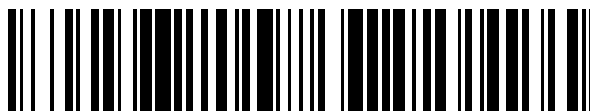


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 655**

51 Int. Cl.:

A61K 31/485 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12742214 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.07.2016 EP 2671585**

54 Título: **(-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano para su utilización en el tratamiento o prevención de la caquexia por cáncer**

30 Prioridad:

31.01.2011 JP 2011018021

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

18.10.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SUZUKI, TOMOHIKO;
YOSHIZAWA, YOSHITAKE y
HIRAKATA, MIKITO**

74 Agente/Representante:

DURÁN MOYA, Carlos

ES 2 586 655 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

(-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano para su utilización en el tratamiento o prevención de la caquexia por cáncer

Sector técnico

La presente invención se refiere a un compuesto para su utilización en el tratamiento o prevención de la caquexia por cáncer, que comprende como ingrediente eficaz un compuesto que tiene un esqueleto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano.

Técnica anterior

La caquexia, también conocida como consunción, es un síndrome sistémico que tiene síntomas predominantes, tales como una notable pérdida de peso corporal, anemia, edema, anorexia, postración general, malestar y similares en las enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, enfermedades de la sangre, trastornos endocrinos, infecciones, síndrome de inmunodeficiencia adquirida y similares (documentos no de patente 1 y 2).

Entre estos tipos de caquexia, un tipo particular de caquexia causada por un tumor maligno, es decir, la caquexia por cáncer es frecuente, y se considera que representa aproximadamente el 20% de las muertes por tumor maligno (documento no de patente 3). En la caquexia por cáncer, la progresión de la caquexia debilita significativamente la resistencia física de los pacientes y, por lo tanto, no permite tratar a los pacientes con agentes antitumorales que, generalmente, son altamente tóxicos, cosa que merma de forma importante el tratamiento del tumor maligno. Por otra parte, el apoyo nutricional para mejorar los síntomas de la caquexia puede, por el contrario, dar lugar a la exacerbación del tumor maligno, la reducción de la calidad de vida (QOL) de los pacientes y la disminución del tiempo de la vida. Además, en los casos de caquexia por cáncer, la administración de un agente antitumoral puede inducir efectos antitumorales, pero dicha administración, en la mayoría de los casos, produce efectos secundarios de los agentes antitumorales, tales como toxicidad en la médula ósea y similares, y, por lo tanto, la caquexia no mejora (documento no de patente 4).

Hasta el momento, se han identificado derivados de 1,2-difenilpirrol (documento de patente 1), derivados de amidas de ácidos carboxílicos (documento de patente 2), anticuerpos peptídicos relacionados con la hormona paratiroidea (documento de patente 3), compuestos de moléculas pequeñas de tipo de grelina (documento de patente 4), moduladores de receptores de andrógenos (documento de patente 5) y similares como sustancias que tienen un efecto mejorador de la caquexia. No obstante, incluso en la actualidad, la patogenia de la caquexia no está clara, y ningún agente terapéutico es lo suficientemente eficaz para su utilización clínica como agente terapéutico para la caquexia.

Mientras tanto, se ha dado a conocer que un compuesto que tiene un esqueleto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo, que es un ingrediente eficaz de la presente invención, tiene actividad agonista sobre el receptor opioide kappa y se han dado a conocer las utilizaciones como analgésico y diurético (documento de patente 6). Además, se han dado a conocer las utilizaciones del compuesto o la sal de adición de ácido como un antitusivo (documento de patente 7), un agente protector de las células cerebrales (documento de patente 8), un antipruriginoso (documento de patente 9), un agente terapéutico para la hiponatremia (documento de patente 10), un antagonista del receptor de ORL-1 (documento de patente 11), un agente terapéutico para el dolor neuropático (documento de patente 12), un antipruriginoso para la córnea o la conjuntiva (documento de patente 13), un agente terapéutico para un trastorno neuropsiquiátrico (documento de patente 14), un agente terapéutico para la dependencia de drogas (documento de patente 15), un agente terapéutico para la septicemia (documento de patente 16), un agente terapéutico para el prurito asociado con la esclerosis múltiple (documento de patente 17), un agente terapéutico para la esquizofrenia (documento de patente 18), un agente terapéutico para mejorar los trastornos de la piel (documento de patente 19) y un agente terapéutico para la discinesia (documento de patente 20) y, aunque publicados después de la fecha de prioridad de la presente solicitud, también se han dado a conocer las utilizaciones del compuesto o de la sal de adición de ácido como un agente terapéutico para la fibromialgia (documento de patente 21) y un agente terapéutico para la enfermedad del tracto biliar (documento de patente 22). Sin embargo, el efecto terapéutico o profiláctico para la caquexia todavía no se ha dado a conocer en absoluto.

Documentos de la técnica anterior**Documentos de patente**

Documento de patente 1: JP 2000-95685 A
Documento de patente 2: JP Hei 5-43466 A
Documento de patente 3: PCT W098/051329

Documento de patente 4: PCT WO05/097261
 Documento de patente 5: PCT WO02/066475
 Documento de patente 6: PCT WO93/015081
 Documento de patente 7: PCT WO95/001178
 Documento de patente 8: PCT WO95/003307
 Documento de patente 9: PCT WO98/023290
 Documento de patente 10: PCT WO99/005146
 Documento de patente 11: JP 2000-53572 A
 Documento de patente 12: PCT WO01/014383
 Documento de patente 13: JP 2001-163784 A
 Documento de patente 14: PCT WO02/078744
 Documento de patente 15: PCT WO99/011289
 Documento de patente 16: PCT WO02/089845
 Documento de patente 17: PCT WO06/095836
 Documento de patente 18: PCT WO09/001764
 Documento de patente 19: PCT WO09/044883
 Documento de patente 20: PCT WO08/133297
 Documento de patente 21: JP 2011-074018 A
 Documento de patente 22: PCT WO11/093441

Documentos no de patente

Documento no de patente 1: J. Parenteral and Enteral Nutrition, 12, 286-298 (1988)
 Documento no de patente 2: Am. J. Med., 85, 289-291 (1988)
 Documento no de patente 3: J. Natl. Cancer Inst., 89, 1763-1773 (1997)
 Documento no de patente 4: J. Clin. Oncol., 12, 213-225 (1994)

Los documentos US 7 652025 B2 y WO 02/089845 A1 dan a conocer ambos la utilización de epoxi-morfinanos o de nalfurafina HCl para el tratamiento de la septicemia. El documento WO 2011/009020 A2 da a conocer la preparación de epoxi-morfinanos para su utilización en el tratamiento del cáncer y trastornos neovasculares oculares. El documento WO 2011/009020 A2 da a conocer la preparación de morfinanos, tales como nalfurafina, su actividad como inhibidores de TLR9 y sus utilidades en el tratamiento del cáncer.

El documento US 2002/165247 A1 da a conocer la utilización de derivados de morfinano para tratar, entre otras, la caquexia.

Características de la invención

Problemas que ha de resolver la invención

Un objeto de la presente invención es dar a conocer un compuesto para su utilización en el tratamiento o la prevención de la caquexia por cáncer, que comprende como ingrediente eficaz un compuesto que tiene un esqueleto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo y es capaz de prevenir o mejorar la progresión de los síntomas de la caquexia por cáncer.

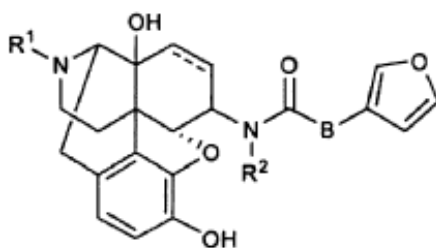
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores estudiaron intensamente para resolver los problemas descritos anteriormente y descubrieron que un compuesto específico que tiene un esqueleto de morfinano o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto terapéutico o profiláctico sobre la caquexia, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a lo siguiente [4].

[1] Un compuesto para su utilización en el tratamiento o la prevención de la caquexia por cáncer que comprende como ingrediente eficaz un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I) se da a conocer en el presente documento:

[Fórmula química 1]



(I)

5 [en la que la línea doble que consiste en una línea discontinua y una línea continua representa un doble enlace o un enlace simple, R¹ representa cicloalquilalquilo C₄-C₇, R² representa alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, y B representa -CH=CH-]

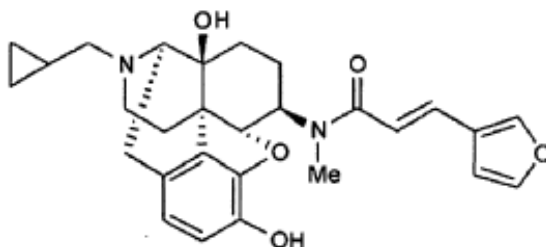
o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

10 [2] El compuesto según [1], en el que, en la fórmula general (I), R¹ es ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo, y R² es metilo, etilo o propilo, se da a conocer en el presente documento.

[3] El compuesto según [1], en el que, en la fórmula general (I), R¹ es ciclopropilmetilo, R² es metilo, y B es -CH=CH- en forma trans, se da a conocer en el presente documento.

15 [4] El compuesto 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:

[Fórmula química 2]



20 **Efectos de la invención**

La presente invención da a conocer un compuesto para su utilización en el tratamiento o la prevención de la caquexia por cáncer, que comprende como ingrediente eficaz el compuesto que tiene un esqueleto de morfinano de fórmula química 2 o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo. El compuesto de la presente invención mejora un síndrome sistémico que tiene síntomas predominantes, tales como una pérdida notable de peso corporal, anemia, edema, anorexia, postración general, malestar y similares en las enfermedades crónicas.

30 **Breve descripción de los dibujos**

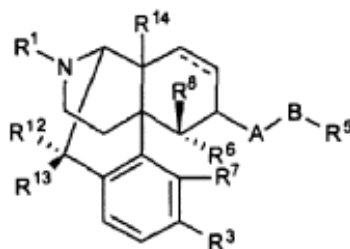
La figura 1 muestra un efecto terapéutico del compuesto 1 sobre la caquexia (efecto de prolongación de la vida).

35 La figura 2 muestra un efecto terapéutico del compuesto 1 sobre la caquexia (efecto supresor de la pérdida de peso corporal).

Divulgación

40 El compuesto para su utilización en el tratamiento o la prevención de la caquexia comprende como ingrediente eficaz un compuesto representado por la siguiente fórmula general (II) se da a conocer en el presente documento:

[Fórmula química 3]



(I 1)

5 [en la que la doble línea que consiste en una línea discontinua y una línea continua representa un doble enlace o un enlace simple;

R¹ representa alquilo C₁-C₅, cicloalquilalquilo C₄-C₇, cicloalquenilalquilo C₅-C₇, arilo C₆-C₁₂, aralquilo C₇-C₁₃, alquenilo C₄-C₇, alilo, furan-2-ilalquilo (en el que el resto alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono) o tiofen-2-ilalquilo (en el que el resto alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono);

10 R¹⁴ representa hidrógeno, hidroxilo, nitro, alcanoiloxi C₁-C₅, alcoxi C₁-C₅, alquilo C₁-C₅ o NR⁹R¹⁰ (en el que R⁹ representa hidrógeno o alquilo C₁-C₅ y R¹⁰ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o -(C=O)R¹¹ (en el que R¹¹ representa hidrógeno, fenilo o alquilo C₁-C₅));

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

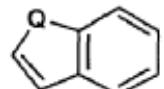
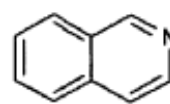
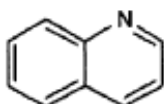
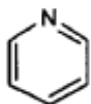
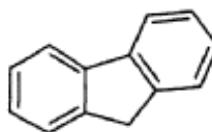
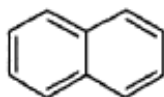
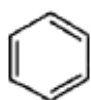
15 A representa -XC(=Y)-, -XC(=Y)Z-, -X- o -XSO₂- (en el que X, Y y Z representan cada uno independientemente NR⁴, S u O (en el que R⁴ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado, o arilo C₆-C₁₂, y, en los casos en los que existen dos o más R⁴ en la fórmula, pueden ser iguales o diferentes));

20 B representa un enlace de valencia, alqueno C₁-C₁₄ lineal o ramificado (que puede estar sustituido con al menos uno o más tipos de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxi, y cuyos 1 a 3 grupos de metileno pueden estar sustituidos con carbonilo), hidrocarburo C₂-C₁₄ lineal o ramificado insaturado acíclico que contiene de 1 a 3 dobles enlaces y/o triples enlaces (que pueden estar sustituidos por al menos uno o más tipos de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, hidroxilo, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, trifluorometilo y fenoxi; y cuyos 1 a 3 grupos de metileno pueden estar sustituidos por carbonilo), o hidrocarburo C₁-C₁₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado, que contiene de 1 a 5 enlaces tioéter, enlaces éter y/o enlaces amino (en los que ningún heteroátomo está unido directamente a A, y de 1 a 3 grupos de metileno de los mismos pueden estar sustituidos por carbonilo);

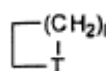
25 R⁵ representa hidrógeno o un grupo orgánico que tiene cualquiera de los siguientes esqueletos básicos:

[Fórmula química 4]

30



Q: N, S, O



T: CH₂, NH, S, O

l = 0 - 5

m, n ≥ 0

m + n ≤ 5

(en la que Q representa N, O o S; T representa CH₂, NH, S u O; l representa un número entero de 0 a 5; m y n representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 5;

la suma de m y n no es mayor que 5; y cada grupo orgánico puede estar sustituido con al menos uno o más tipos de sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₅ alcoxi C₁-C₅, alcanoiloxi C₁-C₅, hidroxil, flúor, cloro, bromo, yodo, amino, nitro, ciano, isotiocianato, trifluorometilo, trifluorometoxi y metilendioxi);

R⁶ representa hidrógeno y R⁷ representa hidrógeno, hidroxil, alcoxi C₁-C₅ o alcanoiloxi C₁-C₅; o R⁶ y R⁷ juntos representan -O-, -CH₂- o -S-;

R⁸ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₅ o alcanoil C₁-C₅;

R¹² y R¹³ representan ambos hidrógeno; uno de ellos representa hidrógeno y el otro representa hidroxil; o estos juntos representan oxo;

la fórmula general (II) incluye los isómeros (+), (-) y (±),
o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (II) o sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos, un compuesto de la fórmula (I) descrita anteriormente o una sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable del mismo está contenido, preferentemente, como un ingrediente eficaz en el agente terapéutico o profiláctico de la presente divulgación para la caquexia.

La línea doble que consiste en una línea discontinua y una línea continua en la fórmula general (I) representa un doble enlace o un enlace simple, y es, preferentemente, un enlace simple.

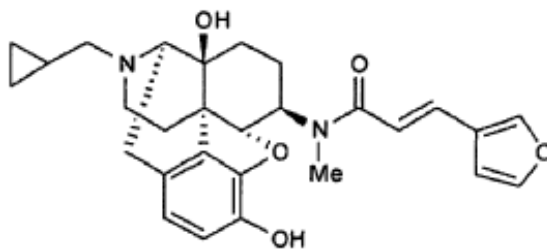
R¹ en la fórmula general (I) representa cicloalquilalquilo C₄-C₇. Entre ellos, se prefieren como R¹ ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo, y R¹ es de forma especialmente preferente ciclopropilmetilo.

R² representa alquilo C₁-C₅ lineal o ramificado. Entre ellos, se prefieren metilo, etilo y propilo como R², y metilo es especialmente preferente.

B representa -CH=CH-. Como B, se prefiere -C =CH- en forma trans.

Como compuesto representado por la fórmula general (I), se prefiere especialmente el compuesto en isómero (-), en el que la línea doble que consiste en una línea discontinua y una línea continua es un enlace simple; 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:

[Fórmula química 2]



es especialmente preferente.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) o sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos pueden producirse según el método descrito en el documento PCT WO93/015081.

Entre los compuestos representados por la fórmula general (II), los compuestos en los que tanto R¹² como R¹³ representan hidrógeno pueden producirse según el método descrito en el documento PCT WO93/015081. Además, los compuestos en los que R¹² y R¹³ juntos representan oxo se pueden producir según los métodos descritos en Chem. Pharm. Bull., 52, 664-669 (2004) y el documento PCT WO93/015081 a partir de un compuesto, como material de partida, que puede producirse según los métodos descritos en, por ejemplo, Heterocycles, 63, 865-870 (2004) y Bioorg. Med. Chem. Lett., 5, 1505-1508 (1995). Por otra parte, los compuestos en los que R¹² representa hidroxil y R¹³ representa hidrógeno pueden producirse según el método descrito en Chem. Pharm. Bull., 52, 664-669 (2004).

Entre los ejemplos de "sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables" en la presente invención se incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como sal de ácido clorhídrico, sal de ácido sulfúrico, sal de ácido nítrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido yodhídrico, sal de ácido fosfórico y similares; 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, sal de ácido ftálico y similares; sales de ácidos sulfónicos orgánicos tales como sal de ácido metanosulfónico, sal de ácido etanosulfónico, sal de ácido bencenosulfónico, sal de ácido p-toluenosulfónico, sal de ácido alcanforsulfónico y similares; y similares. Entre ellas, se usan de forma preferente sal de ácido clorhídrico, sal de ácido bromhídrico, sal de ácido fosfórico, sal de ácido tartárico, sal de ácido metanosulfónico y similares.

"Caquexia" en la presente invención incluye un síndrome sistémico que tiene síntomas predominantes, tales como una pérdida notable de peso corporal, anemia, edema, anorexia, postración general, malestar y similares en las enfermedades crónicas tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, enfermedades de la sangre, trastornos endocrinos, infecciones, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc. Incluye, por ejemplo, caquexia por cáncer, caquexia tuberculosa, caquexia diabética, caquexia asociada con una enfermedad de la sangre, caquexia asociada con un trastorno endocrino, caquexia asociada con una infección, y caquexia asociada con el síndrome de inmunodeficiencia adquirida. El compuesto de la presente invención se utiliza para la caquexia por cáncer asociada con un tumor maligno.

"Tumor maligno" (también denominado cáncer o neoplasia maligna) en la presente invención incluye "cáncer (también denominado carcinoma)" derivado de tejido epitelial, "sarcoma" derivado de tejido no epitelial, y los derivados de los órganos hematopoyéticos. Incluye, por ejemplo, melanoma maligno, osteoma maligno, cáncer de estómago, hepatoma, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica aguda, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de vejiga y cáncer de ovarios.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) dados a conocer en el presente documento o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos tienen un efecto de mejora de la caquexia, es decir, un efecto de mejorar un síndrome sistémico que tiene síntomas predominantes, tales como una notable pérdida de peso corporal, anemia, edema, anorexia, postración general, malestar y similares que se manifiestan en enfermedades crónicas, tales como tumor maligno, tuberculosis, diabetes, enfermedades de la sangre, trastornos endocrinos, infecciones, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, etc.

El compuesto de la presente invención para la caquexia por cáncer se utiliza como agente terapéutico o profiláctico para la caquexia en los mamíferos (por ejemplo, ser humano, ratón, rata, conejo, perro, gato, ganado, caballo, cerdo, mono y similares).

Los compuestos representados por la fórmula general (I) o sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos se purifican hasta niveles de calidad adecuados de su aplicación médica y, después de pasar una prueba de seguridad, cada uno de los compuestos y sales de adición de ácido de los mismos pueden administrarse por vía oral o parenteral como tal o como una composición farmacéutica mezclada con uno o más ácidos, excipientes, vehículos farmacológicamente aceptables conocidos, y similares. Una forma de dosificación se puede seleccionar para administración oral entre comprimidos, cápsulas, comprimidos bucodispersables, polvos, gránulos y similares; para la administración parenteral, entre inyección de bolos intravenosos, infusión continua intravenosa, inyección intramuscular, inyección subcutánea, inyección intradérmica, cintas, parches y similares.

El contenido de los compuestos representados por la fórmula general (I) o sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos en una composición farmacéutica no está particularmente limitado, y la composición farmacéutica se puede formular en general para que contenga de 0,1 µg a 100 mg de cualquiera de los compuestos y sales de adición de ácido de los mismos por dosis individual. Además, la dosis de administración se puede seleccionar adecuadamente dependiendo de los síntomas, la edad, el sexo y el peso corporal del paciente, y su forma de administración y similares, y la dosis de los compuestos representados por la fórmula general (I) o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptable de los mismos que han de administrarse a diario a un humano adulto es, típicamente, de 0,1 µg a 20 mg, preferentemente de 1 µg a 10 mg, más preferentemente de aproximadamente 1 µg a 40 µg, que pueden administrarse en una sola dosis o en dosis separadas.

Como compuesto dado a conocer en el presente documento para la caquexia por cáncer, cualquiera de los compuestos representados por la fórmula general (I) o sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes utilizados para el tratamiento o prevención de enfermedades, o para el alivio o la reducción de los síntomas. Los agentes a combinar pueden ser compuestos de bajo peso molecular, o proteínas de alto peso molecular, polipéptidos, anticuerpos o vacunas, etc. En este caso, el o los agentes combinados se pueden administrar simultáneamente con el agente de la presente divulgación o la sal de adición de ácido del mismo, o se pueden administrar secuencialmente con intervalos de tiempo intermedios. Como método de combinación, cada agente se puede utilizar en combinación o se puede formular una combinación de fármacos. La dosis de los agentes combinados para su administración se puede elegir adecuadamente en base a la dosis clínica de cada agente. Por otra parte, una relación de la combinación del agente terapéutico o profiláctico de la presente divulgación para la caquexia por cáncer y los agentes a combinar se puede elegir apropiadamente dependiendo del sujeto de administración; la edad, el peso corporal y los síntomas del sujeto de administración; el período de administración, sus formas de dosificación, sus métodos de administración, la combinación de fármacos, y similares.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con agentes quimioterapéuticos, agentes inmunoterapéuticos, agentes diuréticos y similares.

5 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes, tales como ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán, busulfán, nimustina, ranimustina, temozolomida y similares; antimetabolitos del metabolismo de los ácidos nucleicos, tales como metotrexato, fluorouracilo, tegafur, carmofur, doxifluridina, capecitabina, citarabina, ancitabina, enocitabina, ocfosfato de citarabina, gemcitabina, mercaptopurina, fludarabina y similares; antibióticos antitumorales tales como doxorubicina, daunorubicina, pirarubicina, epirubicina, idarrubicina, mitoxantrona, mitomicina C, bleomicina, peplomicina y similares; inhibidores de los microtúbulos, tales como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, paclitaxel, docetaxel y similares; fármacos a base de platino tales como cisplatino, carboplatino, nedaplatino y similares; inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán, nogitecán, etopósido y similares; agentes terapéuticos dirigidos a moléculas tales como trastuzumab, rituximab, imanitib y similares; o similares.

15 Entre los ejemplos de los agentes inmunoterapéuticos se incluyen dipéptido muramilo y sus derivados, lentinán, sizofirán, ubenimex, picibanil, krestin, interferón, interleucina, factor estimulante de las colonias de granulocitos, eritropoyetina y similares.

Entre los ejemplos de los agentes diuréticos se incluyen fármacos derivados de xantina tales como salicilato de sodio teobromina; fármacos tiazídicos como etiazida, ciclopentiazida, triclormetiazida, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida, hidroclorotiazida bencilo, penflutizida, politiazida, meticlotiazida; fármacos antialdosterona tales como espironolactona, triamtereno y similares; inhibidores de la anhidrasa carbónica, tales como acetazolamida y similares; fármacos de sulfonamida clorobenceno, tales como clortalidona, mefrusida, indapamida y similares; azosemida, isosorbida, ácido etacrínico, piretanida, bumetanida, furosemida y similares.

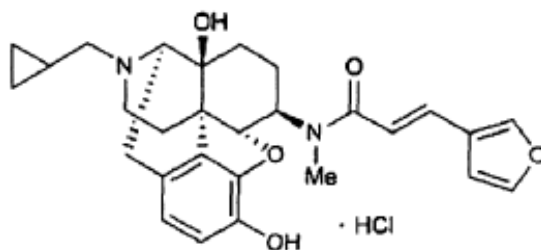
25 La eficacia de los compuestos representados por la fórmula general (I) o sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos en el tratamiento o la prevención de la caquexia, que son ingredientes eficaces del agente terapéutico o profiláctico de la presente invención para la caquexia, pueden evaluarse mediante los efectos de los mismos como se describen en los ejemplos, para prolongar la vida o para suprimir la pérdida de peso corporal y similares en los animales portadores de cáncer.

Ejemplos

La presente invención se describirá a continuación en el presente documento mediante los ejemplos.

35 (Ejemplo 1). El efecto de prolongación de la vida y el efecto supresor sobre la pérdida de peso corporal de (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano clorhidrato (compuesto 1) en un modelo de caquexia

40 [Fórmula química 6]



(Compuesto 1)

45 El efecto terapéutico del compuesto 1 sobre la caquexia se estudió utilizando un modelo animal de caquexia, la línea de ratón C57BL/6 a la que se han transplantado células de melanoma B16-F10. Se utilizaron morfina y CI-977 como controles de comparación. La morfina es un analgésico ampliamente utilizado para el tratamiento del dolor del cáncer y es un compuesto que tiene un esqueleto de morfinano similar al de los compuestos de la presente invención, mientras que CI-977, como el compuesto de la presente invención, es un compuesto agonista del receptor opioide kappa (Br. J. Pharmacol, 101, 183-189 (1990)).

55 Los ratones C57BL/6 trasplantados con células de melanoma B16-F10 desarrollan síntomas de caquexia tales como pérdida de peso corporal, disminución de la cantidad de movimiento y similares, a medida que el tumor crece. El efecto de cada tipo de compuesto en los síntomas de la caquexia, causada por las células de melanoma B16-F10, se midió por la tasa de supervivencia y el porcentaje de cambio en el peso corporal como indicadores.

1. Métodos experimentales

Se realizó un subcultivo de células de melanoma B16-F10 utilizando medio RPMI1640 que contiene FCS al 10 %. Para la evaluación del fármaco se adquirieron ratones C57BL/6 macho (Japan SLC, Inc.) de 4 semanas de edad y se utilizaron después de 3 semanas de aclimatación. La preparación del modelo animal de caquexia se realizó como sigue: Se transplantaron 4×10^5 células de melanoma B16-F10 por ratón en la almohadilla plantar de un ratón; se verificó 3 semanas después del trasplante que el volumen del tumor había aumentando en cierta medida y, por tanto, se obtuvo un modelo animal de caquexia. Además, se midió el volumen del tumor para cada ratón trasplantado y los ratones se dividieron en varios grupos de forma que el volumen promedio del tumor de cada grupo fuera igual. La evaluación de los efectos terapéuticos sobre la caquexia se realizó como se describe a continuación.

En la evaluación para cada tipo de compuesto del efecto de prolongación de la vida y el efecto supresor sobre la pérdida de peso corporal, cada tipo de compuesto se administró diariamente (el día de la primera administración se consideró el día 1; los compuestos no se administraron solo el día 16) a los modelos animales después del agrupamiento (3 semanas después del trasplante de las células), y se observaron el tiempo de vida y el cambio en el peso corporal de cada modelo animal. La dosis de cada tipo de compuesto fue como sigue: 30 y 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el compuesto 1 ($n = 19$, respectivamente; los valores numéricos entre paréntesis mostrados en las figuras indican las dosis), 5 mg/kg para morfina ($n = 11$), 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para CI-977 ($n = 11$). La solución salina fisiológica como control se administró a los modelos animales ($n = 19$) de la misma manera. Los resultados observados hasta que todos los sujetos murieron (día 57) se utilizaron para analizar el efecto de prolongación de la vida. La tasa de supervivencia (%) indica una proporción (%) de los animales vivos en cada punto de tiempo con respecto a todos los animales al inicio de la administración. Además, los resultados observados hasta el día 15 se utilizaron para analizar el efecto supresor sobre la pérdida de peso corporal. El porcentaje de cambio en el peso corporal indica un peso corporal en cada punto de tiempo expresado en porcentaje, en el que el peso corporal en el día 1 se define como 100%. Los resultados de la observación se mostraron en las figuras 1 y 2.

2. Resultados

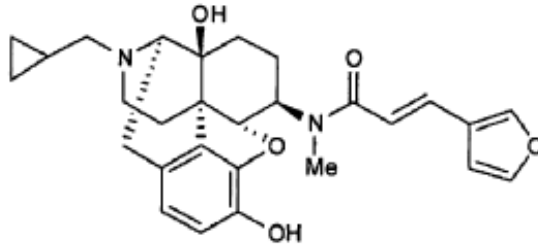
Un efecto estadísticamente significativo de prolongación de la vida se demostró mediante la administración del compuesto 1 en comparación con el tiempo de vida del grupo al que se administró solución salina fisiológica ($p = 0,0335$, estimación de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan-Meier y comparación por la prueba del orden logarítmico). Por el contrario, la administración de CI-977 y morfina mostró una tendencia a reducir el tiempo de vida. Un efecto supresor estadísticamente significativo sobre la pérdida de peso corporal se demostró mediante la administración del compuesto 1 y CI-977 en comparación con la pérdida de peso corporal en el grupo administrado con solución salina fisiológica ($p = 0,0365$ para 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del compuesto 1, $p = 0,0007$ para 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ del compuesto 1, $p = 0,0009$ para CI-977; múltiples comparaciones en el tiempo (comparación de Dunnett)), mientras que la administración de morfina mostró una tendencia a una mayor pérdida de peso corporal.

Por lo tanto, los compuestos de la fórmula general (I), como están representados por el compuesto 1, o las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos demostraron efectos sobre la prolongación de la vida y la supresión de la pérdida de peso corporal, lo que indica la eficacia como agente terapéutico o profiláctico para la caquexia.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto para su utilización en el tratamiento o la prevención de la caquexia por cáncer, que comprende como ingrediente eficaz un compuesto representado por (-)-17-(ciclopropilmetil)-3,14β-dihidroxi-4,5α-epoxi-6β-[N-metil-trans-3-(3-furil)acrilamido]morfinano representado por la fórmula química 2:

[Fórmula química 2]



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

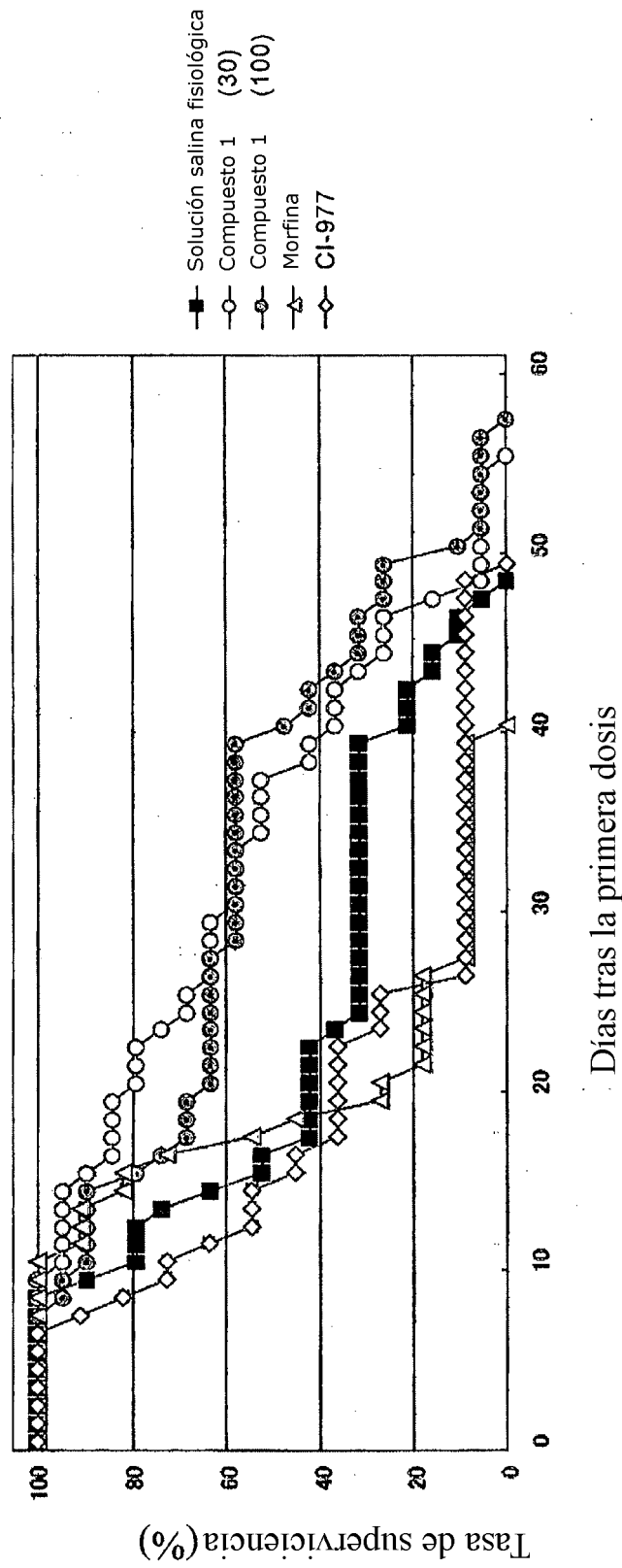


Fig. 1

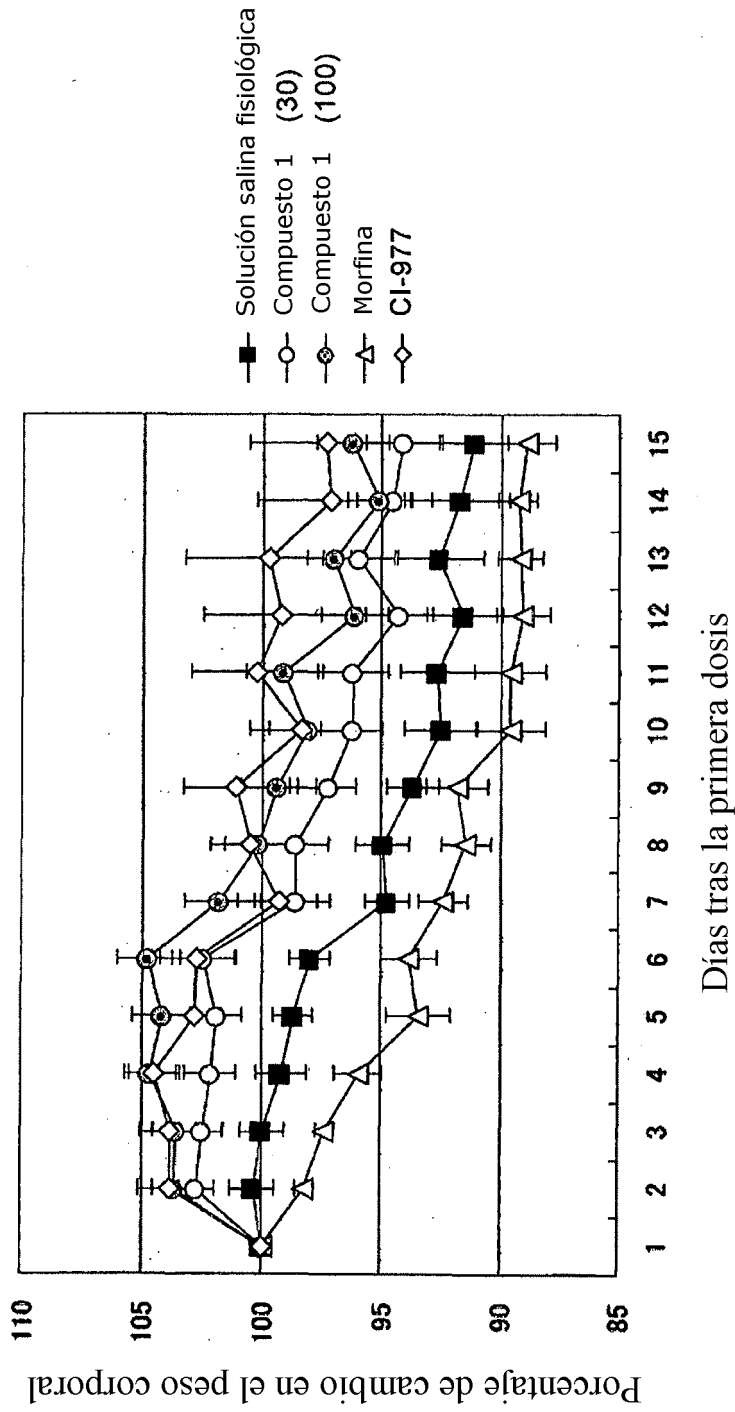


Fig. 2