

(22) Data de pedido: 2003.04.14	(73) Titular(es): ELI LILLY AND COMPANY LILLY CORPORATE CENTER INDIANAPOLIS, IN 46285 US
(30) Prioridade(s): 2002.04.26 US 376120 P	
(43) Data de publicação do pedido: 2005.03.09	
(45) Data e BPI da concessão: 2012.12.26 025/2013	(72) Inventor(es): PAUL LESLIE ORNSTEIN US
	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT

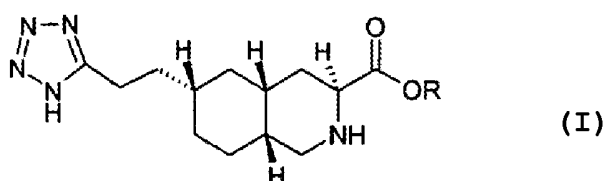
(54) Epígrafe: **DERIVADOS ÉSTER DE UM ÁCIDO DECA-HIDROISOQUINOLINO-3- CARBOXÍLICO COMO ANALGÉSICOS**

(57) Resumo:

ASSIM, A PRESENTE INVENÇÃO PROVIDENCIA COMPOSTOS DE FÓRMULA (I). A PRESENTE INVENÇÃO PROVIDENCIA ADICIONALMENTE O USO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE UM TRANSTORNO NEUROLÓGICO. A PRESENTE INVENÇÃO PROVIDENCIA ADICIONALMENTE O USO DE UM COMPOSTO DE FÓRMULA (I) PARA O FABRICO DE UM MEDICAMENTO PARA O TRATAMENTO DE DOR OU ENXAQUECA.

RESUMO

"DERIVADOS ÉSTER DE UM ÁCIDO DECA-HIDROISOQUINOLINO-3-CARBOXÍLICO COMO ANALGÉSICOS"



Assim, a presente invenção providencia compostos de fórmula (I). A presente invenção providencia adicionalmente o uso de um composto de fórmula (I) para o fabrico de um medicamento para o tratamento de um transtorno neurológico. A presente invenção providencia adicionalmente o uso de um composto de fórmula (I) para o fabrico de um medicamento para o tratamento de dor ou enxaqueca.

DESCRIÇÃO**"DERIVADOS ÉSTER DE UM ÁCIDO DECA-HIDROISOQUINOLINO-3-CARBOXÍLICO COMO ANALGÉSICOS"****CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção relaciona-se com novas formas de pró-fármaco de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico, com composições farmacêuticas que contêm as formas de pró-fármaco, e com utilizações das formas de pró-fármaco.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

A Patente dos Estados Unidos N°. 5 670 516 revela que certos derivados de deca-hidroisoquinolina são antagonistas dos recetores de AMPA, e como tal são úteis no tratamento de muitas patologias diferentes, incluindo dor e enxaqueca. Em adição, a WO 01/02367 A3, publicada a 11 de Janeiro, 2001, revela formas do pró-fármaco diéster do antagonista seletivo de GluR₅ do ácido 3*S*,4*aR*,6*S*,8*aR*-6-(((4-carboxi)fenil)metil)-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico. Bleakman *et al.*, *Molecular Pharmacology*, 49; 581-585 (1996) revela que o composto

ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico bloqueia a resposta mediada pelos recetores de AMPA bem como respostas mediadas por recetores de GluR₅, mas não afeta as respostas mediadas pelo recetor de GluR₆.

É um objeto da presente invenção providenciar monoésteres do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico que providenciam uma disponibilidade biológica melhorada do monoácido precursor num paciente. Em adição, é um objeto da presente invenção providenciar monoésteres do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico que são substancialmente convertidos no monoácido precursor no paciente.

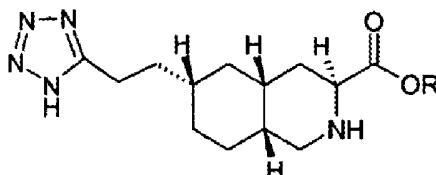
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Foi agora descoberto que os novos monoésteres do monoácido, ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico providenciam disponibilidade biológica significativamente melhorada do monoácido quando comparada àquela providenciada pela administração do próprio monoácido. Em adição, os monoésteres são substancialmente convertidos no monoácido no paciente. O monoácido é revelado na Patente U.S. 5 670 516, publicada a 23 de Setembro de 1997.

Bleakman *et al.*, *Molecular Pharmacology*, 49; 581-

585 (1996) revela que o composto ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico bloqueia a resposta mediada pelos recetores de AMPA bem como respostas mediadas pelos recetores de GluR₅, mas não afeta as respostas mediadas pelo recetor de GluR₆.

Assim, a presente invenção providencia compostos de fórmula I:



Fórmula I

em que R representa C₂-C₁₀ alquilo ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

A presente invenção providencia adicionalmente um composto de fórmula I para uso na antagonização do recetor de AMPA ou GluR₅.

Em adição, a presente invenção providencia um composto de fórmula I para utilizar no tratamento de uma patologia neurológica.

A presente invenção providencia adicionalmente um composto de fórmula I para utilizar no tratamento de dor ou enxaqueca, que compreende administrar a um paciente com sua necessidade uma quantidade efetiva de um composto de fórmula I.

A presente invenção providencia adicionalmente a utilização de um composto de fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma patologia neurológica.

A presente invenção providencia adicionalmente a utilização de um composto de fórmula I para o fabrico de um medicamento para o tratamento de dor ou enxaqueca.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como utilizado aqui, o termo "pró-fármaco" refere-se a um derivado monoéster de um ácido carboxílico de um fármaco funcional, cujo derivado, quando administrado a um paciente é convertido no monoácido (fármaco). A clivagem hidrolítica enzimática e/ou química dos compostos da presente invenção ocorre de tal forma que o ácido monocarboxílico precursor (fármaco) é libertado.

Como utilizado aqui o termo "Composto A" refere-se ao ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)-etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico.

Como utilizado aqui o termo "Composto B" refere-se ao éster etílico do ácido 6-[2-(2*H*-Tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico.

Como utilizado aqui o termo "Composto C" refere-

se ao éster 2-etil-butílico do ácido 6-[2-(1H-Tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico.

Como utilizado aqui o termo "Composto D" refere-se ao éster isobutílico do ácido 6-[2-(1H-Tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico.

Como utilizado aqui o termo "Composto E" refere-se ao éster 3-metil-butílico do ácido 6-[2-(2H-Tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico.

Como utilizado aqui o termo "Composto F" refere-se ao éster decílico do ácido 6-[2-(1H-Tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico.

Como utilizado aqui o termo "C₂-C₄ alquilo" refere-se a uma cadeia alifática saturada, monovalente, linear ou ramificada de 2 a 4 átomos de carbono, e inclui, mas não está limitada a etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo e semelhantes.

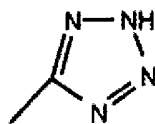
Como utilizado aqui o termo "C₂-C₆ alquilo" refere-se a uma cadeia alifática saturada, monovalente, linear ou ramificada de 2 a 6 átomos de carbono e inclui, mas não está limitada a etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, e semelhantes. Entender-se-á que o termo "C₂-C₄ alquilo" está incluído na definição de "C₂-C₆ alquilo".

Como utilizado aqui o termo "C₂-C₁₀ alquilo"

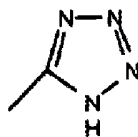
refere-se a uma cadeia alifática saturada, monovalente, linear ou ramificada de 2 a 10 átomos de carbono e inclui, mas não está limitada a etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, butilo terciário, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo e semelhantes. Deverá ser entendido que os termos "C₂-C₄ alquilo" e "C₂-C₆ alquilo" estão incluídos na definição de "C₂-C₁₀ alquilo".

Como utilizado aqui, os termos "Me", "Et", "Pr", "iPr", "Bu" e "t-Bu" referem-se a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo o *terc*-butilo respetivamente e semelhantes.


Os compostos da presente invenção contêm um anel tetrazole, que é conhecido existir como estruturas tautoméricas. O tetrazole, tendo uma ligação dupla no átomo de nitrogénio na posição 1 e o hidrogénio no átomo de nitrogénio na posição 2 é denominado como *2H* tetrazole e é representado pela estrutura seguinte.




A forma tautomérica correspondente em que o hidrogénio está no átomo de nitrogénio na posição 1 e a dupla ligação no átomo de nitrogénio na posição 4 é denominada *1H* tetrazole. O *1H*-tetrazole é representado pela fórmula seguinte.



As misturas de dois tautómeros são aqui referidas como 1(2)*H*-tetrazoles. A presente invenção contempla ambas as formas tautoméricas bem como a combinação dos dois tautómeros.

A designação "  " refere-se a uma ligação que sobressai para a frente, fora do plano da página.

A designação "  " refere-se a uma ligação que sobressai para trás, fora do plano da página.

Esta invenção inclui hidratos e os sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula I. Um composto desta invenção pode possuir um grupo funcional suficientemente básico que pode reagir com qualquer um de um número de ácidos inorgânicos e orgânicos, para formar um sal farmacologicamente aceitável.

O termo "sal farmacologicamente aceitável" como utilizado aqui, refere-se a sais de compostos de fórmula I que são substancialmente não tóxicos para os organismos vivos. Sais farmacologicamente aceitáveis típicos incluem aqueles sais preparados pela reação de compostos da presente invenção com um ácido mineral ou orgânico farmacologicamente aceitável. Tais sais são também conhecidos como sais de adição de ácido.

Os ácidos comumente empregues para formar sais de adição de ácido são ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, e semelhantes, e ácidos orgânicos tal como *p*-toluenossulfônico, ácido metanossulfônico, ácido oxálico, ácido *p*-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido trifluoroacético, e semelhantes. Exemplos de tais sais aceitáveis farmacologicamente são o sulfato, piro-sulfato, bissulfato, sulfito, bissulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, di-hidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, brometo, iodeto, acetato, trifluoroacetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, cloridrato, dicloridrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenossulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartarato, metanossulfonato, propanossulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato e semelhantes. Os sais de adição de ácido preferidos são aqueles formados com ácidos minerais tais como o ácido clorídrico e o ácido bromídrico, e aqueles formados com ácidos orgânicos tais como ácido maleico, ácido oxálico, ácido trifluoroacético, e ácido metanossulfônico.

Deverá ser reconhecido que o contração particular formando parte de qualquer sal desta invenção não é usualmente de uma natureza crítica, desde que o sal no seu conjunto seja farmacologicamente aceitável e desde que o contração não contribua com qualidades indesejáveis para o sal no seu um todo. É entendido adicionalmente que tais sais poderão existir como um hidrato.

Como utilizado aqui, o termo "estereoisómero" refere-se a um composto constituído pelos mesmos átomos ligados pelas mesmas ligações mas que possui diferentes estruturas tridimensionais que não são permutáveis. As estruturas tridimensionais são chamadas configurações. Como aqui utilizado, o termo "enantiómero" refere-se a dois estereoisómeros cujas moléculas são imagens uma da outra não sobreponíveis no espelho. O termo "centro quiral" refere-se a um átomo de carbono ao qual estão ligados quatro grupos diferentes. Como aqui utilizado, o termo "diastereómeros" refere-se a estereoisómeros que não são enantiómeros. Em adição, dois diastereómeros que têm uma configuração diferente em apenas um centro quiral são aqui referidos como "epímeros". O termos "racemato", "mistura racémica" ou "modificação racémica" referem-se a uma mistura em partes iguais de enantiómeros.

O termo "enriquecimento enantiomérico" como aqui utilizado refere-se ao aumento da quantidade de um enantiómero comparado com outro. Um método conveniente de expressão do enriquecimento enantiomérico atingido é o con-

ceito de excesso enantiomérico, ou "ee", que é descoberto utilizando a equação seguinte:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

em que E^1 é a quantidade do primeiro enantiómero e E^2 é a quantidade do segundo enantiómero. Assim, se a razão inicial dos dois enantiómeros for 50:50, tal como está presente numa mistura racémica, e for atingido um enriquecimento enantiomérico suficiente para produzir uma razão final de 50:30, o ee com respeito ao primeiro enantiómero é 25%. Contudo, se a razão final for 90:10, o ee com respeito ao primeiro enantiómero é 80%. É preferido um ee superior a 90%, é mais preferido um ee superior a 95% é especialmente mais preferido e um ee superior a 99%. O enriquecimento enantiomérico é prontamente determinado por um perito comum na técnica utilizando técnicas e procedimentos comuns, tais como cromatografia gasosa ou líquida de elevada eficiência com uma coluna quiral. A escolha da coluna quiral, eluente e condições apropriadas necessárias para efetuar a separação do par enantiomérico está bem dentro do conhecimento de um perito comum na técnica. Em adição, os enantiómeros dos compostos de fórmula I podem ser resolvidos por um dos peritos comuns na técnica utilizando técnicas padrão bem conhecidas na técnica, tais como aquelas descritas por J. Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Os compostos da presente invenção têm um ou mais centros quirais e poderão existir numa variedade de configurações estereoisoméricas. Como uma consequência destes centros quirais, os compostos da presente invenção ocorrem como racematos, misturas de enantiómeros e como enantiómeros individuais, bem como diastereómeros e misturas de diastereómeros. Todos os tais racematos, enantiómeros, e diastereómeros estão incluídos no âmbito da presente invenção.

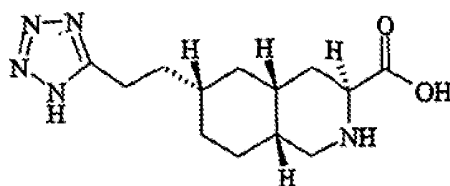
Os termos "R" e "S" são aqui utilizados como utilizados comumente na química orgânica para indicar a configuração específica de um centro quiral. O termo "R" (*rectus*, direita) refere-se àquela configuração de um centro quiral com uma relação no sentido horário de prioridades do grupo (do mais alto para o segundo mais baixo) quando visto ao longo da ligação para o grupo de menor prioridade. O termo "S" (*sinister*, esquerda) refere-se a uma configuração de um centro quiral com um relacionamento de prioridades do grupo para a esquerda (da mais alta para segunda mais baixa) quando visto ao longo da ligação para o grupo de menor prioridade. A prioridade dos grupos está baseada no seu número atômico (em ordem decrescente do número atômico). Uma lista parcial de prioridades e uma discussão da estereoquímica está contida em "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J.H. Fletcher, *et al.*, eds., 1974) nas páginas 103-120.

Os estereoisómeros e enantiómeros específicos dos compostos de fórmula (I) podem ser preparados por um perito comum na técnica utilizando técnicas e processos bem conhecidos, tais como aqueles revelados por Eliel and Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, Chapter 7, Separation of Stereoisomers. Resolution. Racemization, e por Collet and Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. Por exemplo, os estereoisómeros e enantiómeros específicos podem ser preparados por síntese estereoespecífica utilizando materiais de partida enantiomericamente e geometricamente puros, ou enantiomericamente ou geometricamente enriquecidos. Em adição, os estereoisómeros e enantiómeros específicos podem ser resolvidos e recuperados por técnicas tais como cromatografia em fases estacionárias quirais, resolução enzimática ou recristalização fracionada de sais de adição formados por reagentes utilizados para aquele propósito.

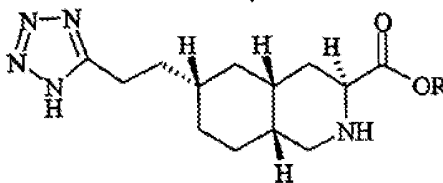
Os compostos de fórmula I podem ser preparados por técnicas e procedimentos prontamente disponíveis para um perito comum na técnica. Mais especificamente, os compostos de Fórmula I podem ser preparados quimicamente, por exemplo, seguindo as vias sintéticas estabelecidas no Esquema adiante. No entanto, a discussão seguinte não é entendida ser limitante do âmbito da presente invenção em qualquer forma. Por exemplo, os passos sintéticos específicos para a via aqui descrita poderão ser combinados de diferentes formas de preparar os compostos de Fórmula I. Todos os substituintes, salvo indicação em contrário, são

como definido previamente. Os reagentes e materiais de partida estão prontamente disponíveis para um perito comum na técnica. Por exemplo, certos materiais de partida podem ser preparados por um perito comum na técnica seguindo os procedimentos revelados nas Patentes dos Estados Unidos N°s. 5 356 902 (publicada a 18 de Outubro, 1994) e 5 446 051 (publicada a 29 de Agosto, 1995) e 5 670 516 (publicada a 23 de Setembro, 1997). Outros reagentes necessários e os materiais de partida para os procedimentos adiante poderão ser preparados por procedimentos que são selecionados a partir de técnicas comuns da química orgânica e heterocíclica, técnicas que são análogas à síntese de compostos semelhantes estruturalmente análogos, e os procedimentos descritos nos Exemplos, incluindo quaisquer novos procedimentos.

Esquema I



Composto A



Fórmula I

No Esquema I, o composto A é esterificado para

providenciar o monoéster de fórmula I sob condições padrão bem conhecidas na técnica. Por exemplo, o composto A é dissolvido num solvente orgânico apropriado e tratado com um ácido apropriado, tal como o ácido clorídrico. Os exemplos de solventes orgânicos apropriados incluem, álcool metílico, álcool etílico, álcool propílico, álcool isopropílico, álcool *n*-butílico, álcool isobutílico, álcool *t*-butílico, álcool pentílico, álcool isopentílico; álcool hexílico, álcool 3-metilpentílico, álcool 2-etilbutílico, álcool *n*-heptílico, álcool *n*-octílico, álcool decílico e semelhantes. A reação é aquecida a cerca de 40 °C até cerca de 60 °C durante cerca de 4 horas até cerca de 16 horas. O produto é seguidamente isolado e purificado utilizando técnicas bem conhecidas de um perito comum na técnica, tais como técnicas de extração e cromatografia.

Por exemplo, a reação acima é arrefecida, diluída com um solvente orgânico apropriado, tal como acetato de etilo, lavada com uma solução saturada de bicarbonato de sódio, solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca sobre sulfato de magnésio anidro, filtrada e concentrada sob vácuo para providenciar o composto de fórmula I. Este material poderá ser purificado adicionalmente por cromatografia *flash* em sílica gel com um eluente apropriado tal como acetato de etilo/hexano.

Alternativamente, o composto A é dissolvido num solvente orgânico apropriado e tratado com um excesso de cloreto de tionilo. Exemplos de solventes orgânicos apropriados são álcool metílico anidro, álcool etílico, álcool

propílico, álcool isopropílico, álcool butílico, álcool isobutílico, álcool *t*-butílico, álcool pentílico, álcool isopentílico, álcool hexílico, álcool 3-metilpentílico, álcool 2-etilbutílico, álcool *n*-heptílico, álcool *n*-octílico, álcool decílico e semelhantes. A solução é agitada ao refluxo durante cerca de 1 a 3 horas, e a temperatura ambiente durante cerca de 8 a 16 h. A mistura é seguidamente concentrada sob vácuo, e o resíduo é purificado de uma forma análoga ao procedimento descrito acima para providenciar o pró-fármaco monoéster de fórmula I.

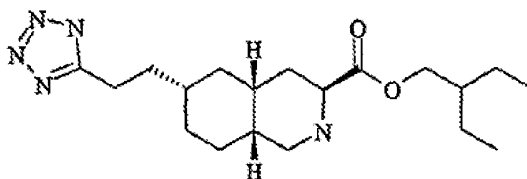
Os sais farmacologicamente aceitáveis de fórmula I são prontamente preparados por um perito comum na técnica utilizando técnicas e procedimentos comuns. Por exemplo, o produto acima é suspenso em éter dietílico, que tinha sido saturado com HCl gasoso. A mistura é agitada durante cerca de 1 a 3 horas. O precipitado é seguidamente filtrado e lavado com éter dietílico sob vácuo para providenciar o sal farmacologicamente aceitável do pró-fármaco monoéster de fórmula I.

Os exemplos seguintes representam a síntese típica dos compostos de fórmula I como descrito geralmente acima. Estes exemplos são apenas ilustrativos e não pretendem limitar a invenção em qualquer forma. Os reagentes e materiais de partida estão prontamente disponíveis para um dos peritos comuns na técnica. Como utilizado aqui, os termos seguintes têm os significados indicados: "eq" ou "equiv." refere-se a equivalentes; "g" refere-se a gramas; "mg" refere-se a miligramas; "L" refere-se a litros; "mL"

refere-se a mililitros; " μL " refere-se a microlitros; "mol" refere-se a moles; "mmol" refere-se a milimoles; "SPE" refere-se a extração em fase sólida; "min" refere-se a minutos; "h" refere-se a horas; " $^{\circ}\text{C}$ " refere-se a graus Celsius; "TLC" refere-se a cromatografia em camada fina; "HPLC" refere-se a cromatografia líquida de elevada eficiência; " δ " refere-se a partes por milhão situadas a campo baixo que o tetrametilsilano; "THF" refere-se a tetrahydrofurano; "DMF" refere-se a N,N-dimetilformamida; "DMSO" refere-se a metilsulfóxido; "aq" refere-se a aquoso; "EtOAc" refere-se a acetato de etilo; "iPrOAc" refere-se a acetato de isopropilo; "MeOH" refere-se a metanol; "MTBE" refere-se a éter *terc*-butilmetílico, e "RT" refere-se à temperatura ambiente.

Exemplo 1

Éster 2-etil-butílico do ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico



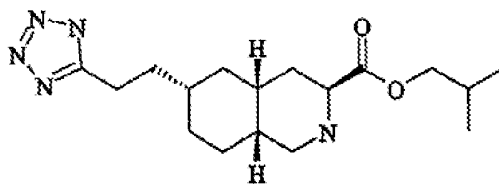
A uma solução de 2,5 g (8,4 mmol) de ácido 6-[2-(1H-Tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico mono-hidrato (preparado como descrito em J. Med. Chem., 39 (11), pp. 2232-2244, (1996) ou na Patente U.S. N°. 5 670 516 (publicada a 23 de Setembro de 1997)) em 20 mL de 2-etil-1-butanol, são adicionados 6,8 mL (92,8 mmol)

de cloreto de tionilo. A solução é agitada a 120 °C durante 3 h. A mistura é concentrada em vácuo e o resíduo lavado com éter etílico. O resíduo é purificado por SPE (Oasis HLB) para originar o composto em epígrafe.

Espetro de Massa com ionização por Eletropulverização: M+1 = 364.

Exemplo 2

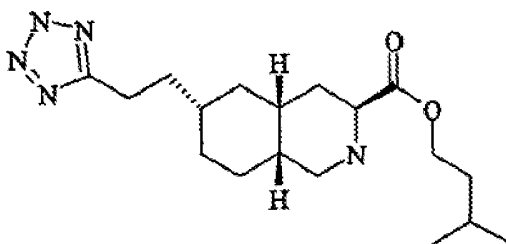
Éster isobutílico do ácido 6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico



Preparado de acordo com os procedimentos como descrito essencialmente no Exemplo 1, acima, utilizando 20 mL de 2-metil-1-propanol para originar o composto em epígrafe. Espetro de Massa com ionização por Eletropulverização: M+1 = 336.

Exemplo 3

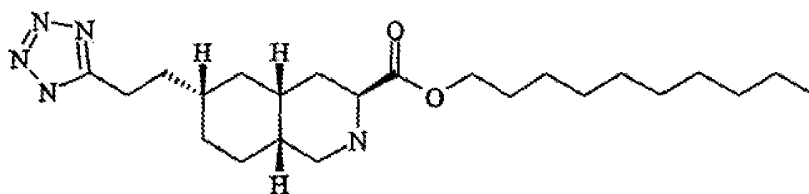
Éster 3-metil-butílico do ácido 6-[2-(2*H*-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico



Preparado de acordo com procedimentos como descrito essencialmente no Exemplo 1, acima, utilizando 20 mL de metil-1-butanol para originar o composto em epígrafe. Espectro de Massa com ionização por Eletropulverização: M+1= 350.

Exemplo 4

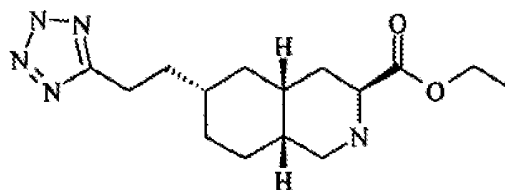
Éster decílico do ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico



Uma solução de 2,5 g (8,4 mmol) de ácido 6-[2-(1H-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico mono-hidrato em 50 mL de álcool decílico saturado com cloreto de hidrogénio (g) é aquecida a 120 °C durante a noite. A mistura é concentrada em vácuo e o resíduo purificado por SPE (Oasis H LB) para originar o composto em epígrafe. Espectro de Massa com ionização por Eletropulverização: M+1 = 420.

Exemplo 5

Éster etílico do ácido 6-[2-(2H-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico



Uma solução de 6,0 g (21,5 mmol) de ácido 6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico mono-hidrato em 70 mL de etanol saturado com cloreto de hidrogénio (g) é aquecida ao refluxo durante a noite. A mistura é concentrada em vácuo, suspensa em éter dietílico, e novamente concentrada em vácuo. O resíduo é suspenso em éter dietílico e aquecido ao refluxo durante 3 h. O sólido é filtrado e enxaguado com éter dietílico para originar 7,4 g (100%) do composto em epígrafe. Espetro de Massa com ionização por Eletropulverização: $M+1 = 308$.

Aspetos Particulares dos compostos de Fórmula I:

A lista seguinte estabelece vários agrupamentos de substituintes particulares dos compostos de Fórmula I. Entender-se-á que os compostos de Fórmula I possuindo tais substituintes particulares representam aspetos particulares da presente invenção. Deverá adicionalmente ser entendido que cada um destes agrupamentos poderá ser combinado com outros agrupamentos fornecidos, para criar ainda outros aspetos particulares da presente invenção.

Assim, um aspeto particular dos novos compostos de Fórmula I é um em que:

(a) R representa 2-etil butilo, isobutilo, 3-metil butilo, decilo, ou etilo; ou

(b) R representa etilo

Resultados Farmacológicos

Os dados seguintes *in vivo*, em ratos, cães e macacos, exemplificam a melhoria na disponibilidade biológica dos pró-fármacos monoéster da presente invenção relativamente ao monoácido de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico.

A percentagem de disponibilidade biológica é determinada utilizando a equação seguinte:

$$\frac{\text{AUC p.o.} \times \text{dose i.v.}}{\text{AUC i.v.} \times \text{dose p.o.}} \times 100 = \% \text{ disponibilidade biológica}$$

em que AUC representa a área sob a curva, p.o. representa a dose oral, e i.v. representa a dose intravenosa.

Disponibilidade Biológica em Cães:

Cães Beagle (2 machos e 1 fêmea) são administrados com uma dose oral, e mais tarde com uma dose i.v. de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (10 mg/Kg p.o.; 1 mg/Kg i.v.) para se determinar a disponi-

bilidade biológica oral. Subsequentemente, os mesmos três cães são administrados com uma dose oral de 10 mg/kg de um pró-fármaco éster (por exemplo sal HCl do éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico) para se determinar se o pró-fármaco aumentaria a disponibilidade biológica do ácido precursor. As concentrações no plasma do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico são determinadas por LC/MS/MS.

Métodos de Estudo:

Fase viva: o ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl) é dissolvido em solução diluída de hidróxido de sódio para administração oral (30 mg/mL) e em 10% de etanol/água para administração i.v. (10 mg/mL). O sal HCl do éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolina-3-carboxílico, é dissolvido em água para administração oral (30 mg/mL). Os cães pesavam entre 12 e 15 kg.

Resultados:

A disponibilidade biológica oral para o ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,

5,6,7,8,8a-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico foi determinada como sendo 18% em cães. Quando foi administrado o éster etílico do ácido 3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl), a disponibilidade biológica aumentou até 33,1%. A utilização da forma de pró-fármaco de éster etílico do ácido 3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl), providenciou aproximadamente um aumento de 2 vezes na disponibilidade biológica relativamente ao ácido precursor.

A Tabela 1 adiante sumariza os parâmetros farmacocinéticos encontrados para os Compostos A e B após a administração (i.v.) de 1 mg/kg ou a administração (p.o.) de 10 mg/kg a Cães Beagle.

Tabela 1. Parâmetros Farmacocinéticos do Composto A em Cães Beagle após uma dose de 1 mg/kg de Composto A (i.v.) e uma dose de 10 mg/kg de Composto A ou do Pró-fármaco éster etílico, Composto B (p.o.).

Composto	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng h/mL)	% Disponibilidade Biológica	Melhoramento
A (ácido), i.v. (1 mg/kg)	-	2 820	4 220	-	-
A (ácido), p.o. (10 mg/kg)	4	1 227	7 577	18,01	1
B (éster), p.o. (10 mg/kg)	4	1 662	13 953	33,1	~2X

Disponibilidade Biológica em Ratos

Os Ratos Fischer Machos são administrados quer com uma dose oral ou i.v. de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolina-3-carboxílico (30 mg/Kg p.o; 10mg/Kg i.v.) para se determinar a disponibilidade biológica oral. Um grupo separado de ratos são administrados com uma dose oral de 10 mg/kg de um pró-fármaco éster (por exemplo o sal HCl do éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico) para se determinar se o pró-fármaco iria aumentar a disponibilidade biológica do ácido precursor. As concentrações no plasma de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*, 5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico são determinadas por LC/MS/MS.

Métodos de Estudo:

Fase viva: O ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3carboxílico (sal HCl) é dissolvido em solução diluída de hidróxido de sódio para administração oral (15 mg/mL) e em etanol/ água a 10% para administração i.v. (10 mg/mL). O sal HCl do éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,

6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico, é dissolvido em água para administração oral (15 mg/mL). São utilizados ratos Fischer 344 machos pesando entre 218 e 244 g. As amostras de plasma são recolhidas a 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 e 24 h (3 ratos por ponto de tempo).

Resultados:

A disponibilidade biológica oral para o ácido 3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico foi determinada como sendo 3,6% em ratos. Quando foi administrado o éster etílico do ácido 3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl), a disponibilidade biológica aumentou para 17,7%. A utilização da forma de pró-fármaco de éster etílico do ácido 3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl), providenciou aproximadamente um aumento de 5 vezes na disponibilidade biológica relativamente ao ácido precursor.

A Tabela 2 adiante sumariza os parâmetros farmacocinéticos encontrados para os Compostos A e B após a administração de 10 mg/Kg (i.v.) ou a administração de 30 mg/kg (p.o.) a Ratos Fischer.

Tabela 2. Parâmetros Farmacocinéticos do Composto A em Ratos Fischer após uma Dose de 10 mg/Kg de Composto A ou do Pró-fármaco éster, Composto B.*

Composto	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng h/mL)	% Disponibilidade Biológica	Melhoramento
A (ácido), i.v. (10 mg/kg)	-	11 022	6 727	-	
A (ácido), p.o. (30 mg/kg)		93	241	3,6	1
B (éster), p.o. (30 mg/kg)		265	1 192	17,7	~5X

Disponibilidade Biológica em Macacos Cinomolgos

Dois macacos machos e duas fêmeas são administradas com uma dose oral, e mais tarde, com uma dose i.v. de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (oral: 3 mg/kg; i.v.: 0,3 mg/kg) para se determinar a disponibilidade biológica oral. Os mesmos animais são também subsequentemente administradas com uma dose oral de 3 mg/kg de éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico para se determinar se a forma de pró-fármaco de éster aumenta a disponibilidade biológica do ácido precursor. As concentrações no plasma do ácido precursor são determinadas por LC/MS/MS.

Conceção do Estudo

Quatro macacos Cinomolgos (2/sex) são administrados com uma dose oral única de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (3 mg/kg) no dia 0, uma dose i.v. única de ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (0,3 mg/kg) no dia 4 e uma dose oral única de éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (3 mg/kg) no dia 8. As amostras de sangue são recolhidas às 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 8 horas após a dose para dosagem oral e 0,167, 0,33, 0,67, 1, 1,5, 2, 3 e 4 horas após a dose para dosagem i.v.. as soluções de dosagem para for ambos o ácido e o éster são preparadas em cloreto de sódio a 0,9%.

Resultados:

A disponibilidade biológica oral para o ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico foi determinada como sendo 4,5% em macacos. Quando foi administrado o éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetrazole-5-il)etil-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl), a disponibilidade biológica aumentou para 11,4%. A utilização da forma de pró-fármaco de éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1(2)*H*-tetra-

zole-5-il)etil-1,2,3,4,4a, 5,6,7,8,8a-deca-hidroisoquinolino-3-carboxílico (sal HCl), providenciou aproximadamente um aumento de 2,5 vezes na disponibilidade biológica relativamente ao ácido precursor.

A Tabela 3 adiante sumariza os parâmetros farmacocinéticos encontrados para os Compostos A e B após administração i.v. ou oral a Macacos Cinomolgos.

Tabela 3. Parâmetros Farmacocinéticos do Composto A em Macacos Cinomolgos após uma Dose i.v. e p.o. de Composto A ou do Pró-fármaco éster, Composto B.

Composto	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng h/mL)	% Disponibilidade Biológica	Melhoramento
A (ácido), i.v. (0,3 mg/kg)	-	1 622	1 076	-	
A (ácido), p.o. (3 mg/kg)	6	77	479	4,5	1
B (éster), p.o. (3 mg/kg)	2	301	1225	11,4	~2,5X

A presente invenção providencia adicionalmente um composto de fórmula I para utilizar para antagonizar os recetores de AMPA ou GluR₅, da maior classe de recetores de aminoácido excitatórios. Uma estimulação excessiva ou inadequada de recetores de aminoácido excitatórios conduz a dano ou perda celular neuronal através de um mecanismo conhecido como excitotoxicidade. Este processo foi sugerido mediar a degeneração neuronal numa variedade de patologias

e estados neurológicos. As consequências médicas de tal degeneração neuronal torna a redução destes processos neurológicos degenerativos um objetivo terapêutico importante. Por exemplo, a excitotoxicidade do recetor de aminoácido excitatório foi implicada na patofisiologia de patologias neurológicas numerosas, incluindo a etiologia de déficits cerebrais subsequentes a cirurgia de *bypass* cardíaca e enxerto, ataque, isquemia cerebral, lesões da espinal medula resultantes de trauma ou inflamação, perinatal hipóxia, paragem cardíaca, e lesão neuronal hipoglicémica. Em adição, a excitotoxicidade foi implicada em estados neurodegenerativos crónicos incluindo Doença de Alzheimer, coreia de Huntington, ataxias hereditárias, demência induzida por SIDA, esclerose lateral amiotrófica, Doença de Parkinson idiopática e induzida por fármacos, assim como lesão ocular e retinopatia. Outras patologias neurológicas implicadas em excitotoxicidade e/ou disfunção de glutamato incluem espasticidade muscular incluindo tremores, tolerância a e retirada de fármacos, edema cerebral, patologias convulsivas incluindo epilepsia, depressão, ansiedade e patologias relacionadas com ansiedade tais como síndrome de *stress* pós-traumático, discinesia tardia, e psicose relacionada com depressão, esquizofrenia, patologia bipolar, mania, e intoxicação ou vício de fármacos (ver geralmente as Patentes dos Estados Unidos N°. 5 446 051 e 5 670 516). Os antagonistas de recetor de aminoácido excitatórios poderão também ser úteis como agentes analgésicos e para tratar ou prevenir várias formas de dor de cabeça, incluindo cefaleia, dor de cabeça de tipo

tensional e dor de cabeça diária crônica. Em adição, o pedido de Patente Internacional publicado WO 98/45720 reporta que a excitotoxicidade do recetor de aminoácido excitatório participa na etiologia de estados de dor agudos e crônicos incluindo dor severa, dor intratável, dor neuropática, dor pós-traumática.

É também conhecido que os gânglios trigeminais, e as suas vias nervosas associadas, estão associados a sensações dolorosas de cabeça e face tais como dor de cabeça e, em particular, enxaqueca. Moskowitz (*Cephalalgia*, 12, 5-7, (1992) propôs que iniciadores desconhecidos estimulam os gânglios trigeminais que, por sua vez, enervam a vasculatura no interior do tecido cefálico, originando a libertação de neuropéptidos vasoativos a partir de axões que enervam os vasos. Estes neuropéptidos iniciam uma série de eventos conduzindo a inflamação neurogénica das meninges, uma consequência da qual é a dor. Esta inflamação neurogénica é bloqueada por sumatriptano a doses semelhantes àquelas requeridas para tratar enxaqueca aguda em seres humanos. No entanto, tais doses de sumatriptano estão associadas a contraindicações como um resultado de propriedades vasoconstritoras inerentes ao sumatriptano. (ver MacIntyre, P.D., et al., *British Journal of Clinical Pharmacology*, 34, 541-546 (1992); Chester, A.H., et al., *Cardiovascular Research*, 24, 932-937 (1990); Conner, H.E., et al., *European Journal of Pharmacology*, 161, 91-94 (1990)). Recentemente, foi reportado que todos os cinco membros do subtipo cainato de recetores de glutamato ionotrópico são expressos

em neurónios ganglionares trigeminais de rato, e em particular, que foram observados níveis elevados de GluR₅ e de KA2. (Sahara *et al.*, *The Journal of Neuroscience*, 17(17), 6611 (1997)). Como tal, a enxaqueca apresenta ainda outra patologia neurológica que poderá estar implicada com a excitotoxicidade do recetor de glutamato.

Crê-se que a utilização de um agente neuroprotetor, tal como um antagonista de recetor de aminoácido excitatório, seja útil no tratamento ou prevenção de todas as patologias mencionadas anteriormente e/ou reduzindo a quantidade de dano neurológico associado a estas patologias. Por exemplo, os estudos demonstraram que os antagonistas dos recetores de AMPA são neuroprotetores em modelos de isquemia focal e global. Foi relatado que o antagonista de recetor de AMPA competitivo NBQX (2,3-di-hidroxi-6-nitro-7-sulfamoílbzeno[f]quinoxalina) é efetivo na prevenção de lesão isquémica global e focal. Sheardown *et al.*, *Science*, 247, 571 (1990); Buchan *et al.*, *Neuroreport*, 2, 473 (1991); LePeillet *et al.*, *Brain Research*, 571, 115 (1992). Os antagonistas não competitivos dos recetores de AMPA GKYI 52466 demonstraram ser um agente neuroprotetor efetivo nos modelos de isquemia global em rato. LaPeillet *et al.*, *Brain Research*, 571, 115 (1992). Publicação do Pedido de Patente Europeia N.º. 590789A1 e Patentes dos Estados Unidos N.ºs. 5 446 051 e 5 670 516 revelam que certos compostos derivados de deca-hidroisoquinolino são antagonistas dos recetores de AMPA e, como tal, são úteis no tratamento de uma variedade de estados patológicos,

incluindo dor e dor de cabeça enxaqueca. A WO 98/45270 revela que certos compostos derivados de deca-hidro-isoquinolino são antagonistas seletivos do recetor iGluR₅ e são úteis para o tratamento de vários tipos de dor, incluindo dor severa, crónica, intratável, e neuropática.

Como tal, crê-se que os compostos da presente invenção sejam úteis para tratar patologias neurológicas, como discutido acima. Tais compostos poderiam dar resposta a uma necessidade sentida há muito tempo relativamente a tratamentos seguros e efetivos para patologias neurológicas, sem terem efeitos secundários inerentes. Assim, a presente invenção providencia adicionalmente um composto de fórmula I para utilizar no tratamento de uma patologia neurológica. Mais particularmente, a presente invenção providencia adicionalmente um composto de fórmula I para utilizar no tratamento de dor ou enxaqueca. O tratamento de patologias neurológicas e doenças neurodegenerativas é deste modo promovido.

Como aqui utilizado o termo "paciente" refere-se a um mamífero, tal como um murganho, porquinho-da-índia, rato, cão, macaco, ou ser humano. Entende-se que o paciente preferido é um ser humano.

O termo "tratamento" (ou "tratar") como utilizado aqui inclui o seu significado geralmente aceite significando que compreende proibir, prevenir, restringir, e retardar, parar, ou reverter a progressão, gravidade, de um

sintoma resultante. Como tal, as utilizações dos compostos da invenção compreendem ambas a administração terapêutica e profilática.

Como utilizado aqui o termo "quantidade efetiva" refere-se à quantidade ou dose do composto, através de administração de dose única ou múltipla ao paciente, que providencia o efeito desejado no paciente sob diagnóstico ou tratamento.

Uma quantidade efetiva pode ser prontamente determinada por um clínico assistente, como um perito na técnica, através da utilização de técnicas conhecidas e através dos resultados da observação obtidos sob circunstâncias análogas. Na determinação da quantidade ou dose efetiva de composto administrado, são considerados um número de fatores pelo clínico assistente, incluindo, mas não limitados a: a espécie de mamífero; o seu tamanho, idade, e saúde geral; a doença específica envolvida; o grau de envolvimento ou a gravidade da doença; a resposta do paciente individual; o composto particular administrado; o modo de administração; a disponibilidade biológica característica da preparação administrada; o regime de dose selecionado; a utilização de medicação concomitante; e outras circunstâncias relevantes.

Uma dose diária típica irá conter desde cerca de 0,01 mg/kg até cerca de 100 mg/kg do composto ativo desta invenção. Preferencialmente, as doses diárias serão desde

cerca de 0,05 mg/kg até cerca de 50 mg/kg, mais preferencialmente desde cerca de 0,1 mg/kg até cerca de 25 mg/kg.

Na realização do tratamento de um paciente aflito com um estado, doença ou patologia descrito acima, pode ser administrado um composto de fórmula (I) em qualquer forma ou modo que torne o composto monoácido precursor disponível biologicamente em quantidades efetivas, incluindo vias oral e parentéricas. Por exemplo, os compostos de fórmula (I) podem ser administrados oralmente, subcutaneamente, intramuscularmente, intravenosamente, transdermicamente, intranasalmente, retalmente, bucalmente, e semelhantes. Alternativamente, o composto poderá ser administrado através de infusão contínua. A administração oral é geralmente preferida. Um perito na técnica de preparar formulações pode selecionar prontamente a forma e o modo de administração adequados dependendo das características particulares do composto selecionado, do estado da doença a ser tratada, do estágio da doença, e de outras circunstâncias relevantes.

Será entendido pelo leitor perito que todos os compostos utilizados na presente invenção são capazes de formar sais, e que são utilizadas comumente as formas de sal dos produtos farmacêuticos, muitas porque são mais prontamente cristalizadas e purificadas do que são as bases livres. Em todos os casos, é contemplada a utilização dos produtos farmacêuticos descritos acima como sais na des-

criação aqui, e é frequentemente preferida, e os sais farmacêuticamente aceitáveis de todos os compostos são incluídos nas suas designações.

De acordo com outro aspeto, a presente invenção providencia uma composição farmacêutica, que compreende um composto de fórmula I ou um seu sal farmacêuticamente aceitável como definido aqui acima e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas são preparadas através de procedimentos conhecidos utilizando componentes bem conhecidos e prontamente disponíveis. Na preparação das composições da presente invenção, o componente ativo será usualmente misturado com um veículo, ou diluído por um veículo, ou incorporado num veículo, e poderá estar na forma de uma cápsula, saqueta, papel, ou outro recipiente. Quando o veículo serve como um diluente, poderá ser um material sólido, semi-sólido, ou líquido que atua como um veículo, excipiente, ou meio para o componente ativo. As composições podem estar na forma de comprimidos, pílulas, pós, losangos, saquetas, hóstias, elixires, suspensões, emulsões, soluções, xaropes, aerossóis, unguentos contendo, por exemplo, até 10% em peso do composto ativo, cápsulas de gelatina mole e dura, supositórios, soluções injetáveis estéreis, e pós embalados estéreis.

Alguns exemplos de veículos, excipientes, e diluentes adequados incluem lactose, dextrose, sacarose,

sorbitol, manitol, amidos, goma, acácia, fosfato de cálcio, alginatos, tragacanta, gelatina, silicato de cálcio, celulose microcristalina, polivinilpirrolidona, celulose, xarope aquoso, metilcelulose, hidroxibenzoatos de metilo e propilo, talco, estearato de magnésio, e óleo mineral. As formulações podem adicionalmente incluir agentes lubrificantes, agentes molhantes, agentes emulsionantes e de suspensão, agentes conservantes, agentes adoçantes, ou agentes aromatizantes. As composições da invenção poderão ser formuladas de modo a providenciar libertação rápida, controlada, ou retardada do componente ativo após administração ao paciente através do emprego de procedimentos bem conhecidos na técnica.

As composições são preferencialmente formuladas numa forma de dosagem unitária, cada dosagem contendo desde cerca de 1 mg até cerca de 500 mg, mais preferencialmente cerca de 5 mg até cerca de 300 mg (por exemplo 25 mg) do componente ativo. O termo "forma de dosagem unitária" refere-se a uma unidade fisicamente discreta adequada como dosagens unitárias para sujeitos humanos e outros mamíferos, cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada de material ativo calculado para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com um veículo farmacêutico, diluente, ou excipiente adequado. Os exemplos de formulação seguintes são apenas ilustrativos e não pretendem limitar o âmbito da invenção em qualquer modo.

Formulação 1

As cápsulas de gelatina dura são preparadas utilizando os seguintes componentes:

	Quantidade (mg/cápsula)
Pró-fármaco	250
Amido, seco	200
Estearato de Magnésio	10
Total	460

Os componentes acima são misturados e colocados no interior de cápsulas de gelatina dura em quantidades de 460 mg.

Formulação 2

Os comprimidos, cada um contendo 60 mg de componente ativo, são feitos como se segue:

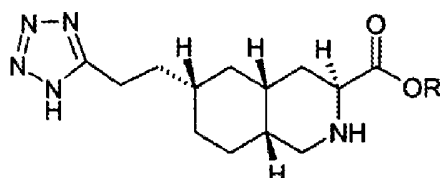
	Quantidade (mg/comprimido)
Pró-fármaco	60
Amido	45
Celulose Microcristalina	35
Polivinilpirrolidona	4
Carboximetilamido de Sódio	4,5
Estearato de Magnésio	0,5
Talco	1
Total	150

O componente ativo, amido, e celulose são passados através de um crivo U.S. de malha N°. 45 e misturados cuidadosamente. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes que são em seguida passados através de um crivo de malha U.S. N°. 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50 °C e passados através de um crivo U.S. de malha N°.18. O carboximetilamido de sódio, estearato de magnésio, e talco, previamente passados através de um crivo U.S. de malha N°. 60, são em seguida adicionados aos grânulos que, após mistura, são comprimidos numa máquina de fazer comprimidos para originar comprimidos cada um pesando 150 mg.

Lisboa, 29 de janeiro de 2013

REIVINDICAÇÕES

1. Um composto de fórmula:



em que R representa C₂-C₁₀ alquilo ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

2. Um composto de acordo com a reivindicação 1, em que R representa 2-etilbutilo, isobutilo, 3-metilbutilo, decilo, ou etilo.

3. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 que é o éster 2-etil-butílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

4. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 que é o éster isobutílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico, ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5. Um composto de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 ou 2 que o é éster butílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

6. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 que é éster decílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

7. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 3 a 6, em que o sal farmacêuticamente aceitável é um sal de trifluoroacetato.

8. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 que é o éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico, ou um seu sal farmacêuticamente aceitável.

9. Um composto de acordo com a reivindicação 8, em que o sal farmacêuticamente aceitável é um sal cloridrato.

10. Um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 que é o cloridrato do éster etílico do ácido (3*S*,4*aR*,6*R*,8*aR*)-6-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)-etil]-1,2,3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-deca-hidro-isoquinolino-3-carboxílico mono-hidratado.

11. Uma composição farmacêutica, que compreende um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

12. Uma composição farmacêutica para o tratamento de dor ou enxaqueca, que compreende um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 e um diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

13. Um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 para uso em terapia.

14. Um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 para uso no tratamento da \dor.

15. Um composto como reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 10 para uso no tratamento de enxaqueca.

Lisboa, 29 de janeiro de 2013

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 5670516 A
- WO 0102367 A3
- US 5356902 A
- US 5446051 A
- WO 9845720 A
- EP 590789 A1
- WO 9845270 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- BLEAKMAN et al. *Molecular Pharmacology*, 1986, vol. 49, 581-585
- J. JACQUES et al. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. John Wiley and Sons, Inc, 1981
- *Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice*, 1974, 103-120
- Separation of Stereoisomers. Resolution. Racemization. ELIEL ; WILEN. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons, Inc, 1994
- COLLET ; WILEN. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. John Wiley & Sons, Inc, 1981
- *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39 (11), 2232-2244
- MOSKOWITZ. *Cephalalgia*, 1992, vol. 12, 5-7
- MACINTYRE, P.D. et al. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 1992, vol. 34, 541-546
- CHESTER, A.H. et al. *Cardiovascular Research*, 1990, vol. 24, 932-937
- CONNER, H.E. et al. *European Journal of Pharmacology*, 1990, vol. 161, 91-94
- SAHARA et al. *The Journal of Neuroscience*, 1997, vol. 17 (17), 8611
- SHEARDOWN et al. *Science*, 1990, vol. 247, 571
- BUCHAN et al. *Neuroreport*, 1991, vol. 2, 473
- LEPEILLET et al. *Brain Research*, 1992, vol. 571, 115
- LAPEILLET et al. *Brain Research*, 1992, vol. 571, 115