

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 550 790**

51 Int. Cl.:

**C07D 243/12** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61K 45/00** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2009 E 09746375 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.10.2015 EP 2305654**

54 Título: **Agente terapéutico para el dolor producido por cáncer**

30 Prioridad:

**15.05.2008 JP 2008128735**

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

**12.11.2015**

73 Titular/es:

**ZERIA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)  
10-11, Nihonbashi Kobuna-cho Chuo-ku  
Tokyo 103-8351, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHINAGA, KOJI;  
HAMANO, HIROKI y  
HORII, TAKAYUKI**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**Observaciones :**

**Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 550 790 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 terapéutico para el dolor producido por cáncer

**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para uso en el tratamiento o prevención del dolor atribuible a cáncer (denominado a partir de ahora en el presente documento dolor producido por cáncer).

**10 Técnica antecedente**

Xiao-jun et al., Pain, vol. 56, n.º 3, páginas 271-277 (1994), describe los efectos de VI988 sobre la alodinia. El documento EP-A 1 234 818 describe derivados de 1,5-benzodiazepinas que tienen actividad inhibitoria frente a la secreción de ácido gástrico y antagonismo frente a la gastrina y/o el receptor de CCK-B. El documento EP-A 0 945 445 describe derivados de 1,5-benzodiazepinas que tienen antagonismo frente a gastrinas y/o el receptor de CCK-B como remedios para la úlcera gástrica y el trastorno del movimiento intestinal.

El dolor es un resultado de la sensibilización de la estimulación física o la estimulación química, por una sustancia productora de dolor mediante las placas terminales de los nervios sensoriales, y el reconocimiento de la estimulación como dolor por el cerebro. "Dolor" es uno de los factores más indeseables que perjudican la CDV. El dolor se clasifica generalmente en términos del origen en tres tipos: dolor nociceptivo, dolor neuropático, y dolor psicogénico. El dolor nociceptivo se produce por la mediación de los nociceptores cuando un tejido está dañado o se aplica al cuerpo vivo una estimulación nociva que puede dañar un tejido. El dolor neuropático está producido por un daño primario del sistema nervioso o un trastorno de la función del sistema nervioso o inducido por el daño o el trastorno. El dolor neuropático está producido por lesión del sistema nervioso periférico o lesión del sistema nervioso central. El dolor psicogénico es un tipo de dolor que no presenta lesión suficiente para producir dolor y que ni se puede elucidar anatómicamente.

Los ejemplos típicos de dolor nociceptivo incluyen dolor muscular, dolor articular, cefalea, dolor oral/ facial, y dolor visceral. Los ejemplos de dolor neuropático incluyen dolor en pacientes de diabetes y en pacientes alcohólicos, efectos secundarios adversos de agentes anticancerosos (por ejemplo, cisplatino, paclitaxel, vincristina), dolor postoperatorio, dolor del miembro fantasma, dolor postherpético, neuralgia del trigémino, y neuralgia central.

Se ha notificado que el dolor producido por cáncer se produce en un 30% de pacientes en las etapas iniciales y en un 70% de pacientes en etapas finales (Documento 1 No de Patente). El dolor producido por cáncer es un tipo de dolor complejo que incluye dolor nociceptivo y dolor neuropático entre las anteriores tres categorías y está producido por los siguientes factores complejos.

En la etapa inicial, el dolor se produce principalmente por lesiones cancerosas (por ejemplo, dolor producido por metástasis ósea, compresión nerviosa, o flujo sanguíneo deficiente, infiltración del cáncer en los órganos viscerales, y metástasis en el cerebro). En el progreso de la enfermedad, se produce dolor relacionado con hipostenia general (decúbito, convulsión muscular, y estreñimiento). Además, comienza también la alodinia (es decir, dolor producido por un estímulo que generalmente no induce dolor). Por tanto, el control del dolor de los pacientes con cáncer es un importante factor en el tratamiento contra el cáncer.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido un estándar mundial para el tratamiento del dolor que emplea un agente analgésico opiáceo (Documento 2 No de Patente). Actualmente, se emplea un método terapéutico de acuerdo con el estándar como tratamiento principal para el dolor por cáncer.

El método anterior emplea un régimen de administración de fármacos donde el fármaco se cambia en tres etapas: un agente analgésico no opiáceo, un agente analgésico opiáceo débil, y un agente analgésico opiáceo fuerte. Si es necesario, se administra de forma combinada un adyuvante analgésico adicional tal como un antidepresivo, un anticonvulsivo, un anestésico local, un glucocorticoide, un agente psicotrópico, o un agente antihistamínico.

Los ejemplos de agentes analgésicos no opiáceos que se emplean principalmente incluyen AINE y acetaminofeno. Los ejemplos de agentes analgésicos opiáceos débiles incluyen codeína, y los ejemplos de agentes analgésicos opiáceos incluyen morfina, metadona, petidina, buprenorfina, hidromorfina, levorfanol, oxycodona, y fentanilo.

Entre los agentes analgésicos no opiáceos, se sabe que los AINE producen trastornos gastrointestinales y trastornos renales, que son efectos secundarios adversos del agente. Entre los agentes analgésicos opiáceos, la morfina produce efectos secundarios adversos que incluyen generalmente estreñimiento, náuseas, y vómitos. Si la administración se detiene rápidamente o la dosis se reduce de repente, se sabe que la morfina produce un síntoma de abstinencia (Documento 3 No de Patente).

Mientras tanto, el dolor por cáncer incluye dolor neuropático, que se genera por daño de los nervios periféricos o los nervios centrales. Por tanto, los opiáceos fracasan a menudo al ejercer sus efectos (resistencia a opiáceos). Durante

la administración crónica de morfina se potencia el efecto de una sustancia antiopioide tal como colecistoquinina (CCK) o el neuropéptido Y (NPY), inhibiendo por tanto fuertemente la analgesia por la morfina. En este caso, se reduce el efecto analgésico de la morfina, para proporcionar por tanto resistencia analgésica (Documento 3 No de Patente), que es un gran impedimento en el control del dolor.

De hecho, los adyuvantes analgésicos que inhiben la neurotransmisión tales como un anticonvulsivo y un antidepresivo se usan combinados. Aunque no se consigan efectos analgésicos notables, se espera que estos adyuvantes analgésicos sean eficaces para el dolor paroxístico y la patología de depresión producida por el dolor (Documento 3 No de Patente).

Sin embargo, los efectos terapéuticos anteriormente mencionados son insatisfactorios, y, de este modo, existe demanda para el desarrollo de un agente analgésico con menos efectos secundarios adversos que los agentes analgésicos no opiáceos actualmente empleados, opiáceos, y adyuvantes analgésicos.

Tal como se ha descrito anteriormente, en general, el efecto analgésico de la morfina está parcialmente antagonizado por una sustancia antiopioide. De esta manera, se cree que una sustancia antiopioide está implicada en un mecanismo de resistencia a la morfina y de dependencia a la morfina. Por tanto, se cree que se va a suprimir la resistencia a la morfina mediante el uso de una sustancia que antagoniza un antiopioide.

En un estudio se ha notificado que un antagonista L-365.260 del receptor de CCK2 que tiene transferibilidad central (un compuesto de benzodiazepina) suprime la generación de resistencia a la morfina en un modelo de dolor neuropático de rata (Documento 4 No de Patente). Se ha notificado también que L-365.260 y CI-988 (derivado pentapéptido en el extremo C de CCK, conocido como un potente antagonista del receptor de CCK2) suprime la generación de resistencia a la morfina en un modelo de dolor nociceptivo de ratón (dolor producido por estimulación térmica) (Documentos 5 y 6 No de Patente).

En un modelo de rata con lesión neural, L-365.260 potencia el efecto analgésico de la morfina sobre el dolor nociceptivo producido por estimulación térmica (Documento 7 No de Patente). CI-988 potencia el efecto analgésico de la morfina sobre el dolor nociceptivo de ratones estimulados químicamente por formalina (Documento 8 No de Patente). En un modelo de dolor neuropático de rata, L-365.260 potencia el efecto analgésico de la morfina sobre la alodinia (Documento 9 No de Patente).

En algunos ensayos clínicos, proglumida, que es un antagonista del receptor de CCK2, potencia el efecto analgésico de la morfina sobre el dolor por cáncer (Documento 10 No de Patente).

Tal como se ha descrito anteriormente, se sabe que el efecto analgésico de la morfina está generalmente potenciado por un antagonista del receptor de CCK2.

Mientras tanto, existen diversas opiniones acerca del efecto analgésico de un antagonista del receptor de CCK2 en un único uso, y no se ha determinado si el antagonista del receptor de CCK2 presenta o no efecto analgésico cuando se administra individualmente.

Un estudio ha notificado que L-365.260 o proglumida, en un único uso, presenta efecto analgésico sobre el dolor nociceptivo de ratones estimulados químicamente por formalina (Documento 11 No de Patente). Se ha notificado un efecto analgésico del antagonista YM022 del receptor de CCK2 en un único uso sobre la hiperalgesia térmica que aparece en un modelo de dolor neuropático de rata (Documento 12 No de patente).

Por otra parte, en un modelo de rata con lesión neural, el uso único de L-365.260 no presenta efecto analgésico sobre el dolor nociceptivo producido por estimulación térmica (Documento 7 No de Patente). El uso único de L-365.260 no presenta efecto analgésico sobre el dolor nociceptivo de ratones producido por estimulación térmica (Documento 13 No de Patente). Además, el uso único de L-365.260 no presenta efecto analgésico sobre un modelo de dolor neuropático de rata (Documento 9 No de Patente).

Tal como se ha descrito anteriormente, el desarrollo de productos farmacéuticos para el tratamiento del dolor producido por cáncer implica complicados factores. De esta manera, se cree que es importante la producción de un modelo animal de dolor producido por cáncer mediante el uso de células de tumores malignos y el análisis de modelo (Documento 14 No de Patente). No se ha sabido hasta ahora qué tipo de efecto analgésico de los antagonistas del receptor de CCK2 desarrollados se presenta en el modelo de dolor producido por cáncer (en un experimento animal). Además, no se ha publicado ningún informe clínico de que el único uso de un antagonista del receptor de CCK2 presente efecto analgésico sobre el dolor producido por cáncer.

Como se ha mencionado anteriormente, ya se ha desarrollado una variedad de antagonistas de receptores de CCK2, pero existen diversas opiniones acerca de los efectos analgésicos de estos antagonistas. Esto es, no se considera que la relación entre un antagonismo del receptor de CCK2 y el efecto analgésico sea una relación sencilla, y no se ha determinado completamente el papel del receptor de CCK2. Además, no se ha determinado claramente si el efecto analgésico de una sustancia que tiene un antagonismo del receptor de CCK2 que se ha

notificado ya se atribuye o no al receptor de CCK2.

Se sabe que los compuestos de 1,5-benzodiazepinas descritos en el Documento 1 de Patente tiene un antagonismo del receptor de CCK2. Sin embargo, no se sabe si los compuestos tienen un efecto analgésico útil o no.

5 Mientras tanto, el efecto de regresión del tumor de un agente anticanceroso y su efecto de alivio del dolor no están siempre correlacionados entre sí. Realmente, se usa clorhidrato de gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas, que se sabe que da lugar a un grave dolor en los pacientes del mismo, cuyo dolor es muy difícil de controlar. Entre otros agentes quimioterapéuticos, se sabe que clorhidrato de gemcitabina tiene un efecto de  
10 regresión del tumor comparativamente débil pero presenta excelente alivio del dolor en pacientes de cáncer de páncreas (Documento 15 No de Patente). En comparación con el clorhidrato de gemcitabina, el uso combinado de irinotecan y clorhidrato de gemcitabina proporciona un potente efecto de regresión del tumor en cáncer de páncreas. Sin embargo, no se ha observado diferencia en términos de evaluación de la CDV incluyendo el alivio del dolor, y el periodo de supervivencia más bien se ha acortado (Documento 16 No de Patente). De esta manera, no se ha  
15 determinado si un fármaco que presenta un efecto antitumoral es siempre útil o no.

### Documentos de técnicas relacionadas

#### Documentos de patentes

20 Documento 1 de patente: Documento WO 98/25911  
Documento 2 de patente: Documento WO 01/40197  
Documento 3 de patente Documento WO 2006/077793

#### Documentos no de patentes

25 Documento 1 no de patente: Foley KM, Arch Neurol 1999, 56, 413-417  
Documento 2 no de patente: WHO Cancer Pain Relief, 2ª Edición 1996  
Documento 3 no de patente: Easy Algesiology, Ueda y col., 2007, Brain-shuppan  
30 Documento 4 no de patente: Idanpaan-Heikkila J. J. et al., J. Pharma. Exper. Ther 1997, 282, 3, 1366-72  
Documento 5 no de patente: Zarrindast M. R. et al., Pharmacol. Biochem. Behav. 1997, 58, 1, 173-8  
Documento 6 no de patente: Xu X. J. et al., Br. J. Pharmacol. 1992, 105, 591-96  
Documento 7 no de patente: Idanpaan-Heikkila J. J. et al., Eur. J. Pharmacol. 1997, 325, 155-64  
Documento 8 no de patente: Nobel F. et al., Eur. J. Pharmacol. 1995, 273, 145-51  
35 Documento 9 no de patente: Nichols M. L. et al., J. Pharma. Experi. Ther. 1995, 275, 3, 1339-45  
Documento 10 no de patente: Bernstein Z. P. et al., J. Pain Symptom Management, 1998, 15, 5, 314-20  
Documento 11 no de patente: Rezayat M. et al., Eur. Neuropsychopharmacology 1999, 9, 9-14  
Documento 12 no de patente: Yamamoto T. et al., Neuroscience Lett. 1995, 202, 89-92  
Documento 13 no de patente: Vanderah T. W. et al., J. Pharma. Experi. Ther. 1996, 278, 1, 212-9  
40 Documento 14 no de patente: Kuraishi et al., Journal of Clinical and Experimental Medicine (Igaku-no-Ayumi) 2007, 223.9.736-741  
Documento 15 no de patente: Burris H. A. et al., J. Clin. Oncol. 1997, 15(6), 2403-13  
Documento 16 no de patente: Rocha Lima C. M. et al., J. Clin. Oncol. 2004, 22(18), 3776-83

### Sumario de la invención

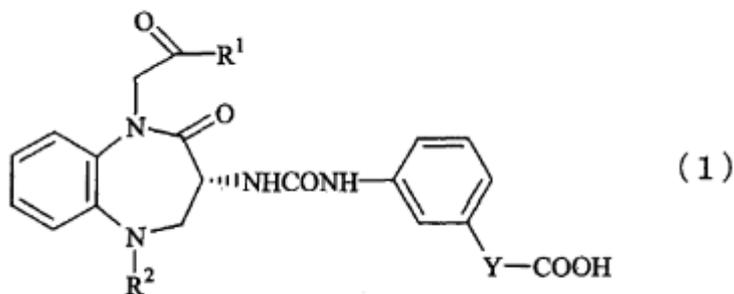
#### Problemas que va a resolver la invención

50 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para el dolor producido por cáncer.

#### Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han llevado a cabo intensivos estudios sobre el efecto de un antagonista del receptor de CCK2 en el tratamiento del dolor, y han encontrado que, de manera muy sorprendente, un derivado de 1,5-benzodiazepina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, descritas en el documento WO 01/40197, presenta un excelente efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer, aunque el L-365.260 o la proglumida, que se conoce como un antagonista del receptor de CCK2, no presenta efecto terapéutico sobre el dolor por cáncer. Los inventores han encontrado también que el efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer del derivado de 1,5-benzodiazepina está potenciado de forma remarcable cuando se usa el derivado en combinación con otro agente analgésico tal como morfina.  
60

De acuerdo con ello, la presente invención proporciona un derivado de 1,5-benzodiazepina representado por la fórmula (1):



(donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo, e Y representa un enlace simple o un grupo alquileo C<sub>1-4</sub>) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor producido por cáncer a una dosis diaria administrada por vía oral para un adulto de 50 a 600 mg.

Se describe el uso de un derivado de 1,5-benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para producir un agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer.

Se describe también un método para el tratamiento del dolor producido por cáncer, que comprende administrar, a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de un derivado de 1,5-benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente eficaces.

Se describe también un agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer, que comprende, en combinación, un derivado de 1,5-benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y otro agente analgésico.

### Efectos de la invención

El compuesto para su uso en la presente invención no tiene efectos secundarios adversos graves en un ensayo de seguridad que emplea un animal. De esta manera, el compuesto para su uso en la invención se puede administrar a un paciente durante un largo periodo de tiempo, sin producir efectos secundarios graves con un agente analgésico no opiáceo convencional o tiene un agente analgésico opiáceo. Por tanto, el compuesto para su uso en la invención puede administrarse ventajosamente como un agente terapéutico para el dolor en el tratamiento del dolor producido por cáncer de la etapa inicial a la etapa final.

Además, el agente farmacéutico para su uso en la presente invención, que tiene baja toxicidad, se puede administrar de forma continua y por vía oral, proporcionando de esta manera una forma farmacéutica simple. El Documento 2 No de Patente describe que la administración por vía oral de un agente analgésico es esencial en el tratamiento del dolor producido por cáncer. Esto es, si un fármaco se puede administrar por vía oral, no se requiere equipo complejo concreto, y el tratamiento del dolor se puede llevar a cabo satisfactoriamente en el domicilio del paciente, lo que sería muy ventajoso para el paciente.

Los antagonistas de receptor de CCK2 más conocidos no presentan virtualmente efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer, mientras que el compuesto de la presente invención presenta excelente efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer. Por tanto, se cree que el efecto terapéutico contra el dolor del compuesto para su uso en la presente invención no está basado en el antagonismo del receptor CCK2. No se ha encontrado correlación entre el efecto terapéutico contra el dolor del compuesto para su uso en la presente invención y su efecto antitumoral.

### Breve descripción de los dibujos

[Fig. 1] Gráfica que muestra el efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer de una única administración de compuesto (A1).

[Fig. 2] Gráfica que muestra el efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer de la administración continua de compuesto (A1).

[Fig. 3] Gráfica que muestra el efecto terapéutico contra el dolor producido por cáncer del compuesto (A1) y morfina en combinación.

### Modos para llevar a cabo la invención

En la fórmula (1), los ejemplos del grupo alquilo C<sub>1-6</sub> representados por R<sup>1</sup> incluyen un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo, un grupo isopropilo, un grupo butilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, y un grupo terc-butilo.

De estos, se prefiere un grupo alquilo C<sub>1-4</sub>, siendo más preferido un grupo alquilo C<sub>4</sub>, y siendo particularmente preferido un grupo terc-butilo.

El grupo R<sup>2</sup> es de forma particularmente preferible un grupo ciclohexilo. Los ejemplos del grupo alquileo C<sub>1-4</sub> representados por Y incluyen un grupo metileno, un grupo etileno, un grupo propileno, un grupo butileno, un grupo metilmetileno, un grupo dimetilmetileno, un grupo 1-metilmetileno, un grupo 1,1-dimetiletileno, un grupo 1-metilpropileno, y un grupo 2-metilpropileno. De estos, se prefiere particularmente un grupo dimetilmetileno. Y es un enlace único particularmente preferible.

Entre los compuestos (1), son particularmente preferidos el ácido (R)-(-)-3-[3-(1-terc-butilcarbonilmetil-2-oxo-5-ciclohexil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,5-benzodiazepin-3-il)ureido]benzoico o una de sus sales particularmente preferibles (compuesto A), y el ácido (R)-(-)-2-[3-[3-(1-terc-butilcarbonilmetil-2-oxo-5-ciclohexil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,5-benzodiazepin-3-il)ureido]fenil-2-metilpropiónico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables (compuesto B). De estos, se prefiere particularmente el compuesto A.

Los ejemplos de sales del compuesto (1) incluyen sales inorgánicas tales como sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, y sales de magnesio; sales orgánicas tales como sales de amonio, sales de piridina, sales de trietilamina, sales de etanolamina, sales de (R) o (S) u-fenilamina, sales de bencilamina, y sales de 4 metilbencilamina; y sales de adición de ácidos con ácidos orgánicos o inorgánicos. De estos, se prefieren las sales básicas, y se prefieren más las sales básicas inorgánicas. Entre las sales inorgánicas, se prefieren las sales de metales alcalinotérreos, particularmente las sales de calcio.

El compuesto (1) abarca las formas y los diastereómeros ópticamente activos así como los solvatos (por ejemplo, hidratos) y los polimorfismos cristalinos.

El compuesto (1) puede producirse mediante un método descrito en el documento WO 01/40197.

Como se describe en los siguientes Ejemplos, el compuesto (1) mitiga la alodinia, un tipo de dolor producido por cáncer, cuando se usa como un único agente. Por tanto, el compuesto (1) es un agente terapéutico y/o profiláctico útil contra el dolor producido por cáncer para diversos cánceres. No se impone limitación concreta sobre el cáncer objetivo al cual se aplica el agente terapéutico y/o el agente profiláctico para el dolor producido por cáncer. Los ejemplos de cánceres objetivo incluyen tumor cerebral, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de cuello de útero, cáncer de ovario, cáncer de estómago, cáncer de apéndice, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de los conductos biliares, cáncer de páncreas, tumor intersticial del tracto gastrointestinal, mesotelioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, osteosarcoma, cáncer de próstata, tumor testicular, cáncer de riñón, cáncer de vejiga, rhabdomiosarcoma, cáncer de piel, leucemia, linfoma, y mieloma múltiple. El compuesto (1) se puede usar no solo como agente terapéutico para el dolor producido por cáncer sino también como agente analgésico adicional.

El agente terapéutico y/o el agente profiláctico contra el dolor producido por cáncer para su uso en la presente invención pueden mezclarse con un transportador o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y la mezcla se puede administrar por vía oral. Los ejemplos de formas farmacéuticas para administración oral incluyen preparaciones sólidas tales como comprimidos, gránulos, polvos, y cápsulas. Las preparaciones sólidas pueden contener además un aditivo adecuado, y los ejemplos de los aditivos incluyen excipientes tales como lactosa, manitol, almidón de maíz, y celulosa cristalina; aglutinantes tales como un derivado de celulosa, goma arábiga, y gelatina; desintegrantes tales como carboximetilcelulosa de calcio; y lubricantes tales como talco y estearato de magnesio. Las preparaciones sólidas pueden ser preparaciones de liberación controlada, que se forman mediante el uso de un material de revestimiento tal como ftalato de hidroximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, o un copolímero de metacrilato. El compuesto (1) se puede formar en una preparación líquida tal como un líquido, suspensión, o emulsión.

Para las formas farmacéuticas parenterales, se puede proporcionar una inyección. En este caso, se puede incorporar al mismo un tensioactivo empleado generalmente tal como agua, etanol, o glicerina. De manera similar, se puede formar un supositorio mediante el uso de una base adecuada.

La dosis del compuesto (1) contenido en el agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer de la presente invención se determina de manera adecuada de acuerdo con las condiciones de cada caso en consideración de la ruta de administración; forma farmacéutica; el estado, edad, sexo, etc., del paciente; etc. La dosis diaria por vía oral para un adulto es de 50 a 600 mg, preferentemente de 180 a 500 mg. El compuesto (1) se administra preferentemente una vez al día o de una manera dividida de 2 a 3 veces al día.

Es innecesario decir que, el agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer de la presente invención se puede usar individualmente. Sin embargo, el agente para uso en la invención se puede administrar en combinación con al menos un miembro de otro agente analgésico no opiáceo y agentes analgésicos opiáceos. La sincronización, frecuencia, y la ruta de estos ingredientes puede ser idéntica a o diferente entre sí. La dosis del compuesto (1) y la dosis de otro agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer utilizado en

combinación se determinan de manera adecuada fármaco por fármaco de acuerdo con el tipo de agente utilizado en combinación, las dolencias de los pacientes, la vía de administración, etc. Mediante la combinación del compuesto (1) con dichos agentes, se mitiga el dolor de los pacientes con cáncer, por lo cual puede mejorarse la CDV de las pacientes.

5 El agente analgésico que se puede usar en combinación con el compuesto (1) es preferentemente un agente analgésico opiáceo, de forma particularmente preferente morfina, metadona, petidina, buprenorfina, hidromorfina, levorfanol, oxycodona, o fentanilo.

10 El compuesto (1) y otro analgésico se pueden administrar simultáneamente o por separado. Las rutas de administración de los agentes pueden ser diferentes entre sí.

15 Como se muestra en los siguientes Ejemplos del presente documento, siendo diferentes de las sustancias comparativas que tienen antagonismo de CCK2, el agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer para uso en la presente invención presenta un efecto de alivio del dolor producido por cáncer mediante el único uso del mismo sin utilizar morfina en combinación. De esta manera, el agente de la invención se puede usar como un novedoso agente terapéutico para el dolor en el tratamiento del dolor producido por cáncer. Además, cuando se usa el compuesto (1) junto con morfina, se potencia adicionalmente el efecto terapéutico del dolor producido por cáncer, por lo cual se puede reducir la cantidad de morfina o análogo administrada.

## 20 Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación detalladamente por medio de Ejemplos y Ejemplos Comparativos. Se describe el efecto del compuesto (1) sobre el dolor por cáncer en el Ejemplo 1 al Ejemplo de Ensayo 2. Se muestran los ejemplos de preparación del agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor producido por cáncer para uso en la presente invención en los Ejemplos de Preparación del Fármaco 1 a 3.

### Ejemplo 1

30 Se inyectó por vía subcutánea una solución de células A B16-BL6 de melanoma en la región plantar de la pata derecha de un ratón por medio de una jeringuilla y una aguja de inyección, para trasplantar de esta forma células de melanoma al ratón ( $2 \times 10^5$  células/ratón). Tras la finalización del trasplante del cáncer, se sondeó la región plantar de la pata de cada ratón con filamentos Frey para proporcionar de esta forma estimulación por contacto a la pata, y se vigiló el umbral del dolor (carga de filamentos (g) requerida para la retirada de la pata tras la estimulación por contacto). En el día 14 después del trasplante de cáncer, cuando el umbral del dolor disminuyó considerablemente hasta un valor constante, se administró individualmente una sal de calcio del compuesto A (compuesto A1) al ratón. Después, se vigiló el cambio en el umbral del dolor. Se suspendió el compuesto (A1) en una solución de CMC-Na al 0,5% antes de la administración. La Fig. 1 muestra los resultados. En un modelo de dolor producido por cáncer, se produjo la alodinia (es decir, el dolor producido por un estímulo de contacto que generalmente no induce dolor), y el umbral del dolor disminuyó considerablemente. Mediante una única administración por vía oral del compuesto (A1) (100 mg/kg), aumentó el umbral del dolor, por lo cual mejora la alodinia. Por el contrario, la administración única por vía oral de L-365.260 (antagonista del receptor de CCK2) o proglumida (antagonista del receptor de CCK2) (100 mg/kg) no tuvo efecto sobre la mejora de la alodinia.

### 45 Ejemplo 2

Se inyectó por vía subcutánea una solución de células A B16-BL6 de melanoma en la región plantar de la pata derecha de un ratón por medio de una jeringuilla y una aguja de inyección, para trasplantar de esta forma células de melanoma al ratón ( $2 \times 10^5$  células/ratón). Tras la finalización del trasplante del cáncer, se sondeó la región plantar de la pata de cada ratón con filamentos Frey para proporcionar de esta forma estimulación por contacto a la pata, y se vigiló el umbral del dolor (carga de filamentos (g) requerida para la retirada de la pata tras la estimulación por contacto). Desde el día 7 después del trasplante de cáncer, el compuesto (A1) o L-365.260 (antagonista del receptor de CCK2) (100 mg/kg) se administró por vía oral una vez al día durante ocho días repetidamente, y se vigiló el cambio en el umbral del dolor. La Fig. 2 muestra los resultados. En el día 7 después del trasplante de cáncer, se produjo la alodinia, y se produjo una disminución considerable en el umbral del dolor en el día 14 después del trasplante. La administración por vía oral del compuesto (A1) elevó el umbral del dolor, por lo cual mejora la alodinia. Por el contrario, no se observó efecto en la mejora de la alodinia en el caso de administración de L-365.260.

### 60 Ejemplo 3

Se inyectó por vía subcutánea una solución de células A B16-BL6 de melanoma en la región plantar de la pata derecha de un ratón por medio de una jeringuilla y una aguja de inyección, para trasplantar de esta forma células de melanoma al ratón ( $2 \times 10^5$  células/ratón). Tras la finalización del trasplante del cáncer, se sondeó la región plantar de la pata de cada ratón con filamentos Frey para proporcionar de esta forma estimulación por contacto a la pata, y se vigiló el umbral del dolor (carga de filamentos (g) requerida para la retirada de la pata tras la estimulación por contacto). En el día 14 después del trasplante de cáncer, se administró una sal de calcio del compuesto A

(compuesto A1) (100 mg/kg) y clorhidrato de morfina (2,5 mg/kg) en combinación. Como resultado, como se muestra en la Fig. 3, el grupo de administración combinada del compuesto A1 y morfina presentó un elevado efecto anti-alodinia, en comparación con el grupo de administración del compuesto A1 solo y el grupo de administración de la morfina solo.

5

#### Ejemplo de ensayo 1

Para pacientes con cáncer de páncreas que no pueden someterse a resección, se administró por vía oral el compuesto (A1). Los pacientes del ensayo se dividieron en tres grupos: un grupo placebo, un grupo de administración del compuesto (A1) (120 mg) (120 mg x 2/día), y un grupo de administración del compuesto (A1) (240 mg) (240 mg x 2/día). A todos los pacientes del ensayo (23 casos) se administraron dosis de clorhidrato de gemcitabina como agente terapéutico para el tratamiento del cáncer de páncreas. De acuerdo con las necesidades, se administraron agentes analgésicos incluyendo opiáceos. Se encontró que el porcentaje de mejora del dolor era del 12,5% en el grupo al que se administró placebo, 57,0% en el grupo al que se administró el compuesto (A1) (120 mg), y 37,5% en el grupo al que se administró el compuesto (A1) (240 mg). De esta manera, el ensayo ha revelado que el compuesto alivia el dolor (A1) de los pacientes con cáncer de páncreas.

10

15

#### Ejemplo de ensayo 2

Para confirmar si el efecto de alivio del dolor producido por cáncer observado en el grupo de administración del compuesto (A1) en el ensayo clínico anterior es atribuible o no al efecto de regresión del tumor, se investigó la correlación entre las puntuaciones para el dolor producido por cáncer y un cambio en el diámetro del tumor. Específicamente, las diferencias en la puntuación del dolor producido antes y después de la administración del compuesto (A1) y los cambios en el diámetro del tumor (diámetro más largo) se ajustaron a través del método de los mínimos cuadrados, para obtener de esta forma una fórmula de aproximación lineal y un factor de correlación. Se encontró que el factor de correlación ( $R^2$ ) era 0,1044, indicando que existía menos correlación entre el alivio del dolor por cáncer observado tras la administración del compuesto (A1) y el efecto de regresión del tumor. Por tanto, se cree que el efecto de alivio del dolor por cáncer del compuesto (A1) no es atribuible a la mejora en el daño del tejido que rodea la lesión de cáncer proporcionado por el efecto de regresión del tumor.

20

25

30

#### Ejemplo 1 de preparación del fármaco

Se mezclaron uniformemente el compuesto (A1) (20 g), lactosa (315 g), almidón de maíz (125 g), y celulosa cristalina (25 g), y se añadió una solución acuosa al 7,5% de hidroxipropil celulosa (200 ml) a la mezcla. El producto se granuló mediante un granulador de extrusión empleando un tamiz (diámetro: 0,5 mm), y los gránulos formados se redondearon inmediatamente por medio de un Marumerizer y se secaron, para proporcionar de esta forma un fármaco en forma granular.

35

#### Ejemplo 2 de preparación del fármaco.

Se mezclaron uniformemente el compuesto (A1) (20 g), lactosa (100 g), almidón de maíz (36 g), celulosa cristalina (30 g), carboximetilcelulosa de calcio (10 g), y estearato de magnesio (4 g), y se aglomeró la mezcla por medio por medio de un aglomerador de un solo paso que emplea un bastidor (diámetro: 7,5 mm), para proporcionar por tanto comprimidos (200 mg/comprimido).

40

45

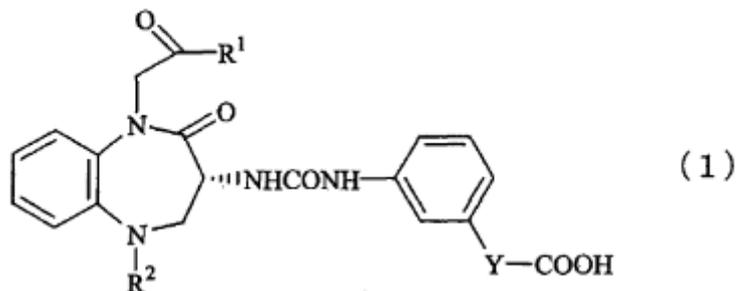
#### Ejemplo 3 de preparación del fármaco

Se mezclaron el compuesto (A1) (100 mg), acetato sódico (2 mg), ácido acético (para ajustar el pH a 5,8) (c.s.), y agua destilada (hasta el equilibrio) mediante un método rutinario para formar una inyección (10 ml/vial).

50

## REIVINDICACIONES

1. Un derivado de 1,5-benzodiazepina representado por la fórmula (1):



5

(donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, R<sup>2</sup> representa un grupo fenilo o un grupo ciclohexilo, e Y representa un enlace simple o un grupo alqueno C<sub>1-4</sub>) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento o la prevención del dolor producido por cáncer a una dosis diaria administrada por vía oral para un adulto de 50 a 600 mg.

10

2. El derivado de 1,5-benzodiazepina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde, en la fórmula (1), R<sup>1</sup> es un grupo terc-butilo, R<sup>2</sup> es un grupo ciclohexilo, e Y es un enlace único.

15

3. El derivado de 1,5-benzodiazepina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde un principio activo es el ácido (R)-(-)-3-[3-(1-terc-butilcarbonilmetil-2-oxo-5-ciclohexil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,5-benzodiazepin-3-il)ureido]benzoico o una de sus sales particularmente preferibles.

20

4. El derivado de 1,5-benzodiazepina para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde un principio activo es el ácido (R)-(-)-3-[3-(1-terc-butilcarbonilmetil-2-oxo-5-ciclohexil-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,5-benzodiazepin-3-il)ureido]benzoico o una de sus sales de calcio.

25

5. El derivado de 1,5-benzodiazepina para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el tratamiento o la prevención del dolor producido por cáncer a una dosis diaria por vía oral para un adulto de 180 a 500 mg.

6. El derivado de 1,5-benzodiazepina para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con otro agente analgésico.

Fig. 1

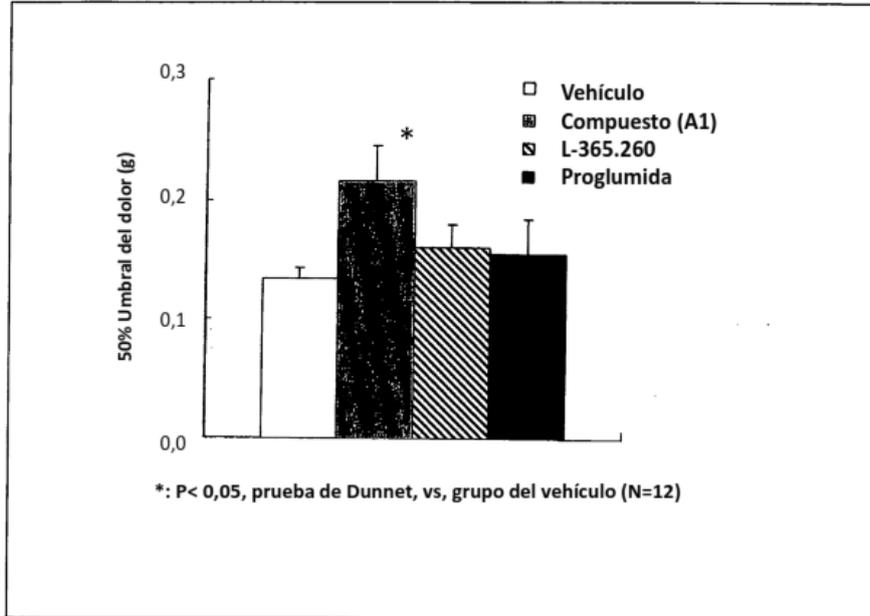


Fig. 2

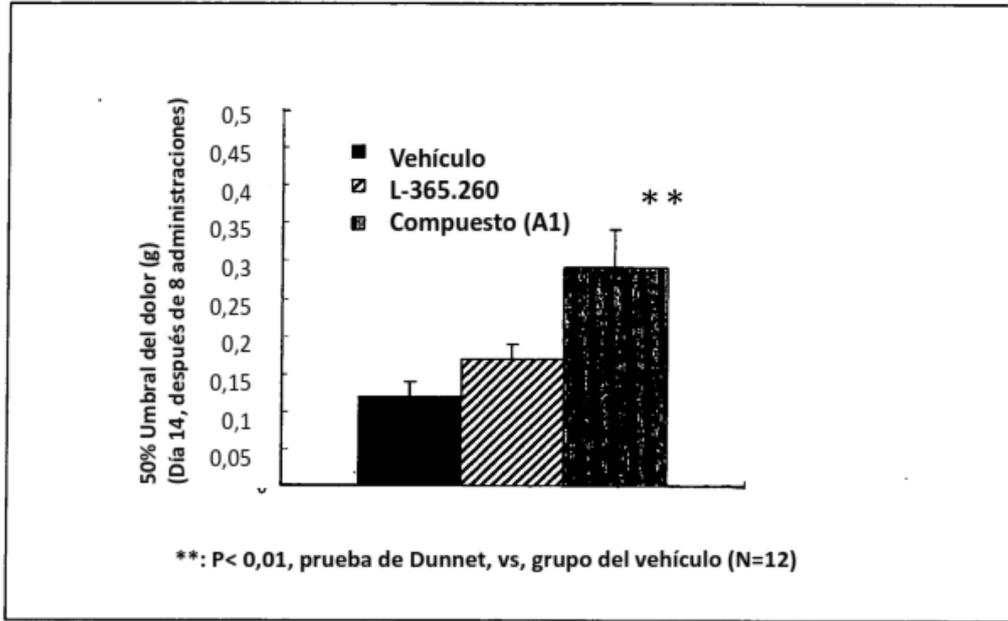


Fig. 3

