

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 004**

51 Int. Cl.:

**C07D 489/00** (2006.01)

**A61K 31/485** (2006.01)

**A61P 17/04** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.03.2006 E 06715476 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.07.2013 EP 1870413**

54 Título: **Agente antiprurítico para el prurito provocado por la esclerosis múltiple**

30 Prioridad:

**10.03.2005 JP 2005066666**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**17.09.2013**

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)  
1-1, NIHONBASHI-MUROMACHI 2-CHOME CHUO-KU  
TOKYO 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**UMEUCHI, HIDEO;  
UENO, KOKI y  
MIYAKAWA, HIROSHI**

74 Agente/Representante:

**TEMIÑO CENICEROS, Ignacio**

**ES 2 423 004 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Agente antiprurítico para el prurito provocado por la esclerosis múltiple.

## 5 Campo Técnico

La presente invención se refiere a un antiprurítico contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple.

Técnica Antecedente

10

La esclerosis múltiple (EM) es una de las enfermedades inflamatorias desmielinizantes del sistema nervioso central y está caracterizada por múltiples acontecimientos en cuanto al tiempo y el espacio. En Japón, hay aproximadamente 10.000 pacientes que padecen la enfermedad y, por lo tanto, la enfermedad es un trastorno raro y está designada como una enfermedad intratable. El Centro de Información de Enfermedades Intratables de Japón, administrado de forma cooperativa por el Ministerio de Salud Laboral y Bienestar, la Oficina de Servicios de Salud, la División de Control de Enfermedades y la Fundación de Investigación de Enfermedades Intratables de Japón, define la esclerosis múltiple como se indica a continuación:

15

No se ha aclarado la causa de la esclerosis múltiple. En general, se observa la infiltración de linfocitos y macrófagos en el tejido nervioso, y desde el punto de vista de la bioquímica de la sangre, se observa un aumento drástico de IgG en sangre con respecto a las proteínas totales, de manera que se cree que la enfermedad puede estar causada por un mecanismo de inflamación. Sin embargo, puesto que no se ha encontrado un patógeno específico, tal como un virus, en el sitio de inflamación, se ha sugerido que el mecanismo autoinmune está implicado en la formación de lesiones. Aunque el nivel de proteína básica de mielina (PBM) se eleva en algunos casos reflejando el colapso de la mielina, no es específico para la esclerosis múltiple. Los síntomas de la esclerosis múltiple difieren dependiendo del sitio dañado del sistema nervioso, y se observan trastornos visuales, diplopía, ataxia cerebelar, cuadriplejía, trastornos sensoriales, y similares (por ejemplo, Bibliografía diferente de Patente 1).

20

25

Uno de los trastornos sensoriales es prurito grave (picazón), y el prurito emerge en casos en los que el asta dorsal de la médula espinal está dañado (por ejemplo, Bibliografía diferente de Patente 2). El prurito se caracteriza por el hecho de que el prurito que dura varios minutos ocurre esporádicamente varias veces a día. Los sitios favoritos del prurito son relativamente bilaterales de acuerdo con los segmentos de la inervación por los nervios cervicales y torácicos. La sensación del prurito es una picazón insoportable como la que se siente después de la picadura de insecto por un pequeño insecto. Si el prurito produce en la noche, el sueño se interrumpe (por ejemplo, Bibliografía diferente de Patente 3). Aunque no se observa ninguna erupción en la piel, la piel tiene a veces erosiones debido al rascado vigoroso.

35

En la mayoría de los casos, el prurito se observa en la fase inicial en la fase avanzada. Aunque el prurito generado se reduce a una vez, éste dura muchos años. Hay casos en los que el prurito se induce por un tacto en la piel. Las antihistaminas casi no tienen ningún efecto contra el prurito. Puesto que se ha confirmado que algunos de los fármacos que inhiben la actividad neuronal, tales como carbamazepina, fenitoína y mexiletina, son parcialmente eficaces para el prurito, se ha sugerido que el prurito acompañado por la esclerosis múltiple es diferente del prurito ordinario. Aunque se ha informado de que la terapia de pulsos con esteroides, en la que se administra mediante infusión por goteo una gran cantidad de un esteroide durante de 3 a 5 días, es eficaz (por ejemplo, Bibliografía diferente de Patente 4), la terapia requiere hospitalización para el tratamiento, y muchos efectos secundarios causados por la administración sistémica de los esteroides, tales como infecciones, úlceras gástricas, obesidad, diabetes, osteoporosis y un trastorno afectivo, son problemáticos (Bibliografía diferente de Patente 5). Los dermatólogos expresan el prurito como síntoma extraño, cuyo prurito no puede dejar de rascarse y que puede conducir a un daño de la piel al rascarse, que puede denominarse un comportamiento autoagresivo (por ejemplo, Bibliografía diferente de Patente 2).

50

A pesar del hecho de que el prurito provocado por la esclerosis múltiple es muy incómodo y es un síntoma que reduce la calidad de vida, el mecanismo es confuso y no se ha establecido un procedimiento terapéutico eficaz, lo que es un gran problema en medicina. El desarrollo de un fármaco terapéutico más eficaz está muy demandado.

55

En los últimos años, se ha sugerido que los compuestos agonistas para el receptor opioide  $\kappa$ , que es uno de los receptores opioides, tienen actividades antipruríticas (por ejemplo, Bibliografía diferente de Patente 6). Se ha indicado que pueden usarse compuestos agonistas del receptor opioide  $\kappa$ , que tienen una estructura de 4,5-epoximorfinano, como un antiprurítico para pruritos generales acompañados por, por ejemplo, dermatosis, tales como dermatitis atópica, neurodermatitis, dermatitis de contacto, dermatitis seborreica, dermatitis por

autosensibilización, dermatitis por orugas, asteatosis, prurito cutáneo senil, picadura de insecto, dermatitis fotosensible, urticaria, prurigo, herpes, impétigo, eccema, tiña, liquen, psoriasis, sarna y acné vulgaris; y enfermedades viscerales, tales como tumores malignos, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas, insuficiencia renal, diálisis renal y embarazo (por ejemplo, véase la Bibliografía de Patente 1).

5

Sin embargo, eran, o no, desconocidos los compuestos agonistas del receptor opioide  $\kappa$  que son eficaces para el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que es un trastorno neurológico y no una dermatosis o enfermedad interna, diferenciándose en gran medida las características y terapias para el prurito del prurito normal.

- 10 Bibliografía de Patente 1: Publicación de Patente Japonesa N° 3531170  
 Bibliografía diferente de Patente 1: Neuromuscular Disorders Research Group (immunologic nuerological diseases) "Guidelines for Diagnosis and Therapy > multiple sclerosis" [en línea] 20 de junio de 2005, Japan Intractable Diseases Information Center, [buscado el 27 de febrero de 2006], Internet <[http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/068\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/068_i.htm)>
- 15 Bibliografía diferente de Patente 2: Kiyoharu INOUE, "Sogo Rinsho" (Japón), 2004, Vol. 53, N° 5, pág. 1807-1811  
 Bibliografía diferente de Patente 3: Yoshiki MIYAJI eds., "Pruritus Q & A", (Japón), Primera Edición, Iyaku (Medicine and Drug) Journal Co., Ltd., 1997, pág. 86-87  
 Bibliografía diferente de Patente 4: Kiyoharu INOUE, "Japan Medical Journal" (Japón), 2003, Vol. 4157, pág. 85  
 Bibliografía diferente de Patente 5: Takashi YAMAMURA (editor, National Center of Neurology and Psychiatry, National Institute of Neuroscience), "Outlines of Multiple Sclerosis", [en línea], marzo de 2004, Empresa sin ánimo de lucro especificada MS CABIN, buscada el 27 de febrero de 2006, Internet <<http://www.msabin.org/ms08.html>>  
 Bibliografía diferente de Patente 6: European Journal of Pharmacology, (Países Bajos), 2002, Vol. 435, N° 2-3, pág. 259-264

La Solicitud de patente Europea 1 310 251 A1 proporciona un antiprurítico que comprende un agonista del receptor opioide K como un componente eficaz, y derivados de morfina que son útiles para el tratamiento del prurito provocado por diversas enfermedades.

25 La solicitud de patente WO01/41705 A2 describe procedimientos para el tratamiento y prevención del mareo y prurito que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto antagonista de opioides mu periféricos.

30

Divulgación de la Invención

Problemas que la Invención Intenta Resolver

35 Puesto que las características del prurito provocado por la esclerosis múltiple, que es un trastorno neurológico, son diferentes de las del prurito normal, los antipruríticos existentes no son eficaces en la mayor parte de los casos. Por lo tanto, existe el problema de que la calidad de vida de los pacientes es muy pobre.

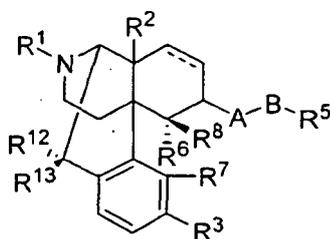
40 Un objeto de la presente invención es proporcionar un antiprurítico para el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que no exista en la técnica anterior.

Medios para Resolver el Problema

45 Los presentes inventores estudiaron de forma extensa el desarrollo de un antiprurítico contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple con el fin de resolver el problema que se ha descrito anteriormente. Como resultado, los presentes inventores descubrieron que los compuestos agonistas del receptor opioide  $\kappa$  que tienen una estructura de 4,5-epoximorfina tienen una actividad que inhibe la conducta de rascado de los ratones MRL/lpr que se usan ampliamente como modelos para enfermedades autoinmunes, de manera que sean particularmente útiles como antipruríticos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, completando de este modo la presente invención.

50

Es decir, la presente invención proporciona un antiprurítico contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprende como ingrediente eficaz un compuesto de la siguiente Fórmula (I):



(I)

[en la que  $\equiv$  representa un doble enlace o un enlace sencillo;

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, alquenilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alilo, furan-2-ilalquilo (en la que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5) o

5 tiofen-2-ilalquilo (en la que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5);

R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> donde R<sup>9</sup> representa hidrógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o -C(=O)R<sup>11</sup> donde R<sup>11</sup> representa hidrógeno, fenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

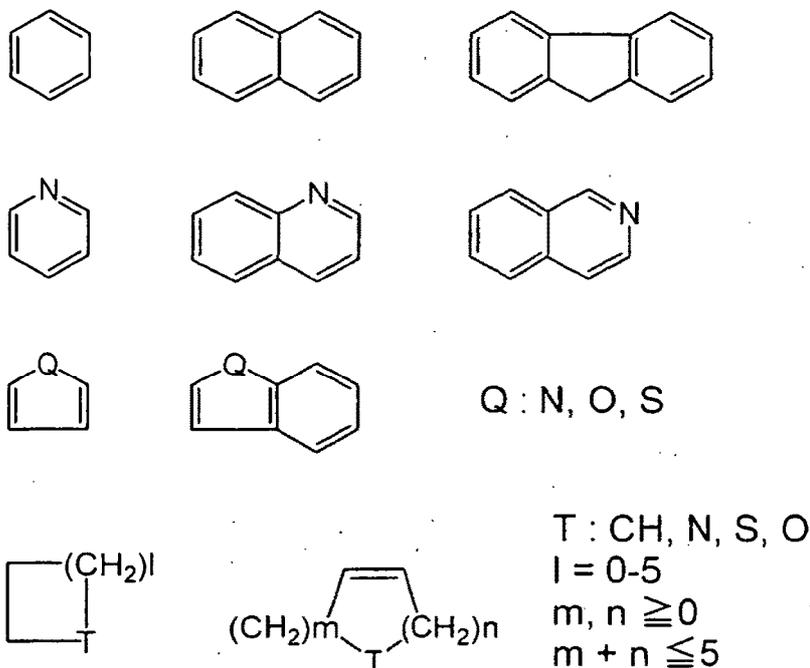
10 A representa -XC(=Y)-, -XC(=Y)Z-, -X- o -XSO<sub>2</sub>- (en la que X, Y y Z representan independientemente NR<sup>4</sup>, S u O, donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, y donde R<sup>4</sup> en la fórmula pueden ser iguales o diferentes);

B representa un enlace de valencia, alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado (en la que el alquileno puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro,

15 bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxilo, y 1 a 3 grupos metileno en el mismo pueden reemplazarse por uno o más grupos carbonilo), hidrocarburo C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado acíclico insaturado que contiene de 1 a 3 dobles enlaces y/o triples enlaces (en la que el hidrocarburo insaturado acíclico puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxilo, y 1 a 3 grupos metileno en el mismo pueden reemplazarse por uno

20 o más grupos carbonilo), o hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado que contiene de 1 a 5 enlaces tioéter, enlaces éter y/o enlaces amino (con la condición de que un heteroátomo no se una directamente a A<sub>1</sub> y en la que de 1 a 3 grupos metileno en el mismo pueden reemplazarse por uno o más grupos carbonilo);

R<sup>5</sup> representa hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



### Grupos Orgánicos Representados por R<sup>5</sup>

- (en la que Q representa N, O o S; T representa CH<sub>2</sub>, NH, S u O; 1 representa un número entero de 0 a 5; y m y n representan independientemente números enteros de 0 a 5, siendo el total de m y n no más de 5; cada uno de los grupos orgánicos puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxo);
- 5 R<sup>6</sup> representa hidrógeno; R<sup>7</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos representan -O-, -CH<sub>2</sub>- o -S-;
- R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y
- 10 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan ambos hidrógeno, o uno de ellos representa hidrógeno y el otro representa hidroxilo, o juntos representan oxo; y la Fórmula (I) incluye isómeros (+), (-) y (±)]
- o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también proporciona un uso del compuesto representado por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente, o la sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo para la producción de un antiprurítico. La presente invención también
- 15 proporciona un procedimiento para prevenir o reducir el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto representado por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente, o la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que padece esclerosis múltiple.

#### Efectos de la Invención

- 20 Mediante la presente invención, se proporcionó un fármaco terapéutico para el prurito provocado por la esclerosis múltiple para el que hasta ahora no había una terapia eficaz. El antiprurítico de acuerdo con la presente invención tiene un efecto reductor excelente contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple. Por lo tanto, administrando el antiprurítico de acuerdo con la presente invención a un paciente que padece esclerosis múltiple, el prurito del
- 25 paciente se reduce, y la calidad de vida del paciente mejora.

#### Breve Descripción de los Dibujos

- 30 La figura 1-1 muestra la relación entre la edad en semanas y el nivel de anticuerpos IgG en suero o el nivel de anticuerpos IgE en suero en ratones MRL/lpr hembra usados en el Ejemplo de la presente invención. La figura 1-2 muestra la relación entre la edad en semanas y el nivel de anticuerpos IgG en suero o el nivel

de anticuerpos IgE en suero en ratones MRL/lpr machos usados en el Ejemplo de la presente invención.

La figura 2 muestra la relación entre la dosis del Compuesto 1 de la presente invención y el número de conductas de rascado, y la relación entre la dosis de clorfenilamina, que es un agente antihistamínico, y el número de conductas de rascado, cuyas relaciones se determinaron en el Ejemplo de la presente invención.

5

#### Mejor Modo para Realizar la Invención

Como se ha descrito anteriormente, el antiprurítico de acuerdo con la presente invención comprende como un ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

En la Fórmula (I), como  $R^1$ , se prefiere alquilo  $C_1-C_5$ , cicloalquilmetilo  $C_4-C_7$ , cicloalquenilmetilo  $C_5-C_7$ , fenilalquilo  $C_7-C_{13}$ , alqueno  $C_4-C_7$ , alilo, furan-2-il-alquilo (en la que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5) o tiofen-2-il-alquilo (en la que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5), y se prefiere especialmente metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o fenetilo.

15

Como  $R^2$ , se prefiere hidrógeno, hidroxilo, nitro, acetoxilo, metoxilo, metilo, etilo, propilo, amino, dimetilamino, acetil amino o benzoilamino, y se prefiere especialmente hidrógeno, hidroxilo, nitro, acetoxilo, metoxilo, metilo, dimetilamino, hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo o metoxilo.

20

Como  $R^3$ , se prefiere hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo o metoxilo, y se prefiere especialmente hidroxilo, acetoxilo o metoxilo.

Como "A", se prefiere  $-XC(=Y)-$  (en la que X representa  $NR^4$ , S u O, Y representa O, donde  $R^4$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado),  $-XC(=Y)Z-$ ,  $-X-$  o  $-XSO_2-$  (en la que X representa  $NR^4$ , Y representa O o S, y Z representa  $NR^4$  u O, donde  $R^4$  representa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado), y es más preferido  $-XC(=Y)-$  o  $-XC(=Y)Z-$  (en la que X representa  $NR^4$ , Y representa O, y Z representa O, donde  $R^4$  representa alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado), y se prefiere especialmente  $-XC(=Y)-$  (en la que X representa  $NR^4$ , e Y representa O, donde  $R^4$  representa alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado). Más específicamente, se prefiere  $-NR^4C(=O)-$ ,  $-SC(=O)-$ ,  $-OC(=O)-$ ,  $-NR^4C(=O)NR^4$ ,  $-NR^4C(=S)NR^4$ ,  $-NR^4C(=O)O-$ ,  $-NR^4C(=S)O-$ ,  $-NR^4-$  o  $-NR^4SO_2-$ , es más preferido  $-NR^4C(=O)-$  o  $-NR^4C(=O)O-$ , y se prefiere especialmente  $-NR^4C(=O)-$ .

30

Como  $R^4$ , se prefiere hidrógeno o alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado, y se prefiere alquilo  $C_1-C_5$  lineal o ramificado, especialmente metilo, etilo, propilo, butilo o isobutilo.

35

Como "B", se prefiere  $-(CH_2)_n-$  ( $n = 0-10$ ),  $-(CH_2)_n-C(=O)-$  ( $n = 1-4$ ),  $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n = 0-4$ ),  $-C(CH_2)_n-$  ( $n = 0-4$ ),  $-CH_2-O-$ ,  $-CH_2-S-$ ,  $-(CH_2)_2-O-CH_2-$  o  $-CH=CH-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n = 0-4$ ), es más preferido  $-(CH_2)_n-$  ( $n = 1-3$ ),  $-CH=CH-(CH_2)_n-$  ( $n = 0-4$ ),  $-C=C-(CH_2)_n-$  ( $n = 0-4$ ),  $-CH_2-O-$  o  $-CH_2-S-$ , se prefiere especialmente alqueno  $C_1-C_3$  lineal,  $-CH=CH-$ ,  $-C=C-$ ,  $-CH_2-O-$  o  $-CH_2-S-$ , y entre estos, se prefiere  $-CH=CH-$  o  $-C=C-$  (por supuesto, estos ejemplos preferidos incluyen los que tienen las sustituciones con los diversos sustituyentes, o reemplazos, que se han descrito anteriormente).

40

Como  $R^5$ , se prefiere hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



#### Grupos Orgánicos Representados por $R^5$

45

(en la que Q representa O o S; cada uno de los grupos orgánicos puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_5$ , alcoxi  $C_1-C_5$ , alcanoiloxi  $C_1-C_5$ , hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi). Entre estos, se prefiere especialmente hidrógeno, fenilo, tienilo, furanilo (cada uno de los grupos orgánicos puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo  $C_1-C_5$ , alcoxi  $C_1-C_5$ , alcanoiloxi  $C_1-C_5$ , hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi).

50

Los ejemplos preferidos específicos incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, 3,5-dimetilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3,4-dihidroxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, perfluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-nitrofenilo, 3-nitrofenilo, 4-nitrofenilo, 2-aminofenilo, 3-aminofenilo, 4-aminofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 3-trifluorometoxifenilo, 4-trifluorometoxifenilo, 3,4-metilendioxfenilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo y 3-tienilo.

Como  $R^6$  y  $R^7$ , se prefieren los que forman juntos -O-, -CH<sub>2</sub>- o -S-, y se prefieren especialmente los que forman juntos -O-.

Como  $R^8$ , se prefiere hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, es más preferido hidrógeno, metilo, etilo o propilo, y se prefiere especialmente hidrógeno.

15 Como para  $R^{12}$  y  $R^{13}$ , se prefieren aquellos en los que ambos representan hidrógeno, o uno de ellos representa hidroxilo, o juntos representan oxo, y son más preferidos aquellos en los que ambos son hidrógeno, o uno de ellos representa hidroxilo, y son especialmente preferidos aquellos en los que ambos son hidrógeno.

Además, se prefieren los antipruríficos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente, en la que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o fenetilo;  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo o metoxilo; A es -XC(=Y)- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, S u O, e Y representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado) -XC(=Y)Z-, -X- o -XSO<sub>2</sub>- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, Y representa O o S, y Z representa NR<sup>4</sup> u O, donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); B es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal;  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos -O-; y  $R^8$  es hidrógeno; o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre estos, se prefieren los antipruríficos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que A es -XC(=Y)- o -XC(=Y)Z- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, Y representa O, y Z representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, se prefieren los antipruríficos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente, en la que  $R^5$  es hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación

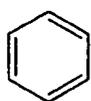


Q : O, S

### Grupos Orgánicos Representados por $R^5$

(en la que Q representa O o S; cada uno de los grupos orgánicos puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxilo y metilendioxi); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre los últimos, se prefieren los antipruríficos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (1) que se ha descrito anteriormente, en la que A es -XC(=Y)- o -XC(=Y)Z- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, Y representa O, y Z representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado), o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, se prefieren los antipruríficos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente, en la que  $R^1$  es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o fenetilo;  $R^2$  y  $R^3$  independientemente son hidrógeno, hidroxilo, acetoxilo o metoxilo; A es -XC(=Y)- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, e Y representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); B es -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S-;  $R^6$  y  $R^7$  forman juntos -O-; y  $R^8$  es hidrógeno; o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre estos, se prefieren los antipruríficos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto de Fórmula (I), en la que  $R^5$  es hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



Q : O, S

Grupos Orgánicos Representados por R<sup>5</sup>

(en la que Q representa O o S; cada uno de los grupos orgánicos puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo, así como las que comprenden como un ingrediente eficaz un compuesto de Fórmula (I), en la que B es -CH=CH- o -C≡C-, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo. Entre los últimos, se prefieren los antiprurífticos contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprenden como ingrediente eficaz un compuesto de Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



Q : O, S

Grupos Orgánicos Representados por R<sup>5</sup>

(en la que Q representa O o S; cada uno de los grupos orgánicos puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi) o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

A continuación, se enumeran ejemplos específicos de los compuestos representados por la Fórmula (I), pero los compuestos no se limitan a los mismos.

- 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilfenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilfenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-fluorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-fluorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3,4-difluorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3,4-difluorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-clorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-clorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-4-clorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-4-clorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3,4-diclorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3,4-diclorofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-bromofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-bromofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-4-bromofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-4-bromofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-trifluorometilfenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-trifluorometilfenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-4-trifluorometilfenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-4-trifluorometilfenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-nitrofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-nitrofenilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilcinnamamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-cinnamamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-fluorocinnamamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-fluorocinnamamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-4-fluorocinnamamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-4-fluorocinnamamido)morfinano,





- il)acrilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-trans-3-(2-(3-bromotiofen-2-il)acrilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilfenilpropanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilfenilpropanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilfenilbutanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilfenilbutanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilfenilpentanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilfenilpentanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilfenilhexanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilfenilhexanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilpropanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilpropanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilbutanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilbutanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilpentanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilpentanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilhexanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilhexanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-2-hexenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-2-hexenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-2,4-hexadienoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-2,4-hexadienoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-5-metil-2-hexenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-5-metil-2-hexenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-4-metil-2-hexenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-4-metil-2-hexenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-ciclohexilpropanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-ciclohexilpropanoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-3-ciclohexil-2-propenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-3-ciclohexil-2-propenoilamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-N'-bencilcarbamoil)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-N'-bencilcarbamoil)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metilfenoxiacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metilfenoxiacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\alpha$ -(N-metil-14 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-14 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-N'-fenilaminoacetamido)morfinano, 17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-N'-fenilaminoacetamido)morfinano.

Los compuestos representados *per se* por la Fórmula (I) que se ha descrito anteriormente se conocen, y pueden producirse mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, entre los compuestos representados por la Fórmula (1), aquellos en los que tanto R<sup>12</sup> como R<sup>13</sup> son hidrógeno pueden producirse mediante el procedimiento descrito en la patente Japonesa N° 2525552. Entre los compuestos representados por la Fórmula (1), aquellos en los que R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> juntos forman oxo pueden producirse mediante, por ejemplo, el procedimiento descrito en Chem. Pharm. Bull. 52, 664 (2004) y en la patente Japonesa N° 2525552, usando los compuestos que tienen un grupo 10-oxo, que se obtienen mediante el procedimiento descrito en una referencia (Heterocycles, 63, 865 (2004), Bioorg. Med. Chem. Lett., 5, 1505 (1995)) como material de partida. Además, entre los compuestos representados por la Fórmula (1), aquellos en los que R<sup>12</sup> es hidrógeno y R<sup>13</sup> es hidroxilo, y aquellos en los que R<sup>12</sup> es hidroxilo y R<sup>13</sup> es hidrógeno, pueden producirse mediante el procedimiento descrito en Chem. Pharm. Bull. 52, 664 (2004).

Los ejemplos preferidos de las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se han descrito anteriormente incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos inorgánicos, tales como sal del ácido clorhídrico, sal del ácido sulfúrico, sal del ácido nítrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido yodhídrico y sal del ácido fosfórico; sales de ácidos carboxílicos orgánicos, tales como sal del ácido acético, sal del ácido láctico, sal del ácido cítrico, sal del ácido oxálico, sal del ácido glutárico, sal del ácido málico, sal del ácido tartárico, sal del ácido fumárico, sal del ácido mandélico, sal del ácido maleico, sal del ácido benzoico y sal del ácido fáltico; y sales de ácidos sulfónicos orgánicos, tales como sal del ácido metanosulfónico, sal del ácido etanosulfónico, sal del ácido bencenosulfónico, sal del ácido p-toluenosulfónico y sal del ácido canforsulfónico. Entre estas, se prefieren espacialmente sal del ácido clorhídrico, sal del ácido bromhídrico, sal del ácido fosfórico, sal del ácido tartárico, sal

del ácido metanosulfónico y similares.

Estos compuestos se purifican de tal forma que puedan emplearse en uso médico. Después de pasar las pruebas de seguridad necesarias, pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral tales cual, o como una composición farmacéutica después de mezclarse con uno o más ácidos, transportadores, vehículos y/o similares, farmacéuticamente conocidos. Para administración oral, pueden seleccionarse formulaciones, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y similares; y para administración parenteral, puede seleccionarse infusión rápida intravenosa, infusión sostenida intravenosa, inyección intramuscular, inyección intradérmica, inyección subcutánea, y similares, aunque las vías de administración no se limitan a las mismas.

El contenido del compuesto en la composición farmacéutica no está limitado, y la composición farmacéutica se formula normalmente de tal forma que se consiga un intervalo de dosificación de 0,1 µg a 100 mg para cada vez tanto para administración oral como parenteral. La dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del síntoma del paciente, y similares, y normalmente es de aproximadamente 0,1 µg a 20 mg, preferiblemente de aproximadamente 1 µg a 10 mg por día por adulto como cantidad de un ingrediente activo que es el compuesto representado por la Fórmula (I).

El compuesto de la presente invención también puede usarse junto con uno o más fármacos usados para la profilaxis o terapia de la esclerosis múltiple. Los ejemplos de los fármacos para la profilaxis o terapia de la esclerosis múltiple incluyen adreno-corticosteroides con el propósito de una terapia en fase aguda, tal como acetato de cortisona, hidrocortisona, ácido fosfórico hidrocortisona, succinato de hidrocortisona, prednisolona, succinato de prednisolona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato de metilprednisolona, triamcinolona, diacetato de triamcinolona, dexametasona, fosfato de dexametasona, palmitato de dexametasona, betametasona, fosfato de betametasona, acetato de parametasona, acetato de fludrocortisona y acetato de halopredona; interferones con el propósito de inhibir una recurrencia o progreso, tal como interferónβ e interferón beta-1b (recombinación genética); agentes inmunosupresores, tales como azatioprina, mizoribina, micofenolato mofetilo, metotrexato, leflunomida, ciclofosfamida, ciclosporina, neoral, hidrato de tacrolimus, clorhidrato de gusperimus, muromonab-CD3 y basiliximab; relajantes musculares con el propósito de tratar ataxia, tal como clorhidrato de tolperisona, metocarbamol, fenprobamato, mesilato de pridinol, carbamato de clorfenesina, baclofeno, piracetam, clorhidrato de eperisona, aflucalona, clorhidrato de tizanidina, ácido clorhídrico suxametonio, dantroleno sódico, bromuro de pancuronio y bromuro de vecuronio; antiépilépticos con el propósito de una terapia de una deficiencia sensorial, tal como primidona, fenitoína, etotoína, trimetadiona, sultiam, etosuximida, acetilfeneturida, clonazepam, diazepam, clobazam, carbamazepina, valproato sódico y zonisamida; antidepresivos tricíclicos, tales como clorhidrato de imipramina, clorhidrato de clomipramina, maleato de trimipramina, clorhidrato de amitriptilina, clorhidrato de nortriptilina, clorhidrato de de lofepramina, amoxapina, clorhidrato de dosulepin clorhidrato de dosulepin; anticolinesterasas con el propósito de tratar disuria, tales como cloruro de ambenonio, cloruro de edrofonio y bromuro de distigmina; agentes terapéuticos para micción frecuente y similares, tales como clorhidrato de flavoxato, clorhidrato de oxibutinina, clorhidrato de propiverina y mesna; psicoestimulantes con el propósito de mejorar la fatiga, tales como pemolina y liberador de dopamina, tal como clorhidrato de amantadina.

En la presente invención, ratones MRL/lpr que aumentan espontáneamente la conducta de rascado que acompaña a la producción de IgG con la edad en condiciones SPF (Libre de patógenos específicos: lo que significa que no existen microorganismos o parásitos específicos) en las que la influencia por los factores que pueden ser factores externos, tales como alérgenos, es pequeña. Como un sistema experimental animal de esclerosis múltiple, se ha indicado encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) inducida por inmunización con proteína básica de mielina que es un componente del sistema nervioso central (J. Neuroimmunol. 38(3), 229-240 (1992)). Sin embargo, aunque este sistema experimental tiene homologías inflamatorias e inmunológicas con respecto a la esclerosis múltiple, no induce prurito, que es un síntoma provocado por la esclerosis múltiple. Por lo tanto, fue difícil evaluar un efecto antiprurítico contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple. En vista de esto, los presentes inventores centraron su atención en ratones MRL/lpr. Esta cepa es un modelo animal ampliamente usado como un modelo de enfermedades autoinmunes, y se ha indicado inflamación del tejido nervioso central o una conducta neurogénica anormal del mismo (Scand. J. Rheumatol. 12, 263-273 (1995)). Como resultado del examen cuidadoso del ratón MRL/lpr, se confirmó que el ratón se arrasca en respuesta al prurito como se describe en el Ejemplo de Referencia 1 que se muestra a continuación. Además, el hecho de que tanto el número de rascados como el nivel de IgG en suero, que es un índice que indica el grado de activación del sistema inmune, fueron mayores en las hembras, recordó el hecho de que la esclerosis múltiple ocurre con más frecuencia en las hembras. Por lo tanto, el ratón MRL/lpr es el modelo que mejor refleja el prurito de la esclerosis múltiple entre los sistemas de evaluación existentes, y los presentes inventores descubrieron que un compuesto que es eficaz en este sistema de evaluación puede ser un antiprurítico contra el prurito provocado por la esclerosis múltiple.

La presente invención se describirá ahora más concretamente a modo de ejemplos.

[Ejemplos]

5

Ejemplo de Referencia 1

Cambio en el Número de Conducta de Rascado y Titulación de Anti-inmunoglobulina en Suero con la Edad en Semanas en Ratones MRL/lpr

10

Se colocaron ratones hembra y macho MRL/lpr mantenidos en condiciones SPF en una jaula para su observación (un compartimento: 10 cm x 14 cm x 30 cm) de tal forma que se puso un ratón en un compartimento. Después de esto, se registró la conducta de cada ratón con una cámara de video desatendida por encima de los ratones durante una hora, estudiando de este modo el cambio en el número de conductas de rascada espontáneas con el envejecimiento. El registro se realizó en el mismo ratón de 8 semanas a 20 semanas de edad a una frecuencia de una vez por 2 semanas. La conducta de rascado se observó reproduciendo la cinta de video, y se contó de forma visual el número de conductas de rascado con una pata trasera. El número de conductas de rascado se contó de tal forma que las series de conducta, desde el levantamiento de la pata trasera para comenzar el rascado hasta la bajada de la pata trasera, se contaron como una conducta de rascado. Los resultados se muestran en la Tabla 1. Se demostró que la media numérica de conductas de rascado en una hora de los ratones hembra de no menos de 10 semanas de edad se excedió 40 veces. En la tabla, el símbolo "\*" indica que el resultado es estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ) con respecto al grupo de control (en el momento de 8 semanas de edad) (comparación múltiple entre puntos de tiempo en un grupo). Cuando se comparan con los ratones macho, los ratones MRL/lpr hembra mostraron una conducta de rascado prominente desde 10 semanas de edad, y la media numérica de conductas de rascado a las 20 semanas de edad superó las 300 veces. Por lo tanto, se mostró que es deseable usar ratones hembra para la evaluación.

15

20

25

Además, se estudió el cambio en el nivel de anticuerpos de inmunoglobulina en suero (niveles de anticuerpos IgG e IgE) con el envejecimiento. Las muestras se recogieron del mismo ratón extrayendo sangre del fondo ocular, de 8

30

35

40

semanas de edad a 20 semanas de edad a una frecuencia de una vez por 2 semanas, y los niveles de anticuerpos se determinaron por EIA. Los resultados se muestran en la figura 1. El nivel de anticuerpos IgG en suero aumentó con la edad y los ratones hembra mostraron un aumento más prominente que los ratones macho. El nivel de anticuerpos IgG de los ratones hembra se estabilizó a las 14 semanas de edad, y fue aproximadamente 12 mg/ml de promedio. Por lo tanto, se confirmó un aumento del nivel de anticuerpos IgG, que es un carácter de la esclerosis múltiple. A partir de estos, se mostró que el aumento del nivel de IgG se correlacionó con el número de conductas de rascado. En cuanto al nivel de anticuerpos IgE en sangre, aunque se observó un ligero aumento transitorio en los ratones hembra, no fue prominente, y el nivel de anticuerpo no fue de más de 2  $\mu\text{g/ml}$  de promedio. Estos resultados indican que tienen un carácter similar al de la esclerosis múltiple, donde no se observó el aumento prominente del nivel de anticuerpos IgE.

Tabla 1

Cambio en la Conducta de Rascado con Edad en Semanas en Ratones MRL/lpr				
Edad en Semanas	Número de Conductas de Rascado (60 minutos)			
semanas de edad	Media $\pm$ S.E.			
	Hembra		Macho	
8	18,5 $\pm$ 4,2	-	25,1 $\pm$ 5,9	-
10	57,6 $\pm$ 3,3	**	25,9 $\pm$ 4,2	-
12	66,0 $\pm$ 7,2	**	28,6 $\pm$ 5,7	-
14	49,6 $\pm$ 6,2	**	50,5 $\pm$ 9,1	**
16	110,9 $\pm$ 41,5	**	34,5 $\pm$ 7,4	-
18	213,1 $\pm$ 47,9	**	41,2 $\pm$ 11,2	**

20

347,8 ± 76,8

\*\*

77,3 ± 16,5

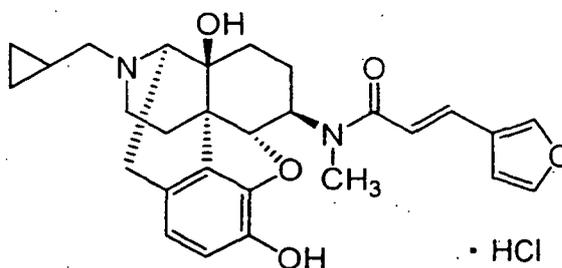
\*\*

\*\*p<0,01 (comparación múltiple entre puntos de tiempo en un grupo frente al número de conductas de rascado de ratones hembra o macho a las 8 semanas de edad)

#### Ejemplo

Efecto de la sal del ácido clorhídrico (-)-17-ciclopropilmetil-4,5 $\alpha$ -epoxi-3,14 $\beta$ -dihidroxi-6 $\beta$ -(N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido)morfinano (Compuesto 1) en la Conducta de Rascado Espontánea en Ratones MRL/lpr

Usando ratones hembra MRL/lpr de 20 semanas de edad que mostraron una conducta de rascado espontánea, se evaluó el efecto inhibitor, es decir, el efecto antiprurítico del Compuesto 1



Compuesto 1

10 que es un compuesto agonista del receptor opioide  $\kappa$  contra el prurito. La evaluación se realizó durante 5 días por dividido. El Día 1, se administró por vía oral agua destilada esterilizada 30 minutos antes del comienzo del registro de la conducta de rascado, y el número de conductas de rascado cuando el ratón recibió un disolvente se contó durante 60 minutos. El Día 2, se administró por vía oral el Compuesto 1 al mismo ratón 30 minutos antes del comienzo del registro de la conducta de rascado a una dosis de 3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , y el número de conductas de rascado se contó durante 60 minutos. Los Días 3 a 5, los experimentos se realizaron con la misma programación que en el Día 2 aumentando la dosis del Compuesto 1 de tal forma que las dosis del Compuesto 1 el Día 3, Día 4 y Día 5 fueron 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectivamente ( $n = 8$ ). El registro se realizó en condiciones SPF colocando los ratones en una jaula para su observación (un compartimento: 10 cm x 14 cm x 30 cm), de tal forma que se puso un ratón en un compartimento, y después grabando la conducta de cada ratón con una cámara de vídeo desatendida por encima de los ratones durante una hora. El número de conductas de rascado se contó de forma visual reproduciendo la cinta de video. El número de conductas de rascado se contó de tal forma que las series de conducta, desde el levantamiento de la pata trasera para comenzar el rascado hasta la bajada de la pata trasera, se contaron como una conducta de rascado.

25 Como compuesto de control, se usó clorfenilamina, que es un agente antihistamínico. Se administró por vía oral clorfenilamina al mismo ratón 60 minutos antes del comienzo de la medición de la conducta de rascado aumentando la dosis de tal forma que la dosis fue 0 mg/kg (se administró el disolvente solo) en Día 1, 3 mg/kg el Día 2, 10 mg/kg el Día 3 y 30 mg/kg el Día 4 ( $n = 8$ ). El recuento de la conducta de rascado se realizó de la misma manera que para el Compuesto 1,

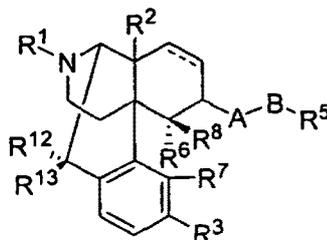
30

Se realizó un análisis estadístico mediante la comparación múltiple entre puntos de tiempo en un grupo que emplea el punto de tiempo en el que se administró el disolvente solo como un grupo de control. Los resultados de los estudios que se han descrito anteriormente se muestran en la figura 2. El número de rascados de los ratones a los que se les administró por vía oral el Compuesto 1 en una cantidad de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y 100  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , respectivamente, disminuyó en comparación con el del grupo de control en el momento de la administración del disolvente, y las diferencias con respecto al grupo de control eran estadísticamente significativas a niveles estadísticos del 5% y el 1%, respectivamente. Por otro lado, la clorfenilamina, que es un agente antihistamínico no mostró efecto inhibitor a cualquier dosis. Por lo tanto, se muestra que el Compuesto 1 es eficaz contra el prurito de la esclerosis múltiple, que es resistente a los fármacos existentes.

40

## REIVINDICACIONES

1. Un antiprurítico para su uso en el tratamiento del prurito provocado por la esclerosis múltiple, que comprende como un ingrediente eficaz un compuesto de la siguiente Fórmula (I):



(I)

5

[en la que "—" representa un doble enlace o un enlace sencillo;

R<sup>1</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, cicloalquilalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquenilalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo C<sub>7</sub>-C<sub>13</sub>, alqueno C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>, alilo, furan-2-ilalquilo (en la que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5) o tiofen-2-ilalquilo (en la que el número de átomos de carbono en el resto alquilo es de 1 a 5);

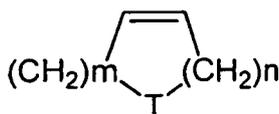
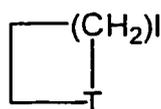
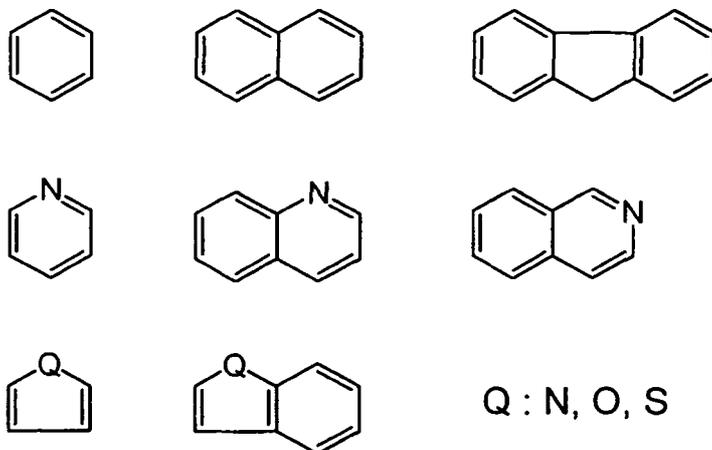
10 R<sup>2</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, donde R<sup>9</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> y R<sup>10</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o -C(=O)R<sup>11</sup>, donde R<sup>11</sup> representa hidrógeno, fenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

R<sup>3</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>;

15 A representa -XC(=Y)-, -XC(=Y)Z-, -X- o -XSO<sub>2</sub>- (en la que X, Y y Z representan independientemente NR<sup>4</sup>, S u O, donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado o arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, y donde R<sup>4</sup> en la fórmula pueden ser iguales o diferentes);

B representa un enlace de valencia, alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado (en el que dicho alquilenilo puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxilo, y 1 a 3 grupos metileno en el mismo pueden reemplazarse por uno o más grupos carbonilo), hidrocarburo C<sub>2</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado acíclico insaturado que contiene de 1 a 3 dobles enlaces y/o triples enlaces (en el que dicho hidrocarburo acíclico insaturado puede tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoioloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxilo, y 1 a 3 grupos metileno en el mismo pueden reemplazarse por uno o más grupos carbonilo), o hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>14</sub> lineal o ramificado saturado o insaturado que contiene de 1 a 5 enlaces tioéter, enlaces éter y/o enlaces amino (con la condición de que un heteroátomo no se una directamente a A, y en el que de 1 a 3 grupos metileno en el mismo pueden reemplazarse por uno o más grupos carbonilo);

25 R<sup>5</sup> representa hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



T : CH<sub>2</sub>, S, O

l = 0-5

m, n ≥ 0

m + n ≤ 5

- (en las que Q representa N, O o S; T representa CH<sub>2</sub>, NH, S u O; l representa un número entero de 0 a 5; y m y n representan independientemente números enteros de 0 a 5, siendo el total de m y n no más de 5; cada uno de dichos grupos orgánicos pueden tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi);
- 5 R<sup>6</sup> representa hidrógeno; R<sup>7</sup> representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanoiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; o R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos representan -O-, -CH<sub>2</sub>- o -S-;
- R<sup>8</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alcanoil C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>; y
- 10 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan ambos hidrógeno, o uno de ellos representa hidrógeno y el otro representa hidroxilo, o juntos representan oxo; y
- la Fórmula (I) incluye isómeros (+), (-) y (±)]
- o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o fenetilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente son hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o metoxi; A es -XC(=Y)- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, S u O, Y representa O, donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado), -XC(=Y)Z-, -X- o -XSO<sub>2</sub>- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, Y representa O o S, y Z representa NR<sup>4</sup> u O, donde R<sup>4</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); B es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> lineal; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos -O-; y R<sup>8</sup> es hidrógeno; o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que A es -XC(=Y)- o -XC(=Y)Z- (en la que X representa NR<sup>4</sup>; Y representa O, y Z representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 4. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



Q : O, S

Grupos Orgánicos Representados por R<sup>5</sup>

(en la que Q representa O o S; cada uno de dichos grupos orgánicos pueden tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxo); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que A es -XC(=Y)- o -XC(=Y)Z- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, Y representa O, y Z representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que R<sup>1</sup> es metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, ciclopropilmetilo, alilo, bencilo o fenilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente son hidrógeno, hidroxilo, acetoxi o metoxi; A es -XC(=Y)- (en la que X representa NR<sup>4</sup>, e Y representa O, donde R<sup>4</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado); B es -CH=CH-, -C≡C-, -CH<sub>2</sub>O- o -CH<sub>2</sub>S-; R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> forman juntos -O-; y R<sup>8</sup> es hidrógeno; o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



Q : O, S

Grupos Orgánicos Representados por R<sup>5</sup>

(en la que Q representa O o S; cada uno de dichos grupos orgánicos pueden tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxo); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que B es -CH=CH- o -C≡C-, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende como el ingrediente eficaz un compuesto representado por la Fórmula (I), en la que R<sup>5</sup> es hidrógeno o un grupo orgánico que tiene una estructura seleccionada entre las que se muestran a continuación



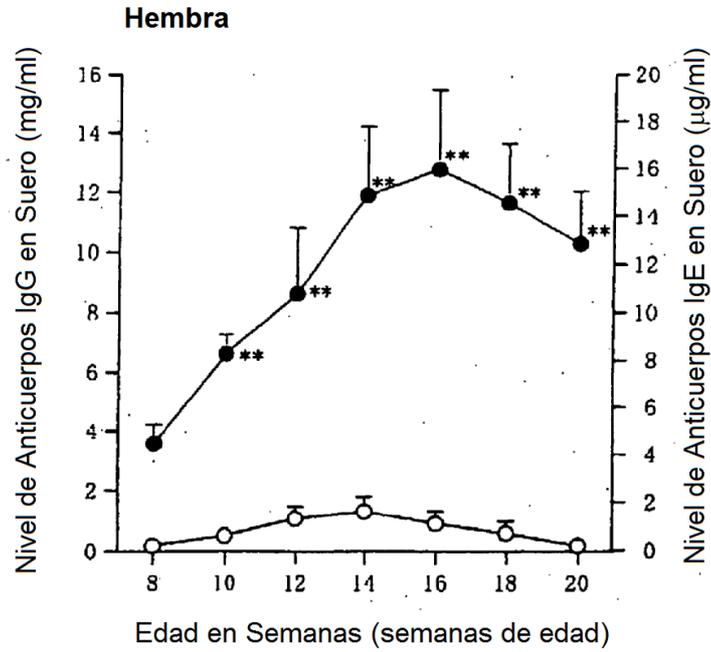
Q : O, S

Grupos Orgánicos Representados por R<sup>5</sup>

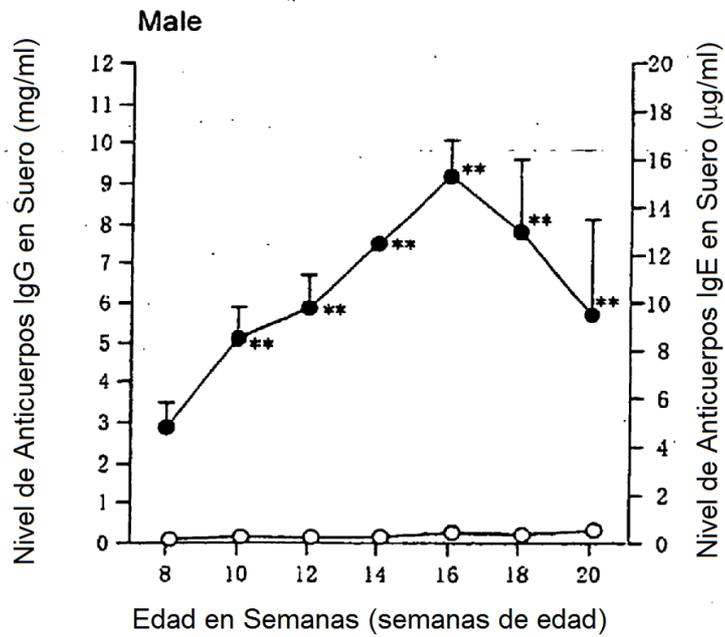
(en la que Q representa O o S; cada uno de dichos grupos orgánicos pueden tener al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcaniloxi C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi); o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

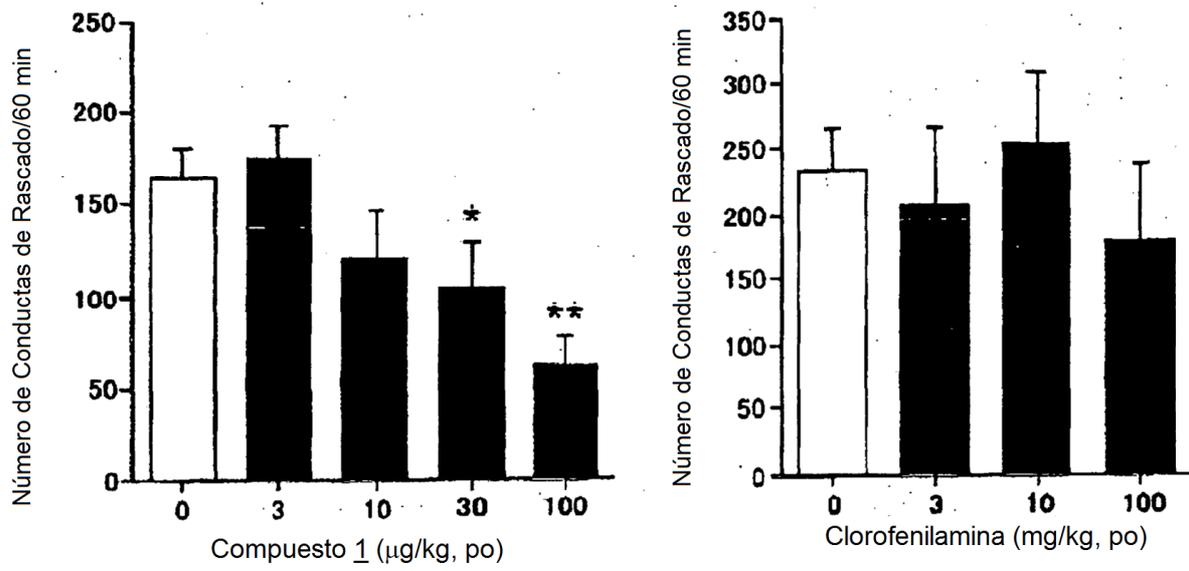
10. El antiprurítico para su uso en el tratamiento de prurito provocado por la esclerosis múltiple, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, en el que el ingrediente eficaz que es un compuesto representado por la fórmula (I) se usa en una cantidad de 0,1 µg a 20 mg por día por adulto.



**Fig.1-1**



**Fig.1-2**



**Fig.2**