

(11) Número de Publicação: **PT 1536782 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/195 (2006.01) **A61K 31/197** (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01) **A61K 31/4985**

(2006.01)

A61K 31/53 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.08.04**

(30) Prioridade(s): **2002.08.15 GB 0219024**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.06.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2007.04.18**
024/2007

(73) Titular(es):

PFIZER INC.

235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017

US

PFIZER LIMITED

GB

(72) Inventor(es):

MARK JOHN FIELD

GB

RICHARD GRIFFITH WILLIAMS

GB

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS

RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMBINAÇÃO SINÉRGICA DE UM LIGANDO ALFA-2-DELTA E UM INIBIDOR PDEV PARA SER UTILIZADA NO TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

RESUMO

**"COMBINAÇÃO SINÉRGICA DE UM LIGANDO ALFA-2-DELTA E UM
INIBIDOR DE PDEV PARA SER UTILIZADA NO TRATAMENTO DA DOR"**

A presente invenção relaciona-se com uma associação de um ligando alfa-2-delta e um inibidor da PDEV para utilização em terapia em particular no tratamento curativo, profilático ou paliativo da dor, particularmente da dor neuropática. Os ligandos alfa-2-delta particularmente preferidos são a gabapentina e pregabalina. Os inibidores de PDEV particularmente preferidos são o sildenafil, vardenafil e tadalafil.

DESCRIÇÃO

"ASSOCIAÇÃO SINÉRGICA DE UM LIGANDO ALFA-2-DELTA E UM INIBIDOR DE PDEV PARA SER UTILIZADA NO TRATAMENTO DA DOR"

ÁREA DA INVENÇÃO

Esta invenção relaciona-se com associações de um ligando alfa-2-delta e um inibidor da cGMP PDEV ('PDEV'), em particular aqueles que exibem um efeito sinérgico, em particular para o tratamento curativo, profiláctico ou paliativo de dor e distúrbios relacionados.

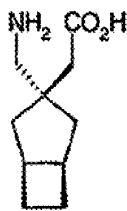
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os ligandos alfa-2-delta podem ser definidos como compostos que deslocam selectivamente a ³H-gabapentina das membranas cerebrais porcinas indicando uma interacção de elevada afinidade com a subunidade alfa-2-delta (α_2d) de canais de cálcio controlados por tensão. Os ligandos alfa-2-delta também incluem compostos que não deslocam a ³H-gabapentins, mas que são estruturalmente semelhantes a compostos que se espera que se liguem ao alfa-2-delta num sítio ligeiramente diferente da ³H-gabapentina ou que se possam ligar à alfa-2-delta cerebral humana mas não à alfa-2-delta porcina. Eles também podem ser conhecidos como análogos da GABA.

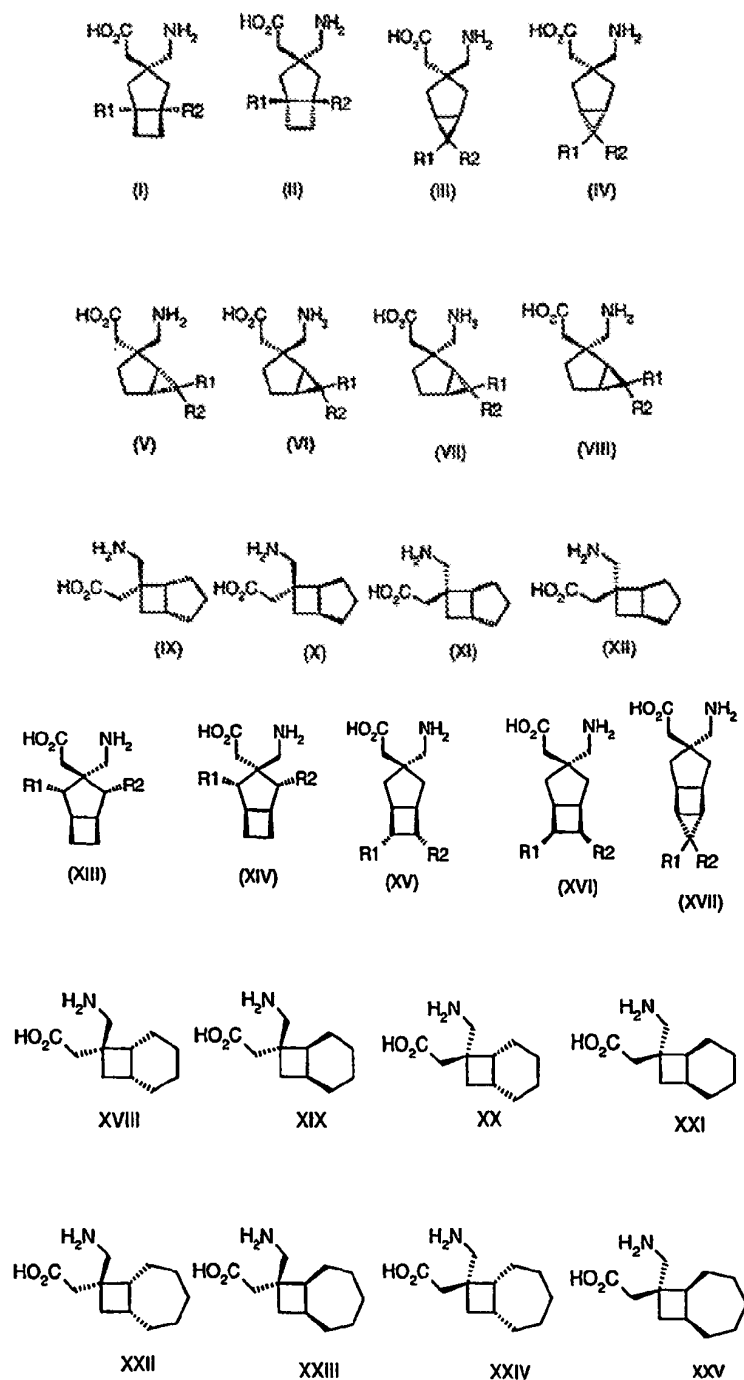
Os ligandos alfa-2-delta foram descritos para um número de indicações. O ligando alfa-2-delta melhor conhecido, a gabapentina (NEURONTIN®), ácido 1-(amino-metil)-ciclo-hexilacético, foi descrito pela primeira vez na literatura de patentes na família de patentes que compreende a US4024175. O composto está aprovado para o tratamento de epilepsia e dor neuropática.

Um segundo ligando alfa-2-delta, a pregabalina, ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanóico, é descrito no Pedido de patente Europeia com o número de publicação EP641330 como um tratamento anticonvulsivo útil no tratamento de epilepsia e na EP0934061 para o tratamento de dor.

Além disso a W00128978, descreve uma série de ligandos alfa-2-delta, em particular o ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, representado a seguir:



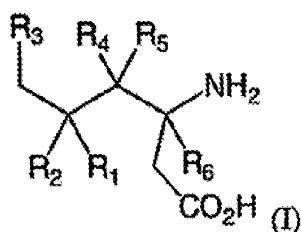
Mais recentemente, o Pedido Internacional de Patente Número PCT/IB02/01146 (não publicado à data da prioridade da presente invenção) e publicado como W002/085839, descreve uma série de ligandos alfa-2-delta das fórmulas seguintes:



em que R^1 e R^2 são, cada um, independentemente selecionados de H, alquilo linear ou ramificado de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo e

benzilo, na condição de que, excepto no caso de um composto de triciclooctano de fórmula (XVII), R^1 e R^2 não serem simultaneamente hidrogénio; para ser utilizado no tratamento de um número de indicações, incluindo dor.

O pedido Internacional de Patente N° PCT/IB03/00976, não publicado à data do pedido da presente invenção, descreve compostos da fórmula I, abaixo:



em que R^1 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um até cinco átomos de flúor;

R^2 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6) opcionalmente substituído com desde um até cinco átomos de flúor; ou

R^1 e R^2 em conjunto com o carbono ao qual eles estão ligados formam um anel cicloalquilo de três até seis membros;

R^3 é alquilo(C_1-C_6), cicloalquilo(C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)-alquilo(C_1-C_3), fenilo, fenil-alquilo(C_1-C_3), piridilo, piridil-alquilo(C_1-C_3), fenil-N(H)- ou piridil-N(H)-, em que cada uma das unidades alquilo precedentes pode estar opcionalmente substituída com desde um até cinco átomos de flúor, preferencialmente com desde zero até três átomos de flúor, e em que o referido fenilo e referido piridilo e as unidades de fenilo e piridilo do referido

fenil-alquilo(C₁-C₃) e referido piridil-alquilo(C₁-C₃), respectivamente, podem estar opcionalmente substituídas com desde um até três substituintes, preferencialmente com desde zero até dois substituintes, independentemente seleccionados de cloro, flúor, amino, nitro, ciano, alquil(C₁-C₃)amino, alquilo(C₁-C₃) opcionalmente substituído com desde um até três átomos de flúor e alcoxilo(C₁-C₃) opcionalmente substituído com desde um até três átomos de flúor;

R⁴ é hidrogénio ou alquilo(C₁-C₆) opcionalmente substituído com desde um até cinco átomos de flúor;

R⁵ é hidrogénio ou alquilo(C₁-C₆) opcionalmente substituído com desde um até cinco átomos de flúor; e

R⁶ é hidrogénio ou alquilo(C₁-C₆);

e os sais farmaceuticamente aceitáveis de tais compostos.

Os inibidores da enzima guanosina-3',5'-monofosfato cíclico-fosfodiesterase de tipo cinco (cGMP PDEV) ('inibidores de PDEV') podem ser caracterizados por compostos com afinidade e selectividade elevadas para a enzima PDEV com pouca ou nenhuma afinidade para as outras isoformas de fosfodiesterase e eles têm sido descritos como sendo úteis para tratar um número de indicações. Em particular, o sildenafil (5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona) (VIAGRA®) tem sido descrito para o tratamento de um número de distúrbios cardiovasculares e demonstrou ser útil como o primeiro tratamento

oralmente eficaz para a disfunção erétil masculina (MED). A utilização de Inibidores de PDEV no tratamento de neuropatia foi descrita no Pedido de Patente Europeia Número EP1129706 e na WO01/26659. Efeitos analgésicos do sildenafil foram recentemente descritos em Jain et al, Brain Research, 909, 170-178 (2001); Asomoza-Espinosa et al, Eur. J. Pharm., 418, 195-200 (2001); e Mixcoat1-Zecutal et al, Eur. J. Pharm., 400, 81-87 (2001).

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Constatou-se agora que a terapêutica de associação com um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV resulta num melhoramento inesperado no tratamento de dor. Quando administrado simultaneamente, sequencialmente ou separadamente, o ligando alfa-2-delta e o inibidor de PDEV interagem de um modo sinérgico para controlar a dor. Esta sinergia inesperada permite uma redução na dose necessária de cada composto, levando a uma redução dos efeitos secundários e ao melhoramento da eficácia clínica dos compostos e do tratamento.

Consequentemente, como um primeiro aspecto, a invenção proporciona um produto de associação sinérgico compreendendo um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV.

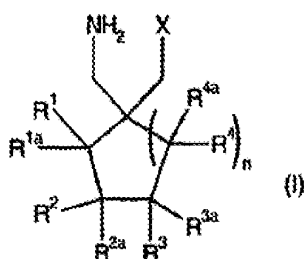
Exemplos de ligandos alfa-2-delta para serem utilizados com a presente invenção são aqueles compostos

geral ou especificamente descritos na US4024175, em particular a gabapentina, EP641330, em particular a pregabalina, US5563175, W09733858, W09733859, W09931057, W09931074, W09729101, W002085839, em particular o ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, W09931075, em particular a 3-(1-Aminometil-ciclo-hexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e C-[1-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclo-heptil]-metilamina, W09921824, em particular o ácido (3S,4S)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, W00190052, W00128978, em particular o ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, EP0641330, W09817627, W00076958, em particular o ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, PCT/IB03/00976, em particular o ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico e ácido (3S,5R)-3-Amino-5-metil-octanóico, EP1178034, EP1201240, W09931074, W003000642, W00222568, W00230871, W00230881, W002100392, W002100347, W00242414, W00232736 e W00228881, e sais e solvatos farmaceuticamente aceitáveis daqueles.

Os ligados alfa-2-delta preferidos da presente invenção incluem: gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-Aminometil-ciclo-hexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclo-heptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-Aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-

amino-5-metil-nonanóico e ácido (3S,5R)3-Amino-5-metil-octanóico.

Os ligandos alfa-2-delta cíclicos úteis da presente invenção podem ser representados pela fórmula (I) seguinte:



em que X é um ácido carboxílico ou bioisóstero de ácido carboxílico;

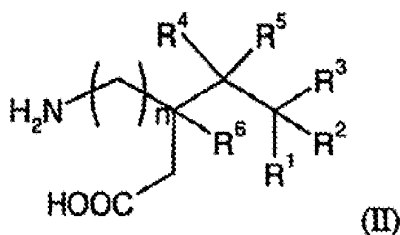
n é 0, 1 ou 2; e

R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R⁴ e R^{4a} são independentemente seleccionados de H e alquilo C₁-C₆, ou R¹ e R² ou R² e R³ são tomados em conjunto para formar um anel cicloalquilo C₃-C₇, o qual está opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de alquilo C₁-C₆, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

Na fórmula (I), de modo apropriado, R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ e R^{4a} são H e R² e R³ são independentemente seleccionados de H e metilo, ou R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} e R^{4a} são H e R¹ e R² ou R² e R³ são tomados em conjunto para formar um anel cicloalquilo C₃-C₇, o qual está opcionalmente substituído com um ou dois substituintes metilo. Um bioisóstero de ácido carboxílico adequado é seleccionado de tetrazolilo e oxadiazolonilo. X é preferencialmente um ácido carboxílico.

Na fórmula (I), preferencialmente, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H e R^2 e R^3 são independentemente seleccionados de H e metilo, ou R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} e R^{4a} são H e R^1 e R^2 ou R^2 e R^3 são tomados em conjunto para formar um anel cicloalquilo C_4-C_5 , ou, quando n é 0, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H e R^2 e R^3 formam um anel ciclopentilo, ou, quando n é 1, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H e R^2 e R^3 são ambos metilo ou R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H e R^2 e R^3 formam um anel ciclobutilo, ou, quando n é 2, R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H, ou, n é 0, R^1 , R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H e R^2 e R^3 formam um anel ciclopentilo.

Ligandos alfa-2-delta acíclicos úteis da presente invenção podem ser representados pela fórmula (II) seguinte:



em que:

n é 0 ou 1, R^1 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6); R^2 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6); R^3 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6); R^4 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6); R^5 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6) e R^6 é hidrogénio ou alquilo(C_1-C_6), ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

De acordo com a fórmula (II), de modo apropriado

R^1 é alquilo C_1-C_6 , R^2 é metilo, $R^3 - R^6$ são hidrogénio e n é 0 ou 1. De modo mais apropriado R^1 é metilo, etilo, n-propilo ou n-butilo, R^2 é metilo, $R^3 - R^6$ são hidrogénio e n é 0 ou 1. Quando R^2 é metilo, $R^3 - R^6$ são hidrogénio e n é 0, R^1 é de modo apropriado etilo, n-propilo ou n-butilo. Quando R^2 é metilo, $R^3 - R^6$ são hidrogénio e n é 1, R^1 é de modo apropriado metilo ou n-propilo. Os compostos de fórmula (II) estão de modo apropriado na configuração 3S,5R.

Os exemplos de inibidores de PDEV para serem utilizados com a invenção são: as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas na EP-A-0463756; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas na EP-A-0526004; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 93/06104; as pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas isoméricas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 93/07149; as quinazolin-4-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 93/12095; as pirido[3,2-d]pirimidin-4-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 94/05661; as purin-6-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 94/00453; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 98/49166; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 99/54333; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas na EP-A-0995751; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas no pedido internacional de patente publicado WO 00/24745; as

pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas na EP-A-0995750; as hexa-hidropirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indole-1,4-dionas descritas no pedido internacional publicado WO95/19978; as imidazo[5,1-f][1,2,4]triazinonas descritas na EP-A-1092719 e no pedido internacional publicado WO 99/24433 e os compostos bicíclicos descritos no pedido internacional publicado WO 93/07124.

Outros exemplos de inibidores de PDEV adequados para serem aqui utilizados incluem: as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas no pedido internacional publicado WO 01/27112; as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas no pedido internacional publicado WO 01/27113; os compostos descritos no EP-A-1092718 e os compostos descritos na EP-A-1092719; os compostos tricíclicos descritos na EP-A-1241170; os compostos de alquilsulfona descritos no pedido internacional publicado WO 02/074774; os compostos descritos no pedido internacional publicado WO 02/072586; os compostos descritos no pedido internacional publicado WO 02/079203 e os compostos descritos na WO 02/074312.

Ainda outros exemplos de inibidores de PDEV adequados para serem aqui utilizados incluem: os derivados de carbolina descritos nas WO03000691, WO02098875, WO02064591, WO02064590 e WO0108688, os derivados de pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-B]indole-1,4-diona descritos na WO02098877, os compostos tetracíclicos descritos na WO02098428, os compostos descritos na WO02088123 e

WO0200656, os derivados de pirazindiona condensada descritos na WO0238563 e WO02000657, os derivados de indole descritos na WO0236593, os derivados de pirindole condensado descritos nas WO0228865 e WO0228859, os derivados de hexa-hidropirazino[1',2':1,6]-pirido[3,4-B]indole-1,4-diona descritos nas WO0228858 e WO0194345, os derivados heterocíclicos fundidos descritos na WO0210166, os inibidores específicos de GMP cíclico-fosfodiesterase descritos na WO0200658, os compostos de dicetopiperazina tetracíclicos descritos na WO0194347 e os compostos descritos no pedido de utilização WO0219213.

Ainda outros inibidores de PDEV úteis conjuntamente com a presente invenção incluem: 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3(2R)piridazinona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinoxolinil]-4-piperidino-carboxílico, sal monossódico; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexa-hidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopent-[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)-ona; furazlocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octa-hidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobenzil)-2-propilindole-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobenzil)-2-propilindole-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)-propoxi)-3-(2H)piridazinona; 1-metil-5-(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidinocarboxílico, sal monossódico; Projectos Farma nº 4516 (Glaxo Wellcome);

Projectos Farma nº 5051 (Bayer); Projectos Farma nº 5064 (Kyowa Hakko; ver WO 96/26940); Projectos Farma nº 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 e E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 e FR226807 (Fujisawa); e Sch-51866.

Os inibidores de PDEV preferidos para a utilização de acordo com a presente invenção incluem:

(i) 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) também conhecido como 1-[[3-(6,7-di-hidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina (ver EP-A-0463756);

(ii) 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver EP-A-0526004);

(iii) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-di-hidro-7H-pirazol[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO98/49166);

(iv) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO99/54333);

(v) (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, também conhecido como 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-((1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO99/54333);

(vi) 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, também conhecido como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (ver WO 01/27113, Exemplo 8);

(vii) 5-[2-iso-Butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27113, Exemplo 15);

(viii) 5-[2-Etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27113, Exemplo 66);

(ix) 5-(5-Acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27112, Exemplo 124);

(x) 5-(5-Acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27112, Exemplo 132);

(xi) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indole-1,4-diona (tadalafil, IC-351, Cialis®), i.e. o composto dos exemplos 78 e 95 do pedido internacional publicado WO95/19978, assim como o composto dos exemplos 1, 3, 7 e 8;

(xii) 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1.2.4]-triazin-4-ona (vardenafil) também conhecido como 1-[[3-

(3,4-di-hidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-*f*]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, i.e. o composto dos exemplos 20, 19, 337 e 336 do pedido internacional publicado W099/24433;

(xiii) as pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-4-onas descritas na W000/27848, em particular a N-[[3-(4,7-di-hidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-*d*]-pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinapropanamida [DA-8159 (Exemplo 68 da W000/27848)];

(xiv) o composto do exemplo 11 do pedido internacional publicado W093/07124;

(xv) a 4-(4-clorobenzil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina;

(xvi) a 7,8-di-hidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-*g*]quinazolina;

(xvii) 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-oxo-1H-imidazo[4,5-*g*]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida;
e

(xviii) a 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona; e os sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis daqueles.

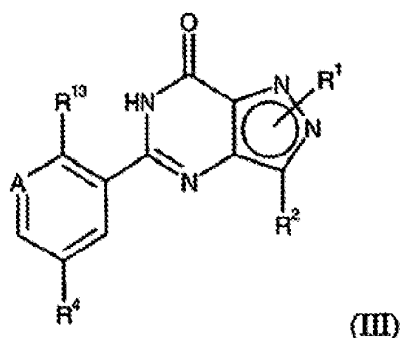
A aptidão de qualquer inibidor de PDEV particular pode ser facilmente determinada avaliando a sua potência e selectividade utilizando métodos da literatura seguidos de avaliação da sua toxicidade, absorção, metabolismo, farmacocinética, etc segundo a prática farmacêutica corrente.

Preferencialmente, os inibidores de PDEV têm uma IC_{50} inferior a 100 nanomolar, mais preferencialmente, inferior a 50 nanomolar, ainda mais preferencialmente inferior a 10 nanomolar.

Os valores de IC_{50} para os inibidores de PDEV podem ser determinados utilizando o ensaio de PDE5 descrito mais à frente.

Preferencialmente os inibidores de PDEV utilizados nas associações farmacêuticas de acordo com a presente invenção são selectivos para a enzima PDEV. Preferencialmente eles têm uma selectividade para a PDEV em relação à PDE3 superior a 100 mais preferencialmente superior a 300. Mais preferencialmente o inibidor de PDEV tem uma selectividade em relação a ambas PDE3 e PDE4 superior a 100, mais preferencialmente superior a 300. As proporções de selectividade podem ser facilmente determinadas pelo especialista na técnica. Os valores de IC_{50} para as enzimas PDE3 e PDE4 podem ser determinados utilizando metodologia estabelecida na literatura, ver S A Ballard et al, Journal of Urology, 1998, vol. 159, páginas 2164-2171 e como se pormenoriza mais à frente.

Os inibidores de PDEV úteis da presente invenção podem ser representados pela fórmula (III) seguinte:



em que:

A é CH ou N;

R^1 é H, alquilo C_1 até C_6 , alcenilo C_3 até C_6 , cicloalquilo C_3 até C_6 , cicloalcenilo C_3 até C_6 ou perfluoroalquilo C_1 - C_3 , em que o referido grupo alquilo pode ser de cadeia ramificada ou linear e em que o referido grupo alquilo, alcenilo, cicloalquilo ou perfluoroalquilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: hidroxilo; alcoxilo C_1 até C_4 ; cicloalquilo C_3 até C_6 ; perfluoroalquilo C_1 - C_3 ; fenilo substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C_1 até C_3 , alcoxilo C_1 até C_4 , haloalquilo C_1 até C_4 ou haloalcoxilo C_1 até C_4 em que os referidos grupos haloalquilo e haloalcoxilo contêm um ou mais átomos halo, halo, CN, NO_2 , NHR^{11} , $NHSO_2R^{12}$, SO_2R^{12} , SO_2NHR^{11} , COR^{11} , CO_2R^{11} em que R^{11} é H, alquilo C_1 até C_4 , alcenilo C_2 até C_4 , alcanoilo C_1 até C_4 , haloalquilo C_1 até C_4 ou haloalcoxilo C_1 até C_4 e em que R^{12} é alquilo C_1 até C_4 , alcenilo C_2 até C_4 , alcanoilo C_1 até C_4 , haloalquilo C_1 até C_4 ou haloalcoxilo C_1 até C_4 ; NR^7R^8 , $CONR^7R^8$ ou NR^7COR^{11} em que R^7 e R^8 são, cada um, independentemente seleccionados de H, alquilo C_1 até C_4 , alcenilo C_2 até C_4 , alcoxilo C_1 até C_4 , CO_2R^9 , SO_2R^9 em que os referidos grupos alquilo, alcenilo ou alcoxilo estão

opcionalmente substituídos com NR^5R^6 , haloalquilo C_1 até C_4 ou haloalcoxilo C_1 até C_4 e em que R^9 é H, hidroxialquilo C_2 até C_3 , alcanóilo C_1 até C_4 ou alquilo C_1 até C_4 o qual está opcionalmente substituído com fenilo em que o referido grupo fenilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C_1 até C_4 opcionalmente substituído com haloalquilo C_1 até C_4 ou haloalcoxilo C_1 até C_4 , alcoxilo C_1 até C_4 , halo, CN, NO_2 , NHR^{11} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$, SO_2R^{12} , $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$, COR^{11} ou CO_2R^{11} ; Het^1 ; Het^2 ou Het^3 ; ou R^1 é Het^4 ou fenilo em que o referido grupo fenilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C_1 até C_4 , alcenilo C_2 até C_4 , alcoxilo C_1 até C_4 , halo, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , NHR^{11} , $\text{NHSO}_2\text{R}^{12}$, SO_2R^{12} , $\text{SO}_2\text{NHR}^{11}$, COR^{11} , CO_2R^{11} ;

R^2 é H, alquilo C_1 até C_6 , alcenilo C_3 até C_6 ou $(\text{CH}_2)_n(\text{cicloalquilo } \text{C}_3 \text{ até } \text{C}_6)$ em que n é 0, 1 ou 2 e em que o referido grupo alquilo ou alcenilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes flúor;

R^{13} é OR^3 ou NR^5R^6 ;

R^3 é alquilo C_1 até C_6 , alcenilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ perfluoroalquilo ou $(\text{C}_3\text{-C}_6 \text{ cicloalquil})\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de cicloalquilo C_3 até C_5 , hidroxilo, alcoxilo C_1 até C_4 , alcenilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcinilo $\text{C}_3\text{-C}_6$, benziloxilo, NR^5R^6 , fenilo, Het^1 , Het^2 , Het^3 ou Het^4 em que os grupos alquilo C_1 até C_6 e alcoxilo C_1 até C_4 podem estar opcionalmente terminados com um grupo haloalquilo tal como CF_3 ; cicloalquilo C_3 até C_6 ; Het^1 , Het^2 , Het^3 ou Het^4 ;

R^4 é alquilo C_1-C_4 opcionalmente substituído com OH, NR^5R^6 , CN, $CONR^5R^6$ ou CO_2R^7 ; alcenilo C_2-C_4 opcionalmente substituído com CN, $CONR^5R^6$ ou CO_2R^7 ; alcanóilo C_2-C_4 opcionalmente substituído com NR^5R^6 ; hidroxialquilo C_2-C_4 opcionalmente substituído com NR^5R^6 ; (alcoxi C_2-C_3)alquilo C_1-C_2 opcionalmente substituído com OH ou NR^5R^6 ; $CONR^5R^6$; CO_2R^7 ; halo; NR^5R^6 ; $NHSO_2NR^5R^6$; $NHSO_2R^8$; ou fenilo ou heterocíclico qualquer um dos quais está opcionalmente substituído com metilo;

ou R^4 é um grupo pirrolidinilsulfonilo, piperidinossulfonilo, morfolinossulfonilo ou piperazin-1-ilsulfonilo possuindo um substituinte, R^{10} na posição 4 do grupo piperazinilo em que o referido grupo piperazinilo está opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo C_1 até C_4 , alcóxido C_1 até C_3 , NR^7R^8 ou $CONR^7R^8$ e está opcionalmente na forma do seu 4-N-óxido;

R^5 e R^6 são, cada um, independentemente seleccionados de H e alquilo C_1 até C_4 opcionalmente substituído com cicloalquilo C_3 até C_5 ou alcóxido C_1 até C_4 , ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-(NR^9)-piperazinilo ou imidazólico em que o referido grupo está opcionalmente substituído com metilo ou hidróxido;

R^{10} é H; alquilo C_1 até C_6 , (alcoxi C_1-C_3)alquilo C_2-C_6 , hidroxialquilo C_2-C_6 , (R^7R^8N)alquilo C_2-C_6 , (R^7R^8NCO)alquilo C_1-C_6 , $CONR^7R^8$, $CSNR^7R^8$ ou $C(NH)NR^7R^8$ opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de hidróxido, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, fenilo opcional-

mente substituído com alquilo C₁ até C₄ ou alcoxilo C₁ até C₄; alcenilo C₂ até C₆ ou Het⁴;

Het¹ é um grupo heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros contendo azoto, ligado através de N contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos seleccionados de S, N ou O;

Het² é um grupo heterocíclico de 5 membros ligado através de C contendo um heteroátomo O, S ou N opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de O ou S;

Het³ é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo um heteroátomo O ou S opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de O, S ou N ou Het³ é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo três heteroátomos N;

Het⁴ é um grupo heterocíclico de 4, 5 ou 6 membros ligado através de C contendo um, dois ou três heteroátomos seleccionados de S, O ou N; e em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos Het¹, Het², Het³ ou Het⁴ pode ser saturado, parcialmente insaturado ou aromático e em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C₁ até C₄, alcenilo C₂ até C₄, alcoxilo C₁ até C₄, halo, CO₂R¹¹, COR¹¹, SO₂R¹² ou NHR¹¹ e/ou em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos é benzo-fundido;

ou em que quando R¹³ representa OR³ ou R³NR⁵; R¹ representa Het, alquil-Het, arilo ou alquilarilo, em que os últimos cinco grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes seleccionados

de halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ e $SO_2NR^{14}R^{15}$; R^2 representa H, halo, ciano, nitro, OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $SO_2NR^{14}R^{15}$, alquilo inferior, Het, alquil-Het, arilo ou alquilarilo, em que os últimos cinco grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ e $SO_2NR^{14}R^{15}$; R^3 representa H, alquilo inferior, alquil-Het ou alquilarilo, em que os últimos três grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ e $SO_2NR^{14}R^{15}$; R^4 representa H, halo, ciano, nitro, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, $NR^{16}Y(O)R^{17}$, SOR^{18} , $SO_2R^{19}R^{20}$, $C(O)AZ$, alquilo inferior, alcenilo inferior, alcinilo inferior, Het, alquil-Het, arilo, alquilarilo, em que os últimos sete grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ e $SO_2NR^{14}R^{15}$; Y representa C ou S(O), em que um de R^{16} e R^{17} não está presente quando Y é S(O); A representa alquileno inferior; Z representa OR^6 , halo, Het ou arilo, em que os últimos dois grupos estão ambos opcionalmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados de halo, ciano,

nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ e $SO_2NR^{14}R^{15}$; R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} e R^{20} representam independentemente H ou alquilo inferior; R^{10} e R^{11} representam independentemente H ou alquilo inferior, em que o último grupo está opcionalmente substituído e/ou terminado com um ou mais substituintes seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , $OC(O)R^7$, $C(O)R^8$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ e $SO_2NR^{14}R^{15}$ ou Het ou arilo opcionalmente substituído com um ou mais dos últimos sete grupos referidos ou um de R^{10} e R^{11} pode ser alcóxido inferior, amino ou Het, em que os dois últimos grupos estão ambos opcionalmente substituídos com alquilo inferior; R^{12} e R^{13} representam independentemente H ou alquilo inferior ou um de R^{12} ou R^{13} pode ser $C(O)$ -alquilo inferior ou $C(O)Het$ no qual Het está opcionalmente substituído com alquilo inferior; R^{14} e R^{15} representam independentemente H ou alquilo inferior ou R^{14} e R^{15} , em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico; R^{16} e R^{17} representam independentemente H ou alquilo inferior ou um de R^{16} e R^{17} pode ser Het ou arilo, em que os dois últimos grupos estão ambos opcionalmente substituídos com alquilo inferior; Het representa um grupo heterocíclico de quatro até doze membros opcionalmente substituído, o qual pode ser aromático ou não aromático, o qual pode conter uma ou mais ligações duplas, o qual pode ser mono- ou bicíclico e o qual contém um ou mais heteroátomos seleccionados de N, S e O; ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer um destes.

Na fórmula (III), o inibidor de PDEV pode conter grupos halo. Aqui, "halo" significa flúor, cloro, bromo ou iodo.

Na fórmula (III), o inibidor de PDE5 pode conter um ou mais de grupos alquilo, alcoxilo, alcenilo, alquilenos e alcenilenos - os quais podem ser de cadeia linear ou ramificada.

Na fórmula (III), um grupo preferido de compostos para serem utilizados de acordo com a presente invenção são aqueles em que: R^1 é H, metilo ou etilo; R^2 é H, alquilo C_1-C_3 opcionalmente substituído com OH, ou metoxilo; R^3 é alquilo C_2-C_3 ou alilo; R^4 é um grupo sulfonilpiperidino ou 4-N-(R^{10})-sulfonilpiperazin-1-ilo; R^5 é H, NR^7R^8 ou $CONR^7R^8$; R^{10} é H, alquilo C_1-C_3 , hidroxialquilo C_2-C_6 , $CONR^7R^8$, $CSNR^7R^8$ ou $C(NH)NR^7R^8$; R^7 e R^8 são cada um independentemente H ou metilo.

Na fórmula (III), outro grupo preferido de compostos para serem utilizados de acordo com a presente invenção são aqueles em que: R^1 é alquilo C_1 até C_2 opcionalmente substituído com Het; 2-(morfolin-4-il)etilo ou benzilo; R^2 é alquilo C_2 até C_4 ; R^{13} é OR^3 ou NR^5R^6 ; R^3 é alquilo C_1 até C_4 opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de ciclopropilo, ciclobutilo, OH, metoxilo, etoxilo, benziloxilo, NR^5R^6 , fenilo, furan-3-ilo, piridin-2-ilo e piridin-3-ilo; ciclobutilo; 1-

metilpiperidin-4-ilo; tetra-hidrofuran-3-ilo ou tetra-hidropiran-4-ilo; R^5 e R^6 são, cada um, independentemente seleccionados de H e alquilo C_1 até C_2 opcionalmente substituído com ciclopropilo ou metoxilo, ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo azetidinilo, pirrolidinilo ou morfolinilo; R^7 e R^8 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo 4- R^{10} -piperazinilo opcionalmente substituído com um ou dois grupos metilo e opcionalmente na forma do seu 4-N-óxido; R^{10} é H, alquilo C_1 até C_3 opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de OH, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, fenilo opcionalmente substituído com metoxilo, benzodioxol-5-ilo e benzodioxan-2-ilo; alilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo ou pirimidin-2-ilo; e Het é seleccionado de piridin-2-ilo; 1-oxidopiridin-2-ilo; 6-metilpiridin-2-ilo; 6-metoxipiridin-2-ilo; piridazin-3-ilo; pirimidin-2-ilo e 1-metilimidazol-2-ilo. Deste grupo são mais preferidos os compostos em que R^1 é alquilo C_1 até C_2 opcionalmente substituído com Het; 2-(morfolin-4-il)etilo ou benzilo; R^2 é alquilo C_2 até C_4 alquilo; R^{13} é OR^3 ; R^3 é alquilo C_1 até C_4 opcionalmente monossubstituído com ciclopropilo, ciclobutilo, OH, metoxilo, etoxilo, fenilo, furan-3-ilo ou piridin-2-ilo; ciclobutilo; tetra-hidrofuran-3-ilo ou tetra-hidropiran-4-ilo; R^7 e R^8 , em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo 4- R^{10} -piperazinilo opcionalmente na forma do seu 4-N-óxido; R^{10} é alquilo C_1 até C_3 opcionalmente monossubstituído com OH; e Het é seleccionado de piridin-2-ilo; 1-oxidopiridin-2-ilo; 6-metilpiridin-2-

ilo; 6-metoxipiridin-2-ilo; piridazin-3-ilo; pirimidin-2-ilo e 1-metilimidazol-2-ilo.

Na fórmula (III), um outro grupo preferido de compostos para serem utilizados de acordo com a presente invenção são aqueles em que: R^1 é alquilo C_1 até C_6 ou alcenilo C_3 até C_6 em que os referidos grupos alquilo ou alcenilo podem ser de cadeia linear ou ramificada ou R^1 é cicloalquilo C_3 até C_6 ou cicloalcenilo C_4 até C_6 e em que quando R^1 é alquilo C_1 até C_3 o referido grupo alquilo está substituído com; e em que quando R^1 é alquilo C_4 até C_6 , alcenilo C_3 até C_6 , cicloalquilo C_3 até C_6 ou cicloalcenilo C_4 até C_6 o referido grupo alquilo, alcenilo, cicloalquilo ou cicloalcenilo está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: hidroxilo; alcoxilo C_1 até C_4 ; cicloalquilo C_3 até C_4 ; fenilo substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C_1 até C_3 , alcoxilo C_1 até C_4 , haloalquilo C_1 até C_4 ou haloalcoxilo C_1 até C_4 , halo, CN, NO_2 , NHR^{11} , $NHCOR^{12}$, $NHSO_2R^{12}$, SO_2R^{12} , SO_2NHR^{11} , COR^{11} , CO_2R^{11} em que os referidos grupos haloalquilo e haloalcoxilo contêm um ou mais átomos halo; NR^7R^8 , $CONR^7R^8$ ou NR^7COR^{11} ; um grupo Het^1 o qual é um grupo heterocíclico de 4 membros contendo N e ligado através de N; um grupo Het^2 o qual é um grupo heterocíclico de 5 membros ligado através de C contendo um heteroátomo O, S ou N contendo opcionalmente um ou mais heteroátomos seleccionados de N, O ou S; um grupo Het^3 o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo um heteroátomo O ou S opcionalmente contendo um ou mais

heteroátomos seleccionados de O, S ou N ou um grupo Het³ o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo três heteroátomos N; em que R⁷, R⁸, R¹¹ e R¹² são como aqui anteriormente definidos ou R¹ é um grupo Het⁴ o qual é um grupo heterocíclico de 4 ou 5 membros ligado através de C contendo um heteroátomo seleccionados de S, O ou N; um grupo Het⁴ o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo um, dois ou três heteroátomos seleccionados de S ou O; um grupo Het⁴ o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo três heteroátomos azoto; um grupo Het⁴ o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo um ou dois heteroátomos azoto o qual está substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C₁ até C₄, alcoxilo C₁ até C₄, CO₂R¹¹, SO₂R¹², COR¹¹, NHR¹¹ ou NHCOR¹² e incluindo opcionalmente mais heteroátomos seleccionados de S, O ou N em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos Het¹, Het², Het³ ou Het⁴ é saturado, parcialmente insaturado ou aromático consoante apropriado e em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C₁ até C₄, alcenilo C₃ até C₄, alcoxilo C₁ até C₄, halo, CO₂R¹¹, SO₂R¹², COR¹¹ ou NHR¹¹ em que R¹¹ é como anteriormente definido e/ou em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos é benzo-fundido; ou R¹ é fenilo substituído com um ou mais substituintes seleccionados de CF₃, OCF₃, SO₂R¹² ou CO₂R¹² em que R¹² é alquilo C₁ até C₄ o qual está opcionalmente substituído com fenilo, haloalquilo C₁ até C₄ ou haloalcoxilo C₁ até C₄ em que os

referidos grupos haloalquilo e haloalcoxilo contêm um ou mais átomos halo; R^2 é alquilo C_1 até C_6 ; R^{13} é OR^3 ; R^3 é alquilo C_1 até C_6 opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de cicloalquilo C_3 até C_5 , hidroxilo, alcoxilo C_1 até C_4 , benziloxilo, NR^5R^6 , fenilo, furanilo, tetra-hidrofuranilo ou piridinilo em que os referidos grupos alquilo C_1 até C_6 e alcoxilo C_1 até C_4 podem estar opcionalmente terminados com um grupo haloalquilo tal como CF_3 ; ou R^3 é cicloalquilo C_3 até C_6 , 1-(alquil C_1 até C_4)piperidinilo, tetra-hidrofuranilo ou tetra-hidropiranilo; R^4 é um grupo piperazin-1-ilsulfonilo possuindo um substituinte R^{10} na posição 4 do grupo piperazinilo em que o referido grupo piperazinilo está opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo C_1 até C_4 e está opcionalmente na forma do seu 4-N-óxido; R^5 e R^6 são, cada um, independentemente seleccionados de H e alquilo C_1 até C_4 opcionalmente substituído com cicloalquilo C_3 até C_5 ou alcoxilo C_1 até C_4 , ou, em conjunto com o átomo de azoto ao qual eles estão ligados, formam um grupo azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo ou morfolinilo; e R^{10} é H; alquilo C_1 até C_4 opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de hidroxilo, NR^5R^6 , $CONR^5R^6$, fenilo opcionalmente substituído com alquilo C_1 até C_4 ou alcoxilo C_1 até C_4 ; alcenilo C_3 até C_6 ; Het^4 ; na condição de que quando R^1 é alquilo C_1 até C_3 substituído com fenilo então o referido grupo fenilo não está substituído com alcoxilo C_1 até C_4 ; CN; halo; CF_3 ; OCF_3 ; ou alquilo C_1 até C_4 . Mais preferidos deste grupo de compostos são aqueles em que R^1 é alquilo C_1 até C_6 em que o

referido alquilo pode ser de cadeia ramificada ou linear ou R^1 é cicloalquilo C_3 até C_6 e em que quando R^1 é alquilo C_1 até C_3 o referido grupo alquilo está substituído com; e em que quando R^1 é alquilo C_4 até C_6 ou cicloalquilo C_3 até C_6 o referido grupo alquilo ou cicloalquilo está opcionalmente substituído com; um ou mais substituintes seleccionados de: hidroxilo; alcoxilo C_1 até C_2 ; cicloalquilo C_3 até C_5 ; NR^7R^8 , NR^7COR^{11} ou COR^{11} em que R^7 e R^8 são, cada um, independentemente seleccionados de H, alquilo C_1 até C_4 ou CO_2R^9 em que R^9 e R^{11} são como anteriormente definidos; um grupo Het^1 o qual é um grupo heterocíclico de 4 membros contendo N e ligado através de N; um grupo Het^3 o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo um heteroátomo O ou S opcionalmente contendo um ou mais heteroátomos seleccionados de O, S ou N ou um grupo Het^3 o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo três heteroátomos N; ou R^1 é um grupo Het^4 o qual é um grupo heterocíclico de 4 membros ligado através de C contendo um heteroátomo seleccionados de S, O ou N ou R^1 é um grupo Het^4 o qual é um grupo heterocíclico de 6 membros ligado através de C contendo um, dois ou três heteroátomos seleccionados de S ou O em que qualquer um dos referidos grupos heterocíclicos Het^1 , Het^2 , Het^3 ou Het^4 é saturado, parcialmente insaturado ou aromático e está opcionalmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados de alquilo C_1 até C_4 , alcoxilo C_1 até C_4 , $-CO_2R^{11}$, $-SO_2R^{12}$, $-COR^{11}$ ou NHR^{11} em que R^{11} e R^{12} são como anteriormente definidos e/ou em que qualquer um dos referidos grupos é benzo-fundido; ou R^1 é fenilo

substituído com um ou mais substituintes seleccionados de: CF_3 , $-\text{OCF}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$, $-\text{COR}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ em que R^{11} e R^{12} são como anteriormente definidos; R^2 é alquilo C_1 até C_6 ; R^{13} é OR^3 ; R^3 é metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo ou t-butilo alquilo opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, benziloxilo, fenilo, benzilo, furan-3-ilo, tetra-hidrofuran-2-ilmetilo, tetra-hidrofuran-3-ilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo ou NR^5R^6 em que R^5 e R^6 são, cada um, independentemente seleccionados de H e alquilo C_1 até C_2 ; R^4 é um grupo piperazin-1-ilsulfonilo possuindo um substituinte, R^{10} na posição 4 do grupo piperazinilo em que o referido grupo piperazinilo está opcionalmente substituído com um ou dois grupos alquilo C_1 até C_4 e está opcionalmente na forma do seu 4-N-óxido; e R^{10} é H, alquilo C_1 até C_3 opcionalmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados de hidroxilo, NR^5R^6 , CONR^5R^6 em que R^5 e R^6 são, cada um, independentemente seleccionados de H, alquilo C_1 até C_4 e alcenilo C_3 .

Na fórmula (III), um outro grupo de compostos preferidos para serem utilizados de acordo com a presente invenção são aqueles em que: R^1 representa H, alquilo inferior, Het, alquil-Het ou alquilarilo (em que os últimos quatro grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes seleccionados de ciano, alquilo inferior, OR^6 , C(O)OR^9 ou $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$); R^2 representa H, halo, alquilo inferior, Het ou arilo (em que

os últimos três grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes como anteriormente definidos, e preferencialmente com $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ou $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$); R^3 representa alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ ou cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_4$ os quais estão opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes seleccionados de halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR^6 , OC(O)R^7 , C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ e $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$); R^4 representa halo, ciano, nitro, C(O)R^8 , C(O)OR^9 , $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, $\text{N}[\text{Y(O)R}^{17}]_2$, $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$, SOR^{18} , SO_2R^{19} , C(O)AZ , alquilo inferior, alcinilo inferior, Het ou arilo, em que os últimos três grupos estão todos opcionalmente substituídos e/ou terminados com um ou mais substituintes como anteriormente definidos; e em que Y, A, Z, R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{18} , R^{19} e Het são como anteriormente definidos. Mais preferidos neste outro grupo são os compostos nos quais R^1 representa opcionalmente alquilo inferior substituído, mais preferencialmente alquilo inferior, alquilo inferior terminado com alcóxido inferior, alquilo inferior terminado com $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ou alquilo inferior terminado com N-morfolino. Alternativamente, R^1 pode representar um grupo 4-piperidinilo ou 3-azetidínio, opcionalmente substituído no átomo de azoto do grupo piperidinilo com alquilo inferior ou C(O)OR^9 . Em tais compostos mais preferidos neste outro grupo R^2 representa $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$, alquilo inferior opcionalmente interrompido por um ou mais de O, S ou N, opcionalmente substituído no N com alquilo inferior ou acilo, ou arilo ou Het opcionalmente substituído. Mais

preferencialmente, quando R^2 é alquilo inferior interrompido, os átomos de interrupção são um ou mais de O e N de baixa alquilação e quando R^2 é arilo, ele é fenilo ou piridilo opcionalmente substituído. Em particular, os compostos preferidos deste outro grupo são aqueles nos quais R^2 representa $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$, alquilo C_{1-4} opcionalmente interrompido por O ou N, opcionalmente substituído no N com alquilo inferior, fenilo opcionalmente substituído ou piridin-2-ilo opcionalmente substituído, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirazol-4-ilo, oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, tetra-hidrofuran-2-ilo e imidazo[1,2-a]piridin-6-ilo. Neste grupo mais preferido de compostos adicionais R^3 pode representar alquilo inferior ou cicloalquilo. De igual modo, X é preferencialmente O. Estes compostos adicionais e mais preferidos têm R^4 a representar halo, alquilo inferior, alcinilo inferior, Het opcionalmente substituído, arilo opcionalmente substituído, $C(O)R^8$, $C(O)AZ$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{12}R^{13}$ ou $NR^{16}Y(O)R^{17}$. Os valores mais preferidos para R^4 são $C(O)R^8$ (e.g. acetilo), halo (e.g. iodo), SO_2R^{19} (em que R^{19} representa alquilo inferior) e $C(O)NR^{10}R^{11}$ (e.g. em que R^{10} e R^{11} representam independentemente H e alquilo inferior e/ou um de R^{10} e R^{11} é alcóxilo inferior) ou NHB, em que B representa H, SO_2CH_3 ou $C(O)Het$. Ainda mais preferidos são os compostos nos quais R^4 representa iodo, alquilo inferior, alcinilo inferior (em que os dois últimos grupos estão substituídos e/ou terminados com $C(O)OR^9$ (em que R^9 representa H ou alquilo C_{1-6})), $N(H)Y(O)R^{17}$, $N[Y(O)R^{17}]_2$, Het opcionalmente substituído ou $NR^{12}R^{13}$ (em que

R¹² e R¹³ em conjunto representam alquileno C₃₋₅ interrompido por O ou N-S(O)₂-(arilo opcionalmente substituído)).

Os inibidores de PDEV mais preferidos para serem utilizados com a invenção, em particular com um ligando alfa-2-delta seleccionado de gabapentina, pregabalina e ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, e seus sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis, são seleccionados do grupo:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indole-1,4-diona (tadalafil, IC-351, Cialis®);

2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1.2.4]triazin-4-ona (vardenafil);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; e

1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina; e os sais e solvatos farmacêuticamente aceitáveis daqueles.

Um inibidor de PDEV particularmente preferido, em particular com um ligando alfa-2-delta seleccionado de gabapentina, pregabalina e ácido ($1\alpha, 3\alpha, 5\alpha$) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, e seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis, é 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) e os sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis deste. O citrato de sildenafil é um sal preferido.

Como uma alternativa ou outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma associação, em particular uma associação sinérgica, compreendendo gabapentina e um inibidor de PDEV seleccionado de sildenafil, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafil ou tadalafil, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável. Uma associação particularmente preferida compreende gabapentina e sildenafil ou seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis.

Como uma alternativa ou outro aspecto da presente invenção é proporcionada uma associação, em particular uma associação sinérgica, compreendendo pregabalina e um inibidor de PDEV seleccionado de sildenafil, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-

(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafil ou tadalafil. Uma associação particularmente preferida compreende pregabalina e sildenafil.

Ainda como uma outra alternativa ou aspecto preferido da presente invenção é proporcionada uma associação, em particular uma associação sinérgica, compreendendo ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, e um inibidor de PDEV. De modo apropriado é proporcionada uma associação compreendendo ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)-biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, e um inibidor de PDEV selecionado de sildenafil, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafil ou tadalafil ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, preferencialmente sildenafil ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

De modo apropriado é proporcionada uma associação compreendendo ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, e um inibidor de PDEV selecionado de sildenafil, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridil-

sulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafil ou tadalafil ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável, preferencialmente sildenafil ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

Ainda como um outro aspecto preferido da presente invenção, a associação é seleccionada de:

gabapentina e sildenafil;

gabapentina e vardenafil;

gabapentina e tadalafil;

gabapentina e 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina;

gabapentina e 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

pregabalina e sildenafil;

pregabalina e vardenafil;

pregabalina e tadalafil;

pregabalina e 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonilo }-4-etilpiperazina;

pregabalina e 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]-hept-6-il]acético e sildenafil;

ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]-hept-6-il]acético e vardenafil;

ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]-hept-6-il]acético e tadalafil;

ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]-hept-6-il]acético e 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina;

ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]-hept-6-il]acético e 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona;

ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético e sildenafil;

ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético e vardenafil;

ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético e tadalafil;

ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético e 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina;

ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]-hept-3-il)-acético e 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona;

ácido (3*S*,4*S*)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético e sildenafil;

ácido (3*S*,4*S*)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético e vardenafil;

ácido (3S,4S)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético tadalafil;

ácido (3S,4S)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético e 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina; e

ácido (3S,4S)-(1-Aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético e 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis de quaisquer destes.

A associação da presente invenção numa única forma de dosagem é adequada para ser administrada a qualquer indivíduo mamífero, preferencialmente ser humano. A administração pode ser efectuada uma vez (o.d.), duas vezes (b.i.d.) ou três vezes (t.i.d.) ao dia, de modo apropriado b.i.d. ou t.i.d., de modo mais apropriado b.i.d, de modo muito apropriado o.d.. Assim, como um outro aspecto da presente invenção, é proporcionado um método de tratamento curativo, profiláctico ou paliativo de dor num indivíduo mamífero compreendendo a administração uma vez, duas vezes ou três vezes ao dia, de modo apropriado duas vezes ou três vezes, de modo mais apropriado duas vezes, de modo muito apropriado uma vez ao dia de uma associação eficaz, em particular sinérgica, de um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV.

A determinação de uma interacção sinérgica entre um ou mais componentes, a gama óptima para o efeito e as gamas de dose absoluta de cada componente para o efeito podem ser definitivamente medidos através da administração dos componentes ao longo de várias gamas de proporções p/p e doses a doentes necessitados de tratamento. Nos seres humanos, a complexidade e custo para realizar os estudos clínicos nos doentes torna impraticável a utilização desta forma de avaliação como um modelo primário de sinergia. No entanto, a observação de sinergia numa espécie pode permitir prever o efeito noutra espécie e existem modelos animais, como aqui descritos, para medir um efeito sinérgico e os resultados desses estudos também podem ser utilizados para prever as gamas de dose eficaz e concentração no plasma e as doses absolutas e concentrações no plasma necessárias noutras espécies através da aplicação de métodos farmacocinéticos/farmacodinâmicos. As correlações estabelecidas entre os modelos animais e os efeitos observados no Homem sugerem que a sinergia em animais é melhor demonstrada utilizando medições estáticas e dinâmicas de alodinia em roedores submetidos a procedimentos cirúrgicos (e.g. lesão por constrição crónica) ou química (e.g. estreptozocina) para induzir alodinia. Devido aos efeitos de plataforma nesses modelos, o seu valor é melhor avaliado em termos de acções sinérgicas que em doentes da dor neuropática se traduziria em vantagens de poupança de dose. Outros modelos nos quais os agentes existentes utilizados para o tratamento de dor neuropática dão apenas uma resposta parcial são mais adequados para

prever o potencial das associações que actuam sinergicamente para produzir maior eficácia máxima às doses toleradas máximas dos dois componentes.

Assim, como um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma associação sinérgica para administração humana compreendendo um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis destes, numa gama de associação de p/p que corresponde às gamas absolutas observadas num modelo animal não humano, preferencialmente um modelo de ratazana, principalmente utilizado para identificar a interacção sinérgica. De modo apropriado, a gama de proporções nos seres humanos corresponde a uma gama não humana seleccionada de entre 1:50 até 50:1 partes em peso, 1:50 até 20:1, 1:50 até 10:1, 1:50 até 1:1, 1:20 até 50:1, 1:20 até 20:1, 1:20 até 10:1, 1:20 até 1:1, 1:10 até 50:1, 1:10 até 20:1, 1:10 até 10:1, 1:10 até 1:1, 1:1 até 50:1, 1:1 até 20:1 e 1:1 até 10:1. De modo mais apropriado, a gama humana corresponde a uma gama sinérgica não humana de 1:10 até 20:1 partes em peso. Preferencialmente, a gama humana corresponde a uma gama não humana da ordem de 1:1 até 10:1 partes em peso. Para a gabapentina e sildenafil, a gama humana corresponde a uma gama de dose sinérgica num modelo de ser não humano, preferencialmente ratazana, da ordem de 1:1 até 10:1 partes em peso.

Para seres humanos pode utilizar-se vários modelos experimentais da dor no Homem para demonstrar que

os agentes com sinergia comprovada em animais também têm efeitos nos seres humanos compatíveis com essa sinergia. Exemplos de modelos humanos que podem ser apropriados para este fim incluem o modelo térmico/capsaicina (Petersen, K.L. & Rowbotham, M.C. (1999) *NeuroReport* 10, 1511-1516), o modelo da capsaicina i.d (Andersen, O.L., Felsby, S., Nicolaisen, L., Bjerring, P., Jsen, T.S. & Arendt-Nielsen, L. (1996) *Pain* 66, 51-62), incluindo a utilização de trauma repetido com capsaicina (Witting, N., Svesson, P., Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T.S. (2000) *Somatosensory Motor Res.* 17, 5-12) e respostas de adição ou potenciação (Curatolo, M. et al. (2000) *Anesthesiology* 93, 1517 -1530). Com estes modelos pode utilizar-se avaliações subjectivas da intensidade da dor ou áreas de hiperalgesia como critérios de avaliação, ou pode usar-se critérios de avaliação mais objectivos, apoiados em tecnologias electrofisiológicas ou de imagiologia (tal como imagiologia de ressonância magnética funcional) (Bomhøvd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) *Brain* 125, 1326-1336). Todos estes modelos requerem evidência de validação objectiva antes de se poder concluir que eles proporcionam evidência que apoiem no Homem as acções sinérgicas de uma associação que tenham sido observadas em estudos animais.

Para a presente invenção em seres humanos, uma gama de proporções ligando alfa-2-delta:inibidor de PDEV adequadas é seleccionada entre 1:50 até 50:1 partes em peso, 1:50 até 20:1, 1:50 até 10:1, 1:50 até 1:1, 1:20 até 50:1, 1:20 até 20:1, 1:20 até 10:1, 1:20 até 1:1, 1:10 até

50:1, 1:10 até 20:1, 1:10 até 10:1, 1:10 até 1:1, 1:1 até 50:1, 1:1 até 20:1 e 1:1 até 10:1, de modo mais apropriado 1:10 até 20:1, preferencialmente, 1:1 até 10:1. Para uma associação de gabapentina e sildenafil, a invenção proporciona uma dose adequada na gama de proporções de 1:10 até 10:1 p/p, de modo mais apropriado 1:5 até 5:1 respectivamente.

As doses óptimas de cada componente para sinergia podem ser determinadas em modelos animais de acordo com procedimentos publicados. No entanto, no Homem (até mesmo em modelos experimentais de dor) o custo de estudos para determinar a totalidade da relação exposição-resposta a todas as doses terapeuticamente relevantes de cada componente de uma associação pode ser muito elevado. Pode ser necessário, pelo menos inicialmente, estimar se podem ser observados efeitos coerentes com sinergia a doses que foram extrapoladas daquelas que originam sinergia óptima em animais. Ao adaptar a escala das doses dos animais para o ser humano têm de ser considerados factores tais como peso corporal relativo/área superficial do organismo, absorção relativa, distribuição, metabolismo e excreção de cada componente e ligação relativa à proteína do plasma e, por estas razões, é inverosímil que a proporção de dose óptima prevista para o ser humano (e também para os doentes) seja a mesma da proporção de dose que se demonstrou ser óptima em animais. No entanto, a relação entre as duas pode ser compreendida e calculada por um especialista na técnica da farmacocinética animal e humana. Relevante para estabelecer

a ponte entre efeitos animal e humano são as concentrações no plasma obtidas para cada componente utilizado nos estudos animais, já que estes se relacionam com a concentração no plasma de cada componente que se esperaria que proporcionasse eficácia no ser humano. O modelo farmacocinético/farmacodinâmico (incluindo métodos tais como isobologramas, índice de interacção e modelação de superfícies de resposta) e simulações podem ajudar a prever as proporções de dose sinérgicas no ser humano, em particular quando qualquer um ou ambos os componentes já tiverem sido estudados no ser humano.

É importante investigar se qualquer sinergia observada em animais ou ser humano é devida apenas a interacções farmacocinéticas. Por exemplo, a inibição do metabolismo de um composto por outro pode originar uma falsa impressão de sinergia farmacodinâmica. Em estudos animais com gabapentina e sildenafil foram colhidas amostras repetidas de sangue e foi demonstrado que, de acordo com as propriedades farmacocinéticas conhecidas dos agentes, não há nenhuma evidência de qualquer interacção farmacocinética quando os compostos são administrados a doses que induzem interacções sinérgicas com a dor. Isto prova que a sinergia em relação à dor é farmacodinâmica, ocorrendo depois de cada um destes agentes ter interactuado com os respectivos receptores e/ou enzimas alvo.

Assim, de acordo com um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma associação sinérgica para

administração a seres humanos compreendendo um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis destes, em que a gama de dose de cada componente corresponde às gamas sinérgicas abso-lutas observadas num modelo animal não humano, prefe-rencialmente o modelo da ratazana, utilizado principalmente para identificar uma interacção sinérgica. De modo apropriado, a gama de dose de ligando alfa-2-delta em seres humanos corresponde a uma gama de dose de 1-20mg/kg, de modo mais apropriado 1-10mg/kg, na ratazana e a gama de dose correspondente para um inibidor de PDEV é 0,1-10mg/kg, de modo mais apropriado 0,1-1mg/kg. Para a gabapentina e o sildenafil, a gama de dose no ser humano corresponde, de modo apropriado, a uma gama sinérgica de 1-10mg/kg gabapentina e 0,1-1mg/kg sildenafil na ratazana.

De modo apropriado, a dose de ligando alfa-2-delta para ser utilizada num ser humano está numa gama seleccionada de 1-1200mg, 1-500mg, 1-100mg, 1-50mg, 1-25mg, 500-1200mg, 100-1200mg, 100-500mg, 50-1200mg, 50-500mg, ou 50-100mg, de modo apropriado 50-100mg, b.i.d. ou t.i.d., de modo apropriado t.i.d., e a dose de inibidor de PDEV está numa gama seleccionada de 1-200mg,, 1-100mg, 1-50mg, 1-25mg, 10-100mg, 10-50mg ou 10-25 mg, de modo apropriado 10-100mg, b.i.d ou t.i.d, de modo apropriado t.i.d.. Para a gabapentina e o sildenafil, as gamas de dose adequadas são 50-600mg:10-100mg t.i.d..

Será evidente para o leitor especialista que as

gamas de concentração no plasma das associações de ligando alfa-2-delta e inibidor de PDEV da presente invenção necessárias para proporcionar um efeito terapêutico dependem das espécies a serem tratadas e componentes utilizados. Por exemplo, para a gabapentina e o sildenafil na ratazana os valores de Cmax de gabapentina variam desde 0,520µg/ml até 10,5µg/ml e os valores Cmax de sildenafil variam desde 0,02µg/ml até 2,1µg/ml.

É possível, utilizando métodos PK/PD e alométricos correntes, extrapolar os valores de concentração no plasma observados num modelo animal para prever os valores numa espécie diferente, em particular humana. Assim, como um outro aspecto da presente invenção, é proporcionada uma associação sinérgica para administração em seres humanos de um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV, em que a gama de concentração de cada componente no plasma corresponde às gamas absolutas observadas num modelo animal não humano, preferencialmente o modelo da ratazana, utilizado principalmente para identificar uma interacção sinérgica. De modo apropriado, a gama de concentração no plasma num ser humano corresponde a uma gama de 0,05µg/ml até 10,5µg/ml para um ligando alfa-2-delta e 0,005µg/ml até 2,1µg/ml para um inibidor de PDEV no modelo da ratazana. Para a gabapentina e o sildenafil, a gama de concentração no plasma no ser humano corresponde a uma gama de 0,05 µg/ml até 10,5µg/ml para a gabapentina e 0,005µg/ml até 2,1µg/ml para o sildenafil no modelo da ratazana. Uma vez que as propriedades de ligação de proteínas são semelhantes

na ratazana e plasma humano para ambos os compostos, as gamas de concentração no plasma anteriores são relevantes para o ser humano.

Assim, num aspecto alternativo, a presente invenção proporciona uma associação sinérgica compreendendo um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis destes, em que a gama de concentração no plasma para os componentes compreende valores Cmax de até 20µg/ml para o ligando alfa-2-delta e até 4µg/ml para um inibidor de PDEV, de modo mais apropriado 0,5µg/ml até 10µg/ml e 0,02µg/ml até 2,1µg/ml, preferencialmente 0,05µg/ml até 20µg/ml e 0,005µg/ml até 4µg/ml respectivamente.

Associações particularmente preferidas da invenção incluem aquelas nas quais cada variável da associação é seleccionada dos parâmetros adequados para cada variável. As associações ainda mais preferidas da invenção incluem aquelas em que cada variável da associação é seleccionada dos parâmetros mais adequados, muito adequados, preferidos ou mais preferidos para cada variável.

DESCRIÇÃO ABREVIADA DOS DESENHOS

Figura 1. Efeito de (a) gabapentina e (b) sildenafil na manutenção de alodinia estática induzida por CCI. Os limiares de retracção da pata (PWT) de referência

(BL) aos pêlos de von Frey foram determinados em animais CCI antes da administração do fármaco. Os PWT foram reexaminados até 4h após o fármaco. Os resultados são expressos como a força mediana (g) necessária para induzir a retracção da pata (as barras verticais representam os 1º e 3º quartis). * $P < 0,05$ ** $P < 0,01$ *** $P < 0,005$ Significativamente diferentes (teste U de Mann Whitney) do grupo tratado com veículo em cada ponto no tempo.

Figura 2. Efeito de (a) gabapentina e (b) sildenafil na manutenção de alodinia dinâmica induzida por CCI. As latências de retracção da pata (PWL) de referência (BL) ao estímulo com cotonete de algodão foram determinadas para a pata posterior esquerda antes da administração do fármaco. As PWL foram reexaminadas durante até 4 horas. Os resultados são expressos como PWL(s) médio(s) as barras verticais representam $\pm$ EPM * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, significativamente diferentes (ANOVA seguida de um teste t de Dunnett) do grupo tratado com veículo em cada ponto no tempo.

Figura 3. Efeito de proporções de dose fixas de gabapentina e sildenafil na manutenção de alodinia estática induzida por CCI. Todos os dados são expressos relativamente ao ponto no tempo 2h após administração do fármaco. Os dados dose-resposta para a gabapentina e o sildenafil sozinhos foram retirados da figura 1. Associações com proporções de dose fixas de (a) 1:10 (b) 1:1 (c) 10:1 (d) 20:1 de gabapentina e sildenafil. Os

resultados são expressos como a força mediana (g) necessária para induzir a retracção da pata (as barras verticais representam os 1º e 3º quartis).

Figura 4. Efeito de proporções de dose fixas de gabapentina e sildenafil na manutenção de alodinia dinâmica induzida por CCI. Todos os dados são expressos relativamente ao ponto no tempo de 2h após administração do fármaco. Os dados dose-resposta para a gabapentina e o sildenafil sozinhos foram retirados da figura 2. Associações com proporções de dose fixas de (a) 1:10 (b) 1:1 (c) 10:1 (d) 20:1 de gabapentina e sildenafil. Os resultados são expressos como PWL(s) médio(s) as barras verticais representam $\pm$ EPM * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, Significativamente diferente (ANOVA seguida de um teste t de Dunnett) do grupo tratado com veículo em cada ponto no tempo.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Os compostos da presente invenção de associação podem existir em formas não solvatadas assim como em formas solvatadas, incluindo formas hidratadas. Duma maneira geral, as formas solvatadas, incluindo as formas hidratadas, que possam conter substituições isotópicas (e.g. D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO), são equivalentes às formas não solvatadas e estão abrangidas dentro do âmbito da presente invenção.

Determinados compostos da presente invenção

possuem um ou mais centros quirais e cada centro pode existir na configuração R ou S. A presente invenção inclui todas as formas enantioméricas e epiméricas assim como as misturas apropriadas destes. A separação dos diastereoisómeros ou dos isómeros cis e trans pode ser conseguida por técnicas convencionais, e.g. por cristalização fraccionada, cromatografia ou H.P.L.C. de uma mistura estereoisomérica de um composto da invenção ou de um seu sal ou derivado adequado.

Um número de ligandos alfa-2-delta da presente invenção corresponde a aminoácidos. Uma vez que os aminoácidos são anfotéricos, os sais farmacologicamente compatíveis podem ser sais de ácidos ou bases inorgânicas ou orgânicas não tóxicas apropriadas. Os sais de adição de ácido adequados são o sais de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, cloridrato/cloreto, bromidrato/brometo, iodidrato/iodeto, hidrogenofosfato, isetionato, D- e L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, palmoato, fosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, D- e L-tartrato e tosilato. Os sais de base adequados são preparados a partir de bases que formam sais não tóxicos sendo exemplos os sais de sódio, potássio, alumínio, cálcio, magnésio, zinco, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina e dietilamina. Os sais com iões de amónio

quaternários também podem ser preparados com, por exemplo, o ião tetrametilamônio. Os compostos da invenção também podem ser preparados como zwitteriões. Além disso, uma vez que um número de inibidores de PDEV da presente invenção são aminas e um número de ligandos alfa-2-delta têm uma funcionalidade ácida, um outro aspecto da presente invenção compreende uma forma salina contendo os 2 componentes, em particular numa associação 1:1. Uma forma salina adequada da associação é o sal preparado pela associação 1:1 de gabapentina e sildenafil.

Um sal adequado para compostos aminoácido da presente invenção é o sal de cloridrato. Para uma revisão sobre sais adequados ver Stahl e Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemanha (2002).

Também estão dentro do âmbito da invenção os clatratos, complexos de inclusão fármaco-hospedeiro em que, em contraste com os solvatos supramencionados, o fármaco e hospedeiro estão presentes em quantidades não estequiométricas. Para uma revisão de tais complexos, ver J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto 1975).

Daqui em diante todas as referências aos compostos da invenção incluem referências aos seus sais e aos solvatos e clatratos de compostos da invenção e seus sais.

Também estão incluídos no presente âmbito dos compostos da invenção os polimorfos destes.

Os pró-fármacos dos compostos anteriores da invenção estão incluídos no âmbito da presente invenção. O fármaco quimicamente modificado, ou pró-fármaco, deverá ter um perfil farmacocinético diferente do composto parental, para permitir uma absorção mais fácil através da mucosa do epitélio, uma melhor formulação de sal e/ou solubilidade, melhor estabilidade sistémica (por exemplo, para uma maior semivida no plasma). Estas modificações químicas podem ser

(1) Derivados de tipo éster ou amida que podem ser clivados, por exemplo, por esterases ou lipases. Para derivados de tipo éster, o éster é derivado da unidade ácido carboxílico da molécula de fármaco por meios conhecidos. Para derivados de tipo amida, a amida pode ser resultante da unidade ácido carboxílico ou da unidade amina da molécula de fármaco por meios conhecidos.

(2) Péptidos que possam ser reconhecidos por proteinases específicas ou não específicas. Um péptido pode ser condensado à molécula de fármaco via formação de ligação amida com a unidade amina ou ácido carboxílico da molécula de fármaco por meios conhecidos.

(3) Derivados que acumulam num sítio a acção através da selecção pela membrana de uma forma pró-fármaco ou forma modificada de pró-fármaco.

(4) Qualquer combinação de 1 até 3.

Os ésteres aminoacil-glicólicos e -lálticos são

conhecidos como pró-fármacos de aminoácidos (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). O grupo carbonilo dos aminoácidos pode ser esterificado por meios conhecidos. Os pró-fármacos e fármacos suaves são conhecidos na técnica (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368). As duas últimas citações são aqui incorporadas por referência.

A associação da presente invenção é útil para o tratamento geral de dor, em particular da dor neuropática. A dor fisiológica é um mecanismo de protecção importante concebido para avisar do perigo de estímulos potencialmente nocivos do meio externo. O sistema opera através de um conjunto específico de neurónios sensoriais primários e é exclusivamente activado por estímulos nocivos via mecanismos de transdução periférica (Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 para uma Revisão integrada). Estas fibras sensoriais são conhecidas como receptores nociceptivos e são caracterizadas por axónios de diâmetro pequeno com velocidades de condução baixas. Os receptores nociceptivos codificam a intensidade, duração e qualidade do estímulo nocivo e em virtude da sua projecção topograficamente organizada em direcção da medula espinal, a localização do estímulo. Os receptores nociceptivos estão presentes em fibras nervosas nociceptivas das quais existem dois tipos principais, fibras delta A (mielinizadas) e fibras C (não mielinizadas). A actividade gerada pelo entrada no receptor nociceptivo é transferida, após processamento complexo no corno dorsal, quer directamente ou via núcleos de reposição no tronco cerebral, para o

complexo ventrobasal do tálamo e depois para o córtex, onde é gerada a sensação de dor.

A dor aguda intensa e a dor crónica podem envolver os mesmos percursos orientados por processos fisiopatológicos e como tal cessam para proporcionar um mecanismo protector e em contrapartida contribuem para os sintomas debilitadores associados com uma grande gama de estados patológicos. A dor é uma particularidade de muitos estados traumáticos e patológicos. Quando ocorre uma lesão grave, via doença ou traumatismo, no tecido do organismo as características de activação do receptor nociceptivo são alteradas. Existe uma sensibilização na periferia, localmente em torno da lesão e centralmente onde terminam os receptores nociceptivos. Isto leva a hipersensibilidade no sítio da lesão e no tecido normal próximo. Na dor aguda estes mecanismos podem ser úteis e permitir que ocorram os processos de reparação e a hipersensibilidade regresse ao normal uma vez curada a lesão. No entanto, em muitos estados de dor crónica, a hipersensibilidade dura muito para além do processo de cura e é normalmente devida a lesão do sistema nervoso. Esta lesão leva frequentemente à adaptação inadequada das fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768). A dor clínica está presente quando o desconforto e sensibilidade anormal faz parte dos sintomas do doente. Os doentes tendem a serem muito heterogéneos e podem apresentar vários sintomas de dor. Existe um número de subtipos típicos da dor: 1) dor espontânea a qual pode ser contínua, ardente ou penetrante;

2) as respostas de dor a estímulos nocivos são exageradas (hiperalgesia); 3) a dor é produzida por estímulos normalmente inócuos (alodinia) (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). Embora os doentes com dor lombar, dor associada a artrite, traumatismo do SNC ou dor neuropática possam ter sintomas semelhantes, os mecanismos subjacentes são diferentes e podem, por conseguinte, requerer estratégias de tratamento diferentes. Por conseguinte, a dor pode ser dividida num número diferente de áreas devido à diferente fisiopatologia, estas incluem nociceptiva, inflamatória, dor neuropática etc. Assinale-se que alguns tipos de dor têm etiologias múltiplas e podem ser assim classificadas em mais do que uma área, e.g. dor lombar, dor associada ao cancro podem ter componentes nociceptivas inflamatórias e neuropáticas.

A dor nociceptiva é induzida por lesão de tecido ou por estímulos intensos como potencial para provocar lesão. As dores aferentes são activadas por transdução de estímulos pelos receptores nociceptivos no sítio da lesão e sensibiliza a medula espinal ao nível das suas extremidades. Esta é depois recolocada através das extensões espinais no cérebro onde a dor é compreendida (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). A activação dos receptores nociceptivos activa dois tipos de fibras nervosas aferentes. As fibras delta A mielinizadas transmitem rapidamente e são responsáveis pelas sensações de dor agudas e penetrantes, enquanto as fibras C não mielinizadas transmitem a uma velocidade menor e transmitem

a dor persistente ou dorida. A dor nociceptiva aguda moderada a forte é uma particularidade saliente, mas não se limita à dor de entorses/luxações, dor pós-cirúrgica (dor após qualquer tipo de procedimento cirúrgico), dor pós-traumática, queimaduras, enfarte do miocárdio, pancreatite aguda e cólica renal. Também as síndromes de dor aguda associadas ao cancro geralmente devidas a interações terapêuticas tais como toxicidade de quimioterapia, imunoterapia, terapia hormonal e radioterapia. A dor nociceptiva aguda moderada a forte é uma particularidade proeminente, mas não se limita à dor associada ao cancro a qual pode ser uma dor associada ao tumor, (e.g. dor óssea, cefaleia e dor facial, dor das vísceras) ou associada à terapia do cancro (e.g. síndromes pós-quimioterapia, síndromes de dor pós-cirúrgica crónica, síndromes pós-radiação), dor lombar a qual pode ser devido a discos intervertebrais com hérnia ou ruptura ou anormalidades das articulações de faceta idosa, articulações sacroilíacas, músculos paraespinhal ou o ligamento longitudinal posterior.

A dor neuropática é definida como a dor iniciada ou provocada por uma lesão ou disfunção primária no sistema nervoso (definição IASP). A lesão nervosa pode ser provocada por traumatismo e doença e assim o termo 'dor neuropática' abrange muitos distúrbios com várias etiologias. Estas incluem mas não se limitam à neuropatia diabética, nevralgia pós-herpética, dor lombar, neuropatia do cancro, neuropatia induzida por quimioterapia, neuropatia associada ao HIV, dor do membro fantasma,

Síndrome do Túnel Carpal, alcoolismo crónico, hipotiroidismo, nevralgia trigeminal, uremia, neuropatia induzida por traumatismo ou deficiências vitamínicas. A dor neuropática é patológica já que ela não tem nenhuma função protectora. Está frequentemente presente muito depois da causa original se ter dissipado, durando geralmente durante anos, diminuindo significativamente a qualidade de vida do doente (Woolf e Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Os sintomas de dor neuropática são difíceis de tratar, já que elas são frequentemente heterogêneas mesmo entre doentes com a mesma doença (Woolf & Decosterd 1999 Dor Supp. 6: S141-S147; Woolf e Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Elas incluem a dor espontânea, a qual pode ser contínua ou paroxística e dor suscitada anormalmente, tal como hiperalgesia (sensibilidade aumentada a um estímulo nocivo) e alodinia (sensibilidade a um estímulo normalmente inócuo).

O processo inflamatório é uma série complexa de eventos bioquímicos e celulares activados em resposta à lesão do tecido ou à presença de substâncias estranhas, as quais resultam na tumefacção e dor (Levine e Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56). A dor artrítica constitui a maior parte da população de dor inflamatória. A doença reumatóide é uma das condições mais comuns de inflamação crónica nos países desenvolvidos e a artrite reumatóide (RA) é uma causa comum de incapacidade. A etiologia exacta de RA é desconhecida, mas hipóteses recorrentes sugerem que tanto factores genéticos como factores microbiológicos podem ser importantes (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-

407). Foi estimado que quase 16 milhões de Americanos têm osteoartrite sintomática (OA) ou doença degenerativa das articulações, a maioria dos quais tem mais de 60 anos de idade, e é esperado que aumente para 40 milhões à medida que aumenta a idade da população, tornando-se num problema de saúde pública de grande magnitude (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy et al., 1994 Textbook de dor 387-395). A maioria dos doentes com OA procura atenção médica por causa da dor. A artrite tem um impacto significativo na função psicossocial e física e sabe-se que é a causa principal de incapacidade na fase final da vida. Outros tipos de dor inflamatória incluem mas não se limitam às doenças inflamatórias do intestino (IBD).

Outros tipos de dor incluem mas não se limitam a;

- Distúrbios músculo-esqueléticos incluindo mas não se limitando a mialgia, fibromialgia, espondilite, artropatias sero-negativas (não reumatóides), reumatismo não articular, distrofinopatia, Glicogenólise, polimiosite, piomiosite.

- Dor central ou 'dor talâmica' como definida por dor provocada por lesão ou disfunção do sistema nervoso incluindo mas não se limitando a dor pós-acidente vascular cerebral central, esclerose múltipla, lesão da medula espinal, doença de Parkinson e epilepsia.

- Dor cardíaca e vascular incluindo mas não se

limitando a angina, enfarte do miocárdio, estenose mitral, pericardite, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, isquemia do músculo-esquelético.

- Dor visceral e distúrbios gastrointestinais. As vísceras abrangem os órgãos da cavidade abdominal. Estes órgãos incluem os órgãos sexuais, baço e parte do sistema digestivo. A dor associada às vísceras pode ser neuropática, nociceptiva assim como inflamatória e pode ser dividida em dor visceral digestiva e dor visceral não digestiva. Os distúrbios gastrointestinais (GI) habitualmente encontrados incluem os distúrbios intestinais funcionais (FBD) e as doenças inflamatórias do intestino (IBD). Estes distúrbios do GI incluem uma grande gama de estados patológicos que são no presente apenas moderadamente controlados, incluindo - para o FBD, refluxo gastroesofágico, dispepsia, síndrome do intestino irritável (IBS) e síndrome de dor abdominal funcional (FAPS), e - para o IBD, doença de Crohn, ileíte e colite ulcerosa, as quais todas produzem regularmente dor visceral. Outros tipos de dor visceral incluem a dor associada à dismenorreia, dor pélvica, cistite e pancreatite.

- Cefaleia incluindo mas não se limitando a enxaqueca, enxaqueca com aura, enxaqueca sem aura, cefaleia em salvas, cefaleia de tipo tensão.

- Dor orofacial incluindo mas não se limitando a dor dental, dor miofascial temporomandibular.

Como um aspecto alternativo é proporcionada a utilização simultânea, sequencial ou separada de uma associação sinérgica de um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV no fabrico de um medicamento para o tratamento curativo, profiláctico ou paliativo da dor, em particular dor neuropática. Como uma particularidade preferida, a utilização compreende, de modo apropriado, qualquer uma das associações aqui mencionadas acima.

A actividade biológica dos ligandos alfa-2-delta da invenção pode ser medida num ensaio de ligação de radioligando utilizando [³H]gabapentina e a subunidade α_2d derivada de tecido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., *J. Biol. Chem.*, 1996;271:5879-5776). Os resultados podem ser exprimidos em termos de μ M ou nM de afinidade de ligação à α_2d .

As actividades inibidoras in vitro dos inibidores de PDEV da presente invenção contra a guanosina monofosfato cíclico (cGMP) podem ser determinadas medindo os seus valores de IC₅₀, de acordo com os pormenores descritos em WO01/27113. A actividade funcional pode ser avaliada como descrito por SA Ballard et al (*Brit. J. Pharmacology*, 1996, 118 (supl.), resumo 153P).

Os elementos da associação da presente invenção podem ser administrados separadamente, simultaneamente ou

sequencialmente. Como um outro aspecto da presente invenção é proporcionada uma embalagem compreendendo uma associação sinérgica de um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV e um recipiente adequado.

A associação da presente invenção também pode ser opcionalmente administrada com um ou mais de outros agentes farmacologicamente activos. Os agentes opcionais adequados incluem:

(i) analgésicos opióides, e.g. morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, di-hidro-codeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmeveno, nalorfina, buprenorfina, butorfanol, nalbufina e pentazocina;

(ii) antagonistas de opióides, e.g. naloxona, naltrexona

(iii) fármacos anti-inflamatórios não esteróides (NSAIDs), e.g. aspirina, diclofenac, difluinsal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolac, ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetina, zomepirac e seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

(iv) sedativos de barbiturato, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbita, meto-hexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal, tiopental e seus sais ou solvatos farmaceuticamente aceitáveis;

(v) benzodiazepinas com um acção sedativa, e.g. clordiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam e seus sais farmacologicamente aceitáveis ou solvatos,

(vi) antagonista de H_1 com uma acção sedativa, e.g. difenidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina, clorciclizina e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis;

(vii) sedativos mistos tais como glutetimida, meprobamato, metaqualona, dicloralfenazona e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis;

(viii) relaxantes de músculo-esquelético, e.g. baclofeno, tolperisona, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol ou frenadina e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis,

(ix) antagonistas do receptor de NMDA, e.g. dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) e o seu metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), cetamina, memantina, pirroloquinolina quinona e ácido cis-4-(fosfonometil)-2- piperidinocarboxílico e seus sais ou solvatos farmacologicamente aceitáveis;

(x) compostos activos alfa-adrenérgicos, e.g. doxazosina, tamsulosina, clonidina e 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-metanossulfonamido-1,2,3,4-tetra-hidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;

(xi) antidepressivos tricíclicos, e.g. desipramina, imipramina, amitriptilina e nortriptilina;

(xii) anticonvulsivos, e.g. carbamazepina, valproato, lamotrigina;

(xiii) inibidores da recaptação de serotina, *e.g.* fluoxetina, paroxetina, citalopram e sertralina;

(xiv) inibidores mistos da recaptação de serotonina-noradrenalina, *e.g.* milnacipran, venlafaxina e duloxetina;

(xv) inibidores da recaptação de noradrenalina, *e.g.* reboxetina;

(xvi) Antagonistas de taquicicina (NK), em particular antagonistas de Nk-3, NK-2 e NK-1 *e.g.*, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)benzil]-8,9,10,11-tetra-hidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naftiridina-6-13-diona (TAK-637), 5-[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-di-hidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitanto, dapitanto e 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenil-piperidina (2S,3S)

(xvii) Antagonistas muscarínicos, *e.g.* oxibutina, tolterodina, propiverina, cloreto de trópsio e darifenacina;

(xviii) inibidores da COX-2, *e.g.* celecoxib, rofecoxib e valdecoxib;

(xix) Inibidores não selectivos da COX (preferencialmente com protecção GI), *e.g.* nitroflurbiprofeno (HCT-1026);

(xx) analgésicos de alcatrão, em particular, paracetamol;

(xxi) neurolépticos, tal como droperidol;

(xxii) Agonistas do receptor de vanilóide, *e.g.* resinferatoxina;

(xxiii) Compostos beta-adrenérgicos tal como propranolol;

(xxiv) Anestésicos locais, tais como mexiletina, lidocaína;

(xxv) Corticosteróides, tal como dexametasona

(xxvi) Agonistas e antagonistas do receptor de serotonina;

(xxvii) Analgésicos colinérgicos (nicotínicos); e

(xxviii) Agentes mistos tal como Tramadol®.

Assim, a presente invenção alarga-se a um produto de associação compreendendo um ligando alfa-2-delta, um inibidor de PDEV e um ou mais de outros agentes terapêuticos, tais como um dos listados acima, para utilização simultânea, separada ou sequencial no tratamento curativo, profilático ou paliativo da dor, em particular da dor neuropática.

A associação da invenção pode ser administrada sozinha mas um ou ambos os elementos serão geralmente administrados combinados com excipiente(s), diluente(s) ou veículo(s) farmacêuticos adequados seleccionados tendo em consideração a via de administração pretendida e a prática farmacêutica corrente. Se apropriado pode adicionar-se auxiliares. Os auxiliares são conservantes, antioxidantes, aromas ou corantes. Os compostos da invenção podem ser do tipo de libertação imediata, retardada, modificada, prolongada, pulsada ou controlada.

Os elementos da associação da presente invenção podem ser administrados, por exemplo mas não se limitando, às vias seguintes: por via oral, bucal ou sublingual na forma de comprimidos, cápsulas, multi- e nanopartículas, geles, películas (incl. mucoadesivas), pós, óvulos, elixires, pastilhas (incl. Cheias com líquido), pastilhas elásticas, soluções, suspensões e formulações para pulverização. Os compostos da invenção também podem ser administrados como uma forma de dosagem osmótica ou na forma de uma dispersão de alta energia ou como partículas revestidas ou forma de dosagem de dissolução rápida, desintegração rápida como descrito em Ashley Publications, 2001 de Liang e Chen. Os compostos da invenção podem ser administrados como produtos cristalinos ou amorfos, liofilizados ou secos por pulverização. As formulações adequadas dos compostos da invenção podem estar numa matriz hidrófila ou hidrófoba, complexo de resina de troca iônica, forma revestida ou não revestida e outros tipos como descrito na US 6 106 864, consoante desejado. Estas composições farmacêuticas, por exemplo, comprimidos, podem conter excipientes tais como celulose microcristalina, lactose, citrato de sódio, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio dibásico, glicina e amido (preferencialmente amido de milho, batata ou tapioca), manitol, desintegrantes tais como amidoglicolato de sódio, croscarmellose de sódio e determinados silicatos complexos, e aglutinantes de granulação tais como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), triglicéridos, hidroxipropilcelulose (HPC), bentonite, sacarose, sorbitol, gelatina e goma-arábica. Adicionalmente pode adicionar-se lubrificantes às

composições sólidas tais como estearato de magnésio, ácido esteárico, benato de glicerilo, PEG e talco ou humectantes, tal como laurilsulfato de sódio. Adicionalmente pode incluir-se polímeros tais como hidratos de carbono, fosfolípidos e proteínas.

As formulações de dosagem de dispersão ou dissolução rápida (FDDFs) podem conter os seguintes ingredientes: aspartamo, acessulfame de potássio, ácido cítrico, croscarmelose de sódio, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etilcelulose, gelatina, hidroxipropilmetilcelulose, estearato de magnésio, manitol, metacrilato de metilo, aroma de hortelã-pimenta, polietilenoglicol, sílica pirogenada, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, estearilfumarato de sódio, sorbitol ou xilitol. Os termos dispersão ou dissolução como aqui utilizados para descrever as FDDFs são dependentes da solubilidade do fármaco utilizado, i.e. nos casos em que o fármaco é insolúvel pode preparar-se uma forma de dosagem de dispersão rápida e nos casos em que o fármaco é solúvel pode preparar-se uma forma de dosagem de dissolução rápida.

A forma de dosagem sólida, tais como comprimidos, é fabricada por um processo corrente, por exemplo, um processo de compressão directa ou um processo de granulação húmida, seca ou fusão, congelação de mistura fundida e extrusão. Os núcleos de comprimidos os quais podem ser de mono- ou multicamada podem ser revestidos com revestimentos adequados conhecidos na técnica.

As composições sólidas de um tipo semelhante também podem ser utilizadas como enchimentos em cápsulas tais como cápsulas de gelatina, amido ou HPMC. Os excipientes preferidos a este respeito incluem lactose, amido, uma celulose, açúcar de leite ou polietilenoglicóis de elevado peso molecular. As composições líquidas podem ser utilizadas como enchimentos em cápsulas moles ou duras tal como cápsula de gelatina. Para suspensões aquosas ou oleosas, soluções, xaropes e/ou elixires, os compostos da invenção podem ser combinados com vários edulcorantes ou aromatizantes, matérias colorantes ou corantes, com emulsionantes e/ou agentes de suspensão e com diluentes tais como água, etanol, propilenoglicol, metilcelulose, ácido alginico ou alginato de sódio, glicerina, óleos, agentes hidrocolóides e associações destes. Além disso, as formulações contendo estes compostos e excipientes podem ser apresentadas como um produto seco para reconstituição com água ou outro veículo adequado antes de serem utilizadas.

As preparações na forma líquida incluem soluções, suspensões e emulsões, por exemplo, soluções aquosas ou soluções aquosas de propilenoglicol. Para injeção parentérica, as preparações líquidas podem ser formuladas em solução em solução aquosa de polietilenoglicol. As soluções aquosas adequadas para utilização oral podem ser preparadas dissolvendo o componente activo em água e adicionando corantes, aromas, estabilizantes e espessantes adequados, consoante desejado. As suspensões aquosas adequadas para utilização oral podem ser preparadas dispersando o

componente activo finamente dividido em água com material viscoso, tais como gomas naturais ou sintéticas, resinas, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e outros agentes de suspensão bem conhecidos.

Os elementos da associação da presente invenção também podem ser administrados por injeção, isto é, por via intravenosa, intramuscular, intracutânea, intraduodenal ou intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraniana, intraespinhal ou subcutânea, ou eles podem ser administrados por técnicas de infusão, injectores sem agulha ou injeção de implantes. Para uma tal administração parentérica eles são melhor utilizados na forma de uma solução, suspensão ou emulsão aquosa estéril (ou sistemas deste tipo que incluem micélios) a qual pode conter outras substâncias conhecidas na técnica, por exemplo, sais e hidratos de carbono tal como glucose suficientes para tornar a solução isotónica com o sangue. As soluções aquosas deveriam ser, de modo apropriado, tamponadas (preferencialmente a um pH desde 3 até 9), se necessário. Para algumas formas de administração parentérica elas podem ser utilizadas na forma de um sistema não aquosa estéril tais como óleos fixos, incluindo mono- ou diglicéridos, e ácidos gordos, incluindo ácido oleico. A preparação de formulações parentéricas adequadas sob condições estéreis por exemplo liofilização é facilmente conseguida por técnicas farmacêuticas correntes bem conhecidas dos especialistas na técnica. Alternativamente, a substância activa pode estar na forma de pó para

reconstituição com um veículo adequado (e.g. água estéril, apirógena) antes de ser utilizada.

De igual modo, os elementos da associação da presente invenção podem ser administrados por via intranasal ou por inalação. Eles são convenientemente administrados na forma de um pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo uma mistura seca com lactose, ou uma partícula de componente misto, por exemplo com fosfolípidos) a partir de um inalador de pó seco ou uma apresentação para pulverização de aerossol a partir de um recipiente pressurizado, bomba, formulação para pulverização, atomizador (preferencialmente um atomizador utilizando electro-hidrodinâmica para produzir uma neblina fina) ou nebulizador, com ou sem a utilização de um propulsor adequado, e.g. diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, um hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]), dióxido de carbono, um outro hidrocarboneto perfluorado tal como Perflubron (marca comercial) ou outro gás adequado. No caso de um aerossol pressurizado, a unidade de dosagem pode ser determinada adaptando uma válvula para fornecer uma quantidade calibrada. O recipiente pressurizado, bomba, formulação para pulverização, atomizador ou nebulizador pode conter uma solução ou suspensão do composto activo, e.g. utilizando uma mistura de etanol (opcionalmente, etanol aquoso) ou um agente adequado para dispersar, solubilizar ou prolongar a libertação e o propulsor como

solvente, o qual pode conter opcionalmente um lubrificante, e.g. trioleato de sorbitano. As cápsulas, blisters e cartuchos (feitos, por exemplo, de gelatina ou HPMC) para serem utilizados num inalador ou insuflador podem ser formulados para conter uma mistura em pó do composto da invenção, uma base em pó adequada tal como lactose ou amido e um modificador do desempenho tal como 1-leucina, manitol ou estearato de magnésio.

Antes de serem utilizados numa formulação em pó seco ou formulação de suspensão para inalação os elementos da associação da invenção serão micronizados até um tamanho adequado para ser administrado por inalação (tipicamente considerado como inferior a 5 micrones). A micronização poderia ser conseguida por uma gama de métodos, por exemplo moagem por jacto em espiral, moagem de jacto em leito fluidizado, utilização de cristalização em fluido supercrítico ou por secagem por pulverização.

Uma formulação em solução adequada para ser utilizada num atomizador utilizando electro-hidrodinâmica para produzir uma neblina fina pode conter desde 1µg até 10mg do composto da invenção por impulso e o volume de impulso pode variar desde 1 até 100µl. Uma formulação típica pode compreender um composto da invenção, propileno-glicol, água estéril, etanol e cloreto de sódio. Pode utilizar-se solventes alternativos no lugar do propileno-glicol, por exemplo glicerol ou polietilenoglicol.

Alternativamente, os elementos da associação da invenção podem ser administrados por via tópica à pele, mucosa, dermicamente ou transdermicamente, por exemplo, na forma de um gel, hidrogel, loção, solução, creme, pomada, pós de talco, pensos, espuma, película, adesivo cutâneo, hóstias, implante, esponjas, fibras, ligaduras, microemulsões e associações destes. Para tais aplicações, os compostos da invenção podem ser suspensos ou dissolvidos, por exemplo, numa mistura com um ou mais dos seguintes: óleo mineral, vaselina líquida, vaselina branca, propilenoglicol, composto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante, óleos fixos, incluindo mono- ou diglicéridos sintéticos e ácidos gordos, incluindo ácido oleico, água, monoestearato de sorbitano, um polietilenoglicol, parafina líquida, polissorbato 60, cera de ésteres cetílicos, álcool cetearílico, 2-octildodecanol, álcool benzílico, álcoois tal como etanol. Alternativamente pode utilizar-se intensificadores da penetração. Também se pode utilizar os seguintes polímeros, hidratos de carbono, proteínas, fosfolípidos na forma de nanopartículas (tais como niossomas ou lipossomas) ou suspensos ou dissolvidos. Além disso, eles podem ser administrados utilizando iontoforese, electroporação, fonoforese e sonoforese.

Alternativamente, os elementos da associação da invenção podem ser administrados por via rectal, por exemplo na forma de um supositório ou pessário. Eles também podem ser administrados pela via vaginal. Por exemplo, estas composições podem ser preparadas misturando o fármaco

com um excipiente não irritante adequado, tal como manteiga de cacau, ésteres de glicéridos sintéticos ou polietilenoglicóis, os quais são sólidos às temperaturas correntes, mas liquefazem-se e/ou dissolvem-se na cavidade para libertar o fármaco.

Os elementos da associação da invenção também podem ser administrados pela via ocular. Para utilização oftálmica, os compostos podem ser formulados como suspensões micronizadas em soro fisiológico estéril, de pH ajustado, isotónico ou, preferencialmente, como soluções em soro fisiológico estéril, de pH ajustado, isotónico. Pode adicionar-se um polímero tal como poli(ácido acrílico) reticulado, poli(álcool vinílico), ácido hialurónico, um polímero celulósico (e.g. hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, metilcelulose) ou um polímero heteropolissacárido (e.g. goma de gelana). Alternativamente, eles podem ser formulados numa pomada tal como em vaselina ou óleo mineral, incorporados em implantes biodegradáveis (e.g. esponjas em gel absorvível, colagénio) ou não biodegradáveis (e.g. silicone), hóstias, gotas, lentes ou administrados via sistemas de partículas ou vesículas tais como niossomas ou lipossomas. As formulações podem ser opcionalmente combinadas com um conservante, tal como cloreto de benzalcónio. Além disso, eles podem ser administrados utilizando iontoforese. Eles também podem ser administrados no ouvido, utilizando por exemplo mas não se limitando a gotas.

Os elementos da associação da invenção também podem ser utilizados em combinação com uma ciclodextrina. As ciclodextrinas são conhecidas por formarem complexos de inclusão e não inclusão com moléculas de fármaco. A formação de um complexo fármaco-ciclodextrina pode modificar a solubilidade, velocidade de dissolução, mascarar o paladar, a propriedade de biodisponibilidade e/ou estabilidade de uma molécula de fármaco. Os complexos de fármaco-ciclodextrina são geralmente úteis para a maioria das formas de dosagem e vias de administração. Como uma alternativa à complexação directa com o fármaco pode utilizar-se a ciclodextrina como um aditivo auxiliar, e.g. como um veículo, diluente ou solubilizante. As alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas são as mais utilizadas e exemplos adequados são descritos nas WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 e WO-A-98/55148.

O termo 'administrar' inclui a administração por técnicas virais ou não virais. Os mecanismos de administração viral incluem mas não se limitam a vectores adenovirais, vectores virais adeno-associados (AAV), vectores virais herpéticos, vectores retrovirais, vectores lentivirais e vectores baculovirais. Os mecanismos de administração não viral incluem transfecção mediada por lípidos, lipossomas, imunolipossomas, lipofectina, anfífilos faciais catiónicos (CFAs) e associações destes. As vias para tais mecanismos de administração incluem mas não se limitam às vias mucosa, nasal, oral, parentérica, gastrointestinal, tópica ou sublingual.

Como um aspecto alternativo da presente invenção é proporcionada uma composição farmacêutica compreendendo uma associação sinérgica compreendendo um ligando alfa-2-delta, um inibidor de PDEV e um excipiente, diluente ou veículo adequado. De modo apropriado, a composição é adequada para ser utilizada no tratamento de dor, em particular de dor neuropática.

Para administração animal não humana o termo 'farmacêutico' como aqui utilizado pode ser substituído por 'veterinário'.

O elemento da preparação farmacêutica está preferencialmente na forma de dosagem unitária. Numa tal forma a preparação é subdividida em doses unitárias contendo quantidades apropriadas do componente activo. A forma de dosagem unitária pode ser uma preparação embalada, contendo a embalagem quantidades discretas de preparação, tais como comprimidos, cápsulas e pós embalados em frascos ou ampolas. De igual modo, a forma de dosagem unitária pode ser a própria cápsula, comprimido, pílula ou pastilha, ou ela pode ser o número apropriado de qualquer um destes na forma embalada. A quantidade de componente activo numa preparação de dose unitária pode ser modificada ou ajustada de acordo com a aplicação particular e a potência dos componentes activos. Geralmente, o tratamento é iniciado com dosagens mais pequenas que são inferiores à dose óptima dos compostos. Subsequentemente, a dosagem é aumentada por pequenos incrementos até se atingir o efeito óptimo nas

circunstâncias. Por conveniência, a dosagem diária total pode ser dividida e administrada em fracções durante o dia, se desejado.

Para utilização veterinária administra-se uma associação de acordo com a presente invenção ou sais ou solvatos veterinariamente aceitáveis destes como uma formulação apropriadamente aceitável de acordo com a prática veterinária normal e o veterinário determinará o regime de dosagem e via de administração que serão mais adequados para um animal particular.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

MÉTODOS

Animais

Ratazanas-macho Sprague Dawley (200-250g), obtidas de Charles River, (Margate, Kent, U.K.) foram alojados em grupos de 6. Todos os animais foram mantidos sob um ciclo de 12h de iluminação/escuro (iluminação ligada às 07h 00min) com alimentação e água *ad libitum*. Todas as experiências foram realizadas por um observador desconhecido dos tratamentos com fármaco.

Cirurgia CCI na ratazana

Anestesiou-se os animais com isoflurano. Ligou-se o nervo ciático como descrito anteriormente por Bennett e

Xie, 1988. Colocou-se os animais numa manta hemotérmica durante a duração do procedimento. Após preparação cirúrgica expôs-se o nervo ciático comum no meio do fémur por dissecação romba através dos bicípites femorais. Proximal à trifurcação ciática livrou-se cerca de 7 mm de nervo de tecido aderente e apertou-se frouxamente 4 ligaduras (seda 4-0) em torno do mesmo com espaçamento de cerca de 1 mm. Fechou-se a incisão em camadas e tratou-se a ferida com antibióticos tópicos.

Efeito das associações na manutenção de alodinia estática e dinâmica induzida por CCI

Realizou-se em primeiro lugar as dose-respostas à gabapentina e sildenafil sozinhos no modelo CCI. As associações foram avaliadas seguindo uma concepção de proporção fixa. Realizou-se uma dose-resposta para cada proporção fixa de dose da associação. Em cada dia de ensaio determinou-se os limiares de retracção da pata (PWT) aos pêlos de von Frey e as latências de retracção da pata (PWL) a um estímulo com cotonete de algodão de referência antes do tratamento com fármaco. Administrou-se p.o. gabapentina seguida directamente de administração s.c. de sildenafil e reexaminou-se os PWT e PWL durante até 5 h. Os dados são expressos em relação ao ponto de 2 h tanto para os dados estáticos como dinâmicos uma vez que este ponto no tempo representa os efeitos antialodínicos máximos.

Avaliação de alodinia

Mediu-se a alodinia estática utilizando pêlos de Semmes-Weinstein von Frey (Stoelting, Illinois, U.S.A.). Colocou-se os animais em jaulas com fundos em rede metálica permitindo o acesso ao lado inferior das suas patas. Deixou-se os animais familiarizarem-se com este ambiente antes de se começar a experiência. A alodinia estática foi testada tocando a superfície plantar da pata posterior direita dos animais com pêlos von Frey pela ordem ascendente de força (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1 e 29 g) durante até 6 s. Uma vez obtida uma resposta de retracção, a pata foi novamente testada, começando com o pêlo de von Frey descendente imediatamente a seguir até não ocorrer qualquer resposta. A força mais alta de 29 g levantou a pata assim como induziu uma resposta, representando assim o ponto de corte. A quantidade mais baixa de força necessária para induzir uma resposta foi registada como o PWT em grama.

A alodinia dinâmica foi avaliada esfregando levemente a superfície plantar da pata posterior com um cotonete com algodão. Teve-se cuidado para efectuar este procedimento em ratas completamente habituadas que não eram activas para evitar registar-se a actividade motora geral. Efectuou-se pelo menos três medições em cada ponto no tempo cuja média representou a latência de retracção da pata (PWL). Se não ocorresse qualquer reacção em 15s parava-se o procedimento e atribuía-se aos animais este

tempo de retracção. Assim 15s representa efectivamente a não ocorrência de retracção. Uma resposta de retracção era frequentemente acompanhada com estremeções ou lambedelas repetidas da pata. A alodinia dinâmica foi considerada estar presente se os animais respondessem ao estímulo do algodão antes dos 8s de passagens.

RESULTADOS

Efeito de gabapentina e sildenafil sozinhos na alodinia estática e dinâmica induzida por CCI

A gabapentina bloqueou de um modo dependente com a dose (10-100 mg/kg, p.o.) a manutenção da alodinia estática e dinâmica com uma dose eficaz mínima (MED) de 10 mg/kg (Figura 1, 2). A dose de 100 mg/kg produziu um bloqueio completo destas respostas. O sildenafil bloqueou de um modo dependente com a dose (10-30 mg/kg s.c.) a manutenção da alodinia estática com uma dose eficaz mínima de 10 mg/kg produzindo a dose de 30 mg/kg um bloqueio de aproximadamente 60% (Figura 1). O sildenafil tem um efeito modesto na manutenção de alodinia dinâmica com um MED de 30 mg/kg a produzir um bloqueio de 25% (Figura 2).

Efeito de associações de gabapentina e sildenafil na alodinia estática induzida por CCI

A gabapentina e o sildenafil tinham acções anti-alodínicas máximas às 2 h após administração no modelo

estático induzido por CCI. Assim, por razões de clareza todos os dados da associação são expressos em relação a este ponto no tempo. A gabapentina e o sildenafil foram administrados em proporções de dose fixas de 1:10, 1:1, 10:1 e 20:1. Após as proporções de dose fixas de 1:10 e 20:1, as associações de gabapentina e sildenafil produziram uma interação aditiva (Figura 3). No entanto, as proporções de dose fixas de 1:1 e 10:1 demonstraram sinergia com a alodinia estática completamente bloqueada com uma dose total de 20 mg/kg e 11 mg/kg respectivamente (Figura 3). A combinação 1:1 representa uma dose 10 vezes menor de gabapentina e uma dose 3 vezes menor de sildenafil quando administrados sozinhos enquanto a proporção 10:1 representa uma dose 10 vezes menor de gabapentina e uma dose 30 vezes menor de sildenafil quando administrados sozinhos.

Efeito das associações de gabapentina e sildenafil na alodinia dinâmica induzida por CCI

A gabapentina e sildenafil tinham ações anti-alodínicas máximas às 2 h após administração no modelo dinâmico induzido por CCI. Assim, por razões de clareza todos os dados da associação são expressos em relação a este ponto no tempo. A gabapentina e o sildenafil foram administrados em proporções de dose fixas de 1:10, 1:1, 10:1 e 20:1. Foram observados dados semelhantes na alodinia dinâmica em relação aos da alodinia estática. Após as proporções de dose fixas de 1:10 e 20:1, as associações de gabapentina e sildenafil produziram uma interação aditiva (Figura 4). No entanto, as proporções de dose fixas de 1:1

e 10:1 demonstraram sinergia sendo a alodinia estática completamente bloqueada com uma dose total de 20mg/kg e 11 mg/kg respectivamente. A associação 1:1 representa uma dose 10 vezes menor de gabapentina e uma dose 3 vezes menor de sildenafil quando administrados sozinhos enquanto a proporção 1:1 representa uma dose 10 vezes menor de gabapentina e uma dose 30 vezes menor de sildenafil quando administrados sozinhos.

Foram também realizadas experiências semelhantes no mesmo modelo para um outro ligando alfa-2-delta (pregabalina) associado a sildenafil e também com gabapentina e um outro inibidor de PDEV, 3-Etil-5-[5-(4-etil-piperazina-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-2-piridin-2-ilmetil-2,6-di-hidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (Composto AA). Os resultados destas experiências estão resumidos a seguir na forma tabular (quadros 1 & 2).

Quadro 1

Proporção Pregabalina: sildenafil	Pregabalina (mg/kg)	Sildenafil (mg/kg)	% de in- versão da alodinia	Dose total	Interacção
1:0	30	-	100	30	-
0:1	-	30	50	30	-
1:1	10	10	100	20	Sinergia
10:1	10	1	100	11	Sinergia

Quadro 2

Proporção Gabapentina: Composto AA	Gabapentina (mg/kg)	Sildefanil (mg/kg)	% de in- versão da alodinia	Dose total	Interacção
1:0	100	-	100	100	-
0:1	-	30	50	30	-
10:1	10	1	100	11	Sinergia

Efeito das associações de pregabalina e sildenafil na alodinia estática induzida por CCI.

A pregabalina e o sildenafil tinham acções anti-alodínicas máximas às 2h após administração no modelo estático induzido por CCI. A pregabalina e o sildenafil foram administrados em proporções de dose fixas de 1:1 e 10:1. Estas proporções de dose fixas demonstraram sinergia com a alodinia estática completamente bloqueada com uma dose total de 20mg/kg e 11mg/kg respectivamente. A associação 1:1 representa uma dose 3 vezes menor de pregabalina e uma dose 3 vezes menor de sildenafil quando administrados sozinhos enquanto a proporção 1:1 representa uma dose 3 vezes menor de pregabalina e uma dose 30 vezes menor de sildenafil quando administrados sozinhos.

Efeito das associações de Gabapentina e Composto AA na alodinia estática induzida por CCI

A gabapentina e o composto AA tinham ações antialodínicas máximas às 2h após administração no modelo estático induzido por CCI. A gabapentina e o composto AA foram administrados em proporções de dose fixas de 10:1. Esta proporção de dose fixa demonstrou sinergia com a alodinia estática completamente bloqueada com uma dose total de 11mg/kg respectivamente. A proporção 1:1 representa uma dose 10 vezes menor de gabapentina e uma dose 30 vezes menor de Composto AA quando administrados sozinhos.

Os inibidores de PDEV adequados da presente invenção podem ser preparados como descrito nas referências da literatura de patentes supramencionadas ou são óbvias aos especialistas na técnica com base nesses documentos.

Os compostos ligandos alfa-2-delta adequados da presente invenção podem ser preparados como se descreve a seguir ou nas referências da literatura de patentes supramencionadas ou são óbvias aos especialistas na técnica com base nesses documentos.

Exemplos de Química

Exemplo 1. Cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico (R)-2,6-Dimetil-non-2-eno. A brometo de (S)-citronelilo (50 g, 0,228 mol) em THF (800 mL) a 0°C adicionou-se LiCl (4,3 g) seguido de CuCl₂ (6,8 g). Após 30

minutos adicionou-se cloreto de metil-magnésio (152 mL de uma solução 3 M em THF, Aldrich) e aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente. Após 10 horas arrefeceu-se a solução até 0°C e adicionou-se cuidadosamente uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio. Separou-se as duas camadas resultantes e extraiu-se a fase aquosa com éter. Secou-se (MgSO₄) as fases orgânicas reunidas e concentrou-se para dar (R)-2,6-dimetil-non-2-eno. 32,6 g; 93%. Utilizou-se sem qualquer purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 5,1 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,2 (m, 2H), 0,8 (s, 6H); RMN de ¹³C (100 MHz; CDCl₃) δ 131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

Ácido (R)-4-metil-heptanóico. A (R)-2,6-dimetil-non-2-eno (20 g, 0,13 mol) em acetona (433 mL) adicionou-se uma solução de CrO₃ (39 g, 0,39 mol) em H₂SO₄ (33 mL)/H₂O (146 mL) ao longo de 50 minutos. Após 6 horas adicionou-se mais uma quantidade de CrO₃ (26 g, 0,26 mol) em H₂SO₄ (22 mL)/H₂O (100 mL). Após 12 horas diluiu-se a solução com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e extraiu-se a solução com éter. Secou-se (MgSO₄) as fases orgânicas reunidas e concentrou-se. A cromatografia "flash" (gradiente de 6:1 até 2:1 hexano/AcOEt) deu ácido (R)-4-metil-heptanóico como um óleo. 12,1 g; 65%. MS, m/z (intensidade relativa): 143 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. Ao ácido (R)-4-metil-heptanóico (19

g, 0,132 mol) e trietilamina (49,9 g, 0,494 mol) em THF (500 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de trimetilacetilo (20 g, 0,17 mol). Após 1 hora adicionou-se LiCl (7,1 g, 0,17 mol) seguido de (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona) **3** (30 g, 0,17 mol). Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e após 16 horas removeu-se o filtrado por filtração e concentrou-se a solução sob pressão reduzida. A cromatografia "flash" (7:1 hexano/AcOEt) deu (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona como um óleo. 31,5 g; 79%. $[\alpha]_D = +5,5$ (c 1 em CHCl_3) MS, m/z (intensidade relativa): 304 $[M+H, 100\%]$.

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico. A (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 mol) em THF (200 mL) a -50°C adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de sódio (48 mL de uma solução 1 M em THF). Após 30 min adicionou-se bromoacetato de t-butilo (15,6 g, 0,08 mol). Agitou-se a solução durante 4 horas a -50°C e aqueceu-se então até à temperatura ambiente. Após 16 horas adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e separou-se as duas camadas. Extraíu-se a fase aquosa com éter e secou-se (MgSO_4) as fases orgânicas reunidas e concentrou-se. A cromatografia "flash" (9:1 hexano/AcOEt) deu éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico como um sólido branco 12 g; 72%. $[\alpha]_D = +30,2$ (c 1 em CHCl_3). RMN de ^{13}C (100 MHz; CDCl_3) δ 176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87,

125,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,38, 20,13, 14,50, 14,28.

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)-succínico. A éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico (10,8 g, 0,025 mol) em H₂O (73 mL) e THF (244 mL) a 0°C adicionou-se uma solução pré-misturada de LiOH (51,2 mL de uma solução a 0,8 M) e H₂O₂ (14,6 mL de uma solução a 30%). Após 4 horas adicionou-se mais 12,8 mL de LiOH (solução a 0,8 M) e 3,65 mL de H₂O₂ (solução a 30%). Após 30 minutos adicionou-se bissulfito de sódio (7 g), sulfito de sódio (13 g) e água (60 mL) seguido de hexano (100 mL) e éter (100 mL). Separou-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com éter. Concentrou-se as fases orgânicas reunidas até um óleo que se dissolveu em heptano (300 mL). Filtrou-se o sólido resultante e secou-se (MgSO₄) o filtrado e concentrou-se para proporcionar éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)-succínico (6 g, 93%) o qual foi imediatamente utilizado sem qualquer purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 257 [M+H, 100%].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-carbonilamino-5-metil-octanóico. Tratou-se uma solução de éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)-succínico (6,0 g, 23,22 mmol) e trietilamina (3,64 mL, 26,19 mmol) em tolueno (200 mL) com azida de difenilfosforilo (5,0 mL, 23,22 mL) e agitou-se à temperatura

ambiente durante 0,5 horas. Depois da mistura reaccional ter sido aquecida a refluxo durante 3h e arrefecida rapidamente, adicionou-se álcool benzílico (7,2 mL, 69,7 mmol) e aqueceu-se a solução durante mais 3 h. Depois de se deixar que a mistura reaccional arrefecesse, diluiu-se com éter etílico (200 mL) e lavou-se a camada orgânica reunida sucessivamente com NaHCO_3 saturado e solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (Na_2SO_4). Purificou-se o componente orgânico concentrado por cromatografia (MPLC) eluindo com hexanos:acetato de etilo 8:1 para proporcionar éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxicarbonilamino-5-metil-octanóico (6,4 g, 75,8%). MS: M+1: 364,2, 308,2.

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico. Tratou-se uma solução de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxicarbonilamino-5-metil-octanóico (2,14 g, 5,88 mmol) em THF (50 mL) com Pd/C (0,2 g) e H_2 a 50 psi durante 2 horas. Filtrou-se então a mistura reaccional e concentrou-se até um óleo *in vacuo* para dar éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico em rendimento quantitativo. MS: M+1: 230,2, 174,1.

Cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico. Aqueceu-se sob refluxo durante 18 horas uma suspensão de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-octanóico (2,59 g, 11,3 mmol) em HCl 6 N (100 mL), arrefeceu-se e filtrou-se sobre Celite. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* até 25 mL e recolheu-se os cristais

resultantes e secou-se para proporcionar cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, p.f. 142,5-142,7°C (1,2 g, 50,56%). Obteve-se uma segunda colheita (0,91 g) de filtrado. Anal. Calculado para $C_9H_{19}NO_2 \cdot HCl$: C: 51,55, H: 9,61, N: 6,68, Cl: 16,91. Encontrado: C: 51,69, H: 9,72, N: 6,56, Cl: 16,63.

Sal de cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico. Faz-se reagir 5,3 g de éster 4-terc-butílico do ácido 2S-(2R-metil-pentil)de -succínico contido em 30 mL metilterc-butiléter à temperatura ambiente com 3,5 mL de trietilamina seguida de 6,4 g de azida de difenilfosforilo. Depois de deixar que a reacção sofresse exotérmica até 45°C e agitasse durante pelo menos 4 horas, deixa-se que a mistura reaccional arrefeça até à temperatura ambiente e repouse enquanto as fases se separam. Rejeita-se a camada inferior e lava-se a camada superior com água, seguida de HCl aquoso diluído. Combina-se então a camada superior com 10 mL de HCl aquoso 6 N, e agita-se a 45-65°C. Concentra-se a mistura reaccional por destilação sob vácuo até cerca de 10 -14 mL e deixa-se cristalizar enquanto se arrefece até cerca de 5°C. Depois de se recolher o produto por filtração, lava-se o produto com tolueno e ressuspende-se em tolueno. Seca-se o produto aquecendo sob vácuo originando 2,9 g (67%) de produto cristalino branco. O produto pode ser recristalizado de HCl aquoso. p.f. 137°C, RMN de ^1H (400 MHz, D6 DMSO) δ 0,84 - 0,88 (d e t sobrepostos, 6H), 1,03 - 1,13 (m, 1H), 1,16 - 1,37 (m, 4H), 1,57 - 1,68 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H, $J = 7,17$ Hz), 2,67 (dd, 1H, $J = 6,17$ Hz), 3,40 (m, 1H), 8,1 (s 1, 3H), 12,8 (s 1, 1H).

Exemplo 2. Ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico

Éster de (S)-3,7-dimetil-oct-6-enilo do ácido metanossulfônico. A S-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) e trietilamina (91 mL, 0,657 mol) em CH₂Cl₂ (800 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (26 mL, 0,329 mol) em CH₂Cl₂ (200 mL). Após 2 horas a 0°C lavou-se a solução com HCl 1N depois com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se (MgSO₄) a fase orgânica e concentrou-se para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo (60,5 g, 94%) o qual se utilizou sem qualquer purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 139 [100%], 143 [100%].

(R)-2,6-Dimetil-oct-2-eno. Ao éster de (S)-3,7-dimetil-oct-6-enilo do ácido metanossulfônico (60 g, 0,256 mol) em THF (1 L) a 0°C adicionou-se hidreto de alumínio lítio (3,8 g, 0,128 mol). Após 7 horas, adicionou-se mais 3,8 g de hidreto de alumínio lítio e aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente. Após 18 horas, adicionou-se mais 3,8 g de hidreto de alumínio lítio. Após mais 21 horas, desactivou-se cuidadosamente a reacção com ácido cítrico 1N e diluiu-se a solução mais com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Separou-se as duas fases resultantes e secou-se (MgSO₄) a fase orgânica e concentrou-se para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo o qual se utilizou sem qualquer purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 139 [M+H, 100%].

Ácido (R)-4-metil-hexanóico. Utilizou-se um procedimento semelhante à síntese de ácido (R)-4-metil-heptanóico dando o ácido como um óleo (9,3 g, 56%). IV (filme) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm^{-1} ; MS, m/z (intensidade relativa): 129 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-hexanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. Utilizou-se um procedimento semelhante à síntese de (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona dando o composto em epígrafe como um óleo (35,7 g, 95%). MS, m/z (intensidade relativa): 290 [M+H, 100].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-metanoil]-heptanóico. Seguiu-se um procedimento semelhante à preparação do éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico dando o composto em epígrafe como um óleo (7,48 g; 31%). MS, m/z (intensidade relativa): 178 [100%], 169 [100%]; $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ (c 1 in CHCl_3).

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-butil)-succínico. Ao éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-metanoil]-heptanóico (7,26 g, 0,018 mol) em H_2O (53 mL) e THF (176 mL) a 0°C adicionou-se uma solução pré-misturada de LiOH (37 mL de uma solução a 0,8 M) e H_2O_2

(10,57 mL de uma solução a 30%) e aqueceu-se a solução até à temperatura ambiente. Após 2 horas adicionou-se bissulfito de sódio (7 g), sulfito de sódio (13 g), e água (60 mL) e separou-se as duas camadas e extraiu-se a camada aquosa com éter. Concentrou-se as fases orgânicas reunidas até um óleo que se dissolveu em heptano (200 mL). Filtrou-se o sólido resultante e secou-se (MgSO_4) o filtrado e concentrou-se para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo (4,4 g) que foi utilizado sem qualquer purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 243 [100%].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-carbonilamino-5-metil-heptanóico. Este composto foi preparado como se descreveu acima partindo de éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-butil)succínico para dar o éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-carbonilamino-5-metil-heptanóico como um óleo (73,3% de rendimento). RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 0,84 (t, 3H, J = 7,33 Hz), 0,89 (d, 3H, J = 6,60 Hz), 1,12-1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,07 (t, 2H J = 12,95 Hz), e 7,28-7,34 (m, 5H).

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico. Este composto foi preparado como se descreveu acima partindo de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-carbonilamino-5-metil-heptanóico no lugar do éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-carbonilamino-5-metil-octanóico para dar o composto em epígrafe. RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 0,84 (t e d sobrepostos,

6H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (s 1, 2H), 2,15 (dd, 1H, $J = 8,54$ e $15,62$ Hz), 2,29 (dd, 1H, $J = 4,15$ e $15,37$ Hz), e 3,20 (s 1, 2H).

Cloridrato do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico. Aqueceu-se a refluxo durante 3 horas uma suspensão de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico (1,44 g, 6,69 mmol) em HCl 3N, filtrou-se quente sobre Celite e concentrou-se à secura. A trituração do sólido resultante em éter etílico proporcionou cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, (0,95 g, 85%) p.f. 126,3-128,3°C. Anal. Calculado para $C_8H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$: C: 48,65, H: 9,29, N: 7,09, Cl: 17,95. Encontrado: C: 48,61, H: 9,10, N: 7,27, Cl: 17,87 MS: M+1: 160,2

Exemplo 3. Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico

Ácido (R)4-metil-octanóico. Combinou-se cloreto de lítio (0,39 g, 9,12 mmol) e cloreto de cobre (I) (0,61 g, 4,56 mmol) em 45 ml de THF à temperatura ambiente e agitou-se 15 minutos, arrefeceu-se então até 0°C altura em que se adicionou brometo de etil-magnésio (solução 1 M em THF, 45 mL, 45 mmol). Adicionou-se gota a gota brometo de (S)-citronelilo (5,0 g, 22,8 mmol) e deixou-se que a solução aquecesse lentamente até à temperatura ambiente sob agitação dum dia para o outro. Desactivou-se a reacção através da adição cuidadosa de NH_4Cl sat. (aq) e agitou-se com Et_2O e NH_4Cl sat. (aq) durante 30 minutos. Separou-se as fases e secou-se ($MgSO_4$) a fase orgânica e concentrou-

se. Utilizou-se o (R)-2,6-dimetil-dec-2-eno em bruto sem purificação. A uma solução de (R)-2,6-dimetil-dec-2-eno (3,8 g, 22,8 mmol) em 50 mL de acetona a 0°C adicionou-se reagente de Jones (2,7 M em H₂SO₄ (aq), 40 mL, 108 mmol) e deixou-se que a solução aquecesse lentamente até à temperatura ambiente sob agitação dum dia para o outro. Partilhou-se a mistura entre Et₂O e H₂O, separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (8:1 hexanos:AcOEt) para proporcionar 2,14 g (59%) do composto em epígrafe como um óleo incolor: LRMS: *m/z* 156,9 (M⁺). O reagente de Jones foi preparado como uma solução 2,7M combinando 26,7g de CrO₃, 23 mL de H₂SO₄ e diluindo até 100 mL com H₂O.

(4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. A ácido (R)-4-metil-octanóico (2,14 g, 13,5 mmol) em 25 mL de CH₂Cl₂ a 0°C adicionou-se 3 gotas de DMF, seguida de cloreto de oxalilo (1,42 mL, 16,2 mmol) resultando numa libertação gasosa vigorosa. Aqueceu-se a solução directamente até à temperatura ambiente, agitou-se 30 minutos e concentrou-se. Entretanto, a uma solução da oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) em 40 mL de THF a -78°C adicionou-se gota a gota *n*-butil-lítio (solução 1,6 M em hexanos, 9,3 mL, 14,9 mmol). Agitou-se a mistura durante 10 minutos altura em que se adicionou gota a gota o cloreto ácido em 10 mL de THF. Agitou-se a reacção 30 minutos a -78°C, aqueceu-se em seguida directamente até à temperatura

ambiente e desactivou-se com NH_4Cl sat.. Partilhou-se a mistura entre Et_2O e NH_4Cl sat. (aq), separou-se as fases, e secou-se (MgSO_4) a fase orgânica, e concentrou-se para fornecer 3,2 g do composto em epígrafe como um óleo incolor. LRMS: m/z 318,2 (M+).

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonanóico. A uma solução de diisopropilamina (1,8 mL, 12,6 mmol) em 30 mL de THF a -78°C adicionou-se n-butil-lítio (solução 1,6 M em hexanos, 7,6 mL, 12,1 mmol) e agitou-se a mistura 10 minutos altura em que se adicionou gota a gota (4R,5S)-4-Metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) em 10 mL de THF. Agitou-se a solução durante 30 minutos, adicionou-se rapidamente gota a gota a -50°C bromoacetato de t-butilo (1,8 mL, 12,1 mmol) e deixou-se que a mistura aquecesse lentamente até 10°C ao longo de 3 horas. Partilhou-se a mistura entre Et_2O e NH_4Cl sat. (aq), separou-se as fases, e secou-se (MgSO_4) a fase orgânica e concentrou-se. Purificou-se o resíduo por cromatografia "flash" (hexanos:AcOEt 16:1 até 8:1) para proporcionar 2,65 g (61 %) do composto em epígrafe como um sólido cristalino incolor, p.f. = $84-86^\circ\text{C}$. $[\delta]_D^{23} +17,1$ (c = 1,00, CHCl_3).

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-hexil)-succínico. A uma solução de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-Metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonanóico (2,65 g, 6,14

mmol) em 20 mL de THF a 0°C adicionou-se uma solução pré-arrefecida (0°C) de LiOH mono-hidratado (1,0 g, 23,8 mmol) e peróxido de hidrogénio (solução aquosa a 30% em peso, 5,0 mL) em 10 mL de H₂O. Agitou-se a mistura vigorosamente durante 90 minutos, aqueceu-se em seguida até à temperatura ambiente e agitou-se 90 minutos. Desactivou-se a reacção a 0°C pela adição de 100 mL de NaHSO₃ a 10% (aq), extraiu-se então com Et₂O. Separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se. Utilizou-se o composto em epígrafe sem purificação.

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-carbonilamino-5-metilnonanóico-Este composto foi preparado de modo semelhante como descrito acima partindo de éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-hexil)succínico no lugar de éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico para proporcionar o composto em epígrafe como um óleo (71,6% de rendimento). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) δ 0,81 (t, 3H, J = 4,40 Hz), 0,85 (d, 3H, J = 6,55 Hz), 1,06-1,20 (m, 7H), 1,36 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 5,02 (m+s, 3H) e 7,28-7,28 (m, 5H).

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico - Este composto foi preparado como se descreveu acima partindo de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-benziloxycarbonilamino-5-metil-nonanóico no lugar de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benziloxi-

carbonilamino-5-metil-octanóico. Rendimento = 97%. RMN de ^1H (400 MHz; CDCl_3) δ 0,82 (d e t sobrepostos, 6H), 1,02-1,08(m, 1H), 1,09-1,36(m, 6H), 1,39(s, 9H), 1,47(s 1, 1H), 1,80(s, 2H), 2,13(dd, 1H, J = 8,54 e 15,61 Hz), e 2,27(dd, 1H, J = 4,15 e 15,38 Hz).

Cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nona-nóico - Aqueceu-se a refluxo durante 3 horas uma mistura de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nona-nóico (1,50 g, 6,16 mmol) em HCl 3N (100 mL), filtrou-se a quente sobre Celite e concentrou-se até 30mL *in vacuo*. Recolheu-se os cristais resultantes, lavou-se com mais HCl 3N e secou-se para proporcionar o composto em epígrafe, p.f. 142,5-143,3°C. Obteve-se mais colheitas a partir do filtrado para proporcionar 1,03g (70,4%). Anal. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2\cdot\text{HCl}$: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85. Encontrado: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13. MS: $\text{M}+1$: 188,1.

Exemplo 4. Ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-heptanóico

Ácido 5R-Metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidina-3-carbonil)octanóico. Tratou-se uma solução de éster terc-butílico do ácido (3R,5R)-5-metil-3-((4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico (3,9 g, 9,34 mmol) em diclorometano (150 mL) com ácido trifluoroacético (7,21 mL, 93,4 mL) e agitou-se 18 horas à temperatura ambiente. Depois de se ter removido os solventes e reagente *in vacuo*, trituroou-se o resíduo resultante em 100

mL de hexanos para proporcionar 3,38g do composto em epígrafe (100%) p.f. 142-143°C.

Éster benzílico do ácido [4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidina-3-carbonil)heptil]carbâmico. Tratou-se uma solução de ácido 5R-metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidina-3-carbonil)octanóico (1,98 g, 5,48 mmol) e trietilamina (0,92 mL, 6,57 mmol) com difenilfosforilazida (1,2 mL, 5,48 mmol), agitou-se 30 min à temperatura ambiente e aqueceu-se em seguida a refluxo durante 3 horas. Depois de arrefecer brevemente, tratou-se a mistura reaccional com álcool benzílico (2,8 mL, 27,4 mmol) e aqueceu-se durante mais 3 h a refluxo. Arrefeceu-se a mistura reaccional, diluiu-se com éter etílico (150 mL), lavou-se sucessivamente com NaHCO₃ sat. e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se *in vacuo* até um óleo. A cromatografia (MPLC, eluição com 4:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionou o composto em epígrafe (2,0 g, 78,3%) como um óleo. MS M+1= 467,1.

Ácido 2R-(benziloxicarbonilaminometil)-4R-metil-heptanóico. Arrefeceu-se uma solução de éster benzílico do ácido 4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidina-3-carbonil)heptil]carbâmico (4,12 g, 8,83 mmol) em THF:água 3:1 (100 mL) até 0°C e tratou-se com uma mistura de LiOH 0,8 N (17,5 mL, 14 mmol) e H₂O₂ a 30% (4,94 mL, 44 mmol). Depois da mistura reaccional ter sido agitada no frio durante 3 horas, desactivou-se com uma suspensão de NaHSO₃ (2,37 g) e Na₂SO₃ (4,53 g) em água (30 mL) e agitou-se 1

hora. Diluiu-se a mistura reaccional com éter etílico (200 mL), partilhou-se e lavou-se a camada orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio e secou-se (MgSO_4). O extracto orgânico concentrado foi cromatografado (MPLC) eluindo com acetato de etilo para dar 1,25 g de ácido 2R-(benziloxicarbonilaminometil)-4R-metil-heptanóico (46%). MS $M+1= 308,1$.

Cloridrato do ácido (2R,4R)-2-amino-4-metil-heptanóico. Hidrogenou-se a 50 psi durante 18 horas uma mistura de ácido 2R-(benziloxicarbonilaminometil)-4R-metil-heptanóico (1,25 g, 4,07 mmol) e Pd/C (20%, 0,11 g) em metanol (50 mL). Depois de se ter eliminado o catalisador por filtração, removeu-se o solvente *in vacuo* e trituroou-se o sólido resultante em éter para proporcionar cloridrato do ácido (2S,4R)-2-amino-4-metil-heptanóico (0,28 g, 40%) p.f. 226,3-228,0°C. MS $M+1= 174,0$. Anal. Calculado para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ C: 61,75 H: 11,06 N: 8,00. Encontrado C: 61,85 H: 10,83 N: 8,01.

Exemplo 5. Cloridrato do ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanóico.

Éster etílico do ácido 2-ciano-4,4-dimetil-hepta-2,6-dienóico. Aqueceu-se sob refluxo durante 18 horas uma solução de 2,2-dimetil-pent-4-enal (5,0 g, 44 mmol), éster etílico do ácido ciano-acético (5,12 mL, 48 mmol), piperidina (1,3 mL, 14 mmol) e ácido acético (4,52 mL, 80 mmol) em 170 mL de tolueno num balão munido com um sepa-

rador de Dean-Stark. Recolheu-se vários mL de água na armadilha. Arrefeceu-se a reacção e lavou-se com HCl 1N, NaHCO₃ e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, sucessivamente. Secou-se a camada orgânica sobre Na₂SO₄ e concentrou-se até um óleo. Este óleo foi cromatografado eluindo com 20% de AcOEt em hexano para dar uma associação de dois lotes num total de 8,3g (91%). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃) 1,28 (s, 6H), 1,32 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 2,26 (d, 2H, *J* = 7,6 Hz), 4,27 (q, 2H, *J* = 7,2 Hz), 5,08 (d, 1H, *J* = 12 Hz), 5,10 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 5,72 (m, 1H).

Cloridrato do ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanóico. Dissolveu-se éster etílico do ácido 2-ciano-4,4-dimetil-hepta-2,6-dienóico (5,88 g, 28 mmol) numa mistura de 91 mL de etanol e 6 mL de HCl e tratou-se com 0,4 g de PtO₂. Realizou-se a reacção sob 100 psi de pressão de hidrogénio à temperatura ambiente durante 15 horas. Filtrou-se o catalisador e concentrou-se o filtrado para dar 3,8g do produto desejado éster etílico do ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanóico como um óleo. MS (APCI): 216,2 (M+1)+. Aqueceu-se este óleo a refluxo em 75 mL de HCl 6 N durante 18 horas. Enquanto se arrefecia a reacção, formou-se um precipitado. Filtrou-se o sólido, lavou-se com mais solução de HCl e triturou-se com éter para dar o composto em epígrafe limpo. MS (APCI): 188,1 (M+1)+. 186,1 (M-1)+. RMN de ¹H (400 MHz; CD₃OD): 0,91 (9H, m), 1,30 (5H, m), 1,81 (dd, 1H, *J* = 7,2 Hz, 14,4 Hz), 2,72 (1H, m), 3,04 (2H, m); Anal. Calculado para C₁₀H₂₁NO₂·HCl: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85; Encontrado: C: 53,83, H: 10,15, N: 6,22, Cl: 15,40. P.f.: 229,5-231,0°C.

Exemplo 6. Ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanóico.

3-(4,4-Dimetil-heptanoil)-(R)4-metil-(S)-5-fenil-oxazolidin-2-ona: Arrefeceu-se até 0°C uma solução de ácido 4,4-dimetil-heptanóico (1,58 g, 10 mmol) e trietilamina (4,6 mL) em 50 mL de THF e tratou-se com cloreto de 2,2-dimetilpropionilo (1,36 mL). Após uma hora, adicionou-se 4R-metil-5S-fenil-oxazolidin-2-ona (1,95 g, 11 mmol) e cloreto de lítio (0,47 g, 11 mmol) e agitou-se a mistura durante 18 horas. Filtrou-se o precipitado e lavou-se extensivamente com mais THF. Concentrou-se o filtrado *in vacuo* para dar um sólido oleoso. Dissolveu-se este sólido em 200 mL de Et₂O, lavou-se sucessivamente com NaHCO₃ saturado, HCl 0,5N e NaCl saturado, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se *in vacuo* para dar o composto em epígrafe como um óleo (3,0g, 95%). RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): 0,73-0,84 (m, 12H), 1,10-1,22 (m, 4H), 1,46-1,54 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 4,70 (m, 1H, *J* = 7 Hz), 5,59 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 7,22-7,37 (m, 5H).

Éster terc-butílico do ácido 5,5-dimetil-(S)-3-((R)-4-metil-2-oxo-(S)-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico: Segundo o exemplo 1, 5,07 g (16 mmol) de 3-(4,4-dimetil-heptanoil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, 18 mL (1N, 18 mmol) de solução de NaHMDS e 4,72 mL (32 mmol) de éster terc-butílico do ácido bromo-acético deu 3,40 g (49,3%) do composto em epígrafe como um sólido cristalino. p.f.: 83-85°C.

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-(2,2-dimetil-pentil)-succínico: Segundo o exemplo 1, 3,4 g (7,9 mmol) de éster terc-butílico do ácido 5,5-dimetil-3-(4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico, 16 mL (12,8 mmol) de LiOH 0,8N e 4,5 mL de H₂O₂ a 30% deu 2,42g (>100%) do composto em epígrafe como um óleo. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): 0,77-0,82 (m, 9H), 1,14-1,29 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,77 (dd, 1H, *J* = 8 Hz, 16 Hz), 2,36 (dd, 1H, *J* = 6 Hz, 16 Hz), 2,59

Éster terc-butílico do ácido (S)-3-benziloxicarbonilamino-5,5-dimetil-octanóico: Segundo o exemplo 1, 2,14g (7,9 mmol) de éster 4-terc-butílico do ácido 2-(2,2-dimetil-pentil)-succínico, 1,7 mL de DPPA, 1,1 mL de Et₃N e 2,44 mL de BnOH proporcionou 1,63 g (54,8% nos dois passos) do composto em epígrafe como um óleo. RMN de ¹H (400 MHz; CDCl₃): 0,78-0,89 (m, 9H), 1,10-1,30 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 2,39 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 4,95-4,05 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,09 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 7,22-7,30 (m, 5H).

Éster terc-butílico do ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanóico: Segundo o exemplo 1, 1,63 g de éster terc-butílico do ácido 3-benziloxicarbonilamino-5,5-dimetil-octanóico e 0,2 g de Pd a 20%/C proporcionou o composto em epígrafe. MS, *m/z*, 244,2 (M+1)+.

Cloridrato do ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanóico: Segundo o exemplo 1, tratou-se éster terc-

butílico do ácido 3-amino-5,5-dimetiloctanóico com HCl 3N para proporcionar 286 mg do composto em epígrafe como um sólido. MS (APCI), m/z : 188,1 (M+1)⁺. 186,1 (M-1)⁺. Anal. Calculado para C₁₀H₂₁NO₂.HCl·0,12H₂O: C: 53,17, H: 9,92, N: 6,20, Cl: 15,69; Encontrado: C: 53,19, H: 10,00, N: 6,08, Cl: 15,25. α = +20° (MeOH). P.f.: 194,2-195,2°C.

Exemplo 7. Ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclo-propil)-propiónico.

Éster etílico do ácido 2-ciano-3-(1-metil-ciclo-propil)-acrílico. A 1-metilciclopropano-metanol (Aldrich, 1,13 mL, 11,6 mmol) em 50 mL de CH₂Cl₂ adicionou-se alumina neutra (2,5 g) e depois PCC (2,5 g, 11,6 mmol), e agitou-se a mistura 3 h à temperatura ambiente. Filtrou-se a mistura através de um tampão de 1cm de sílica gel sob vácuo e lavou-se com Et₂O. Concentrou-se o filtrado até ca. 5mL de volume total. Ao resíduo adicionou-se THF (10mL), cianoacetato de etilo (1,2 mL, 11,3 mmol), piperidina (5 gotas) e finalmente ácido acético (5 gotas). Agitou-se a mistura total à temperatura ambiente dum dia para o outro, partilhou-se então entre Et₂O e NaHCO₃ aq. sat.. Separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se. A cromatografia "flash" do resíduo (10→15% de AcOEt/hexanos) proporcionou 0,53 g (25%) do éster como um óleo incolor que cristalizou em repouso. Anal. Calculado para C₁₀H₁₃NO₂: C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82. Encontrado: C, 66,86; H, 7,47; N, 7,70.

Éster etílico do ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico. Ao éster etílico do ácido 2-ciano-3-(1-metil-ciclopropil)-acrílico (0,45 g, 2,51 mmol) em 16 mL de EtOH:THF (1:1) adicionou-se RaNi (0,4g) e hidrogenou-se a mistura num agitador de Parr a 48 psi durante 15,5 h. Adicionou-se então catalisador de Pearlman (0,5 g) e prosseguiu-se a hidrogenação durante mais 15h. Filtrou-se a mistura e concentrou-se. A cromatografia "flash" do resíduo 2→3→4→5→6→8% de MeOH/CH₂Cl₂ proporcionou 0,25 g (54%) do aminoéster como um óleo incolor. LRMS: m/z 186,1 (M+1).

Ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico. A uma solução de éster etílico do ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propiónico (0,25 g, 1,35 mmol) em 10 mL de metanol a 0°C adicionou-se NaOH aq. a 10% (10 mL). Agitou-se a mistura à temperatura ambiente dum dia para o outro, concentrou-se em seguida para eliminar o metanol. Arrefeceu-se o resíduo até 0°C e acidificou-se até pH 2 com HCl conc.. Depois de se deixar aquecer até à temperatura ambiente transferiu-se a mistura para uma resina de troca iónica DOWEX-50WX8-100 e eluiu-se com H₂O até neutra ao tornesol. A eluição foi prosseguida com 5% de NH₄OH aq. (100 mL) e concentrou-se as fracções alcalinas para proporcionar 0,15 g (71%) do aminoácido como um sólido incolor. LRMS: m/z 158,0 (M+1).

Exemplo 8. Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico.

Éster terc-butílico do ácido (5S)-5-metil-octa-

2,6-dienólico. A uma solução de éster etílico do ácido (S)-3-metil-hex-4-enólico* (1,0 g, 6,4 mmol) em 30 mL de tolueno a -78 °C adicionou-se gota a gota DIBAH (1,0M em THF, 6,4 mL) ao longo de 5 min. Agitou-se a mistura a -78 °C durante 45 min altura em que se adicionou 5 gotas de metanol, que resultou numa libertação vigorosa de H₂. Adicionou-se metanol até não se observar mais libertação gasosa (ca. 5mL). Nesta altura retirou-se o banho frio e adicionou-se ca. 5 mL de tartrato de Na⁺K⁺ aq. sat.. Quando a mistura atingiu a temperatura ambiente, adicionou-se mais tartrato de Na⁺K⁺ aq. sat. e Et₂O e prosseguiu-se a agitação até as fases estarem muito transparentes (ca. 1 h). Separou-se as fases e lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se até ca. de 10 mL de volume total devido a problemas de volatilidade. Combinou-se a mistura em bruto com mais lote de aldeído preparado a partir de 10 mmol do éster pelo método descrito acima e utilizou-se a totalidade sem purificação. A uma suspensão de hidreto de sódio (dispersão a 60% em óleo mineral) em 25 mL de THF adicionou-se P,P-dimetilfosfonoacetato de t-butilo (3,0 mL, 15 mmol) gota a gota ao longo de 1h para que a libertação de H₂ estivesse sob controlo. Uma vez concluída a adição, adicionou-se rapidamente gota a gota o aldeído em bruto em tolueno (ca. 20mL de volume total) e agitou-se a mistura à temperatura ambiente dum dia para o outro. Partilhou-se a mistura entre Et₂O e sat. aq. NH₄Cl, separou-se as fases, lavou-se a fase orgânica com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) e concentrou-se. A cromatografia "flash"

do resíduo (0→3→5% de AcOEt/hexanos) proporcionou 1,0 g (29%, nos dois passos) do éster insaturado como um óleo amarelo pálido: RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,75 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 2,03-2,29 (m, 3H), 1,58 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

*O éster etílico do ácido (S)-3-metil-hex-4-enóico foi preparado a partir de (S)-trans-3-Penten-2-ol [Liang, J.; Hoard, D. W.; Van Khau, V.; Martinelli, M. J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Tius, M. A. J. Org. Chem., 1999, 64, 1459] via rearranjo de Johnson Claisen com ortoacetato de trietilo de acordo com um protocolo da literatura [Hill, R. K.; Soman, R.; Sawada, S., J. Org. Chem., 1972, 37, 3737].

Éster terc-butílico do ácido (3R,SS)-3-[benzil-(1-fenil-etil)-amino]-5-metil-oct-6-enóico. A uma solução de (S)-(-)-N-benzil- α -metilbenzilamina (0,6 0mL, 2,85 mmol) em 9,0 mL de THF a -78°C adicionou-se n-butil-lítio (1,6M em hexanos, 1,6 mL) rapidamente gota a gota resultando numa cor rosa forte. Agitou-se a mistura a -78°C durante 30 min altura em que se adicionou lentamente gota a gota éster terc-butílico do ácido (5S)-5-metil-octa-2,6-dienóico (0,5 g, 2,38 mmol) em 1,0 mL de THF, resultando numa cor castanha-amarelada pálida que escureceu ao longo de 3 h. Agitou-se a mistura 3 h a -78°C , desactivou-se em seguida com NH_4Cl aq. sat.. Deixou-se que a mistura aquecesse até à t.a. e agitou-se dum dia para o outro, partilhou-se então entre AcOEt e NH_4Cl aq. sat.. Concen-

trou-se as fases, e secou-se (MgSO_4) a fase orgânica e concentrou-se. A cromatografia "flash" do resíduo (3→5% de AcOEt/hexanos) proporcionou 0,52g (52%) do aminoéster como um óleo amarelo. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 8H), 5,27 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 3,41 (d, $J = 14,9$ Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd, $J = 3,7, 14,2$ Hz, 1H), 1,81 (dd, $J = 9,3, 14,4$ Hz, 1H), 1,54 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,74 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Ácido (3S,SR)-3-amino-5-metil-octanóico. A uma solução de éster terc-butílico do ácido (3R,5S)-3-[Benzil-(1-fenil-etil)-amino]-5-metil-oct-6-enóico (0,92g, 2,18 mmol) em 50mL de MeOH adicionou-se Pd a 20%/C (0,20g), e hidrogenou-se a mistura num agitador de Parr a 48 psi durante 23 h. Filtrou-se a mistura e concentrou-se. Ao aminoéster em bruto em 10mL de CH_2Cl_2 adicionou-se 1,0mL de ácido trifluoroacético, e agitou-se a solução à temperatura ambiente dum dia para o outro. Concentrou-se a mistura e dissolveu-se o resíduo numa quantidade mínima de H_2O , e transferiu-se para uma resina de troca iónica DOWEX-50WX8-100. Eluiu-se a coluna com H_2O até ficar neutra ao tornesol, prosseguiu-se então com NH_4OH aq. a 5% (100 mL). Concentrou-se as fracções alcalinas para proporcionar 0,25 g (66%, dois passos) do aminoácido como um sólido esbranquiçado. RMN de ^1H (CD_3OD) δ 3,41 (m, 1H), 2,36 (dd, $J = 5,1, 16,6$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 8,1, 16,6$ Hz, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,73 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 0,68 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H). LRMS: m/z 172,1 (M-1).

Exemplo 9. Ácido 2-aminometil-8-metil-nonanóico.

Utilizou-se um procedimento semelhante ao do ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico para preparar o ácido 2-aminometil-8-metil-nonanóico a partir de 6-metil-1-heptanol m/z 202,1 (M+).

Ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanóico

(R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol: Suspendeu-se limalha de magnésio (2,04 g, 84 mmol) e um cristal de iodo em 5 mL de THF para a adição de 1-bromo-3-metilbutano (0,3 mL, puro). Aqueceu-se a mistura para começar a formação do Grignard. Diluiu-se o 1-bromo-3-metilbutano remanescente (8,63 mL, 72 mmol) em THF (60 mL) e adicionou-se gota a gota. Agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2 horas e arrefeceu-se até -5 °C. Adicionou-se gota a gota uma solução de cloreto de cobre (1,21g, 9 mmol) e LiCl (0,76 g, 18 mmol) em THF (50 mL) mantendo a temperatura abaixo de 0 °C. Agitou-se a mistura resultante durante 20 min e adicionou-se gota a gota (R)-3-bromo-2-metilpropanol em THF (20 mL) mantendo a temperatura inferior a 0 °C. Deixou-se que a mistura atingisse lentamente a temperatura ambiente dum dia para o outro. Desactivou-se a mistura reaccional com hidróxido de amónio e água. Diluiu-se a mistura com AcOEt e extraiu-se com 3x20 mL de AcOEt. Lavou-se os orgânicos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO₄) filtrou-se e concentrou-se. Purifi-

cou-se o óleo residual via cromatografia sobre sílica gel (Hexano/AcOEt 90/10) para dar 2,67 g de (R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol.

(R)-1-iodo-2,6-dimetil-heptano: A uma mistura de trifenilfosfina suportada (6,55 g, 19,67 mmol) em CH_2Cl_2 a 0 °C adicionou-se iodo (4,99 g, 19,67 mmol) e imidazole (1,33 g, 19,67 mmol). Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente, agitou-se durante 1 h e arrefeceu-se até 0 °C para adição gota a gota de (R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol em CH_2Cl_2 (5 mL). Deixou-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente e agitou-se durante 1 h, altura em que se filtrou através de um tampão de celite e lavou-se os sólidos com CH_2Cl_2 . Concentrou-se o filtrado e purificou-se o produto em bruto via cromatografia sobre sílica gel para dar (R)-1-iodo-2,6-dimetil-heptano (2,44 g).

Éster terc-butílico do ácido (4R)-4,8-dimetilnonóico: A diisopropilamina (0,827 mL, 5,9 mmol) em THF (8 mL) a -78 °C adicionou-se nBuLi (2,65 mL de uma solução 2,6 M em pentano). Agitou-se a solução durante 30 min a -78 °C, seguido da adição de acetato de t-butilo (0,8 mL, 5,9 mmol). Agitou-se a mistura a -78 °C durante 2 h e adicionou-se depois (R)-1-iodo-2,6-dimetil-heptano (0,3 g, 1,18 mmol) e HMPA (1,5 mL) em THF (1 mL). Agitou-se a reacção a -78 °C e deixou-se atingir lentamente a temperatura ambiente dum dia para o outro, aqueceu-se em seguida a 35 °C para levar a reacção à conversão total. Desactivou-se a reacção pela adição de cloreto de amónio (solução aquosa saturada) e extraiu-se a mistura com AcOEt (2x10 mL).

Combinou-se os orgânicos, lavou-se com água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se. A cromatografia sobre sílica gel (hexano/AcOEt 98/2) proporcionou 0,25 g de éster terc-butílico do ácido (4R)-4,8-dimetilnonanóico.

Ácido (4R)-4,8-dimetilnonanóico: Tratou-se éster terc-butílico do ácido (4R)-4,8-dimetilnonanóico em 25 mL de CH_2Cl_2 a 0 °C com TFA (6 mL). Deixou-se que a mistura atingisse a temperatura ambiente e agitou-se dum dia para o outro. Eliminou-se o solvente por evaporação rotativa e purificou-se a mistura por cromatografia sobre sílica gel (hexano/AcOEt 95/5) para dar 0,962 g de ácido (4R)-4,8-dimetilnonanóico. m/z 185 (M^-).

3-(4R,8-Dimetil-nonanoil)-4(S)-metil-5(R)-fenil-oxazolidin-2-ona: Utilizou-se um procedimento semelhante à (4R,5S)-4-metil-3-(R)-4-metil-heptanoil)-5-oxazolidin-2-ona para dar 3-(4R,S-Dimetil-nonanoil)-4(S)-metil-5(R)-fenil-oxazolidin-2-ona (1,35 g) m/z 346,5 (M^+).

Éster benzílico do ácido [4R,8-dimetil-2R-(4R-metil-2-oxo-5R-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonil]-carbâmico: A uma solução de 3-(4(R),8-Dimetil-nonanoil)-4(S)-metil-5(R)-fenil-oxazolidin-2-ona (1,05 g, 3,04 mmol) em CH_2Cl_2 (12 mL) e TiCl_4 (3,04 mL de uma solução 1 M em CH_2Cl_2) adicionou-se diisopropiletilamina (0,55 mL, 3,19 mmol) a -20 °C. Agitou-se a solução vermelha escura resultante a -20 °C durante 30 min antes da adição de uma solução de N-metoximetilcarbamato de benzilo (0,652 g, 3,34 mmol) em CH_2Cl_2 (3,5 mL) e TiCl_4 (3,34 mL). Agitou-se a

mistura a 0 °C durante 4 h. Desactivou-se a reacção pela adição de solução de cloreto de amónio saturado. Extraiu-se a mistura com CH₂Cl₂ (3x15 mL). Combinou-se os orgânicos e lavou-se com HCl 1 N e neutralizou-se com NaOH, seguido de lavagem com solução aquosa saturada de cloreto de sódio. Secou-se (MgSO₄) os orgânicos, filtrou-se, concentrou-se e purificou-se por cromatografia sobre sílica gel (hexano /AcOEt 95/5) para dar 0,555 g de éster benzílico do ácido [4R,8-Dimetil-2R-(4R-metil-2-oxo-5R-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-nonil]-carbâmico.

Ácido 2(R)-(benziloxycarbonilamino-metil)-4(R),8-dimetil-nonanóico: Utilizou-se um procedimento semelhante ao do éster terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-Metil=pentil)succínico para proporcionar 0,198 g de 2(R)-(benziloxycarbonilamino-metil)-4(R),8-dimetil-nonanóico.

Ácido 2-aminometil-4,8-dimetilnonanóico: Tratou-se ácido 2(R)-(benziloxycarbonilamino-metil)-4(R),8-dimetil-nonanóico (0,148 g, 0,566 mmol) com hidrogénio na presença de Pd a 20%/C para dar 0,082 g de ácido 2-aminometil-4,8-dimetilnonanóico após filtração e purificação via cromatografia sobre sílica gel (CH₂Cl₂/MeOH 85/15). *m/z* 216,3 (M+).

Exemplo 10. Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico.

Éster metílico do ácido 2,2,6-trimetil-heptanóico: A diisopropilamina (1,54 mL, 11,03 mmol) em THF (22

mL) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ adicionou-se nBuLi (6,89 mL de uma solução 1,6 M em hexano). Agitou-se a solução durante 30 min a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido da adição de isobutirato de metilo (0,97 mL, 8,48 mmol). Agitou-se a mistura a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 h, e adicionou-se em seguida 1-iodo-4-metilpentano (1,8 g, 8,48 mmol) e DMPU (0,55 mL, 4,24 mmol) em THF (6 mL). Agitou-se a reacção a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ e deixou-se atingir lentamente a temperatura ambiente ao longo de 16 h. Desactivou-se a reacção através da adição de cloreto de amónio (solução aquosa saturada) e extraiu-se a mistura com AcOEt (2x10 mL). Combinou-se os orgânicos, lavou-se com água, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se. A cromatografia sobre sílica gel (hexano/AcOEt 99/1) proporcionou 1,57 g de éster metílico do ácido 2,2,6-trimetil-heptanóico.

2,2,6-Trimetil-heptan-1-ol: Refez-se éster metílico do ácido 2,2,6-trimetil-heptanóico (1,97 g, 10,6 mmol) em tolueno (65 mL) e arrefeceu-se até $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Adicionou-se gota a gota DiBALH (12,7 mL de uma solução 1 N em tolueno). Após 45 min, adicionou-se 1,5 mL de DiBALH. Após 2 h, desactivou-se a reacção através da adição de 15 mL de MeOH a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Aqueceu-se a mistura até à temperatura ambiente e arrefeceu-se em seguida novamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ para a adição de 10 mL de HCl 1 N. Extraiu-se a mistura com AcOEt (3x15 mL). Lavou-se os orgânicos reunidos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o óleo residual via cromatografia sobre sílica gel (Hexano/AcOEt 95/5) para dar 2,2,6-Trimetil-heptan-1-ol (0,88 g). m/z 159 (M^+).

2,2,6-Trimetil-heptanal: Combinou-se clorocromato de piridínio (PCC, 4,17 g, 19,4 mmol) com alumina neutra (14,6 g) em CH_2Cl_2 e agitou-se à temperatura ambiente durante 15 min. Diluiu-se o álcool em CH_2Cl_2 e agitou-se a mistura à temperatura ambiente durante 2h. Filtrou-se a solução através de um tampão de sílica, e lavou-se os sólidos com CH_2Cl_2 . Evaporou-se o filtrado para dar 1,05 g m/z 157 (M^+), 2,2,6-Trimetil-heptanal que foi transferido para o passo seguinte sem qualquer purificação.

Éster benzílico do ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enóico: A uma mistura de 2,2,6-Trimetil-heptanal (1,05 g, 6,73 mmol), piperidina (0,19 mL, 2,01 mmol) e cianoacetato de benzilo (1,29 g, 7,4 mmol) em tolueno (50 mL) adicionou-se ácido acético glacial (0,72 g, 12,1 mmol). Adaptou-se no balão uma armadilha de Dean-Stark e aqueceu-se a mistura a refluxo durante 18. Arrefeceu-se a mistura, tratou-se com HCl diluído e separou-se as camadas. Lavou-se os orgânicos com uma solução saturada de bicarbonato de sódio seguida de solução aquosa saturada de cloreto de sódio, e secou-se (MgSO_4), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o óleo residual por cromatografia sobre sílica gel (hexano/ AcOEt 98/2) para dar 1,3 g de éster benzílico do ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enóico m/z 314 (M^+).

Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico: Tratou-se o éster benzílico do ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enóico (1,3 g, 4,14 mmol) em THF (50 mL) com

hidrogénio na presença de Pd a 20%/C para dar uma mistura do ácido ciano e do éster metílico do ciano. Purificou-se a mistura por cromatografia sobre sílica gel para dar 278 mg de 80105x41-1-2. Tratou-se então o ácido com hidrogénio na presença de Ni de Raney em MeOH/NH₄OH para dar 0,16 g de ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico. m/z 230,3 (M⁺).

Exemplo 11. Ácido 2-aminometil-4-etil-octanóico.

Utilizou-se um procedimento semelhante ao do ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico para preparar o ácido 2-aminometil-4-etil-octanóico a partir de 2-etil-hexanal. m/z 202,1 (M⁺).

Exemplo 12. Ácido 2-aminometil-4-etil-8-metil-nonanóico.

Utilizou-se um procedimento semelhante ao do ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico para preparar o ácido 2-aminometil-8-metil-nonanóico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenilo. m/z 230,2 (M⁺).

Exemplo 13. Ácido 3-amino-2-[1-(4-metil-pentil)-ciclopropilmetil]-propiónico.

Utilizou-se um procedimento semelhante ao do ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanóico para preparar o

ácido 2-aminometil-8-metil-nonanóico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-*t*-butil-4-metilfenilo. m/z 228,2 (M^+).

Exemplo 14. Ácido 2-aminometil-4-etil-hexanóico.

Utilizou-se um procedimento semelhante ao do ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanóico para preparar o ácido 2-aminometil-4-etil-hexanóico a partir de ácido 4-etil-hexanóico. m/z 174,1.

Exemplo 15. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanóico.

(1,3-Dimetil-pentilideno)-amida do ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfínico: Aqueceu-se a refluxo durante 18 h uma solução de (S)-(-)-2-metil-2-propanossulfonamida (500 mg, 4,1 mmol), 4-metil-2-hexanona (470 mg, 4,1 mmol) e etóxido de titânio(IV) (1,7 mL, 8,3 mmol). Verteu-se a mistura reaccional para 20 mL de solução aquosa saturada de cloreto de sódio sob agitação rápida. Filtrou-se a solução resultante através de celite e separou-se a camada orgânica. Extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2x20 mL). Secou-se (Na_2SO_4) os orgânicos reunidos, filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia sobre sílica gel (25% de AcOEt em hexano) para dar 575 mg de (1,3-dimetil-pentilidene)-amida do ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfínico como um óleo amarelo.

Éster metílico do ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanóico: A uma solução a -78°C de bis(trimetilsilil)amida de lítio (5,1 mL de uma solução 1 M em THF) em THF (6 mL) adicionou-se acetato de metilo (0,41 mL, 5,1 mmol) gota a gota. Depois de agitar durante 20 min, adicionou-se gota a gota uma solução de triisopropóxido de clorotitânio (2,5 mL, 10 mmol) em THF (3 mL). Após 1 hora, adicionou-se gota a gota a -78°C (1,3-dimetil-pentilidene)-amida do ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfínico (560 mg, 2,6 mmol) em THF (3 mL). Agitou-se a reacção a -78°C durante 5 h e desactivou-se em seguida através da adição de 10 mL de solução de cloreto de amónio e aqueceu-se até à temperatura ambiente. Diluiu-se a mistura com 10 mL de água e filtrou-se. Extraíu-se a camada aquosa com acetato de etilo (2x20 mL). Lavou-se os orgânicos reunidos com solução aquosa saturada de cloreto de sódio, secou-se (Na_2SO_4), filtrou-se e concentrou-se. Purificou-se o óleo resultante por cromatografia sobre sílica gel (30% de AcOEt em hexano) para dar 360 mg de éster metílico do ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanóico.

Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanóico: Dissolveu-se éster metílico do ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanóico (360 mg, 1,2 mmol) em HCl 6 N (2 mL) e dioxano (2 mL) e aqueceu-se a 100°C durante 6 h. Arrefeceu-se a mistura até à temperatura ambiente, diluiu-se com água e extraíu-se com AcOEt (15 mL). Purificou-se os orgânicos por cromatografia de troca

iónica para dar o ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanóico (270 mg) e repurificou-se em seguida por cromatografia sobre sílica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 70:25:5) para dar 203 mg de ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanóico como um sólido branco. m/z 174 ($\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2+\text{H}$).

Exemplo 16. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanóico.

Utilizou-se um procedimento semelhante ao do ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanóico para preparar o ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanóico. m/z 202,1 ($\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_2+\text{H}$).

Exemplos de Composições Farmacêuticas

Nos Exemplos seguintes, o termo 'composto activo' ou 'substância activa' refere-se a uma associação adequada ou elemento individual de um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV e/ou um sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, de acordo com a presente invenção.

i) Composições para comprimidos

Pode preparar-se as seguintes composições A e B pela granulação húmida dos ingredientes (a) até (c) e (a) até (d) com uma solução de povidona, seguida de adição de estearato de magnésio e compressão.

Composição A

	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
(a) Substância activa	250	250
(b) Lactose B.P.	210	26
(c) Amidoglicolato sódico	20	12
(d) Povidona B.P.	15	9
(e) Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

Composição B

	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
(a) Substância activa	250	250
(b) Lactose	150	150
(c) Avicel PH 101	60	26
(d) Amidoglicolato sódico	20	12
(e) Povidona B.P.	15	9
(f) Estearato de magnésio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

Composição C

	<u>mg/comprimido</u>
Substância activa	100
Lactose	200
Amido	50
Povidona	5
Estearato de magnésio	<u>4</u>
	359

As composições D e E seguintes podem ser prepa-

radas por compressão directa dos ingredientes combinados. A lactose utilizada na formulação E é do tipo para compressão directa.

Composição D

	<u>mg/comprimido</u>
Substância activa	250
Estearato de magnésio	4
Amido pré-gelatinizado NF15	<u>146</u>
	400

Composição E

	<u>mg/comprimido</u>
Substância activa	250
Estearato de magnésio	5
Lactose	145
Avicel	<u>100</u>
	500

Composição F

	<u>mg/comprimido</u>
(a) Substância activa	500
(b) Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel K4M Premium)	112
(c) Lactose B.P.	53
(d) Povidona B.P.C.	28
(e) Estearato de magnésio	<u>7</u>
	700

A composição pode ser preparada por granulação húmida dos ingredientes (a) até (c) com uma solução de povidona, seguida de adição do estearato de magnésio e compressão.

Composição G (comprimido revestido entericamente)

Pode preparar-se comprimidos revestidos entericamente da Composição C revestindo os comprimidos com 25mg/comprimido de um polímero entérico tal como acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose ou polímeros aniónicos de ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para a Eudragit L, estes polímeros deveriam incluir também 10% (em peso da quantidade de polímero utilizada) de um plastificante para impedir a fissuração da membrana durante a aplicação ou armazenagem. Os plastificantes adequados incluem ftalato de dietilo, citrato de tributilo e triacetina.

Composição H (comprimido de libertação controlada revestido entericamente)

Pode preparar-se comprimidos revestidos entericamente da Composição F revestindo os comprimidos com 50mg/comprimido de um polímero entérico tal como acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose ou polímeros aniónicos de ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico

(Eudragit L). Excepto para a Eudragit L, estes polímeros deveriam incluir também 10% (em peso da quantidade de polímero utilizada) de um plastificante para impedir a fissuração da membrana durante a aplicação ou armazenagem. Os plastificantes adequados incluem ftalato de dietilo, citrato de tributilo e triacetina.

(ii) Composições de cápsulas

Composição A

Pode preparar-se cápsulas misturando os ingredientes da Composição D acima e enchendo cápsulas de gelatina de duas partes com a mistura resultante. A composição B (infra) pode ser preparada de um modo semelhante.

Composição B

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Substância activa	250
(b) Lactose B.P.	143
(c) Amidoglicolato de sódio	25
(d) Estearato de magnésio	<u>2</u>
	420

Composição C

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Substância activa	250
(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
	600

Pode preparar-se cápsulas fundindo o Macrogol 4000 BP, dispersando o ingrediente activo no material fundido e enchendo cápsulas de gelatina dura de duas partes com aquela.

Composição D

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Substância activa	250
(b) Lecitina	100
(c) Óleo de amendoim	<u>100</u>
	450

Pode preparar-se cápsulas dispersando a substância activa na lecitina e óleo de amendoim e enchendo cápsulas de gelatina mole, elástica com a dispersão.

Composição E (Cápsula de libertação controlada)

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Substância activa	250
(b) Celulose microcristalina	125
(c) Lactose B.P.	125
(d) Etilcelulose	<u>13</u>
	513

A formulação para cápsulas de libertação controlada pode ser preparada extrudindo os ingredientes misturados (a) até (c) utilizando uma extrusora, transformando em seguida em esferas e secando o produto extrudido. As pastilhas secas são revestidas com uma membrana de controlo

da libertação (d) e enchidas em cápsulas de gelatina dura de duas partes.

Composição F (Cápsula entérica)

	<u>mg/cápsula</u>
(a) Substância activa	250
(b) Celulose microcristalina	125
(c) Lactose B.P.	125
(d) Acetato Ftalato de Celulose	50
(e) Ftalato de dietilo	<u>5</u>
	555

A composição para cápsulas entéricas pode ser preparada extrudindo os ingredientes misturados (a) até (c) utilizando uma extrusora, transformando em seguida em esferas e secando o produto extrudido. As pastilhas secas são revestidas com uma membrana entérica (d) contendo um plastificante e enchidas em cápsulas de gelatina dura de duas partes.

Composição G (Cápsula de libertação controlada com revestimento entérico)

Pode preparar-se cápsulas entéricas da Composição E revestindo as pastilhas de libertação controlada com 50 mg/cápsulas de um polímero entérico tal como acetato ftalato de celulose, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulose ou polímeros aniónicos de ácido metacrílico e éster metílico do ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para a Eudragit L, estes polímeros

deveriam incluir também 10% (em peso da quantidade de polímero utilizada) de um plastificante para impedir a fissuração da membrana durante a aplicação ou armazenagem. Os plastificantes adequados incluem ftalato de dietilo, citrato de tributilo e triacetina.

(iii) Composição para injeção intravenosa

Substância activa	0,200 g
Tampão de fosfato estéril, apirógeno (pH 9,0) até	10 ml

A substância activa é dissolvida na maior parte do tampão de fosfato a 35-40°C, depois feita até ao volume e filtrada através de um filtro micropore estéril para frascos de 10 ml em vidro estéreis (Tipo 1) os quais são selados com tampas e protecções estéreis.

(iv) Composição para injeção intramuscular

Substância activa	0,20 g
Álcool benzílico	0,10 g
Glicofurol 75	1,45 g
Água para injeção q.b. para	3,00 ml

A substância activa é dissolvida no glicofurol. O álcool benzílico é depois adicionado e dissolvido, e adicionada água até 3 ml. A mistura é depois filtrada através de um filtro micropore estéril e selada em frascos de vidro de 3 ml estéreis (Tipo 1).

(v) Composição para xarope

Substância activa	0,25 g
Solução de sorbitol	1,50 g
Glicerol	1,00 g
Benzoato de sódio	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Água purificada q.b. para	5,0 ml

Dissolve-se o benzoato de sódio numa porção da água purificada e adiciona-se a solução de sorbitol. Adiciona-se a substância activa e dissolve-se. Mistura-se a solução resultante com o glicerol e perfaz-se em seguida ao volume necessário com água purificada.

(vi) Composição para supositório

	<u>mg/supositório</u>
Substância activa	250
Gordura dura, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)	<u>1770</u>
	2020

Funde-se um quinto do Witepsol H15 numa panela encamisada a 45°C no máximo. Passa-se a substância activa através de um peneiro de 200lm e adiciona-se à base fundida com agitação, utilizando um Silverson munido com uma cabeça cortante, até se obter uma dispersão suave. Mantendo a mistura a 45°C, adiciona-se o Witepsol H15 remanescente à suspensão a qual é agitada para garantir uma mistura homogénea. Passa-se então toda a suspensão através de um

crivo de 250µm em aço inoxidável e, sob agitação contínua, deixa-se arrefecer até 40°C. A uma temperatura de 38-40°C, introduz-se alíquotas de 2,02g da mistura nos moldes de plástico adequados e deixa-se que os supositórios arrefeçam até à temperatura ambiente.

(vii) Composição para pessário

	mg/pessário
Substância activa (63µm)	250
Dextrose anidra	380
Amido de batata	363
Estearato de magnésio	<u>7</u>
	1000

Mistura directamente os ingredientes anteriores e prepara-se pessários por compressão da mistura resultante.

(viii) Composição transdérmica

Substância activa	200 mg
Álcool USP	0,1 ml
Hidroxietilcelulose	

A substância activa e o álcool USP são gelificados com hidroxietilcelulose e embalados num dispositivo transdérmico com uma área superficial de 10 cm².

Lisboa, 18 de Junho de 2007

REIVINDICAÇÕES

1. Associação compreendendo uma proporção sinérgica de um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV, ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável de qualquer um daqueles.

2. Associação de acordo com a reivindicação 1, em que o ligando alfa-2-delta é seleccionado de gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(Aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-Aminometil-ciclo-hexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclo-heptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico e ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

3. Associação de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o ligando alfa-2-delta é gabapentina, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

4. Associação de acordo com a reivindicação 1 ou 2 em que o ligando alfa-2-delta é pregabalina, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

5. Associação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4 em que o inibidor de PDEV é seleccionado de:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona (sildenafil);

(6*R*,12*aR*)-2,3,6,7,12,12*a*-hexa-hidro-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)-pirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-*b*]indole-1,4-diona (tadalafil, IC-351);

2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3*H*-imidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil);

5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona (também conhecido como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina); e

5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7*H*-pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-7-ona;

ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

6. Associação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 em que o inibidor de PDEV é sildenafil, ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

7. Associação de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1-5 em que o inibidor de PDEV é vardenafil, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

8. Associação de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5 em que o inibidor de PDEV é tadalafil, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

9. Associação como reivindicada em qualquer uma das reivindicações 1-8 para o tratamento curativo, profilático ou paliativo da dor.

10. Associação de acordo com a reivindicação 9 em que a dor é dor neuropática.

11. Utilização de uma associação como reivindicada em qualquer uma das reivindicações 1-8 no fabrico de um medicamento para o tratamento curativo, profilático ou paliativo da dor.

12. Utilização de acordo com a reivindicação 11 em que a dor é dor neuropática.

13. Composição farmacêutica compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de uma associação como reivindicada em qualquer uma das reivindicações 1-8 em conjunto com um excipiente ou veículo adequado.

14. Associação sinérgica para administração humana compreendendo um ligando alfa-2-delta e um inibidor

de PDEV, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis destes, numa gama de associação p/p que corresponde a uma gama de associação sinérgica da ordem de 1:1 até 10:1 partes em peso no modelo da ratazana de alodinia estática induzida por CCI.

15. Associação sinérgica para administração em seres humanos compreendendo um ligando alfa-2-delta e um inibidor de PDEV, ou sais ou solvatos farmacêuticamente aceitáveis destes, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que as gamas da dose do ligando alfa-2-delta e do inibidor de PDEV correspondem a uma gama de dose sinérgica de 1-10 mg/kg e 0,1-1 mg/kg respectivamente, no modelo da ratazana de alodinia estática induzida por CCI.

Lisboa, 18 de Junho de 2007

Figura 1.

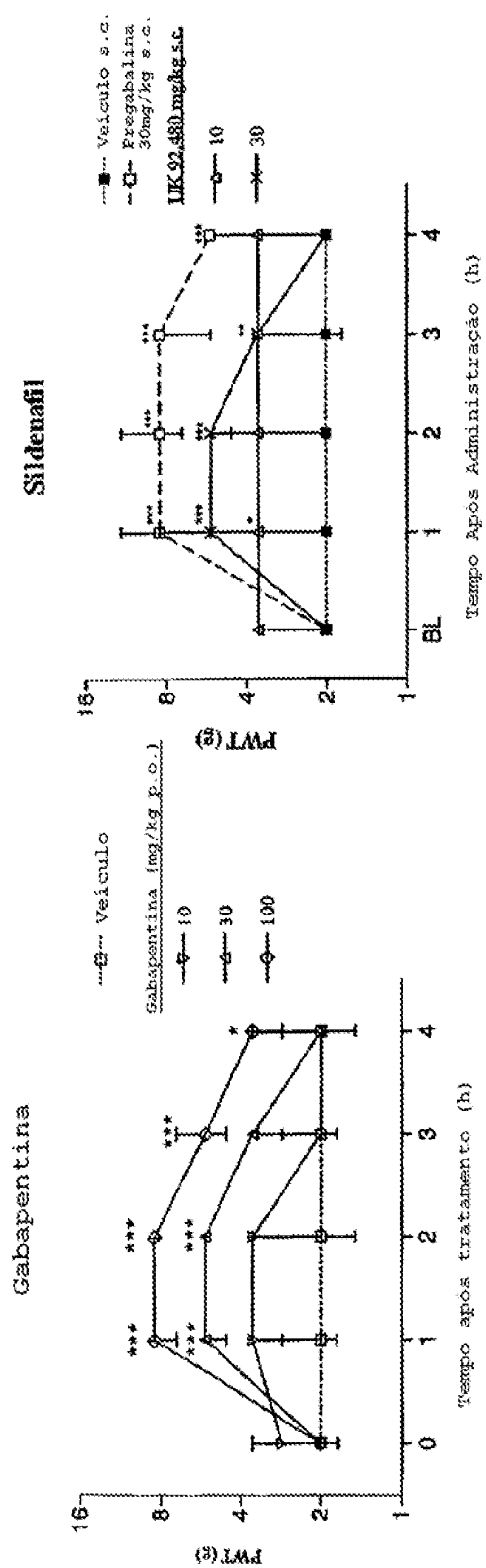


Figura 2.

