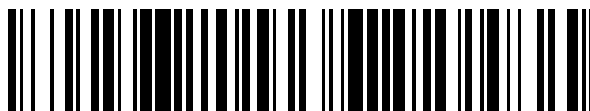


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 785**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.06.2008 E 08777453 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.12.2015 EP 2168580**

54 Título: **Remedio o preventivo para esquizofrenia**

30 Prioridad:

22.06.2007 JP 2007164868

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

08.01.2016

73 Titular/es:

**TORAY INDUSTRIES, INC. (100.0%)
1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8666, JP**

72 Inventor/es:

**YOSHIKAWA, SATORU y
MOCHIZUKI, HIDENORI**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 555 785 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

Remedio o preventivo para esquizofrenia

5 SECTOR TÉCNICO

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, que comprende como ingrediente eficaz un derivado de morfinano o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

ANTECEDENTES TÉCNICOS

La esquizofrenia es un tipo de enfermedad psiquiátrica que se produce en su mayoría durante la pubertad o la adolescencia, y su prevalencia de por vida es de hasta aproximadamente el 1% de la población. Sus síntomas se clasifican en síntomas positivos, tales como excitación psicomotriz, alucinaciones y delirios; síntomas negativos, tales como pérdida de la espontaneidad, apatía y falta de empatía; y deficiencias cognitivas (bibliografía no de patentes 1).

15

Como mecanismo de patogenia de la esquizofrenia, se ha propuesto la hipótesis de exceso de dopamina en el cerebro, de modo que, actualmente, un antipsicótico típico o atípico cuya ruta principal es el bloqueo directo de los receptores de la dopamina se utiliza como agente terapéutico para la esquizofrenia, agente que es aplicado globalmente a los 3 tipos de síntomas descritos anteriormente. Sin embargo, dado que el bloqueo directo de los receptores de la dopamina puede causar efectos secundarios, tales como síntomas extrapiramidales (SEP), se demanda un agente terapéutico que tenga un modo de acción diferente y un amplio margen de seguridad.

20

25

Como compuestos que inhiben la liberación de dopamina en el cerebro, se conocen agonistas del receptor opioideo κ , tales como un compuesto de morfinano (bibliografía de patentes 1), que es un ingrediente eficaz de la presente invención, nalmefeno (bibliografía no de patentes 2) y U-50.488H (bibliografía no de patentes 3) y, entre estos, se ha descrito que el nalmefeno, que tiene un esqueleto de morfinano en común con el compuesto de la presente invención, ha ejercido realmente un efecto terapéutico contra la esquizofrenia (bibliografía no de patentes 4). Sin embargo, existe una gran diferencia entre la estructura del nalmefeno y el compuesto de morfinano específico de la presente invención, y no se ha sugerido en absoluto que el compuesto de la presente invención tenga un efecto terapéutico contra la esquizofrenia.

30

35

Además, por otro lado, se ha sugerido que el U-50.488H, del que es conocido que tiene una acción inhibitoria sobre la liberación de dopamina, tiene una posibilidad de causar un trastorno de deterioro del procesamiento de la información que causa deficiencias cognitivas o similares, que es un síntoma de esquizofrenia (bibliografía no de patentes 5). Sin embargo, aunque se ha dado a conocer la acción inhibitoria de un compuesto de morfinano específico, que es el ingrediente eficaz de la presente invención, sobre la liberación de dopamina, no hay ninguna sugerencia en estas referencias bibliográficas de que se muestre un efecto terapéutico contra la esquizofrenia sin causar un efecto secundario, tal como deficiencias cognitivas.

40

Además de estos, un compuesto de morfinano, que es el compuesto eficaz de la presente invención, se describe en la bibliografía de patentes 2 junto con su actividad analgésica, actividad diurética, actividad antitúsciva y actividad agonista de los receptores opioideos κ .

45

Además, ya se han dado a conocer sus utilidades como agente protector de las células cerebrales (bibliografía de patentes 3), antiprurítico (bibliografía de patentes 4), agente terapéutico para la hiponatremia (bibliografía de patentes 5), antagonista del receptor ORL-1 (bibliografía de patentes 6), agente terapéutico para el dolor neuropático (bibliografía de patentes 7), agente terapéutico para trastornos psiconeuróticos (bibliografía de patentes 8), agente terapéutico para fármacodependencia (bibliografía de patentes 1), agente terapéutico para sepsis (bibliografía de patentes 9), agente terapéutico para prurito causado por esclerosis múltiple (bibliografía de patentes 10) y similares. Entre estos, aunque la bibliografía de patentes 8 da a conocer una utilización terapéutica para "trastornos psiconeuróticos", solamente se ha dado a conocer un efecto contra el síndrome de las piernas inquietas (SPI) que pertenece a un trastorno neurológico, sin dar a conocer ningún efecto terapéutico contra la esquizofrenia.

50

55

Bibliografía no de patentes 1: Folia Pharmacol Jpn, 127, 4, 2006

Bibliografía no de patentes 2: Gavin B y otros, Neuropsychopharmacology, 30, 2554, 2005

Bibliografía no de patentes 3: Werling LL y otros, J. Pharmacol. Exp. Ther., 246, 282, 1988

60

Bibliografía no de patentes 4: Rapaport MH y otros, Neuropsychopharmacology, 9, 111, 1993

Bibliografía no de patentes 5: Marco B y otros, Biol. Psychiatry, 57, 1550, 2005

Bibliografía de patentes 1: WO 99/011289

Bibliografía de patentes 2: WO 93/015081

Bibliografía de patentes 3: WO 95/003307

65

Bibliografía de patentes 4: WO 98/023290

Bibliografía de patentes 5: WO 99/005146

Bibliografía de patentes 6: JP 2000-53572 A
 Bibliografía de patentes 7: WO 01/014383
 Bibliografía de patentes 8: WO 02/078744
 Bibliografía de patentes 9: WO 02/089845
 Bibliografía de patentes 10: WO 06/095836

S. Gagliardi y otros dan a conocer en el documento IDrugs, 2003, Vol. 6, No. 2, págs. 129-137 derivados de morfina, especialmente el TRK-820, que fue identificado por Toray Industries Inc. a mediados de los años 1990 y que es un potente agonista de opioideo κ eficaz para el tratamiento del dolor neuropático y los efectos antinociceptivos mediados por los receptores opioideos κ sobre alodinia e hiperalgesia sin sedación y efectos secundarios de tolerancia. El compuesto carece de efectos secundarios relacionados a nivel central a dosis terapéuticas.

CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER MEDIANTE LA INVENCION

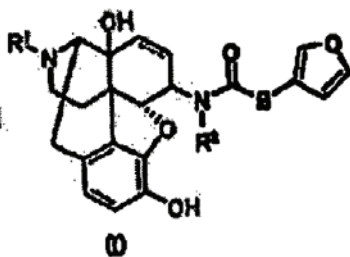
La presente invención pretende dar a conocer un agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia que tiene un efecto significativo, agente terapéutico o profiláctico que no causa deterioro del procesamiento de la información relacionado con deficiencias cognitivas, que es un síntoma de esquizofrenia, y presenta menos efectos secundarios.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

Para resolver los problemas mencionados anteriormente, los inventores de la presente invención estudiaron profundamente para descubrir que un compuesto específico que tiene esqueleto de morfina, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, presenta un efecto terapéutico o profiláctico significativo contra la esquizofrenia y es útil como agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento, especialmente, de síntomas positivos de la esquizofrenia, agente terapéutico o profiláctico que no causa deterioro del procesamiento de la información relacionado con deficiencias cognitivas, que es un síntoma de esquizofrenia, y presenta menos efectos secundarios, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a los siguientes [1] a [5].

[1] Un agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, que comprende, como ingrediente eficaz, un compuesto representado mediante la fórmula general (I) a continuación:



en la que la línea doble, constituida por una línea de puntos y una línea continua, representa un doble enlace o un enlace sencillo, R^1 representa cicloalquilalquilo C_4-C_7 , R^2 representa alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado y B representa $-CH=CH-$

o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

[2] El agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, según [1], en el que, en la fórmula general (I), R^1 es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, y R^2 es metilo, etilo o propilo.

[3] El agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, según [1], en el que el compuesto representado mediante la fórmula general (I) es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfina.

EFFECTOS DE LA INVENCION

La presente invención tiene un efecto terapéutico o profiláctico significativo sobre el tratamiento de la esquizofrenia,

y no causa deterioro del procesamiento de la información relacionado con deficiencias cognitivas o similares, que es un síntoma de esquizofrenia.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

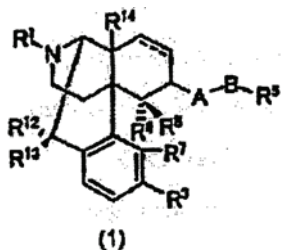
5 La figura 1 es un diagrama que muestra los efectos del compuesto 1, el nalmeveno y el U-50.488H sobre la hiperlocomoción inducida por PCP en ratón según el ejemplo 1.
La figura 2 es un diagrama que muestra un efecto del compuesto 1 sobre la IPP en ratas según el ejemplo 2.

10 DESCRIPCIÓN DE LOS SÍMBOLOS

En la figura 1, la abscisa indica las dosis de los compuestos de ensayo, y la ordenada indica la cantidad de hiperlocomoción en ratón (en recuentos) durante 30 minutos (durante 30 minutos a partir de 30 minutos después de la administración de PCP). En la figura 2, la abscisa indica las dosis de los compuestos de ensayo, y la ordenada indica la proporción de inhibición de respuestas de sobresalto (% de inhibición prepulso).

MEJOR MODO PARA LLEVAR A CABO LA INVENCION

20 El agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, según la presente invención, comprende, como ingrediente eficaz, un compuesto representado mediante la fórmula general (1) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo:



25 R¹ representa alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₅-C₇, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alqueno C₄-C₇, alilo, furan-2-ilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en la fracción alquilo es de 1 a 5), o tiofen-2-ilalquilo (en el que el número de átomos de carbono en la fracción alquilo es de 1 a 5).

30 R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, alcanoiloxi C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅ o NR⁹R¹⁰. En este caso, R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅, R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o -(C=O)R¹¹, en la que R¹¹ representa hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₅.

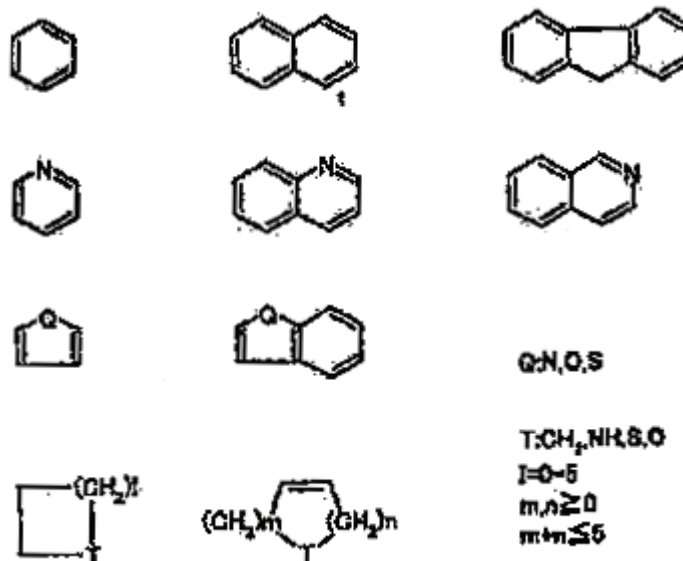
R³ representa hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅.

35 R³ representa hidrógeno, hidroxilo, alcanoiloxi C₁-C₅ o alcoxi C₁-C₅.

A representa -XC(=Y)-, -XC(=Y)Z-, -X- o -XSO₂- (en las que X, Y y Z, cada uno independientemente, representan NR⁴, S u O, en la que R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, o arilo C₆-C₁₂, en la que, en casos en los que existen dos o más R⁴, estos pueden ser iguales o diferentes entre sí).

40 B representa un enlace de valencia, alqueno C₁-C₁₄ lineal o ramificado (en el que este puede tener, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxi; y de 1 a 3 grupos metileno pueden sustituirse por uno o más grupos carbonilo, hidrocarburo insaturado acíclico C₂-C₁₄ lineal o ramificado que tiene de 1 a 3 dobles enlaces y/o triples enlaces (en el que este puede tener, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende alcoxi C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxi; y de 1 a 3 grupos metileno pueden sustituirse por uno o más grupos carbonilo, o hidrocarburo saturado o insaturado C₁-C₁₄ lineal o ramificado que tiene 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 de 1 a 3 grupos metileno pueden sustituirse por uno o más grupos carbonilo)).

R⁵ representa hidrógeno o un grupo orgánico que tiene cualquiera de los siguientes esqueletos básicos:



Grupo orgánico representado mediante R⁵

- 5 (en el que, en estas fórmulas, Q representa N, O o S; T representa CH₂, NH, S u O, I representa un número entero de 0 a 5; m y n, cada uno independientemente, representan un número entero de 0 a 5, el total de m y n no siendo superior a 5; y cada uno de los grupos orgánicos puede tener, como mínimo, un sustituyente seleccionado entre el grupo que comprende alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi).
- 10 R⁶ representa hidrógeno y R⁷ representa hidrógeno, hidroxilo, alcoxi C₁-C₅ o alcanoiloxi C₁-C₅; o R⁶ y R⁷ juntos representan -O-, -CH₂- o -S-.
- 15 R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o alcanoil C₁-C₅.
- R¹² y R¹³ representan ambos hidrógeno; o uno de ellos representa hidrógeno y el otro representa hidroxilo; o ambos representan oxo.
- 20 La fórmula general (1) incluye los isómeros (+), (-) y (±).
- La línea doble de la fórmula general (1), constituida por una línea de puntos y una línea continua, representa un doble enlace o un enlace sencillo, y es preferentemente un enlace sencillo.
- 25 El agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, según la presente invención, preferentemente comprende, como ingrediente eficaz, entre los compuestos representados mediante la fórmula general (1), un compuesto representado mediante la fórmula general descrita anteriormente (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente principal. La línea doble constituida por una línea de puntos y una línea continua en la fórmula general (I) representa un doble enlace o un enlace sencillo, y es preferentemente un enlace sencillo.
- 30 En la fórmula general (I), R¹ representa cicloalquilalquilo C₄-C₇. En particular, R¹ es preferentemente ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, de forma especialmente preferente ciclopropilmetilo.
- 35 R² representa alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado. R² es preferentemente metilo, etilo o propilo. Entre estos, el metilo es preferente.
- B representa -CH=CH-. B es preferentemente -CH=CH- en forma trans.
- 40 Como compuesto representado mediante la fórmula general (I), un compuesto en el que R¹ es ciclopropilmetilo, R² es metilo y B es -CH=CH- en forma trans, es decir, (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano es especialmente preferente, pero la presente invención no está limitada al mismo.
- 45 Los compuestos representados mediante la fórmula general (I) pueden producirse según el procedimiento descrito en el documento JP 2525552 B. Entre los compuestos representados mediante la fórmula general (I), aquellos en los

que tanto R¹² como R¹³ son hidrógeno pueden producirse según el procedimiento descrito en el documento JP 2525552 B. Entre los compuestos representados mediante la fórmula general (I), un compuesto en el que R¹² y R¹³ representan ambos oxo puede producirse, por ejemplo, según el procedimiento descrito en los documentos Chem. Pharm. Bull., 52, 664 (2004) y JP 2525552 B, utilizando como materia prima un compuesto que tiene 10-oxo, que puede obtenerse según una referencia bibliográfica (Heterocycle, 63, 865 (2004), Bioorg. Med. Chem. Lett., 5, 1505 (1995)). Además, entre los compuestos representados mediante la fórmula general (I), un compuesto en el que R¹² es hidroxilo y R¹³ es hidrógeno puede producirse según el procedimiento descrito en el documento Chem. Pharm. Bull., 52, 664 (2004).

Los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable incluyen sales de ácido inorgánico, tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico y sal de ácido fosfórico; sales de ácido carboxílico orgánico, tales como sal de ácido acético, sal de ácido láctico, sal de ácido cítrico, sal de ácido oxálico, sal de ácido glutárico, sal de ácido málico, sal de ácido tartárico, sal de ácido fumárico, sal de ácido mandélico, sal de ácido maleico, sal de ácido benzoico y sal de ácido ftálico; y sales de ácido sulfónico orgánico, tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico y sal de ácido alcanforsulfónico. Entre estas, se utilizan preferentemente una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido metanosulfónico y similares pero, por supuesto, la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable no está limitada a las mismas.

El compuesto representado mediante la fórmula general (I) o una sal de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo se purifica, de modo que pueda aplicarse a utilización médica, y puede administrarse a continuación por vía oral como está o como una composición farmacéutica después de su mezclado con un ácido, portador, vehículo y/o similar farmacéuticamente aceptables conocidos. La formulación para la administración oral puede seleccionarse entre el grupo que comprende comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos y similares, pero no está limitada a los mismos.

El contenido del compuesto representado mediante la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo en la composición farmacéutica no está limitado, y puede prepararse normalmente, de modo que se alcance una dosis de 0,1 µg a 100 mg por administración. La dosis puede seleccionarse apropiadamente dependiendo del síntoma, la edad y el peso corporal del paciente, la vía de administración y similares, y es normalmente de 0,1 µg a 20 mg, preferentemente de aproximadamente 1 µg a 10 mg al día por adulto en términos de la cantidad del compuesto representado mediante la fórmula general (I), dosis que puede alcanzarse mediante una o varias administraciones.

Cuando se administra el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse, según la presente invención, en solitario o en combinación con uno o más tipos de fármacos utilizados para la terapia o la profilaxis de una enfermedad, o para alivio o inhibición de los síntomas. Cuando el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia se administra en combinación con uno o más fármacos, el agente terapéutico o profiláctico y el fármaco o fármacos pueden administrarse por separado o pueden administrarse después de mezclarlos entre sí. Los ejemplos de dicho fármaco incluyen antipsicóticos típicos, tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, tioridazina, tiotixeno y trifluoperazina; y agentes antipsicóticos atípicos, tales como aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona y ziprasidona, aunque estos son meramente ejemplos y no debe interpretarse que limitan el fármaco.

El término "esquizofrenia", tal como se utiliza en la presente invención, incluye todos los (1) síntomas positivos, (2) síntomas negativos, (3) deficiencias cognitivas y similares. Entre estos, el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia puede utilizarse de forma especialmente preferente para la terapia o la profilaxis de los síntomas positivos.

Puede confirmarse que el compuesto descrito anteriormente o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, que es un ingrediente eficaz del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención, es eficaz para la terapia y/o la profilaxis de la esquizofrenia, según el procedimiento descrito en el documento Jpn. J. Pharmacol., 66, 181, 1994. La hiperlocomoción de un animal inducida por fenciclidina (PCP) que se utiliza en este procedimiento es conocida como un fenotipo de síntomas positivos de la esquizofrenia en el ser humano. Además, es conocido que la PCP es capaz de causar la inducción no solamente de síntomas positivos, sino también de síntomas negativos y deficiencias cognitivas de esquizofrenia en el ser humano y en animales (Javitt DC y otros, Am. J. Psychiatry, 148, 1301, 1991, Volkow ND y otros, Semin. Nucl. Med., 22, 254, 1992), y el hecho de que el compuesto de la presente invención muestre eficacia en este modelo inducido por PCP indica que es eficaz contra la esquizofrenia.

Además, el hecho de que no existe riesgo, en el compuesto descrito anteriormente o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, de causar deterioro del procesamiento de la información relacionado con deficiencias cognitivas, que es un síntoma de la esquizofrenia, puede confirmarse investigando el efecto del

compuesto sobre el fenómeno en el que la respuesta de sobresalto a un estímulo de sobresalto (pulso) en un animal es inhibida mediante la presentación de un estímulo débil (prepulso) antes de la presentación de un estímulo de sobresalto (pulso) (inhibición prepulso, IPP), según el procedimiento descrito en el documento *Bio. Psychiatry.*, 57, 1550, 2005. En este procedimiento, la inhibición de IPP indica una alteración del procesamiento de la información, y se conoce que refleja deficiencias cognitivas, que son un síntoma de esquizofrenia, y similares.

EJEMPLOS

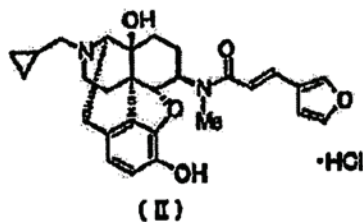
A continuación se describirá la presente invención concretamente por medio de ejemplos.

Ejemplo 1

Efecto de la sal de ácido clorhídrico de (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano (compuesto 1) sobre la hiperlocomoción inducida por PCP en ratón

En los experimentos, se utilizaron de 12 a 14 ratones ddy macho de 7 a 8 semanas de edad por cada grupo. Cada ratón se introdujo en una jaula de medición (22 cm × 38 cm × 20 cm: ancho × largo × alto) dispuesta debajo de un contador de infrarrojos, y se habituó a ella durante 2 horas hasta el comienzo de la medición. Posteriormente, se administró fenciclidina (PCP, 10 mg/kg) por vía subcutánea al ratón, que a continuación se devolvió a la jaula de medición, y la actividad locomotora del ratón se midió mediante Supermex (Muromachi Kikai Co., Ltd) cada 5 minutos. El tiempo de medición fue de 90 minutos. El tratamiento con el compuesto de ensayo se llevó a cabo mediante administración subcutánea del compuesto disuelto en un vehículo, 1 minuto antes de la administración de PCP.

La estructura del compuesto 1 puede representarse mediante la fórmula (II) a continuación:



El resultado se muestra en la figura 1. La hiperlocomoción inducida por PCP, conocida como un modelo de síntomas positivos de esquizofrenia, fue inhibida en un grado estadísticamente significativo por 0,01 mg/kg o más del compuesto 1 ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente, contra el grupo al que se le administró vehículo). Esto indica que el compuesto 1 tiene un efecto terapéutico significativo contra la esquizofrenia.

En la figura 1, “**” y “****” representan menos del 5% y menos del 0,1%, respectivamente, de niveles de significación, que indican la significación estadística. Esto también se aplica a la figura 2.

Ejemplo de referencia 1

De la misma manera que en el ejemplo 1, se evaluaron nalmefeno y U-50.488H. Los resultados se muestran en la figura 1. El nalmefeno no tuvo ningún efecto sobre la cantidad de locomoción, ni siquiera mediante el tratamiento a una dosis de 10 mg/kg. El U-50.488H mostró un efecto inhibitorio significativo, aunque se requirió el tratamiento con una dosis de hasta 1 mg/kg ($p < 0,05$ y $p < 0,001$, respectivamente, contra el grupo al que se le administró vehículo). Por lo tanto, en comparación con el nalmefeno y el U-50.488, se confirmó que el compuesto 1 tiene un efecto más significativo.

Ejemplo 2

Efecto del compuesto 1 sobre la respuesta de sobresalto en modelo de inhibición prepulso (IPP) en rata

En los experimentos, se utilizaron 8 ratas SD macho de 9 a 10 semanas de edad por cada grupo. La medición se llevó a cabo utilizando un aparato para medir respuestas de sobresalto de animales pequeños (San Diego Instruments). Cada rata se colocó en un recipiente especial (que tenía un diámetro de aproximadamente 8 cm, fabricado por Plexiglas), y se habituó al entorno de medición durante 10 minutos, seguido por la medición de la respuesta de sobresalto en las condiciones de: prepulso de 80 dB, pulso de 120 dB y el intervalo prepulso-pulso de 100 ms, para calcular el % de inhibición prepulso $[(\text{reacción al pulso sin prepulso} - \text{reacción al pulso después del prepulso}) / (\text{reacción al pulso sin prepulso}) \times 100]$. El tratamiento con el compuesto de ensayo se llevó a cabo mediante administración subcutánea del compuesto disuelto en un vehículo, 30 minutos antes del comienzo de la sesión de estimulación.

El resultado se muestra en la figura 2. En el modelo de IPP, el compuesto 1 no inhibió la IPP ni siquiera bajo el tratamiento a una dosis de 0,03 mg/kg (s.c.). Como control positivo en el sistema de evaluación, se utilizó fenciclidina (PCP: 4 mg/kg), de la que se ha documentado que inhibe la IPP, y se observó un efecto inhibitor estadísticamente significativo sobre la IPP ($p < 0,05$ contra el grupo al que se le administró vehículo).

5 A partir de los resultados anteriores, se demostró que el compuesto 1 no causa deterioro del procesamiento de la información relacionado con deficiencias cognitivas, que es un síntoma de esquizofrenia, un trastorno que sí se ha descrito para el U-50.488H.

10 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

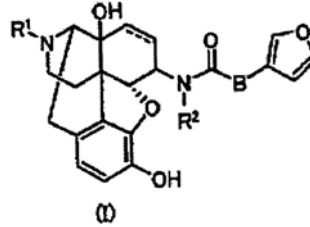
La presente invención da a conocer un agente terapéutico o profiláctico con alta seguridad para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, agente terapéutico o profiláctico que tiene un excelente efecto terapéutico contra la esquizofrenia y no causa deterioro del procesamiento de la información relacionado con deficiencias cognitivas, que es un síntoma de esquizofrenia.

15

REIVINDICACIONES

1. Agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, que comprende, como ingrediente eficaz, un compuesto representado mediante la fórmula general (I) a continuación:

5



en la que la línea doble, constituida por una línea de puntos y una línea continua, representa un doble enlace o un enlace sencillo, R¹ representa cicloalquilalquilo C₄-C₇, R² representa alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado y B representa -CH=CH-, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

2. Agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, según la reivindicación 1, en el que, en la fórmula general (I), R¹ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo y R² es metilo, etilo o propilo.

15

3. Agente terapéutico o profiláctico para su utilización en el tratamiento de la esquizofrenia, según la reivindicación 1, en el que el compuesto representado mediante la fórmula general (I) es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

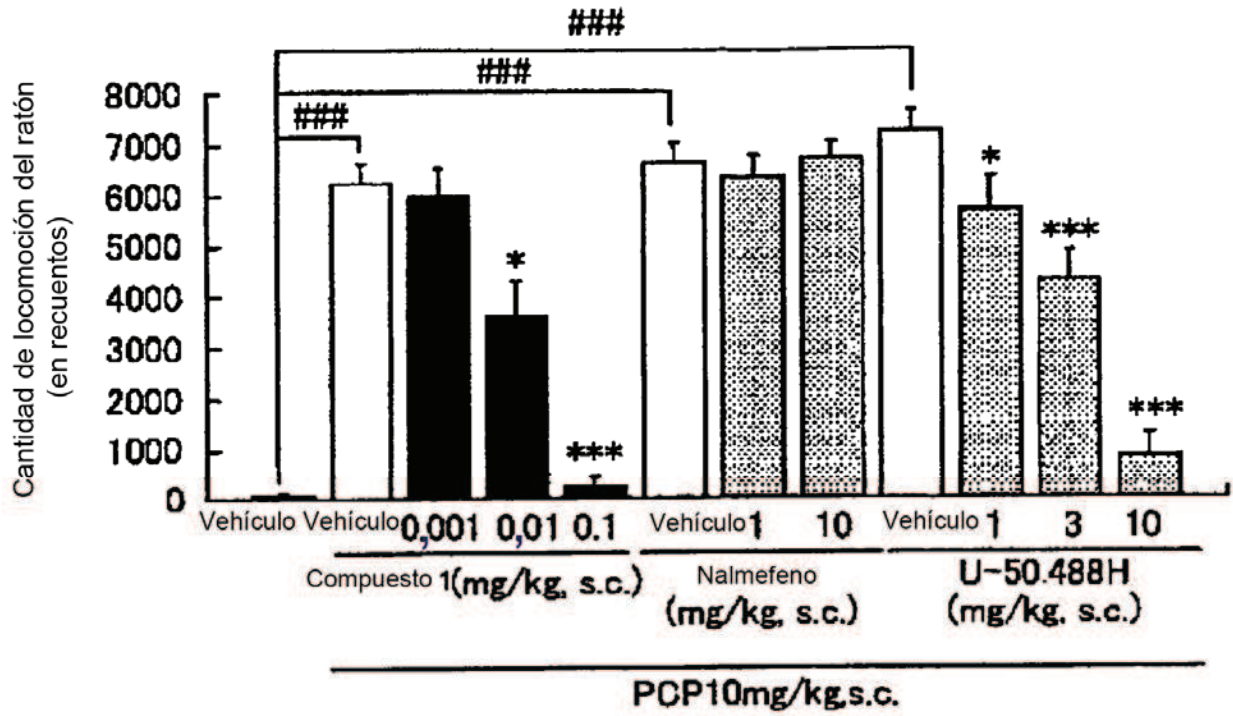


Fig.1

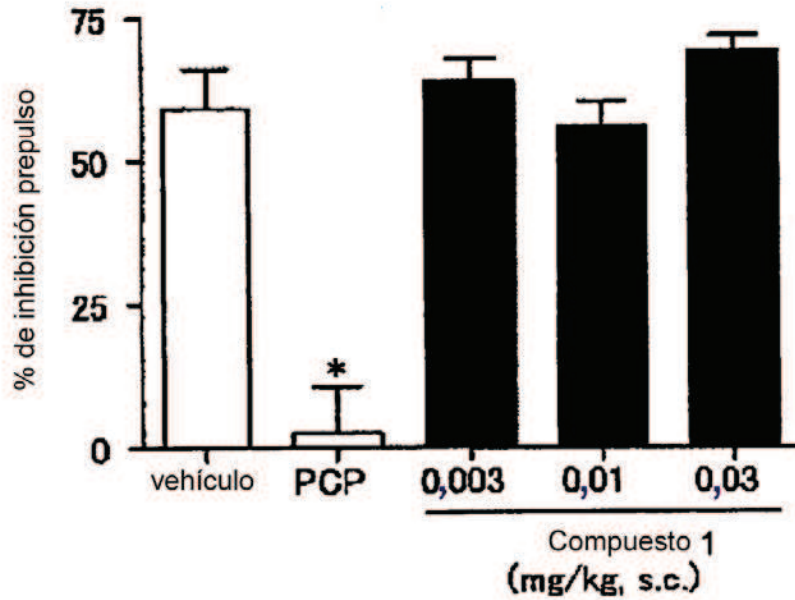


Fig.2