(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201200521 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100103337 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 01 月 28 日
(51)Int. Cl.： *C07D489/00 (2006.01)* *A61K31/485 (2006.01)*
A61P1/16 (2006.01)
(30)優先權：2010/01/29 日本 2010-018730
(71)申請人：東麗股份有限公司 (日本) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)
日本
(72)發明人：小林良輔 KOBAYASHI, RYOSUKE (JP) ；中尾薰 NAKAO, KAORU (JP)
(74)代理人：何金塗；丁國隆
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：1 共 28 頁

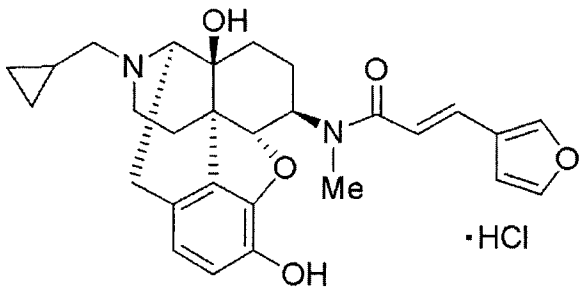
(54)名稱

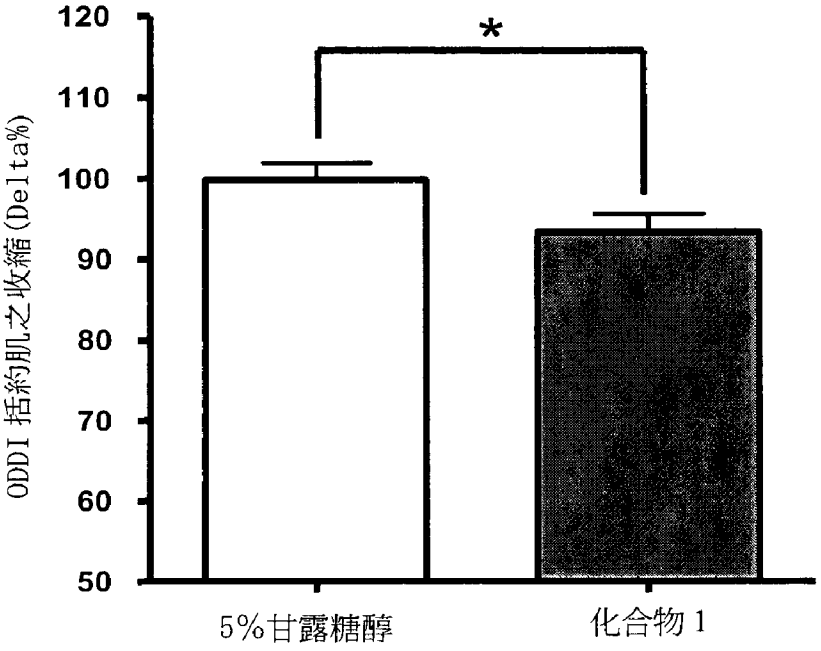
膽管疾病之治療或預防劑

THERAPEUTIC OR PROPHYLACTIC AGENT FOR BILE DUCT DISEASE

(57)摘要

本發明為以提供具有優異膽管疾病治療效果，而對膽管疾病之治療或預防有用之新穎藥劑為目的。具體而言，本發明為提供以化合物 1 所代表之具有特定之嗎啡喃(morphinan)骨架之化合物或其藥理容許酸加成鹽為有效成分之膽管疾病之治療或預防劑。




120
110
100
90
80
70
60
50
ODDI 括約肌之收縮(Delta%)
*
5%甘露糖醇
化合物 1

(19)中華民國智慧財產局
(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201200521 A1
(43)公開日： 中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：100103337 (22)申請日： 中華民國 100 (2011) 年 01 月 28 日
(51)Int. Cl.： *C07D489/00 (2006.01)* *A61K31/485 (2006.01)*
A61P1/16 (2006.01)
(30)優先權：2010/01/29 日本 2010-018730
(71)申請人：東麗股份有限公司 (日本) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)
日本
(72)發明人：小林良輔 KOBAYASHI, RYOSUKE (JP) ；中尾薰 NAKAO, KAORU (JP)
(74)代理人：何金塗；丁國隆
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：7 項 圖式數：1 共 28 頁

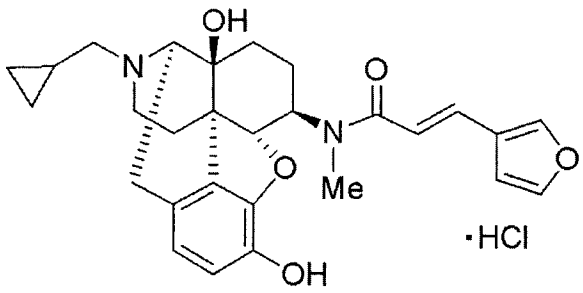
(54)名稱

膽管疾病之治療或預防劑

THERAPEUTIC OR PROPHYLACTIC AGENT FOR BILE DUCT DISEASE

(57)摘要

本發明為以提供具有優異膽管疾病治療效果，而對膽管疾病之治療或預防有用之新穎藥劑為目的。具體而言，本發明為提供以化合物 1 所代表之具有特定之嗎啡喃(morphinan)骨架之化合物或其藥理容許酸加成鹽為有效成分之膽管疾病之治療或預防劑。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本案發明爲有關以嗎啡喃(morphinan)衍生物或其藥理容許酸加成鹽爲有效成分含有而成之膽管疾病之治療或預防劑。

【先前技術】

膽管疾病爲於膽囊、膽管或由胰臟、胰管發病之消化器系疾病之總稱。作爲膽管疾病之發病原因之一，已知若膽管最下流之總膽管與胰管合流後之膽管末端部之屬於十二指腸乳頭部之 Oddi 括約肌收縮則膽管抵抗壓增加。由於 Oddi 括約肌收縮而發病之膽管疾病之例，已知膽管閉塞、膽囊障礙、膽石症、胰炎、膽管異常運動症、膽管炎、膽囊炎等。故已知抑制 Oddi 括約肌收縮之藥劑，作爲以 Oddi 括約肌之收縮爲發病原因之膽管疾病之治療劑有用。

他方面，Oddi 括約肌收縮雖不爲發病原因，但作爲因 Oddi 括約肌收縮而有惡化之可能性之膽管疾病可舉例原發性膽汁性肝硬變(以下有時記載爲 PBC)。PBC 爲比總膽管更上游之肝臟內膽管之小葉間膽管被破壞而膽汁淤滯之疾病，但已知因總膽管閉塞而惡化(非專利文獻 1)。故認爲抑制 Oddi 括約肌收縮之藥劑可改善總膽管閉塞，而抑制 PBC 之惡化。

至於本發明有效成分之嗎啡喃衍生物或其藥理容許酸加成鹽(以下有時記載爲「本案化合物」)，以往揭示具有

鴉片樣物質κ(opiod κ)受體激動性，而作爲鎮痛藥及利尿藥之用途(專利文獻 1)。又已揭示作爲鎮咳藥(專利文獻 2)、腦細胞保護藥(專利文獻 3)、止癢藥(專利文獻 4)、低鈉血症治療藥(專利文獻 5)、ORL-1 受體拮抗藥(專利文獻 6)、神經因性疼痛治療藥(專利文獻 7)、角膜或結膜用止癢藥(專利文獻 8)、精神神經疾病治療藥(專利文獻 9)、藥物依存治療藥(專利文獻 10)、敗血症治療藥(專利文獻 11)、伴隨多發性硬化症之搔癢之治療藥(專利文獻 12)、統合失調症治療藥(專利文獻 13)及運動異常治療藥(專利文獻 14)等之用途。但對於膽管疾病之治療或預防效果無任何揭示。現在具有抑制 Oddi 括約肌收縮之作用，而作爲膽管疾病之治療藥使用之藥物，有如曲匹布通(trepibutone)具有促進 Ca^{2+}向細胞內鈣儲存位(Ca-Store Site)吸入作用者；如羥甲氧色烯(hymecromone)具有細胞外液 Ca^{2+}之向收縮蛋白之結合阻礙作用者；如夫洛丙酮(flopropione)具有兒茶酚-O-甲基轉移酶(以下有時稱「COMT」)阻礙作用及抗血清素作用者；如替喹溴銨(tiquizium)具有抗毒蕈鹼(muscarine) 作用者；如奧沙碘銨(oxapium iodide)具有阿托品(atropine)樣及罌粟碱(papaverine)樣作用者；如加貝酯(gabexate)雖抑制 Oddi 括約肌之收縮之作用機序不明，但已知具有胰蛋白酶、人組織激肽釋放酶(kalliklein)阻礙作用等，與本案化合物無構造類似性，也屬於不具有鴉片樣物質 κ 受體激動性之藥物。

又鴉片樣物質類已知使Oddi括約肌收縮而有使膽管疾病惡化之可能性，故已知對具有膽管疾病之患者之使用要注意。對鴉片樣物質類有如下報告。

雖與本案化合物同樣具有嗎啡喃骨架，但於鴉片樣物質μ受體激動藥之點與本案化合物相異之嗎啡，因可能引起膽管痙攣，故對具有膽囊障礙及膽石之患者有必要慎重投與之記載(非專利文獻2)。

再者，已有記載因具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質μ受體激動藥之羥考酮(oxycodone)爲將Oddi括約肌收縮，而使膽囊障礙、膽石症或胰炎之患者之症狀惡化，故有必要慎重投與(非專利文獻3)。同樣於具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質μ受體部分激動藥之丁基原啡因(buprenorphine)於動物實驗(狗)中高用量(0.1mg/kg i.v.以上)使Oddi括約肌收縮，故對具有膽管疾病之患者有必要慎重投與之記載(非專利文獻4)。更於不具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質μ受體激動藥之曲馬多(tramadol)於動物實驗中大量投與時，因使Oddi括約肌收縮，故對具有膽管疾病之患者有必要慎重投與之記載(非專利文獻5)。同樣於不具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質μ受體部分激動藥之潘他唑新(pentazocine)大量投與時，因使Oddi括約肌收縮，故對具有膽管疾病之患者有必要慎重投與之記載(非專利文獻6)。

他方面，不具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質κ受體激動藥作爲胃腸機能障礙之治療藥有用，其胃腸機能障礙之一

例雖有 Oddi 括約肌收縮之記載(專利文獻 15 乃至 18)，但無抑制 Oddi 括約肌收縮之記載。

更以具有嗎啡喃骨架，而呈示鴉片樣物質 κ 受體激動性和鴉片樣物質 μ 受體部分激動性悉知之納布啡(nalbuphine)雖有對 Oddi 括約肌無收縮作用之報告(非專利文獻 7)，及使膽管內壓上昇 6%，仍非統計學上顯著作用之報告(非專利文獻 8)，無抑制 Oddi 括約肌收縮之報告。又分類爲鴉片樣物質 κ 受體激動藥之布托諾啡(butorphanol)爲使膽管內壓上昇 12%，此乃統計學上顯著作用(非專利文獻 8)，而具有 Oddi 括約肌收縮作用。更雖不具有嗎啡喃骨架，但對鴉片樣物質受體作爲 κ 激動藥作用而悉知之依他佐辛(eptazocine)於動物實驗大量投與時，認定有收縮 Oddi 括約肌之作用，故對有膽管疾病之患者有必要慎重投與之記載(非專利文獻 9)。

他方面，內因性鴉片樣物質 δ 受體激動性胜肽之白胺酸腦啡及甲硫胺酸腦啡有對 Oddi 括約肌引起一時性之收縮後，呈示持續性收縮抑制作用之報告(非專利文獻 10)。又具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質 μ 受體拮抗藥納洛酮(naloxone)已知具有 Oddi 括約肌之收縮抑制作用(非專利文獻 11)。

如上所述，如本案化合物具有嗎啡喃骨架之鴉片樣物質 κ 受體激動藥能抑制 Oddi 括約肌之收縮完全未暗示。

又有關揭示本案化合物呈示拮抗作用之 ORL-1 受體，

由於該受體之內因性激動性胜肽之痛敏肽(nociceptin)(或有時記載爲 orphanin FQ)表現 Oddi 括約肌之肌層間神經層之興奮性運動神經，及抑制膽鹼性之神經傳達，故呈示痛敏肽藉由迴饋自己抑制機制而作用於 Oddi括約肌之可能性(非專利文獻 12)。

因此一般認爲 ORL-1 受體激動藥可能抑制 Oddi括約肌之收縮，無暗示由於 ORL-1 受體拮抗作用而抑制 Oddi 括約肌之收縮。

先行技術文獻

[專利文獻]

[專利文獻 1]國際公開 第 93/015081 號小冊

[專利文獻 2]國際公開 第 95/001178 號小冊

[專利文獻 3]國際公開 第 95/003307 號小冊

[專利文獻 4]國際公開 第 98/023290 號小冊

[專利文獻 5]國際公開 第 99/005146 號小冊

[專利文獻 6]特開 2000-53572 號公報

[專利文獻 7]國際公開 第 01/014383 號小冊

[專利文獻 8]特開 2001-163784 號公報

[專利文獻 9]國際公開 第 02/078744 號小冊

[專利文獻 10]國際公開 第 99/011289 號小冊

[專利文獻 11]國際公開 第 02/089845 號小冊

[專利文獻 12]國際公開 第 06/095836 號小冊

[專利文獻 13]國際公開 第 09/001764 號小冊

[專利文獻 14]國際公開 第 08/133297 號小冊

[專利文獻 15]國際公開 第 05/004796 號小冊

[專利文獻 16]國際公開 第 05/049564 號小冊

[專利文獻 17]國際公開 第 05/023799 號小冊

[專利文獻 18]國際公開 第 04/093796 號小冊

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Hastier P et al.,Dig Dis Sci.,43,2426(1998)

[非專利文獻 2]財團法人日本醫藥情報中心編集·發行，JAPIC 醫療用醫藥品集 2010、丸善公司、p.2705、嗎啡鹽酸鹽水和物

[非專利文獻 3]財團法人日本醫藥情報中心編集·發行，JAPIC 醫療用醫藥品集 2010、丸善公司、p.618、羥考酮(oxycodone)鹽酸鹽水和物

[非專利文獻 4]財團法人日本醫藥情報中心編集·發行，JAPIC 醫療用醫藥品集 2010、丸善公司、p.2166、丁基原啡因(buprenorphine)鹽酸鹽

[非專利文獻 5]財團法人日本醫藥情報中心編集·發行，JAPIC 醫療用醫藥品集 2010、丸善公司、p.1713、曲馬多(tramadol)鹽酸鹽

[非專利文獻 6]財團法人日本醫藥情報中心編集·發行，JAPIC 醫療用醫藥品集 2010、丸善公司、p.2448、潘他唑新(pentazocine)

[非專利文獻 7]Isenhower HL et al.,Am J Health-Syst

Pharm.,55,480(1998)

[非專利文獻 8]Thompson DR.,Am J Gastroenterol.,96,1266(2001)

[非專利文獻 9]財團法人日本醫藥情報中心編集·發行，JAPIC醫療用醫藥品集 2010、丸善公司、p.549、依他佐辛(eptazocine)氫溴酸鹽

[非專利文獻 10]Behar J et al.,Gastroenterol.,86,134(1984)

[非專利文獻 11]Behar J et al.,Motilly of the Digestive Tract.,New York:Raven, (1982),p.397

[非專利文獻 12]O 'Donnell AM et al.,J Comp Neurol.,29,430(2001)

【發明內容】

發明欲解決之課題

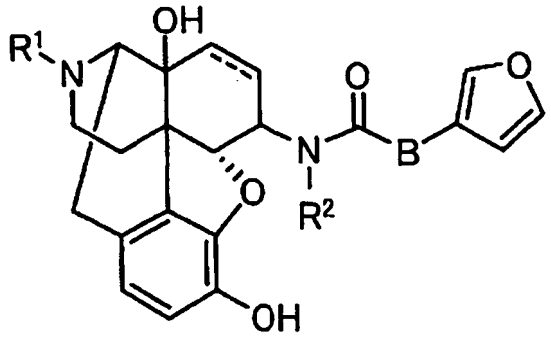
本發明以提供具有嗎啡喃骨架之特定化合物或其藥理容許酸加成鹽有優異效果之膽管疾病之治療或預防劑爲目的。

解決課題之手段

本發明者爲解決上述課題而反復致力研究之結果，發現具有嗎啡喃骨架之特定之化合物或其藥理容許酸加成鹽具有優異膽管疾病治療效果，終於完成本發明。

也即本發明爲有關以下之[1]～[5]。

[1]一種膽管疾病之治療或預防劑，其有效成分爲如下式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽



(I)

[式中，虛線和實線之雙線表示雙鍵或單鍵，R^1為碳數4～7之環烷基烷基，R^2為碳數1～5之直鏈或分岐烷基，B為-CH=CH-]。

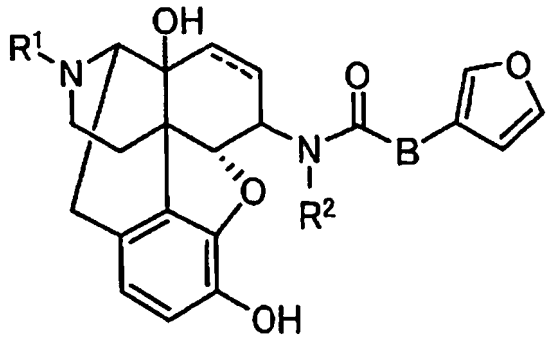
[2]如[1]記載之膽管疾病之治療或預防劑，其式(I)中，R^1為環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基或環己基甲基、R^2為甲基、乙基或丙基。

[3]如[1]記載之膽管疾病之治療或預防劑，其式(I)之化合物為(-)-17-(環丙基甲基)-3,14β-二羥基-4,5α-環氧基-6β-[N-甲基-反-3-(3-呋喃基)丙烯醯胺基]嗎啡喃(Morphinan)。

[4]如[1]乃至[3]中任一項記載之膽管疾病之治療或預防劑，其中膽管疾病為膽管閉塞、膽囊障礙、膽石症、胰炎、膽管異常運動症、膽管炎、膽囊炎或原發性膽汁性肝硬變。

[5]如[1]乃至[3]中任一項記載之膽管疾病之治療或預防劑，其中藉抑制Oddi括約肌收縮來表現膽管疾病之治療或預防作用。

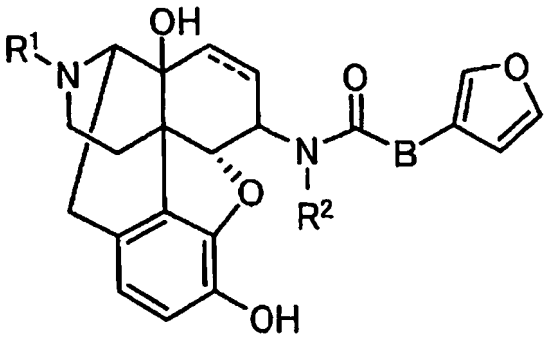
[6]一種用於治療或預防膽管疾病之如下式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽，



(I)

[式中，虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵，R^1爲碳數 4～7之環烷基烷基，R^2爲碳數 1～5之直鏈或分岐烷基，B爲-CH=CH-]。

[7]一種治療或預防膽管疾病之方法，包括對膽管疾病患者投與治療或預防劑，內含有效量如下式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽，



(I)

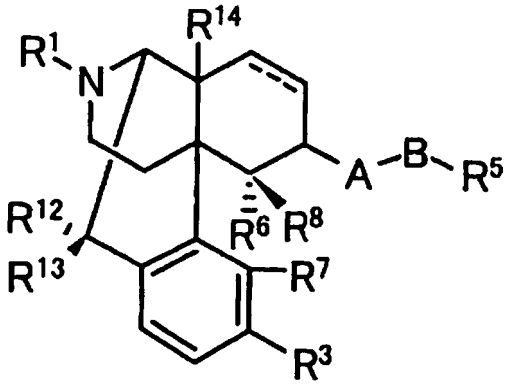
[式中，虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵，R^1爲碳數 4～7之環烷基烷基，R^2爲碳數 1～5之直鏈或分岐烷基，B爲-CH=CH-]。

發明之效果

本發明可得膽管疾病顯著之治療或預防效果。

【實施方式】

本發明之膽管疾病之治療或預防劑爲將如下式(III)化合物或其藥理容許酸加成鹽作爲有效成分含有



(III)

[式中，虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵]。

R^1爲碳數1～5之烷基、碳數4～7之環烷基烷基、碳數5～7之環烯基烷基、碳數6～12之芳基、碳數7～13之芳烷基、碳數4～7之烯基、烯丙基、呋喃-2-基烷基(烷基部之碳數爲1～5)或噻吩-2-基烷基(烷基部之碳數爲1～5)。

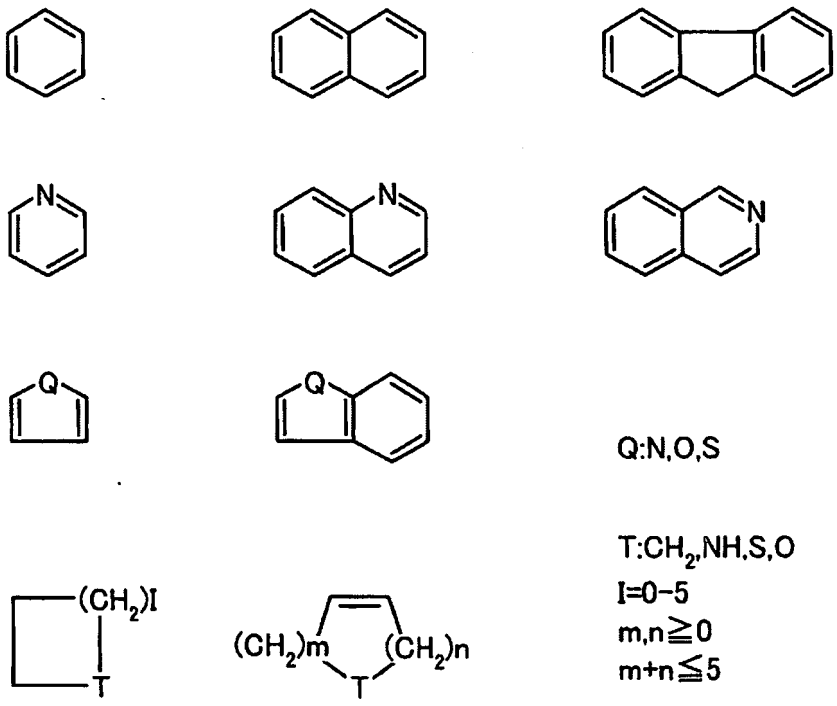
R^{14}爲氫、羥基、硝基、碳數1～5之烷醯氧基、碳數1～5之烷氧基、碳數1～5之烷基或NR^9R^{10}。於此R^9爲氫或碳數1～5之烷基，R^{10}爲氫、碳數1～5之烷基或-(C=O)R^{11}，R^{11}爲氫、苯基或碳數1～5之烷基。

R^3爲氫、羥基、碳數1～5之烷醯氧基或碳數1～5之烷氧基。

A爲-XC(=Y)-、-XC(=Y)Z-、-X-或-XSO_2-(於此X、Y及Z爲各自獨立爲NR^4、S或O；於此R^4爲氫、碳數1～5之直鏈或分岐烷基或碳數6～12之芳基，式中R^4有二個以上存在時，也可相同或不同)。

B 爲原子價鍵、碳數 1～14 之直鏈或分岐伸烷基(但可由碳數 1～5 之烷氧基、碳數 1～5 之烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基及苯氧基而成之群選擇之至少一種以上之取代基取代，也可 1～3 個亞甲基被羰基取代)、含有雙鍵及/或參鍵 1～3 個之碳數 2～14 之直鏈或分岐之非環狀不飽和烴(但可由碳數 1～5 之烷氧基、碳數 1～5 之烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、三氟甲基及苯氧基而成之群選擇之至少一種以上之取代基取代，也可有 1～3 個亞甲基被羰基取代)或含有硫醚鍵、醚鍵及/或胺基鍵 1～5 個之碳數 1～14 之直鏈或分岐之飽和或不飽和烴(但雜原子不直接結合於 A，1～3 個亞甲基也可被羰基取代)。

R^5 爲氫或具有任何下述基本骨架之有機基(但這些式中，Q 爲 N、O 或 S，T 爲 CH_2、NH、S 或 O，l 爲 0～5 之整數，m 及 n 各自獨立爲 0～5 之整數，m 和 n 之合計爲 5 以下，各有機基爲可由碳數 1～5 之烷基、碳數 1～5 之烷氧基、碳數 1～5 之烷醯氧基、羥基、氟、氯、溴、碘、胺基、硝基、氰基、異硫氰基、三氟甲基、三氟甲氧基及亞甲二氧基而成之群選擇之至少一種以上之取代基取代)。



R⁵所示有機基

R⁶爲氫，R⁷爲氫、羥基、碳數1～5之烷氧基或碳數1～5之烷醯氧基，或R⁶與R⁷爲一起爲-O-、-CH₂-或-S-。

R⁸爲氫、碳數1～5之烷基或碳數1～5之烷醯基。

R¹²及R¹³皆爲氫、或任一方爲氫而他方爲羥基、或一起成側氧基。

又式(III)包含(+)體、(-)體、(±)體]。

式(III)中之虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵，而以單鍵較佳。

本發明之膽管疾病之治療或預防劑乃於式(III)化合物或其藥理容許酸加成鹽之中，尤其以已示之式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽爲有效成分含有較佳。

式(I)中之虛線和實線之雙線乃示雙鍵或單鍵，而以單鍵較佳。

式(I)中，R^1為碳數 4～7 之環烷基烷基。尤其 R^1以環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基或環己基甲基較佳，尤其環丙基甲基較佳。

R^2為碳數 1～5 之直鏈或分岐烷基。R^2以甲基、乙基或丙基較佳。尤其甲基較佳。

B 為-CH=CH-。B 以反式型之-CH=CH-較佳。

式(I)化合物可為虛線和實線之雙線為單鍵，R^1為環丙基甲基，R^2為甲基，B 為反式型之-CH=CH-之(-)體化合物，也即，(-)-17-(環丙基甲基)-3,14β-二羥基-4,5α-環氧基-6β-[N-甲基-反-3-(3-呋喃基)丙烯醯胺基]嗎啡喃尤其較佳，本發明不限於此。

這些式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽可依專利第 2525552 號公報之方法製造。式(III)化合物中，R^{12}及 R^{13}皆為氫者可依專利第 2525552 號公報之方法製造。式(III)化合物中，R^{12}及 R^{13}一起成側氧基之化合物可例如以依文獻 (Heterocycles,63,865(2004),Bioorg.Med.Chem.Lett., 5,1505(1995))所得具有 10-側氧基之化合物為原料，由此依 Chem.Pharm.Bull.,52,664(2004)及專利第 2525552 之方法製造。更於式(1)化合物中 R^{12}為羥基而 R^{13}為氫之化合物可依 Chem.Pharm.Bull.,52,664(2004)之方法製造。

本發明中藥理容許酸加成鹽可為鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽或磷酸鹽等無機酸鹽、乙酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、草酸鹽、戊二酸鹽、蘋果酸鹽、酒石

酸鹽、富馬酸鹽、扁桃酸鹽、馬來酸鹽、苯甲酸鹽或酞酸鹽等有機羧酸鹽或甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽或萘磺酸鹽等有機磺酸鹽等。尤其以鹽酸鹽、氫溴酸鹽、磷酸鹽、酒石酸鹽或甲磺酸鹽等較佳，但當然不限於這些。

於本發明所言「膽管疾病」包含於膽囊、膽管或胰臟、胰管發病之消化器系疾病。本發明之膽管疾病之治療或預防劑乃這些中，較佳爲由於 Oddi 括約肌收縮而發病或惡化之膽管疾病，尤其較佳爲可用於膽管閉塞、膽囊障礙、膽石症、胰炎、膽管異常運動症、膽管炎、膽囊炎、原發性膽汁性肝硬變等之治療或預防。

式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽乃純化至醫藥品用途，必要之安全性試驗合格後，就此或與公知之藥理容許酸、載體、賦形劑等混合作成醫藥組成物，可經口或非經口投與。經口投與劑型可爲錠劑、膠囊劑、口腔內崩壞劑、散劑或顆粒劑等，非經口投與可選擇靜脈內急速注入、靜脈內持續注入、肌肉內注射、皮下注射、皮內注射、膠帶劑、貼布劑等，當然不限於此。

醫藥組成物中之式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽之含量雖無特限，可調製成每服通常 0.1μg～100mg。又投與量可依患者之症狀、年齡、體重、投與方法等來適宜選擇，通常成人每日式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽之量爲 0.1μg～20mg，較佳爲 1μg～10mg 程度，可各分 1 回或數

回投與。

本發明之膽管疾病之治療或預防劑可將式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽單獨，或將對疾病之治療或預防、症狀之減少或抑制所用之1種類或其以上之藥劑組合投與。

例如曲匹布通(胰·膽管疾病治療劑)、羥甲氧色烯(膽管疾病治療劑)、夫洛丙酮(胰膽管·尿路系鎮痙劑)、替喹溴銨(抗毒蕈鹼(Muscarine)劑)、奧沙碘銨(Oxapium iodide)(鎮痙抗膽鹼劑)、加貝酯(蛋白分解酵素阻礙劑)、去氫膽酸、茴香醇、熊去氧膽酸、鵝去氧膽酸等利膽劑。

例如嗎啡、潘他唑新、丁基原啡因、羥考酮、芬太尼(Fentanyl)、瑞芬太尼(remifentanyl)、曲馬多、布托諾啡、依他佐辛等以緩和由膽管疾病之疼痛爲目的而投與之藥劑，同時具有使Oddi括約肌收縮亢進之副作用之藥劑雖也有存在，但這些藥劑與本發明之藥劑組合，則可能抑制副作用。

這些爲舉例，不應作爲限制之解釋。又組合之方法可將各藥劑併用，也可作成合劑。

本案發明之治療或預防劑之有效成分式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽對膽管疾病之治療或預防有效，可由後述實施例之方法確認。於此方法所用兔子Oddi括約肌收縮模式爲膽管疾病之基礎研究中一般所用之模式(Wei JG et al.,World J. Gastroenterol.,6,102(2000))，於本模式呈示Oddi括約肌收縮抑制作用，乃示本藥劑對膽管疾病具有治療及預防效果。

實施例

以下將本發明基於實施例具體說明。

實施例 1 對於兔子 Oddi 括約肌收縮，(-)-17-(環丙基甲基)-3,14β-二羥基-4,5α-環氧基-6β-[N-甲基-反-3-(3-呋喃基)丙烯醯胺基]嗎啡喃鹽酸鹽(化合物 1)之效果

將 Wei JG et al.,World J. Gastroenterol.,6,102(2000)之方法部分變更，而測定 Oddi 括約肌之灌流抵抗壓變化。又 Oddi 括約肌之灌流抵抗壓變化乃反映 Oddi 括約肌之收縮變化之活動性。

使用進貨時體重 2.0～2.5kg 之 NZW 系雄性兔子(日本 SLC)，由實驗前日之傍晚起絕食。實驗於戊基巴比妥麻醉下及人工換氣下施行。兔子以背位固定後，切開腹部，露出十二指腸周圍及總膽管。將總膽管小小切開，於總膽管內向十二指腸側插入導管，將其先端留置於 Oddi 括約肌(膨大部括約肌)。又作爲膽汁排泄用向總膽管內之膽囊側將別之導管插入而固定。將先端由留置於 Oddi 括約肌之導管之反對側之端將生理食鹽水以 6mL/hour 之流速持續性注入，而灌流於 Oddi 括約肌。將其灌流抵抗壓仲介血壓監視轉動器(日本光電、DX-300)來記錄，而測定 Oddi 括約肌之收縮反應。

於兔子頸靜脈內投與化合物 1 溶液溶媒之 5%甘露糖醇溶液。更溶媒投與後，隔 30 分鐘以上之間隔，對同一個體將化合物 1 以 0.2μg/kg 之用量於頸靜脈內投與。溶媒及化合物 1 之投與容量爲 1mL/kg，以 60 秒投與。

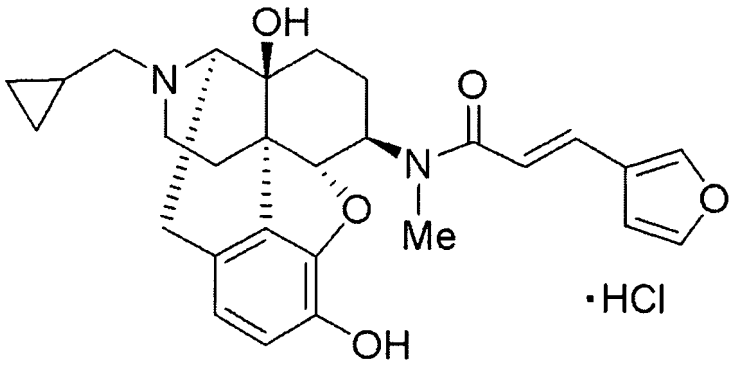
相對於投與開始即前之3分鐘的最大灌流抵抗壓，求出投與開始即後3分鐘之最大灌流抵抗壓之變化率(Oddi括約肌之收縮(Delta%))，結果如第1圖(平均值±標準誤差，N=11例)。於化合物1之0.2μg/kg之靜脈內投與，最大灌流抵抗壓之變化率爲平均93.32%，相對地，於溶媒投與，最大灌流抵抗壓之變化率爲平均99.81%。如此，於化合物1投與群，與溶媒投與群比較，最大灌流抵抗壓之變化率減少，其差爲統計學上顯著(*p<0.05,paired t test)。此乃示化合物1具有Oddi括約肌收縮之抑制作用。

具有Oddi括約肌之收縮抑制作用，而現在作爲臨床中膽管疾病之治療藥使用之奧沙碘銨(Oxapium iodide)，以0.3mg/kg之用量對狗於靜脈內投與時，將Oddi括約肌灌流抵抗壓以約10mmH_2O(換算爲mmHg則0.74mmHg)降低(玉澤佳已等,基礎和臨床,6,128(1972))。又甲磺酸加貝酯以1mg/kg或3mg/kg之用量對狗靜脈內投與時，將Oddi括約肌灌流抵抗壓分別以6.9mmH_2O(換算爲mmHg則0.51mmHg)或10.6mmH_2O(換算爲mmHg則0.78mmHg)降低(山里晃弘等,J Smooth Muscle Res.,27,87(1991))。又奧沙碘銨(Oxapium iodide)乃通常於成人作爲1日量將30～60mg以3回分服經口投與，甲磺酸加貝酯通常將100mg溶解於500mL之林格氏液，以8mL/分以下點滴靜注，則上述投與量可認爲與各藥劑之臨床投與量同等。

本實施例中，將化合物1對兔子靜脈內投與0.2μg/kg，則最大灌流抵抗壓之實測值平均降低0.95mmHg。因此結果

乃示，化合物 1 於臨床中對膽管疾病也可期待治療及預防效果。

又化合物 1 之構造乃以如下述式(II)表示。



(II)

產業上之利用可能性

本發明具有優異膽管疾病治療效果，對膽管疾病之治療或預防有用。

【圖式簡單說明】

第 1 圖乃示實施例 1 中，化合物 1 影響兔子 Oddi 活約肌收縮之圖。橫軸乃示被驗物質，縱軸乃示被驗物質靜脈內投與開始即前之 3 分中最大灌流抵抗壓相對於投與開始即後 3 分之最大灌流抵抗壓之變化率(Oddi 括約肌之收縮(Delta%))(平均值±標準誤差，N=11 例，*p<0.05,paired t test)。

【主要元件符號說明】

無。

發明專利說明書

PD1117376(7)

（本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號：

※ 申請日： 100.1.23 ※IPC 分類： C07D 489/00 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)

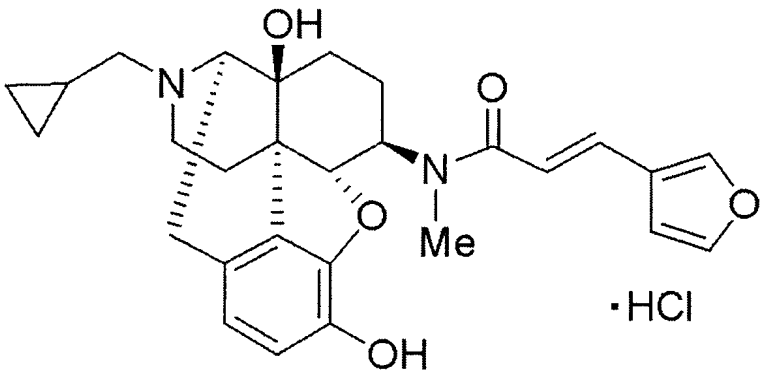
一、發明名稱：（中文/英文）

膽管疾病之治療或預防劑

THERAPEUTIC OR PROPHYLACTIC AGENT FOR BILE DUCT DISEASE

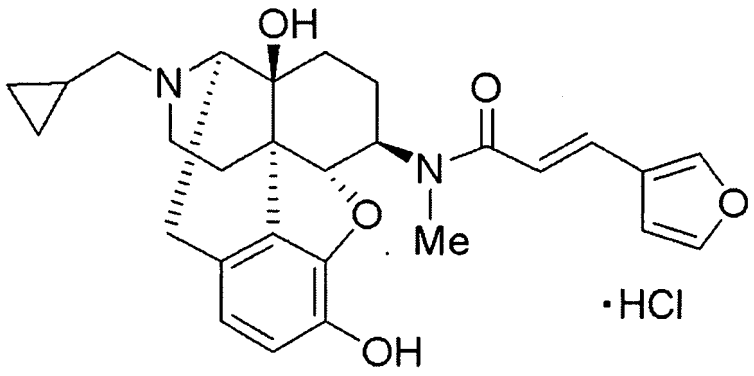
二、中文發明摘要：

本發明爲以提供具有優異膽管疾病治療效果，而對膽管疾病之治療或預防有用之新穎藥劑爲目的。具體而言，本發明爲提供以化合物 1 所代表之具有特定之嗎啡喃(morphinan)骨架之化合物或其藥理容許酸加成鹽爲有效成分之膽管疾病之治療或預防劑。



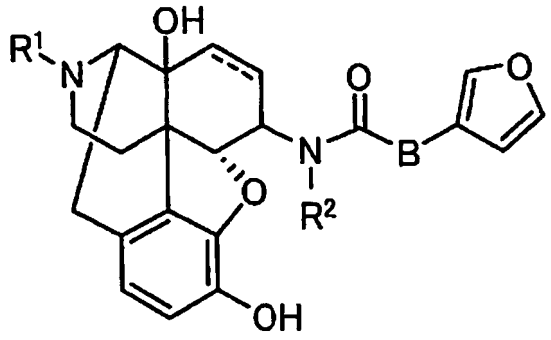
三、英文發明摘要：

The present invention provides a novel medicine useful as a therapeutic or prophylactic agent for bile duct disease, having excellent therapeutic effect for bile duct disease. Specifically, the present invention provides a therapeutic or prophylactic agent for bile duct disease which comprises a compound represented by the compound 1, or addition salt of pharmacologically acceptable acid thereof, as effective ingredient, having specific morphinan framework.



七、申請專利範圍：

1.一種膽管疾病之治療或預防劑，其有效成分爲如下式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽



(I)

[式中，虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵，R^1爲碳數4～7之環烷基烷基，R^2爲碳數1～5之直鏈或分岐烷基，B爲-CH=CH-]。

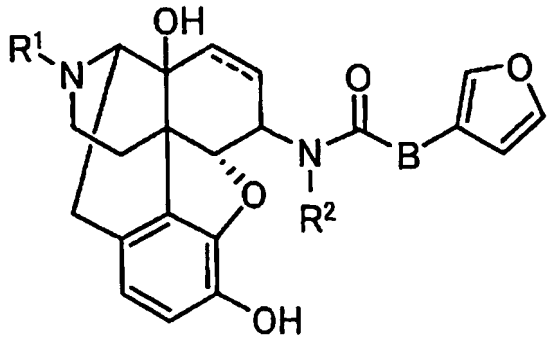
2.如申請專利範圍第1項之膽管疾病之治療或預防劑，其式(I)中，R^1爲環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基或環己基甲基，R^2爲甲基、乙基或丙基。

3.如申請專利範圍第1項之膽管疾病之治療或預防劑，其式(I)之化合物爲(-)-17-(環丙基甲基)-3,14β-二羥基-4,5α-環氧基-6β-[N-甲基-反-3-(3-呋喃基)丙烯醯胺基]嗎啡喃。

4.如申請專利範圍第1至3項中任一項之膽管疾病之治療或預防劑，其中膽管疾病爲膽管閉塞、膽囊障礙、膽石症、胰炎、膽管異常運動症、膽管炎、膽囊炎或原發性膽汁性肝硬變。

5.如申請專利範圍第 1 至 3 項中任一項之膽管疾病之治療或預防劑，其中藉抑制 Oddi 括約肌收縮來表現膽管疾病之治療或預防作用。

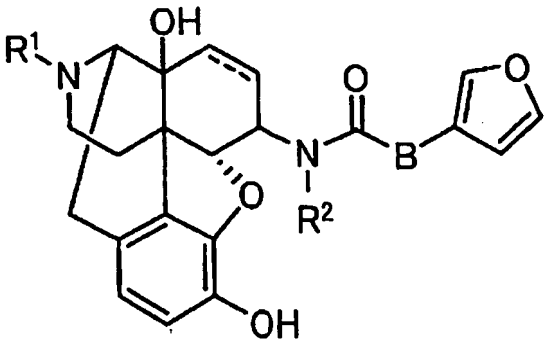
6.一種用於治療或預防膽管疾病之如下式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽，



(I)

[式中，虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵，R^1爲碳數 4～7 之環烷基烷基，R^2爲碳數 1～5 之直鏈或分岐烷基，B 爲 -CH=CH-]。

7.一種治療或預防膽管疾病之方法，包括對膽管疾病患者投與治療或預防劑，內含有效量如下式(I)化合物或其藥理容許酸加成鹽：



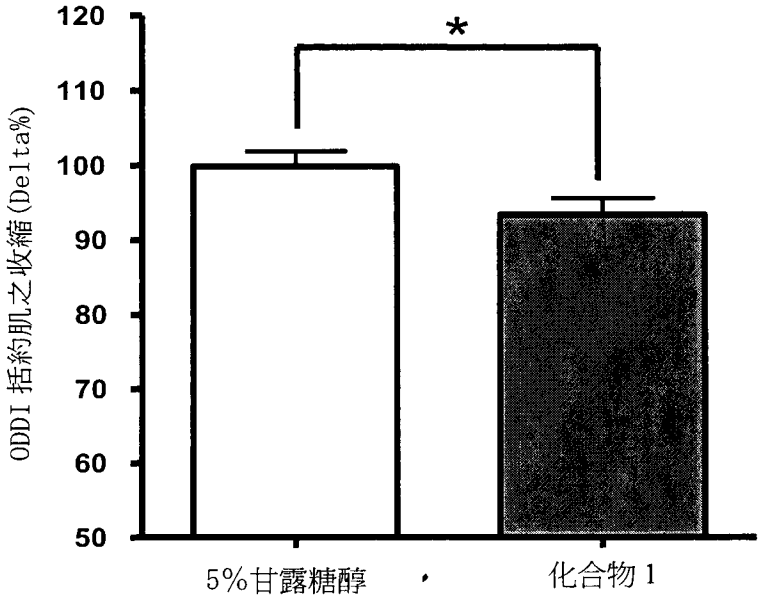
(I)

[式中，虛線和實線之雙線爲雙鍵或單鍵，R^1爲碳數 4～7

之環烷基烷基，R^2為碳數1～5之直鏈或分岐烷基，B為-CH=CH-]。

八、圖式：

第 1 圖



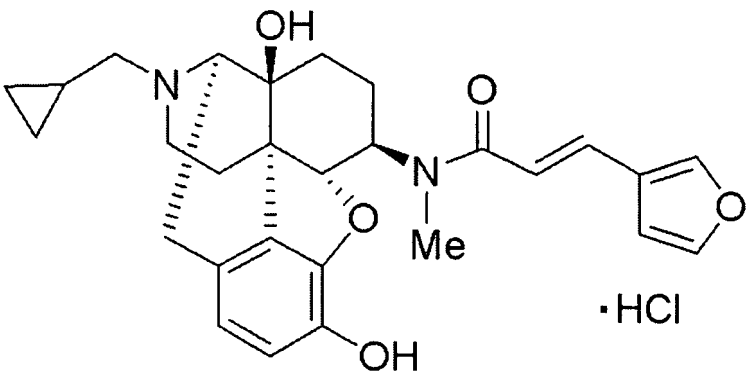
四、指定代表圖：

(一) 本案指定代表圖為：第（ 1 ）圖。

(二) 本代表圖之元件符號簡單說明:

無 。

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



。