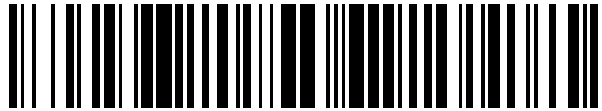


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 582 628**

51 Int. Cl.:

C07D 489/00 (2006.01)

C07D 489/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2011** **E 11737151 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016** **EP 2529739**

54 Título: **Agente terapéutico o profiláctico para enfermedades de las vías biliares**

30 Prioridad:

29.01.2010 JP 2010018730

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

14.09.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KOBAYASHI, RYOSUKE y
NAKAO, KAORU

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 582 628 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 o profiláctico para enfermedades de las vías biliares

5 **SECTOR TÉCNICO**

La presente invención se refiere a un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad o enfermedades de las vías biliares que comprende, como componente eficaz, un derivado de morfina o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

ANTECEDENTES TÉCNICOS

La enfermedad de las vías biliares es una expresión colectiva para las enfermedades digestivas que aparecen en la vesícula biliar, conducto biliar, páncreas o conducto pancreático. Un ejemplo conocido de la causa de la aparición de una enfermedad de las vías biliares es el aumento de la presión de las vías biliares debido a la contracción del esfínter de Oddi en la papila duodenal, que es el conducto aguas abajo más lejano de las vías biliares y corresponde a la parte distal del conducto biliar formado por la confluencia del conducto biliar común y el conducto pancreático. Entre los ejemplos conocidos de enfermedad de las vías biliares causada por la contracción del esfínter de Oddi se incluyen la obstrucción biliar, trastornos de la vesícula biliar, coledocitis, pancreatitis, disquinesia biliar, colangitis y colecistitis. Por lo tanto, es conocido que los fármacos que inhiben la contracción del esfínter de Oddi son útiles como agentes terapéuticos para enfermedades de las vías biliares causadas por la contracción del esfínter de Oddi.

Además, entre los ejemplos de enfermedades de las vías biliares que no son causadas por la contracción del esfínter de Oddi, pero que pueden agravarse por la contracción del esfínter de Oddi se incluyen la cirrosis biliar primaria (que se puede denominar en lo sucesivo como PBC). La PBC es una enfermedad en la que los conductos biliares interlobulares, que son los conductos biliares situados aguas arriba del conducto biliar común y en el interior del hígado, son destruidos y aparece estasis biliar. Es conocido que la obstrucción del conducto biliar común causa el agravamiento de la PBC (documento no de patente 1). Por lo tanto, se cree que los fármacos que inhiben la contracción del esfínter de Oddi pueden mejorar la obstrucción del conducto biliar común y, por lo tanto, inhibir el agravamiento de la PBC.

Los derivados de morfina y las sales de adición de ácido de los mismos farmacéuticamente aceptables como componentes eficaces de la presente invención (que se pueden denominar en lo sucesivo como "compuestos de la presente invención"), con su actividad agonista del receptor opioideo κ , se han dado a conocer hasta ahora para utilizar como analgésicos y diuréticos (documento de patente 1).

Además, hasta ahora se han dado a conocer también para utilizar en antitusivos (documento de patente 2), agentes protectores de células cerebrales (documento de patente 3), antipruriginosos (documento de patente 4), agentes terapéuticos para la hiponatremia (Documento de patente 5), antagonistas del receptor ORL-1 (documento de patente 6), agentes terapéuticos para el dolor neuropático (documento de patente 7), antipruriginosos para córnea y conjuntiva (documento de patente 8), agentes terapéuticos para trastornos psiconeuróticos (documento de patente 9), agentes terapéuticos para la dependencia de las drogas (documento de patente 10), agentes terapéuticos para la sepsis (documento de patente 11), agentes terapéuticos para el picor debido a la esclerosis múltiple (documento de patente 12), agentes terapéuticos para la esquizofrenia (documento de patente 13), agentes terapéuticos para la disquinesia (documento de patente 14) y agentes terapéuticos para inhibir el comportamiento de rascado secundario a la colestasis inducida por inyecciones crónicas de etinilestradiol en ratas (documento no de patente 13). Sin embargo, hasta ahora no se ha dado a conocer ningún efecto terapéutico o profiláctico en enfermedades de las vías biliares.

Entre los ejemplos de fármacos que presentan la acción de inhibir la contracción del esfínter de Oddi y se utilizan actualmente como agentes terapéuticos para enfermedades de las vías biliares se incluyen los que presentan la acción de promover la captación de Ca^{2+} en los sitios de almacenamiento de Ca intracelular, tales como la trepibutona; los que presentan la acción de inhibir la unión de Ca^{2+} en el fluido extracelular a proteínas contráctiles, tales como la himecromona; los que presentan la acción de inhibir la catecol-O-metiltransferasa (que se puede denominar en lo sucesivo como "COMT") y una acción de tipo antiserotonina, tales como la flopropiona; los que tienen una acción de tipo antimuscarínica, tales como el tiquizio; los que presentan una acción similar a la atropina y una acción similar a la papaverina, tales como el oxapio; los que presentan una acción de inhibición de la tripsina y la calicreína, aunque el mecanismo de acción para la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi es desconocida, tales como el gabexato. Sin embargo, estos son fármacos que no tienen ni similitud estructural con los compuestos de la presente invención ni actividad agonista del receptor opioideo κ .

Además, dado que es conocido que los opioides causan la contracción del esfínter de Oddi y, por lo tanto, agravan las enfermedades de las vías biliares, es conocido que la utilización de opioides para pacientes que sufren de enfermedades de las vías biliares requiere precaución. Se han descrito los siguientes opioides.

65

Se ha descrito que dado que la morfina, que tiene un esqueleto de morfinano similar al de los compuestos de la presente invención, pero que es diferente de los compuestos de la presente invención en vista del hecho de que es un agonista del receptor opioideo μ , puede causar espasmos en las vías biliares en pacientes que sufren de un trastorno de la vesícula biliar o colelitiasis, debe administrarse con precaución a estos pacientes (documento no de patente 2).

Además, se ha descrito que, dado que la oxicodeona, que es un agonista del receptor opioideo μ que tiene un esqueleto de morfinano, puede provocar la contracción del esfínter de Oddi y, por lo tanto, agravar los síntomas en pacientes que sufren de un trastorno de la vesícula biliar, colelitiasis o pancreatitis, debe administrarse con precaución a estos pacientes (documento no de patente 3). De manera similar, se ha descrito que, dado que la buprenorfina, que es un agonista parcial del receptor opioideo μ que tiene un esqueleto de morfinano, provoca la contracción del esfínter de Oddi en experimentos con animales (con perros) a dosis elevadas (a no menos de 0,1 mg/kg i.v.), debe administrarse con precaución a pacientes que sufren de una enfermedad de las vías biliares (documento no de patente 4). Además, se ha descrito que, dado que el tramadol, que es un agonista del receptor opioideo μ que no tiene esqueleto de morfinano, provoca la contracción del esfínter de Oddi en experimentos con animales a dosis elevadas, debe administrarse con precaución a pacientes que sufren de una enfermedad de las vías biliares (documento no de patente 5). De manera similar, se ha descrito que, dado que la pentazocina, que es un agonista parcial del receptor opioideo μ que no tiene esqueleto de morfinano, puede provocar la contracción del esfínter de Oddi a dosis elevadas, debe administrarse con precaución a pacientes que sufren de una enfermedad de las vías biliares (documento no de patente 6).

Se ha descrito que los agonistas del receptor opioideo κ que no tienen esqueleto de morfinano son útiles como agentes terapéuticos para la disfunción gastrointestinal, y entre los ejemplos de la disfunción gastrointestinal se incluyen la contracción del esfínter de Oddi (documentos de patente 15 a 18). Sin embargo, no existe una descripción sobre la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi.

Además, con respecto a la nalbufina, que se conoce que tiene un esqueleto de morfinano y tiene actividad agonista del receptor opioideo κ y actividad agonista parcial del receptor opioideo μ , existe un informe que sugiere que no ejerce ninguna acción sobre la contracción del esfínter de Oddi (documento no de patente 7) y un informe que muestra que aumenta la presión interna de las vías biliares en un 6%, aunque la acción no es estadísticamente significativa (documento no de patente 8). En otro informe, se observó que la presión del conducto biliar común aumentaba en perros y seres humanos después de la inyección de morfina y fentanilo, pero no después de la inyección de nalbufina (documento no de patente 14). Además, dado que el butorfanol, que se clasifica como un agonista del receptor opioideo κ , aumentaba la presión interna de las vías biliares en un 12% y esta acción era estadísticamente significativa (documento no de patente 8), se ha observado que produce la contracción del esfínter de Oddi. Además, se describe que, dado que la eptazocina, que se conoce que no tiene esqueleto de morfinano, pero que actúa como un agonista kappa sobre los receptores opioideos, muestra la acción de provocar la contracción del esfínter de Oddi a dosis elevadas en experimentos con animales, debe administrarse con precaución a pacientes que sufren de una enfermedad de las vías biliares (documento no de patente 9).

Se ha dado a conocer que la leucina encefalina y la metionina encefalina, que son péptidos agonistas del receptor opioideo δ endógeno, provocan la contracción transitoria del esfínter de Oddi, seguido de una acción continua de inhibición de la contracción (documento no de patente 10). Además, es también conocido que la naloxona, que es un antagonista del receptor opioideo μ que tiene un esqueleto de morfinano, presenta la acción de inhibir la contracción del esfínter de Oddi (documento no de patente 11).

De este modo, no se ha sugerido en absoluto la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi por agonistas de receptores opioideos κ que tienen un esqueleto de morfinano similar al de los compuestos de la presente invención.

Se ha dado a conocer que los compuestos de la presente invención muestran acciones antagonistas sobre el receptor ORL-1. Dado que la nociceptina (a la que a veces se denomina orfanina FQ), que es un péptido agonista endógeno de este receptor, se expresa en las neuronas motoras excitadoras en el plexo mientérico del esfínter de Oddi e inhibe la neurotransmisión colinérgica, se ha sugerido que la nociceptina puede actuar sobre el esfínter de Oddi a través de un mecanismo autoinhibidor por retroalimentación (documento no de patente 12).

De este modo, se considera que los agonistas del receptor ORL-1 inhiben la contracción del esfínter de Oddi, pero no se ha sugerido la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi por una acción antagonista sobre el receptor ORL-1.

DOCUMENTOS DE LA TÉCNICA ANTERIOR

[Documentos de patente]

[Documento de patente 1] WO 93/015081

[Documento de patente 2] WO 95/001178
 [Documento de patente 3] WO 95/003307
 [Documento de patente 4] WO 98/023290
 5 [Documento de patente 5] WO 99/005146
 [Documento de patente 6] JP 2000-53572 A
 [Documento de patente 7] WO 01/014383
 [Documento de patente 8] JP 2001-163784 A
 [Documento de patente 9] WO 02/078744
 10 [Documento de patente 10] WO 99/011289
 [Documento de patente 11] WO 02/089845
 [Documento de patente 12] WO 06/095836
 [Documento de patente 13] WO 09/001764
 [Documento de patente 14] WO 08/133297
 15 [Documento de patente 15] WO 05/004796
 [Documento de patente 16] WO 05/049564
 [Documento de patente 17] WO 05/023799
 [Documento de patente 18] WO 04/093796

20 [Documentos no de patente]

[Documento no de patente 1] Hastier P y otros, Dig Dis Sci., 43, 2426 (1998)
 [Documento no de patente 2] JAPIC ethical drugs in Japan 2010 ("Fármacos éticos del JAPIC en Japón 2010"),
 25 editado y publicado por el Centro de información farmacéutica de Japón, disponible en Maruzen Co., Ltd., pág. 2705,
 hidrato del clorhidrato de morfina.
 [Documento no de patente 3] JAPIC ethical drugs in Japan 2010 ("Fármacos éticos del JAPIC en Japón 2010"),
 editado y publicado por el Centro de información farmacéutica de Japón, disponible en Maruzen Co., Ltd., pág. 618,
 hidrato del clorhidrato de oxidona.
 [Documento no de patente 4] JAPIC ethical drugs in Japan 2010 ("Fármacos éticos del JAPIC en Japón 2010"),
 30 editado y publicado por el Centro de información farmacéutica de Japón, disponible en Maruzen Co., Ltd., pág. 2166,
 clorhidrato de buprenorfina.
 [Documento no de patente 5] JAPIC ethical drugs in Japan 2010 ("Fármacos éticos del JAPIC en Japón 2010"),
 editado y publicado por el Centro de información farmacéutica de Japón, disponible en Maruzen Co., Ltd., pág. 1713,
 clorhidrato de tramadol.
 35 [Documento no de patente 6] JAPIC ethical drugs in Japan 2010 ("Fármacos éticos del JAPIC en Japón 2010"),
 editado y publicado por el Centro de información farmacéutica de Japón, disponible en Maruzen Co., Ltd., pág. 2448,
 pentazocina.
 [Documento no de patente 7] Isenhower HL y otros, Am J Health-Syst Pharm., 55, 480 (1998)
 [Documento no de patente 8] Thompson DR., Am J Gastroenterol., 96, 1266 (2001)
 40 [Documento no de patente 9] JAPIC ethical drugs in Japan 2010 ("Fármacos éticos del JAPIC en Japón 2010"),
 editado y publicado por el Centro de información farmacéutica de Japón, disponible en Maruzen Co., Ltd., pág. 549,
 bromhidrato de eptazocina.
 [Documento no de patente 10] Behar J y otros, Gastroenterol., 86, 134 (1984).
 [Documento no de patente 11] Behar J y otros, Motility of the Digestive Tract ("Motilidad del tracto digestivo"). Nueva
 45 York: Raven, (1982), pág. 397
 [Documento no de patente 12] O'Donnell AM y otros., J. Comp Neurol., 29, 430 (2001)
 [Documento no de patente 13] Inan S y otros, Pharmacol Biochem Behav., 85(1), 39 (2006)
 [Documento no de patente 14] Vatashky E y otros, Curr Ther Res, 37, 95 (1985)

50 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION

PROBLEMAS A RESOLVER POR LA INVENCION

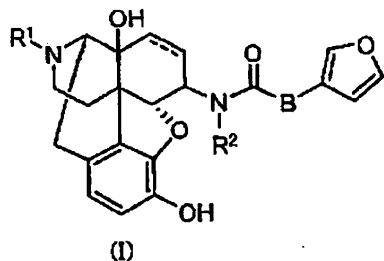
55 La presente invención tiene como objetivo dar a conocer un agente terapéutico o profiláctico para una enfermedad o
 enfermedades de las vías biliares que tiene un efecto excelente, cuyo agente comprende como componente eficaz
 un compuesto específico que tiene un esqueleto de morfina o una sal de adición de ácido del mismo
 farmacéuticamente aceptable.

MEDIOS PARA RESOLVER LOS PROBLEMAS

60 Los presentes inventores de la presente invención estudiaron de manera exhaustiva para resolver los problemas
 anteriores y descubrieron que los compuestos específicos que tienen un esqueleto de morfina y las sales de
 adición de ácido de los mismos farmacéuticamente aceptables presentan excelentes efectos terapéuticos en
 enfermedades de las vías biliares, llevando a cabo así la presente invención.

65 Es decir, la presente invención se refiere a [1] a [5] a continuación.

[1] Un agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, comprendiendo el agente, como componente eficaz, un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



[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 un cicloalquilalquilo C₄-C₇, R² representa un alquilo lineal o ramificado C₁-C₅ y B representa -CH=CH-] o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

[2] El agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según [1], en el que, en la fórmula general (I), R¹ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, y R² es metilo, etilo o propilo.

[3] El agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según [1], en el que el compuesto representado por la fórmula general (I) es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

[4] El agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según uno cualquiera de [1] a [3], en el que la enfermedad o enfermedades de las vías biliares es/son obstrucción biliar, trastorno de la vesícula biliar, colelitiasis, pancreatitis, disquinesia biliar, colangitis, colecistitis y/o cirrosis biliar primaria.

[5] El agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según uno cualquiera de [1] a [3], agente que ejerce una acción terapéutica o profiláctica sobre la enfermedad o enfermedades de las vías biliares mediante la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi.

EFFECTO DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer un efecto terapéutico o profiláctico destacado en enfermedades de las vías biliares.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un diagrama que muestra la influencia del compuesto 1 sobre la contracción del esfínter de Oddi en conejo en el ejemplo 1. El eje de abscisas indica una sustancia de prueba y la ordenada indica la tasa de cambio en la presión máxima de perfusión (contracción del músculo de Oddi (% Delta) basándose en la comparación entre el valor observado durante los 3 minutos inmediatamente antes del inicio de la administración intravenosa de la sustancia de prueba y el valor observado durante los 3 minutos inmediatamente después del inicio de la administración (media ± error estándar; N = 11 casos, *p < 0,05, test t para datos emparejados).

MODO OPTIMO PARA LEVAR A CABO LA INVENCION

El agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares comprende, como componente eficaz, un compuesto representado por la fórmula general (I) descrita anteriormente o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

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 la línea doble representa, de manera preferente, un enlace sencillo.

En la formula general (I), R¹ representa cicloalquilalquilo C₄-C₇. Entre éstos, R¹ es, de manera preferente, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, en especial, de manera preferente, ciclopropilmetilo.

R² representa un alquilo lineal o ramificado C₁-C₅. R² es, de manera preferente, metilo, etilo o propilo. Entre éstos, metilo es más preferente.

B representa -CH=CH-. B es, de manera preferente, -CH=CH- trans.

El compuesto representado por la fórmula general (I) es, de manera especialmente preferente, un compuesto (-) en el que la línea doble constituida por una línea de puntos y una línea continua representa un enlace sencillo; R¹ representa ciclopropilmetilo; R² representa metilo; y B representa -CH=CH- trans. Es decir, el compuesto representado por la fórmula general (I) es, de manera especialmente preferente, (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano. Sin embargo, la presente invención no se limita al mismo.

Estos compuestos representados por la fórmula general (I) y las sales de adición de ácido de los mismos farmacéuticamente aceptables pueden producirse según el procedimiento descrito en el documento JP 2525552 B. Además, entre los compuestos representados por la fórmula general (I), aquellos en los que R¹² representa hidroxilo y R¹³ representa hidrógeno pueden producirse según el procedimiento descrito en el documento Chem. Pharm. Bull., 52, 664 (2004).

Entre los ejemplos de la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable en la presente invención se incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como la 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 ácidos carboxílicos orgánicos, 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 ácidos sulfónicos orgánicos, 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 éstas, se utilizan, de manera preferente, la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido bromhídrico, la sal de ácido fosfórico, la sal de ácido tartárico, la sal de ácido metanosulfónico y similares, pero, no es necesario decir que la sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de la presente invención no se limita a las mismas.

La "enfermedad de las vías biliares" en la presente invención incluye enfermedades digestivas que aparecen en la vesícula biliar, el conducto biliar, el páncreas o el conducto pancreático. Entre éstas, el agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para una enfermedad o enfermedades de las vías biliares es, de manera preferente, aplicable a una enfermedad o enfermedades de las vías biliares que aparecen y/o se agravan debido a la contracción del esfínter de Oddi, de manera especialmente preferente, la obstrucción biliar, trastorno de la vesícula biliar, colestiasis, pancreatitis, disquinesia biliar, colangitis, colecistitis, cirrosis biliar primaria y/o similares.

El compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable se purifica hasta un nivel adecuado para uso médico, y, después de pasar una prueba de seguridad necesaria, el compuesto o sal de adición de ácido puede administrarse por vía oral o parenteral tal como se encuentra o como una composición farmacéutica preparada como una mezcla con un ácido o ácidos, portador o portadores, vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, y/o similares. Entre los ejemplos de su formulación se incluyen comprimidos, cápsulas, comprimidos que se disgregan por vía oral, polvos y gránulos en el caso de administración oral; y formulaciones para infusión intravenosa rápida, infusión intravenosa sostenida, inyección intramuscular, inyección subcutánea o inyección intradérmica, y cintas adhesivas y parches, en el caso de administración parenteral. Sin embargo, la formulación, por supuesto, no se limita a los mismos.

El contenido del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable no está limitado y el compuesto o sal de adición de ácido se puede preparar habitualmente, de manera que la dosis por administración es de 0,1 µg a 100 mg. La dosis se puede seleccionar de manera apropiada dependiendo de los síntomas, edad y peso corporal del paciente, vía de administración y/o similares, y la dosis por adulto por día es habitualmente de aproximadamente 0,1 µg a 20 mg, de manera preferente, de aproximadamente 1 µg a 10 mg en términos a la cantidad del compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable, que se puede administrar de una vez o en varias veces.

Como agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, el compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable se pueden administrar solos o en combinación con uno o más fármacos que se utilizan para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o enfermedades, o para el alivio o inhibición de un síntoma o síntomas.

Entre los ejemplos de los fármacos se incluyen colagogos, tales como trepibutona (agente terapéutico para enfermedades pancreáticas/de las vías biliares), himecromona (agente terapéutico para enfermedades de las vías biliares), flopropiona (antiespasmódico pancreaticobiliar/vías urinarias), tiquizio (agente antimuscarínico), oxapio

(agente anticolinérgico antiespasmódico), gabexato (inhibidor de proteasas), ácido deshidrocólico, anetoltritió, ácido ursodesoxicólico y ácido quenodesoxicólico.

5 Entre los ejemplos de los fármacos también se incluyen morfina, pentazocina, buprenorfina, oxicodona, fentanilo, remifentanilo, tramadol, butorfanol y eptazocina, que son medicamentos para ser administrados para el alivio del dolor debido a enfermedades de las vías biliares y, al mismo tiempo, tienen efectos secundarios que promueven la contracción del esfínter de Oddi. También es posible, mediante la combinación de estos fármacos con el fármaco de la presente invención, suprimir los efectos secundarios.

10 Estos son sólo ejemplos y no deben interpretarse de ninguna manera restrictiva. El procedimiento para la combinación de los fármacos puede ser la utilización combinada de los fármacos o la utilización de los fármacos como una mezcla.

15 El hecho de que un compuesto representado por la fórmula general (I) o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable como un componente eficaz del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención sea eficaz para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares se puede confirmar mediante el procedimiento descrito en los ejemplos a continuación. El modelo de conejo para la contracción del esfínter de Oddi se utiliza habitualmente en la investigación básica sobre enfermedades de las vías biliares (Wei JG y otros, World J. Gastroenterol., 6, 102 (2000)), y, en los casos en los que el fármaco muestra la acción de inhibir la contracción del esfínter de Oddi en este modelo, se puede decir que el fármaco tiene un efecto terapéutico y/o profiláctico sobre enfermedades de las vías biliares.

EJEMPLOS

25 La presente invención se describirá a continuación concretamente por medio de un ejemplo.

Ejemplo 1

30 Efecto del clorhidrato de (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano (compuesto 1) sobre la contracción del esfínter de Oddi en conejos.

35 El procedimiento descrito en el documento Wei JG y otros., World J. Gastroenterol., 6, 102 (2000) se modificó parcialmente y se utilizó para la medición del cambio en la presión de perfusión en el esfínter de Oddi. El cambio en la presión de perfusión refleja la motilidad de un cambio de contracción del esfínter de Oddi.

40 Se mantuvieron en ayunas conejos NZW macho (Japan SLC), que tenían un peso corporal de 2,0 a 2,5 kg después de la entrega, desde la noche del día anterior al experimento. El experimento se llevó a cabo bajo anestesia con pentobarbital, con ventilación artificial. Cada conejo se inmovilizó en posición supina y se sometió a una incisión abdominal para exponer el área periduodenal y el conducto biliar común. Se realizó una pequeña incisión en el conducto biliar común y se insertó una cánula en el conducto biliar común hacia la cara del duodeno, seguido de la colocación de su punta en el esfínter de Oddi (ampollas del esfínter). Para la excreción biliar, se insertó otra cánula en el conducto biliar hacia la cara de la vesícula biliar y se inmovilizó. Desde el otro extremo de la cánula cuya punta estaba colocada en el esfínter de Oddi, se inyectó de manera continua solución salina fisiológica a un caudal de 6 ml/hora para permitir la perfusión en el esfínter de Oddi. Mediante el registro de la presión de perfusión con un transductor de monitorización de la presión sanguínea (DX-300, Nihon Kohden Corporation), se midió la reacción de contracción del esfínter de Oddi.

50 Se administró al conejo por la vena yugular una solución acuosa de manitol al 5%, que es el vehículo para la solución del compuesto 1. Posteriormente, no antes de 30 minutos después de la administración del vehículo, se administró el compuesto 1 al mismo individuo a una dosis de 0,2 µg/kg a través de la vena yugular. El volumen de administración del vehículo y el compuesto 1 fue de 1 ml/kg y la administración se llevó a cabo durante 60 segundos.

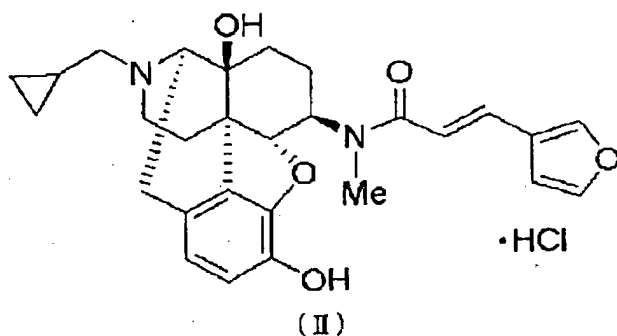
55 La figura 1 muestra el resultado del cálculo de la tasa de cambio a la presión máxima de perfusión (contracción del músculo de Oddi (% Delta)) basado en la comparación entre el valor observado durante los 3 minutos inmediatamente antes del inicio de la administración y el valor observado durante los 3 minutos inmediatamente después del inicio de la administración (media ± error estándar; N = 11 casos). A diferencia del hecho de que la tasa de cambio a la presión máxima de perfusión fue del 93,32% de promedio en el caso de la administración intravenosa de 0,2 µg/kg de compuesto 1, la tasa de cambio a la presión máxima de perfusión fue del 99,81% de promedio en el caso de la administración del vehículo. De este modo, en el grupo administrado con el compuesto 1, la tasa de cambio a la presión máxima de perfusión era menor en comparación con el grupo administrado con el vehículo, y esta diferencia era significativa (*p < 0,05, test t para datos emparejados). Esto indica que el compuesto 1 presenta la acción de inhibir la contracción del esfínter de Oddi.

65 El yoduro de oxapio, que presenta la acción de inhibir la contracción del esfínter de Oddi y en la actualidad se utiliza clínicamente como agente terapéutico para enfermedades de las vías biliares, reduce la presión de perfusión del esfínter de Oddi en aproximadamente 10 mm H₂O (corresponde a 0,74 mm Hg) cuando se administra por vía

intravenosa a un perro a una dosis de 0,3 mg/kg (Tamasawa Y. y otros., Kiso to Rinsho, 6, 128 (1972)). Además, el mesilato de gabexato reduce la presión de perfusión del esfínter de Oddi en 6,9 mm H₂O (corresponde a 0,51 mm Hg) o 10,6 mm H₂O (corresponde a 0,78 mm Hg) cuando se administra por vía intravenosa a un perro a una dosis de 1 mg/kg o 3 mg/kg, respectivamente (Yamasato T. y otros., J Smooth Muscle Res., 27, 87 (1991)). Dado que el yoduro de oxapio se administra, en general, por vía oral a una dosis de 30 a 60 mg por adulto por día de forma dividida en 3 veces, y 100 mg de mesilato de gabexato, en general, se disuelven en 500 ml de solución de Ringer y la solución resultante se administra por infusión intravenosa con goteo a un caudal de no más de 8 ml/minuto, se considera que las dosis descritas anteriormente son equivalentes a las dosis clínicas de estos fármacos.

En el presente ejemplo, mediante la administración intravenosa de 0,2 µg/kg del compuesto 1 a conejos, el valor real de la presión máxima de perfusión se redujo en 0,95 mm Hg de promedio. Por lo tanto, este resultado indica que, mediante la utilización del compuesto 1, se puede esperar clínicamente un efecto terapéutico y profiláctico sobre enfermedades de las vías biliares.

El compuesto 1 tiene una estructura representada por la siguiente fórmula (II).

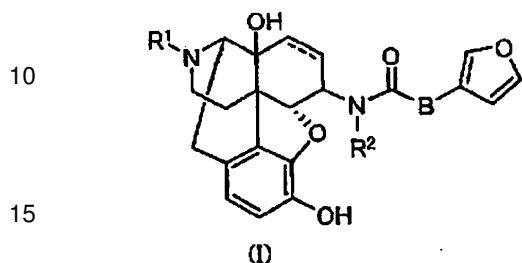


30 APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención da a conocer un efecto terapéutico excelente sobre las enfermedades de las vías biliares y es útil para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades de las vías biliares.

REIVINDICACIONES

1. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, comprendiendo dicho agente, como componente eficaz, un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



20 [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 un cicloalquilalquilo C_4-C_7 , R^2 representa un alquilo lineal o ramificado C_1-C_5 y B representa $-CH=CH-$ o una sal de adición de ácido del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 2. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según la reivindicación 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.

30 3. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto representado por la fórmula general (I) es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14 β -dihidroxi-4,5 α -epoxi-6 β -[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

35 4. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicha enfermedad o enfermedades de las vías biliares es/son obstrucción biliar, trastorno de la vesícula biliar, colelitiasis, pancreatitis, disquinesia biliar, colangitis, colecistitis y/o cirrosis biliar primaria.

40 5. Agente terapéutico o profiláctico para utilizar en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o enfermedades de las vías biliares, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, agente que ejerce una acción terapéutica o profiláctica sobre la enfermedad o enfermedades de las vías biliares mediante la inhibición de la contracción del esfínter de Oddi.

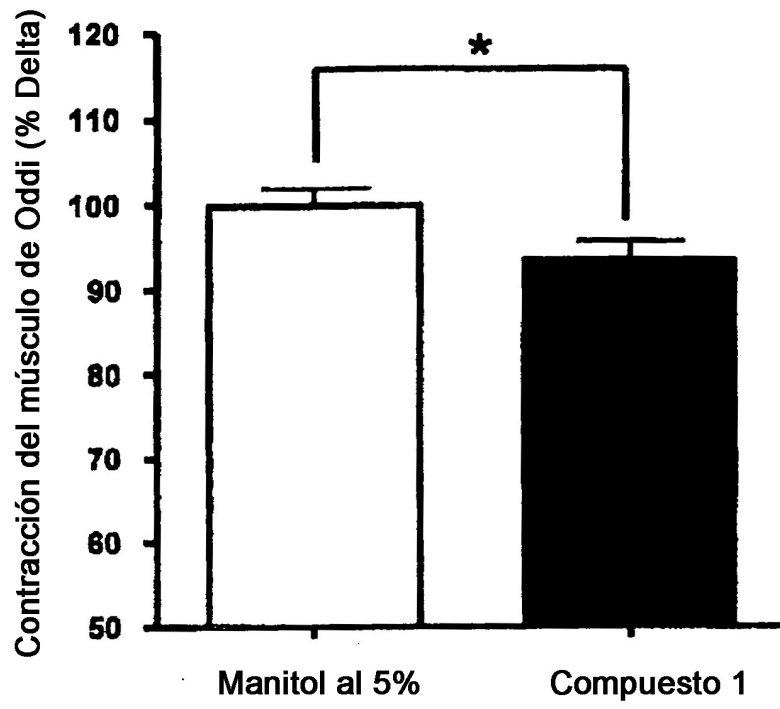


Fig.1