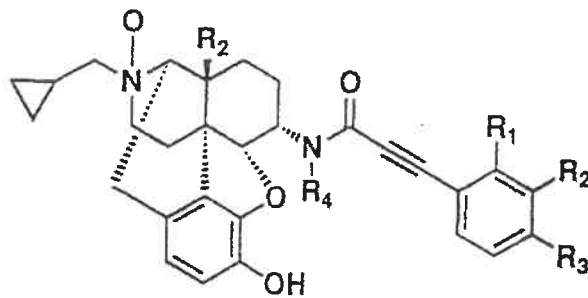
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

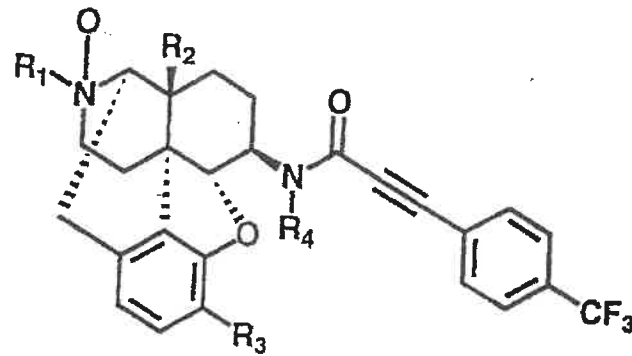
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
H	H	H	CH3
H	H	H	C2H5
CH3	H	H	CH3
H	CH3	H	CH3
H	H	CH3	CH3
H	CH3	CH3	CH3
H	CH3	H	C2H5
H	CH3	H	n-C3H7
H	CH3	H	i-C3H7
H	CH3	H	n-C4H9
H	CH3	H	i-C4H9
OCH3	H	H	CH3
H	OCH3	H	CH3
H	H	OCH3	CH3
H	OCH3	OCH3	CH3
H	OCH3	H	C2H5
H	OCH3	H	n-C3H7
H	OCH3	H	i-C3H7
H	OCH3	H	n-C4H9
H	OCH3	H	i-C4H9
OH	H	H	CH3
H	OH	H	CH3
H	H	OH	CH3
Cl	H	H	CH3
H	Cl	H	CH3
H	H	Cl	CH3
H	Cl	Cl	CH3
H	Cl	Cl	C2H5
H	Cl	Cl	n-C3H7
H	Cl	Cl	n-C4H9

R1	R2	R3	R4
Br	H	H	CH3
H	Br	H	CH3
H	H	Br	CH3
H	Br	Br	CH3
H	Br	Br	C2H5
F	H	H	CH3
H	F	H	CH3
H	H	F	CH3
H	F	F	CH3
H	F	F	C2H5
NO2	H	H	CH3
H	NO2	H	CH3
H	H	NO2	CH3
CF3	H	H	CH3
H	CF3	H	CH3
H	H	CF3	CH3
H	H	CF3	C2H5
H	H	CF3	n-C3H7
H	H	CF3	i-C3H7
H	H	CF3	n-C4H9
H	H	CF3	i-C4H9
OCF3	H	H	CH3
H	OCF3	H	CH3
H	H	OCF3	CH3
H	OCF3	H	C2H5
H	OCF3	H	n-C3H7
H	OCF3	H	i-C3H7
H	OCF3	H	n-C4H9
H	OCF3	H	i-C4H9

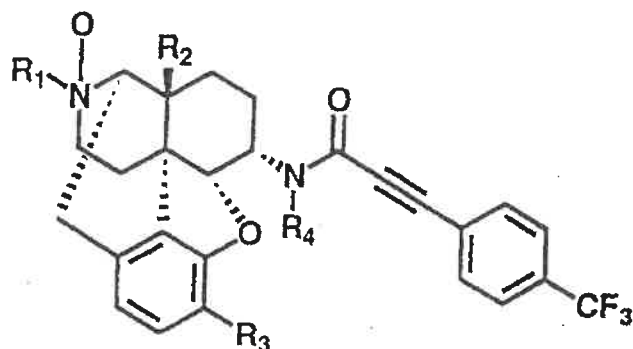
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OAc	C2H5

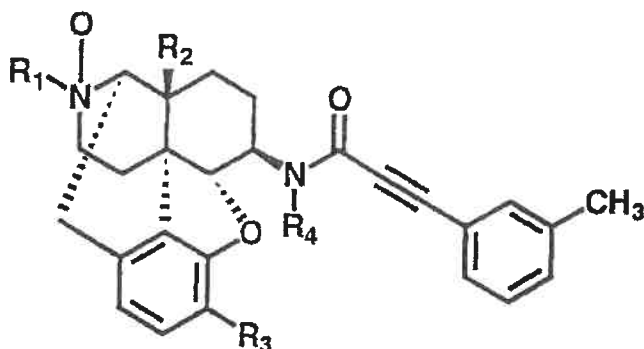
R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

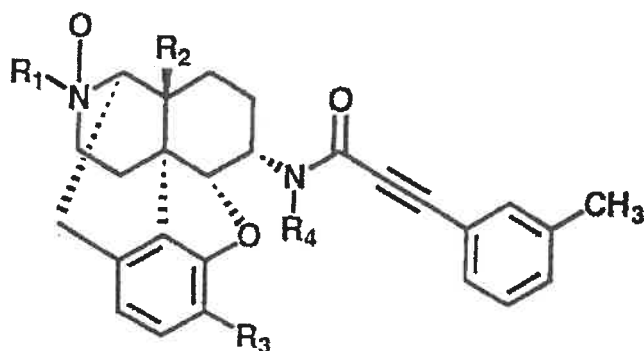
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	H	CH3
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7
CH3	OH	OH	CH3
CH3	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3
CH3	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OAc	C2H5

R1	R2	R3	R4
CH2CHCH2	OH	OH	CH3
CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	CH3
PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5

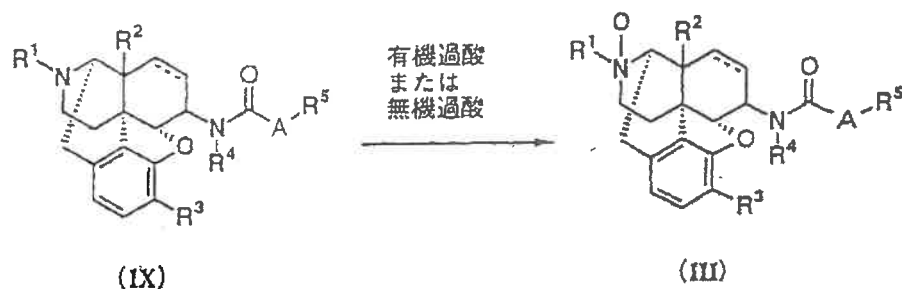
表 2 の続き



R1	R2	R3	R4	R1	R2	R3	R4
C3H5CH2	OH	OAc	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	CH3
C3H5CH2	OH	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OAc	CH3
C3H5CH2	OH	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	OH	CH3	CH2CHCH2	OAc	OH	CH3
C3H5CH2	OAc	OAc	CH3	CH2CHCH2	OAc	OAc	CH3
C3H5CH2	OAc	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OAc	OCH3	CH3
C3H5CH2	OAc	H	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OH	CH3
C3H5CH2	OCH3	OH	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OAc	CH3
C3H5CH2	OCH3	OAc	CH3	CH2CHCH2	OCH3	OCH3	CH3
C3H5CH2	OCH3	OCH3	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	C2H5
C3H5CH2	OCH3	H	CH3	CH2CHCH2	OH	OH	n-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	C2H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C3H7
C3H5CH2	OH	OAc	n-C3H7	CH2CHCH2	OH	OH	n-C4H9
C3H5CH2	OH	OAc	i-C3H5	CH2CHCH2	OH	OH	i-C4H9
C3H5CH2	OH	OCH3	C2H5	CH2CHCH2	OH	OAc	C2H5
C3H5CH2	OH	OCH3	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	CH3
CH3	OH	OH	CH3	PhCH2CH2	OH	OAc	CH3
CH3	OH	OAc	CH3	PhCH2CH2	OH	OCH3	CH3
CH3	OH	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OAc	OH	CH3
CH3	OAc	OH	CH3	PhCH2CH2	OAc	OAc	CH3
CH3	OAc	OAc	CH3	PhCH2CH2	OAc	OCH3	CH3
CH3	OAc	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OH	CH3
CH3	OCH3	OH	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OAc	CH3
CH3	OCH3	OAc	CH3	PhCH2CH2	OCH3	OCH3	CH3
CH3	OCH3	OCH3	CH3	PhCH2CH2	OH	OH	C2H5
CH3	OH	OH	C2H5	PhCH2CH2	OH	OH	n-C3H7
CH3	OH	OH	n-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	i-C3H7
CH3	OH	OH	i-C3H7	PhCH2CH2	OH	OH	n-C4H9
CH3	OH	OH	n-C4H9	PhCH2CH2	OH	OH	i-C4H9
CH3	OH	OH	i-C4H9	PhCH2CH2	OH	OAc	C2H5
CH3	OH	OAc	C2H5				

本発明の一般式 (III) で示される化合物は具体的には以下の方法で得ることができる。一般的にはチャート 2 に示すように、一般式 (IX) (R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 および A は一般式 (III) の定義に同じ) で表される 17 位 3 級アミンを、m-クロロ過安息香酸、過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸および過フタル酸などの有機過酸で酸化することにより得ることができるがこれらに限られるものではない。

【チャート2】



この酸化に用いる17位3級アミン体 (IX) は、日本特許第2525552号に示される方法に従って製造することができる。17位3級アミン体 (IX) を3級アミンN-オキシド体 (III) に転化するのに使用できる酸化剤は多数存在する。m-クロロ過安息香酸は一般的に迅速に反応してN-オキシドを生成するので便利である。しかしながら、その他の有機過酸、例えば過蟻酸、過酢酸、過安息香酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸および過フタル酸などを用いてもよい。あるいはまた、3級アミンを酸、例えば蟻酸、酢酸またはトリフルオロ酢酸に溶解し、そして3%~50%濃度、好ましくは30%~50%濃度の水性過酸化水素を添加することにより酸化剤を反応系内で生成させてもよい。溶媒としては、ハロゲン系溶媒、例えばメチレンクロリド、クロロホルム、または1,2-ジクロロエタン、あるいは芳香族系溶媒、例えばベンゼンまたはトルエン、あるいはエーテル系溶媒、例えばジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン、あるいはアルコール系溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、または第3ブタノールを反応媒質として用いてもよく、あるいは、酸化剤を反応系内で生成させる場合には、その酸を所望により反応媒質として用いてもよい。

前述の如き有機過酸を用いる代わりに、過酸化水素などの過酸化物を用いてもよい。水性過酸化水素を単独で3%~50%の濃度で用いてもよく、あるいは、それを前掲の例の如き溶媒中で用いてもよい。使用し得るその他の酸化剤には、オゾン、第3ブチルヒドロペルオキシド、およびクメンヒドロペルオキシドが含まれる。

一般に、酸化剤は0℃~溶媒の沸点、より特定的には室温~溶媒の沸点の温度で、数分~3日間、より特定的には1時間~24時間用いられる。前記過酸化物は3級アミン1当量に対し過酸化物1当量の割合で用いてもよく、あるいは例えば10%~100%過剰あるいはそれ以上の過剰の過酸化物を用いてもよい。反応終了時に過剰の過酸化物が存在している場合(ヨウ素・澱粉紙により極めて容易に検出される)には、無機還元剤例えば重亜硫酸ナトリウムまたは亜硫酸ナトリウム、金属触媒例えば炭素またはアルミナに担持した5%白金またはパラジウム、または有機還元剤、例えばジメチルスルフィドを添加することにより処理することができる。

3級アミンオキシドの製造に使用できるその他の酸化剤としては、溶媒(例えばクロロホルム、メチレンクロリド、フレオンまたはメタノール)中のオゾン、シリカゲルに吸着したオゾン、および所望により触媒例えばバナジウム化合物の存在下でのヒドロペルオキシド、例えば第3ブチルヒドロペルオキシドが挙げられる。

コストが重要となる場合、例えば工業規模で製造する場合、好ましい反応剤は第3ブタノールを溶媒とする30%~50%水性過酸化水素である。例えば数kgのモルヒナン誘導体(一般式 (IX)) は、それを沸騰第3ブタノール中の50%水性過酸化水素と2.5時間反応させることによりモルヒナン-N-オキシド誘導体(一般式 (III)) に酸化することができる。

また、本κ受容体作動薬の一般式 (IV) に示す化合物の中では、トランス-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]アセタミド、トランス-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]ベンゾ[b]チオフェン-4-アセタミド、(5β,7β,8α)-3,4-ジクロロ-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デク-8-イル]ベンゼンアセタミド、(5β,7β,8α)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デク-8-イル]ベンゾ[b]フラン-4-アセタミド、(5β,

7 β ,8 α) - N-メチル-N- [7- (1-ピロリジニル) - 1-オキサスピロ [4,5] デク-8-イル] ベンゼンアセタミドが好ましい。これら一般式 (IV) に示す κ 受容体作動薬は、J.Szmuszkowicz et al., J. Med. Chem., 25, 1125 (1982)、D.C. Horwell et al., U.S. Patent Appl. 558737 (1983)、J.Szmuszkowicz et al., Eur. Patent Appl. EP126612 (1984)、P.R. Halfpenny, D.C. Horwell et al., J. Med. Chem., 33, 286 (1990) に示される方法に従って製造することができる。

本 κ 受容体作動薬の一般式 (V) に示す化合物の中では、メチル 4- [(3,4-ジクロロフェニル) アセチル] - 3- [(1-ピロリジニル) メチル] - 1-ピペラジンカルボキシレート、1- [(4-トリフルオロメチルフェニル) アセチル] - 2- [(1-ピロリジニル) メチル] ピペリジン、1- [(3,4-ジクロロフェニル) アセチル] - 2- [(1-ピロリジニル) メチル] ピペリジン、1- [(3,4-ジクロロフェニル) アセチル] - 4,4-エチレンジオキシー-2- [(1-ピロリジニル) メチル] ピペリジンが好ましい。これら一般式 (V) に示す κ 受容体作動薬は A. Naylor et al., J. Med. Chem., 36, 2075 (1993)、V. Vecchietti et al., J. Med. Chem., 34, 397 (1991)、ibid. Eur. Patent Appl. EP232,612 (1987)、EP260,041 (1988)、EP275,696 (1988)、D.I.C. Scopes et al., J. Med. Chem., 35, 490 (1992) に示される方法に従って製造することができる。

本 κ 受容体作動薬の一般式 (VI) に示す化合物の中では、3- (1-ピロリジニルメチル) - 4- [5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル] - テトラヒドロ-1,4-チアジンが好ましい。これら一般式 (VI) に示す κ 受容体作動薬は、WO 94/05646 に示される方法に従って製造することができる。

本 κ 受容体作動薬の一般式 (VIII) に示す化合物の中では、2- (3,4-ジクロロフェニル) - N-メチル-N- [1-フェニル-2- (1-ピロリジニル) エチル] アセタミドが好ましい。これら一般式 (VII) に示す κ 受容体作動薬は、J.J. Barlow et al., J. Med. Chem., 34, 3149 (1991) に示される方法に従って製造することができる。

上記 κ 受容体作動薬の中で、一般式 (I)、(III)、(IV)、(V)、(VI) および (VII) で表される物質に対する薬理学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、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れるが、もちろんこれらに限られるものではない。

これら κ 受容体作動薬は、医薬品用途にまで純化され、必要な安全性試験に合格した後、そのまま、または公知の薬理学的に許容される酸、担体、賦形剤などと混合した医薬組成物として、経口または非経口的に投与することができる。

経口剤として錠剤やカプセル剤も用いるが、皮膚疾患治療用としては外用剤が好ましい。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。

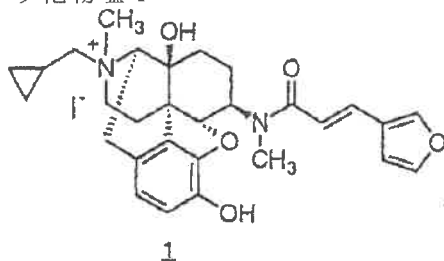
医薬組成物中の κ 受容体作動薬の含量は特に限定されないが、経口剤では1服用あたり通常 $0.1\mu\text{g}\sim 1000\text{mg}$ 、外用剤では1回塗布あたり通常 $0.001\text{ng}/\text{m}^2\sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ となるように調製される。

【実施例】

以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。ただし、下記実施例は例示のためにのみ記載するものであり、いかなる意味においてもこれに限定されない。

実施例 1

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-6 β -(N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩 1



17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -(N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド)モルヒナン 2.0699g (4.3mmol)、酢酸エチル 60ml 、メタノール 6ml 、ヨウ化メチル 1.3ml を封管容器に加え、 100°C 、封管下4日間攪拌した。反応溶液にメタノール 60ml を加え、析出した固体を溶解後、濃縮し、得られた残渣に蒸留水 400ml を加えた。この水溶液をクロロホルム($100\text{ml}\times 7$)で洗浄後、水層を濃縮し得られた残渣を酢酸エチル-メタノールで再結晶し、得られた結晶を蒸留水 500ml で溶解した。この水溶液をクロロホルム($100\text{ml}\times 3$)で洗浄後、水層を濃縮し得られた残渣をメタノールで3回の再結晶をおこない、表題の化合物 102mg が得られた。

mp $202.40\sim 207.9^\circ\text{C}$ (分解)

NMR (500MHz , $\text{DMSO}-d_6$)

δ 0.38 (1H,m), 0.60 (1H,m), 0.70 (1H,m), 0.78 (1H,m), 1.23 (1.4H,m), 1.32 (0.6H,m), 1.40-1.62 (2H,m), 1.73 (1H,m), 1.97-2.22 (1H,m), 2.63 (1H,m), 2.75 (1H,m), 2.84-2.95 (1H,m), 2.87 (1.8H,s), 3.02-3.20 (1H,m), 3.10 (1.2H,s), 3.22-3.35 (1H,m), 3.44-3.70 (1.6H,m), 3.58 (3H,s), 3.85 (2H,m), 4.18 (0.4H,m), 4.80 (0.6H,d, $J=7.8\text{Hz}$), 4.88 (0.4H,d, $J=8.3\text{Hz}$), 5.86 (0.4H,br s), 5.93 (0.6H,br s), 6.36 (0.6H,d, $J=15.6\text{Hz}$), 6.63 (0.6H,s), 6.71 (1H,s), 6.77 (0.4H,d, $J=8.3\text{Hz}$), 6.84 (0.6H,d, $J=7.8\text{Hz}$), 6.89 (0.4H,d, $J=15.1\text{Hz}$), 6.99 (0.4H,s), 7.23 (0.6H,d, $J=15.6\text{Hz}$), 7.36 (0.4H,d, $J=15.1\text{Hz}$), 7.66 (0.6H,s), 7.72 (0.4H,s), 7.92 (0.6H,s), 8.03 (0.4H,s), 9.33 (0.4H,s), 9.72 (0.6H,s).

IR (KBr)

ν 3460, 1649, 1595, 1454, 1410, 1321, 1158, 1139, 596 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 491 ($M + H$)⁺.

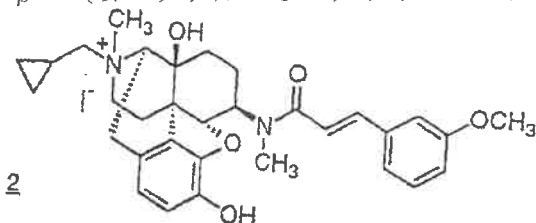
元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5\text{I}_1 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 55.51; H, 5.78; N, 4.46; I, 20.22.

実測値: C, 55.50; H, 5.86; N, 4.45; I, 20.23.

実施例 2

17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩 2



17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン2.0014g (3.9mmol)、テトラヒドロフラン40ml、ヨウ化メチル1.3mlを封管容器に加え、100℃、封管下8日間撹拌した。反応溶液にメタノール60mlを加え、析出した固体を溶解後、濃縮し、得られた残渣をクロロホルム-メタノール混合液120mlで溶解し、蒸留水200ml×3で抽出した。水層を濃縮し得られた残渣をメタノール-蒸留水で4回の再結晶をおこない、表題の化合物295mgが得られた。

mp 176.0–183.0℃ (分解)

NMR (600MHz, DMSO- d_6)

δ 0.37 (1H, m), 0.60 (1H, m), 0.70 (1H, m), 0.77 (1H, m), 1.23 (1.4H, m), 1.35 (0.6H, m), 1.43–1.63 (2H, m), 1.74 (1H, m), 2.02–2.22 (1H, m), 2.62 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.83–2.96 (1H, m), 2.90 (1.8H, s), 3.04–3.19 (1H, m), 3.15 (1.2H, s), 3.23–3.35 (1H, m), 3.50 (0.6H, s), 3.53 (0.4H, s), 3.59 (3H, s), 3.68 (0.6H, m), 3.78 (1.8H, s), 3.80 (1.2H, s), 3.85 (2H, m), 4.21 (0.4H, m), 4.82 (0.6H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 4.89 (0.4H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 5.87 (0.4H, br s), 5.94 (0.6H, br s), 6.63 (0.6H, d, $J=15.0\text{Hz}$), 6.72 (0.8H, s), 6.76 (0.6H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.81 (0.6H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.92 (0.6H, dd, $J=8.2$ and 2.1Hz), 6.96 (0.4H, dd, $J=8.2$ and 2.1Hz), 7.00 (0.6H, m), 7.09 (0.6H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.17 (0.4H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 7.24–7.30 (2H, m), 7.33 (0.4H, t, $J=7.9\text{Hz}$), 7.42 (0.4H, d, $J=15.3\text{Hz}$), 9.35 (0.4H, s), 9.63 (0.6H, s).

IR (KBr)

ν 3410, 1642, 1595, 1491, 1460, 1410, 1321, 1274, 857, 793 cm^{-1} .

Mass (FAB)

m/z 531 ($M + H$)⁺.

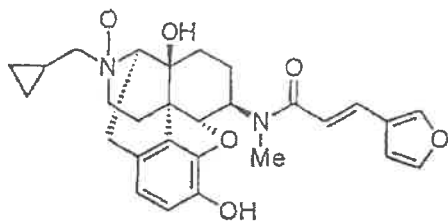
元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot \text{I}_1 \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として

計算値: C, 57.89; H, 6.01; N, 4.22; I, 19.11.

実測値: C, 57.80; H, 5.86; N, 4.22; I, 19.14.

実施例 3

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン-N-オキシド 3

**3**

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチルトランス-3-(3-フリル)アクリルアミド]モルヒナン600mg (1.26mmol) をテトラヒドロフラン30mlに溶解し、この溶液に0℃にてm-クロロ安息香酸348mgをテトラヒドロフラン8mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間30分攪拌した後、クロロホルム/メタノール=(4:1)混合液を加え、反応溶液中に析出した固体を溶解した。この溶液を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー[塩基性アルミナ20g:クロロホルム/メタノール(10:0→10:1)]で精製後、酢酸エチル-メタノールで再結晶し、表題の化合物473mg(収率:76%)が得られた。

mp 238–239.8℃(分解)

NMR (600MHz, CDCl₃)

δ 0.38 (1H, m), 0.45 (1H, m), 0.76 (2H, m), 1.34 (1H, m), 1.46 (1H, m), 1.61 (2H, m), 1.76 (1H, m), 2.25 (0.2H, m), 2.42 (0.8H, m), 2.90–3.03 (1H, m), 3.05 (2.4H, s), 3.06–3.22 (4.6H, m), 3.41 (2H, m), 3.72 (0.8H, m), 3.79 (1H, m), 4.58 (0.2H, m), 4.67 (0.8H, d, J=7.0Hz), 4.75 (0.2H, d, J=7.0Hz), 6.35 (0.8H, d, J=15.3Hz), 6.59 (0.2H, d, J=8.2Hz), 6.61 (0.2H, d, J=15.3Hz), 6.64 (0.8H, d, J=8.2Hz), 6.68 (0.8H, s), 6.83 (0.2H, d, J=8.2Hz), 6.91 (0.8H, d, J=8.2Hz), 7.32 (0.8H, d, J=15.3Hz), 7.33 (1H, s), 7.38 (0.8H, s), 7.43 (0.2H, s), 7.55 (0.2H, d, J=15.3Hz), 7.62 (0.2H, s), 9.49 (1H, br s), 12.12 (1H, br s).

IR (KBr)

ν 3420, 1653, 1605, 1504, 1408, 1321, 1160, 872 cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 493 (M+H)⁺.

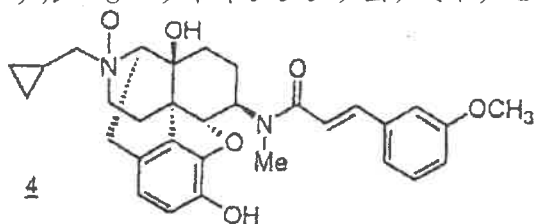
元素分析値 C₂₈H₃₂N₂O₅ · 0.2AcOEtとして

計算値:C, 67.80; H, 6.64; N, 5.49.

実測値:C, 67.80; H, 6.67; N, 5.65.

実施例 4

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン-N-オキシド 4

**4**

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナン405mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸225mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を10分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約40分攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶し、表題の化合物329mg(収率:79%)を得た。

mp 234–236.8℃(分解)

NMR (600MHz,CDCl₃)

δ 0.35 (1H,m), 0.42 (1H,m), 0.74 (2H,m), 1.34 (1H,m), 1.45 (1H,m), 1.61 (2H,m), 1.72 (1H,m), 1.81 (2H,m), 2.24 (0.3H,m), 2.41 (0.7H,m), 2.86–2.97 (1H,m), 2.97–3.14 (2H,m), 3.06 (2.1H,s), 3.15 (0.9H,s), 3.32–3.44 (2H,m), 3.70–3.80 (1.7H,m), 3.83 (3H,s), 4.62 (0.3H,m), 4.70 (1H,d,J=7.9Hz), 6.57–6.68 (0.7H,m), 6.58 (0.3H,d,J=7.9Hz), 6.62 (0.7H,d,J=8.2Hz), 6.77 (0.7H,dd,J=8.2 and 2.1Hz), 6.82 (0.3H,d,J=8.2Hz), 6.84 (0.7H,d,J=8.2Hz), 6.86 (1H,d,J=15.6Hz), 6.91 (0.3H,dd,J=8.2 and 2.1Hz), 6.94 (0.7H,d,J=7.3Hz), 7.03 (0.3H,s), 7.11 (0.3H,d,J=7.6Hz), 7.15 (0.7H,t,J=7.9Hz), 7.29 (0.3H,t,J=7.9Hz), 7.40 (0.7H,d,J=15.6Hz), 7.62 (0.3H,d,J=15.3Hz), 9.00 (1H,br s), 12.15 (1H,br s).

IR (KBr)

ν 3420,1647,1593,1495,1408,1321,1160,917,855cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 533 (M+H)⁺.

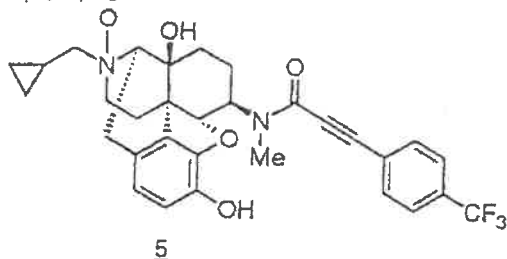
元素分析値 C₃₁H₃₃N₂O₄・0.3H₂Oとして

計算値:C,69.20;H,6.86;N,5.21.

実測値:C,69.11;H,6.87;N,5.21.

実施例 5

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン-N-オキシド 5



17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド]モルヒナン413mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸205mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶、濾取、真空乾燥後、表題の化合物304mg(収率:74%)を得た。

mp 205–208℃(分解)

NMR (600MHz,CDCl₃)

δ 0.37 (1H,m), 0.44 (1H,m), 0.76 (2H,m), 1.35 (0.2H,m), 1.47 (1.8H,m), 1.62 (2H,m), 1.75 (0.2H,m), 1.82 (0.8H,m), 2.27 (0.2H,m), 2.42 (0.8H,m), 2.92 (0.8H,m), 2.99 (0.2H,m), 3.02–3.12 (2H,m), 3.05 (2.4H,s), 3.12–3.22 (2H,m), 3.31 (0.6H,s), 3.40 (2H,m), 3.79 (1H,m), 4.22 (0.8H,m), 4.50 (0.2H,m), 4.74 (0.8H,d,J=7.9Hz), 4.76 (0.2H,d,J=7.9Hz), 6.00–7.20 (1H,br s), 6.56–6.64 (1.8H,m), 6.83 (0.2H,d,J=7.9Hz), 7.40 (1.6H,d,J=7.9Hz), 7.55 (1.6H,d,J=8.2Hz), 7.64 (0.4H,d,J=8.5Hz), 7.66 (0.4H,d,J=8.5Hz), 12.22 (1H,br s).

IR (KBr)

ν 3420,2224,1615,1506,1408,1325,1170,1129,1067cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 569 (M+H)⁺.

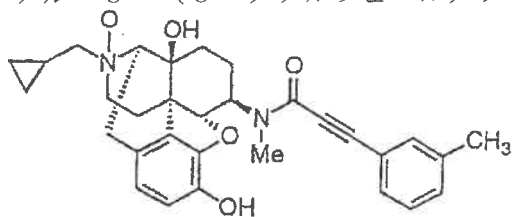
元素分析値 C₃₁H₃₃N₂O₄F₃・0.2C₆H₁₄・0.1AcOEtとして

計算値:C,65.89;H,5.80;N,4.71;F,9.59.

実測値:C,65.71;H,5.86;N,4.73;F,9.52.

実施例 6

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオルアミド]モルヒナン-N-オキシド 6



6

17-シクロプロピルメチル-4,5 α -エポキシ-3,14 β -ジヒドロキシ-6 β -[N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオルアミド]モルヒナン408mgをテトラヒドロフラン20mlに溶解し、0℃にてm-クロロ安息香酸224mgをテトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を15分間かけて少量ずつ滴下した。滴下終了後、この反応溶液を室温で約1時間攪拌した後、反応溶液を濃縮し、残渣を塩基性アルミナ20gを用いてカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル/メタノールで再結晶、濾取、真空乾燥後、表題の化合物269mg(収率:64%)を得た。

mp 192.0–202.0℃(分解)

NMR (600MHz,CDCl₃)

δ 0.37 (1H,m), 0.44 (1H,m), 0.75 (2H,m), 1.35 (0.3H,m), 1.40–1.53 (1.7H,m), 1.54–1.66 (2H,m), 1.68–1.85 (2H,m), 2.20–2.32 (0.3H,m), 2.31 (2.1H,s), 2.36 (0.9H,s), 2.36–2.45 (0.7H,m), 2.86–3.00 (1H,m), 3.00–3.22 (3H,m), 3.03 (2.1H,s), 3.31 (0.9H,s), 3.34–3.46 (2H,m), 3.77 (0.3H,m), 3.79 (0.7H,m), 4.30 (0.7H,m), 4.50 (0.3H,m), 4.73 (0.7H,d,J=8.2Hz), 4.75 (0.3H,d,J=8.5Hz), 6.20–7.20 (1H,br s), 6.59 (0.3H,d,J=8.2Hz), 6.60 (0.7H,d,J=8.2Hz), 6.63 (0.7H,d,J=8.2Hz), 6.82 (0.3H,d,J=8.2Hz), 7.04 (0.7H,s), 7.08 (0.7H,d,J=6.1Hz), 7.13–7.20 (1.4H,m), 7.23 (0.3H,d,J=7.6Hz), 7.26 (0.3H,t,J=7.3Hz), 7.35 (0.3H,d,J=7.6Hz), 7.37 (0.3H,s), 12.22 (1H,br s).

IR (KBr)

ν 3410,2218,1622,1489,1439,1408,1377,1321,1125,1033,915,690cm⁻¹.

Mass (FAB)

m/z 515 (M+H)⁺.

元素分析値 C₃₁H₃₇N₃O₅:0.5H₂Oとして

計算値:C,71.11;H,6.74;N,5.35.

実測値:C,71.16;H,6.73;N,5.37.

実施例 7

モルモット回腸摘出標本を用いるオピオイド活性試験

Hartley系の雄性モルモットを使用した。モルモットを撲殺後、回腸を摘出し、栄養液で管空内を洗浄し、縦走筋のみを剥離した。この縦走筋を37℃に保温したKrebs-Henseleit溶液(NaCl135mM;KCl4.8mM;CaCl₂3.4mM;KH₂PO₄1.2mM;NaHCO₃8.3mM;MgSO₄2.5mM;Glucose11mM)を満たし、5%二酸化炭素、95%酸素を通気したマグナス管に懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して、0.1Hz、0.5msで行なった。組織収縮はIsomeric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

μ 拮抗薬であるナロキソンまたは κ 拮抗薬であるnor-BNIの存在あるいは非存在下、電気刺激による標本の収縮を50%抑制する濃度まで被験薬を累積的に添加し、各々IC₅₀値を算出した。拮抗薬存在時および非存在時の効力差からKe値を以下の計算式で算出した。

Ke = [添加した拮抗薬濃度] / (IC₅₀比 - 1)

IC₅₀比＝拮抗薬存在時のIC₅₀/拮抗薬非存在時のIC₅₀

被験薬として化合物1,2,3,4,5,6を用いた結果、表3に示すようにKe値(μ)、Ke値(κ)の比をとると、Ke(μ)/Ke(κ)＝182～∞となり、本発明の化合物はκ受容体を選択的な作動薬であることが示された。

表3. 化合物のモルモット回腸摘出標本を用いたオピオイド活性

	IC ₅₀ (nM)	Ke (nM)	
		ナロキソン (100 nM)	nor-BNI (5 nM)
<u>1</u>	1.94	16.67	0.03
<u>2</u>	6.71	98.2	0.54
<u>3</u>	1.06	-	0.02
<u>4</u>	4.09	28.7	0.09
<u>5</u>	1.55	29.5	0.19
<u>6</u>	11.3	75.1	0.89

実施例8

マウス輸精管摘出標本を用いるオピオイド活性試験

ddY系雄性マウスを実験に供した。37℃に保温したKrebs-Henseleit溶液 (NaCl120.7mM; KC15.9mM; CaCl₂2.5mM; NaH₂PO₄1.2mM; NaHCO₃15.5mM; Glucose11.5mM) を満たし、5%二酸化炭素、95%酸素を通気したマグナス管に、動物より摘出した輸精管を懸垂した。電気刺激は上下の輪型の白金電極を介して0.1Hz、1.0msで行った。組織収縮はIsometric transducerを用いてポリグラフ上に記録した。

μ拮抗薬であるナロキソン、またはδ拮抗薬であるNTI、またはκ拮抗薬であるnor-BNIの存在あるいは非存在下、電気刺激による標本の収縮を50%抑制する濃度まで被験薬を累積的に添加し、各々IC₅₀値を算出した。拮抗薬存在時および非存在時の効力差からKe値を以下の計算式で算出した。

$$Ke = [\text{添加した拮抗薬濃度}] / (IC_{50}\text{比} - 1)$$

IC₅₀比＝拮抗薬存在時のIC₅₀値/拮抗薬非存在時のIC₅₀値

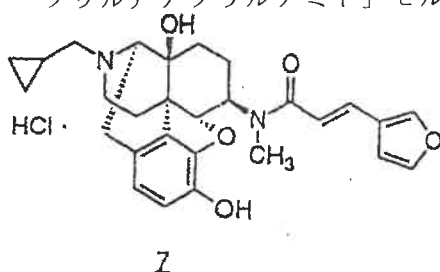
被験薬として化合物1,2,3,4,5,6を用いた結果、表4に示すようにKe値(μ)、Ke値(κ)およびKe値(δ)、Ke値(κ)の比をとると、Ke(μ)/Ke(κ)＝18～∞, Ke(δ)/Ke(κ)＝15～∞となり、本発明の化合物はκ受容体を選択的な作動薬であることが示された。

表4. 化合物のマウス輸精管摘出標本を用いたオピオイド活性

I C50 (nM)		K e (nM)			
		ナロキソン (30 nM)	NT I (10 nM)	nor-BN I (10 nM)	
<u>1</u>	4.42	-	14.18	11.23	0.17
<u>2</u>	5.9	100	25	-	0.45
<u>3</u>	2.14	30.48	-	-	0.040
<u>4</u>	1.80	50	-	11	0.67
<u>5</u>	0.59	5.9	5.0		0.33
<u>6</u>	4.6	-	20		0.26

実施例 9

選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物である (–) –17– (シクロプロピルメチル) –3,14 β –ジヒドロキシ–4,5 α –エポキシ–6 β – [N–メチルトランス–3 – (3 –フリル) アクリルアミド] モルヒナン塩酸塩 7



を生理食塩水に溶解し、40 μ g/ml濃度の水溶液を調製した。この水溶液を成人男子下肢に生じた蕁麻疹の発赤部位3か所に、薬物濃度0.2 μ g/cm²で塗布した。

その結果、塗布前、中等度の痒み（グレードとして++と設定）を感じていたが、塗布5分で痒みを全く感じなくなった（グレードとして–と設定）。痒みのない状態は約5時間持続した。

実施例10

女性アトピー性皮膚炎患者の腕および脚で強い痒み（グレードとして+++と設定）を感じる皮膚表面病巣に化合物7水溶液を塗布した。塗布部位は5ヶ所で、10cm²に約50 μ l溶液で、塗布薬物濃度は0.2 μ g/cm²であった。また比較として、インドメタシン・クリーム（薬物濃度7.5mg/g）を同様に75 μ g/cm²で塗布した。

その結果、表5のように、全塗布部分において、化合物7水溶液では塗布後5分で痒みは完全になくなり、強力な止痒作用を有することが判明した。また、痒みのない状態は少なくとも3時間は持続した。一方、インドメタシン・クリームでは痒みが残る感じがあり、止痒作用は化合物7の方が優れていることが判明した。

表5. アトピー性皮膚炎の痒みに対する κ 受容体作動薬（化合物7）とインドメタシンの止痒作用

使用薬剤	痒みの程度（最大程度「+++」～なし「-」）			
	塗布前	塗布後 5分	塗布後 10分	塗布後 3時間
化合物7 水溶液	+++	-	-	-
インドメタシン クリーム	+++	+++	+	±

実施例11

κ 受容体拮抗薬であるnor-BNIをDDY系マウスの背頸部皮下に投与し、その際に生じる痒みに由来する引っ掻き回数を、 κ 受容体作動薬が抑制するか否かを検討した。尚、nor-BNIの代わりにpH4～6に調整した緩衝液をマウス背頸部に皮下投与した場合、引っ掻き行動を示さないことを確認している。

選択的な κ 受容体作動性オピオイド化合物であるトランス-2-（3,4-ジクロロフェニル）-N-メチル-N-[2-（1-ピロリジニル）シクロヘキシル]アセタミド（U-50488Hと呼称）を生理食塩水に溶解し、この水溶液をマウスの腹腔内に1,3,および10mg/kgの用量で投与し、投与30分後、痒み誘発作用を有するnor-BNIの0.1%溶液を背頸部皮下に0.1ml/10g（体重）の割合で投与した。nor-BNI投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。

また、比較対照薬として抗ヒスタミン薬であるクロルフェニラミンを生理食塩水に溶解し、この水溶液をマウスの腹腔内に0.3,1.0,および3.0mg/kgの用量で投与し、投与30分後、nor-BNIを同様に背頸部皮下に投与した。nor-BNI投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。さらに対照群として生理食塩水投与群を設けnor-BNI投与後60分間の引っ掻き回数を調査した。上記試験は、全て1群10匹で実施した。

その結果、図1に示すように、生理食塩水投与群ではnor-BNIによる顕著な引っ掻き回数を示すが、U-50488H投与群では、nor-BNI投与による引っ掻き回数を有意に減少し、強力な止痒作用を有することが判明した。一方、クロルフェニラミン投与群でも、引っ掻き回数は減少したが、減少程度は弱く、止痒作用はU-50488Hの方が優れていることが判明した。

実施例12

ddY系雄性マウスを日本SLCより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分後に生理食塩水に溶解したCompound48/80（100 μ g/site）を50 μ L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（10x7x16cm）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。ビデオテープを再生し、マウスが後肢でCompound48/80投与部位の近傍を引っかく行動の回数をカウントした。1群8匹から10匹で実験を行った。各被験化合物による引っかき行動の抑制率は下式で計算した。引っかき行動を減らす作用をもって被験化合物の止痒効果の指標とした。

$$\text{引っかき行動抑制率 (\%)} = \{1 - (A - C/B - C)\} \times 100$$

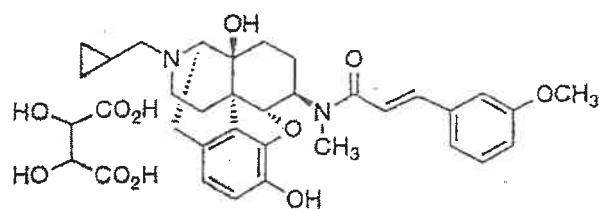
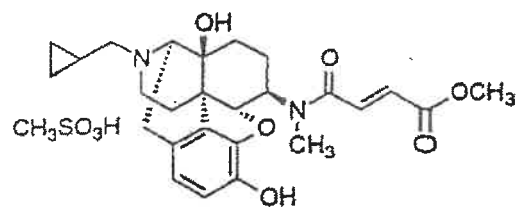
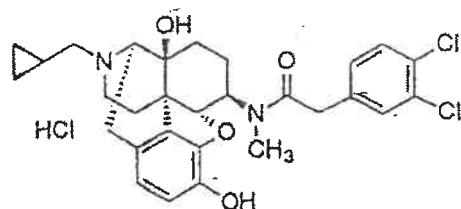
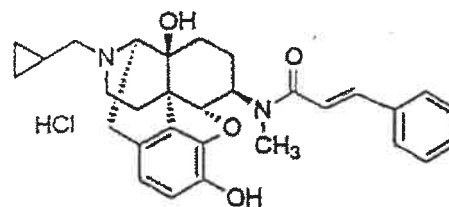
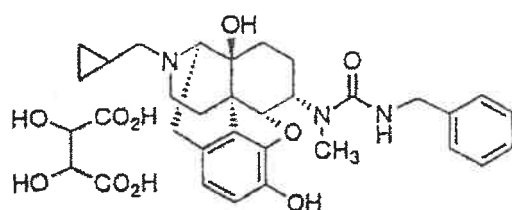
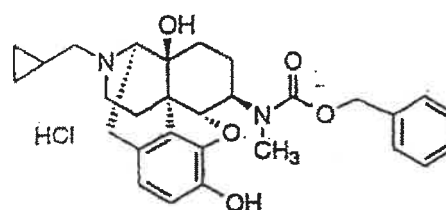
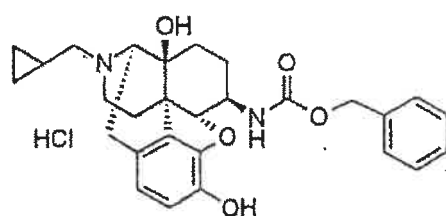
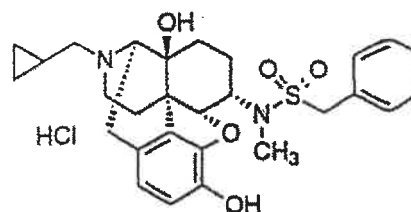
A = 被験薬物投与群の平均引っかき行動回数

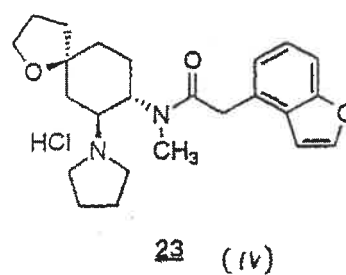
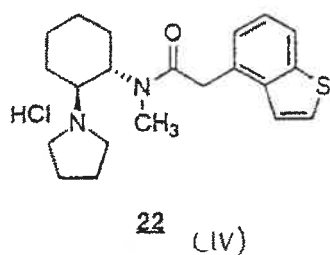
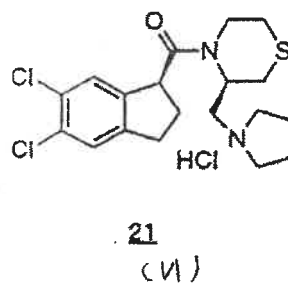
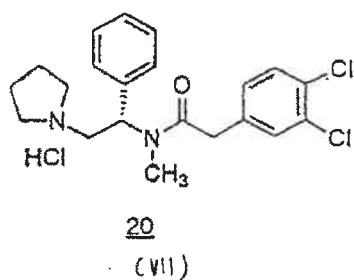
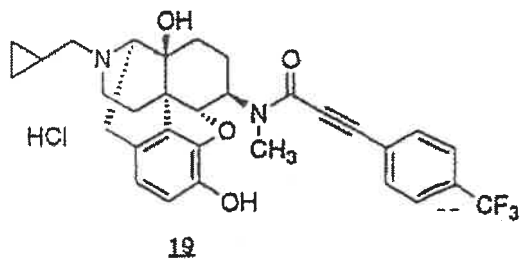
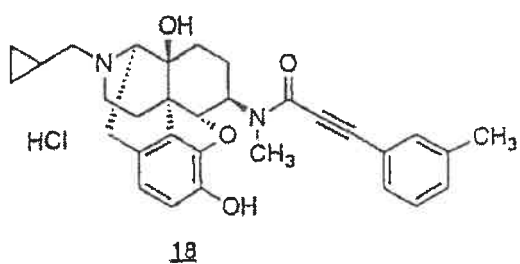
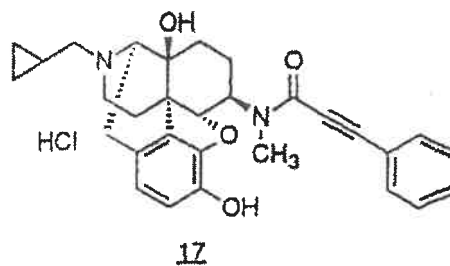
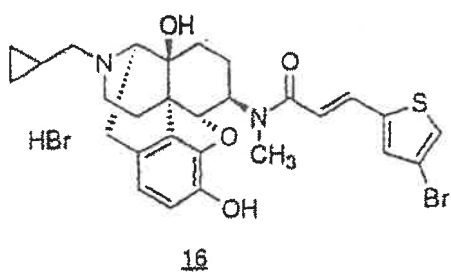
B = 被験薬物の代わりに溶媒を投与した群の平均引っかき行動回数

C = 起痒剤の代わりに溶媒を投与した群の平均引っかき行動回数

被験化合物として、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-17-メチル-6 β -(N-メチル-3-メトキシシンナムアミド)モルヒナニウム・ヨウ化物塩2、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-

6 β - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド] モルヒナン-N-オキシド3、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン-N-オキシド5、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン-N-オキシド6、17-(シクロプロピルメチル)-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-トランス-3-(3-フリル)アクリルアミド] モルヒナン塩酸塩7、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチル-3-メトキシシンナムアミド) モルヒナン・酒石酸塩8、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-(1,4-ジオキソ-4-メトキシ-トランス-2-ブテニル)-N-メチル] モルヒナン・メタンスルホン酸塩9、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチル-3,4-ジクロロフェニルアセタミド) モルヒナン・塩酸塩10、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチルシンナムアミド) モルヒナン・塩酸塩11、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 α - (N-メチル-N'-ベンジルウレイド) モルヒナン・酒石酸塩12、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (N-メチルベンジルオキシカルバミド) モルヒナン・塩酸塩13、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - (ベンジルオキシカルバミド) モルヒナン・塩酸塩14、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 α - (N-メチルフェニルメタンスルホンアミド) モルヒナン・塩酸塩15、17-(シクロプロピルメチル)-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-トランス-3-(4-プロモ-2-チオフリル)アクリルアミド] モルヒナン・臭化水素酸塩16、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(フェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩17、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(3-メチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩18、17-シクロプロピルメチル-3,14 β -ジヒドロキシ-4,5 α -エポキシ-6 β - [N-メチル-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)プロピオールアミド] モルヒナン・塩酸塩19、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-メチル-N-[1-フェニル-2-(1-ピロリジニル)エチル]アセタミド・塩酸塩20、3-(1-ピロリジニルメチル)-4-[5,6-ジクロロ-1-インダンカルボニル]-テトラヒドロ-1,4-チアジン・塩酸塩21、トランス-N-メチル-N-[2-(1-ピロリジニル)シクロヘキシル]ベンゾ[b]チオフェン-4-アセタミド・塩酸塩22、(5 β , 7 β , 8 α)-N-メチル-N-[7-(1-ピロリジニル)-1-オキサスピロ[4,5]デカ-8-イル]ベンゾ[b]フラン-4-アセタミド・塩酸塩23を用いた。

89101112131415



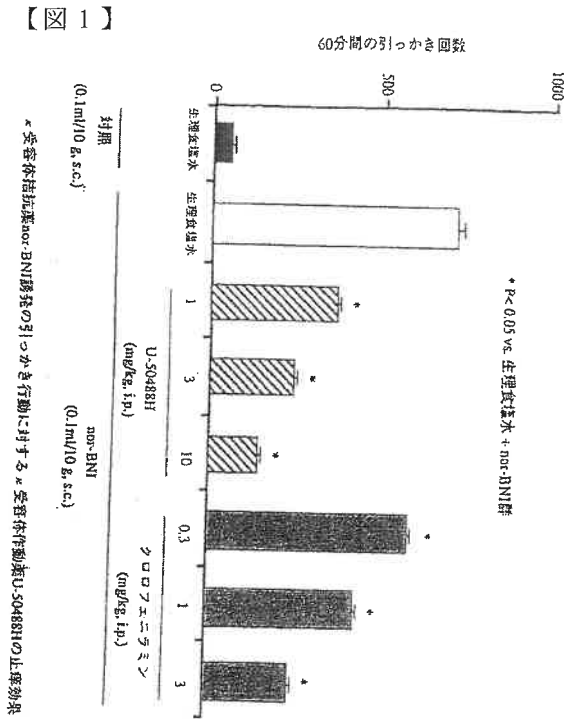
結果を表 6 にまとめる。試験に用いた化合物は用いた用量で止痒効果を示した。

表6. 各種オピオイド κ 作動薬の止痒効果

被験薬物	用量 (mg/kg)	抑制率 (%)
化合物 <u>2</u>	1.0	41
化合物 <u>3</u>	0.0057	64
化合物 <u>5</u>	0.016	55
化合物 <u>6</u>	0.005	45
化合物 <u>7</u>	0.005	58
化合物 <u>8</u>	0.01	72
化合物 <u>9</u>	1.8	52
化合物 <u>10</u>	0.46	14
化合物 <u>11</u>	0.0018	45
化合物 <u>12</u>	0.07	39
化合物 <u>13</u>	0.07	47
化合物 <u>14</u>	0.31	46
化合物 <u>15</u>	1.88	56
化合物 <u>16</u>	0.0046	14
化合物 <u>17</u>	0.0066	90
化合物 <u>18</u>	0.03	92
化合物 <u>19</u>	0.03	40
化合物 <u>20</u>	0.006	62
化合物 <u>21</u>	0.0003	23
化合物 <u>22</u>	1.2	70
化合物 <u>23</u>	0.0069	46

産業上の利用可能性

本発明の止痒剤は、オピオイド κ 受容体作動薬を有効成分とすることを特徴とし、各種の痒みを伴う皮膚疾患、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、膿疱疹、湿疹、白癬、苔癬、乾癬、疥癬、尋常性座瘡など、および、痒みを伴う内臓疾患、例えば悪性腫瘍、糖尿病、肝疾患、腎不全、腎透析、妊娠などの痒みの治療に有用である。



フロントページの続き

(72)発明者 川村 邦昭

神奈川県鎌倉市津西 1-20-33-1-1

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献 国際公開 95/21843 (WO, A1)

国際公開 93/15081 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)

A61K 31/54

A61K 45/00

C07D 279/12

C07D 295/14

C07D 491/08

BIOSIS(DIALOG)

CA(STN)

CAOLD(STN)

MEDLINE(STN)

REGISTRY(STN)