



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0614794-1 A2**



* B R P I O 6 1 4 7 9 4 A 2 *

(22) Data de Depósito: 18/08/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/165
A61P 21/00
A61P 19/00

(54) Título: **USO DE COMPOSTOS DE PEPTÍDEOS PARA TRATAR DOR MUSCULAR**

(57) Resumo: USO DE COMPOSTOS DE PEPTÍDEOS PARA TRATAR DOR MUSCULAR A presente invenção refere-se ao uso de uma classe de compostos de peptídeo para tratar dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória.

(30) Prioridade Unionista: 18/08/2005 EP 05 017977.9,
08/06/2006 US 60/811,840, 08/06/2006 US 60/811,859, 18/08/2005 EP
05 017977.9

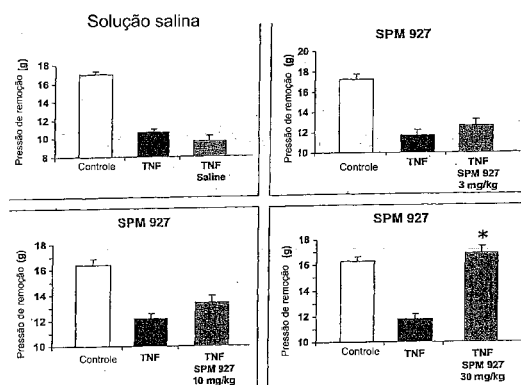
(73) Titular(es): SCHWARZ PHARMA AG

(72) Inventor(es): Bettina Beyreuther, Thomas Stöhr

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006008171 de 18/08/2006

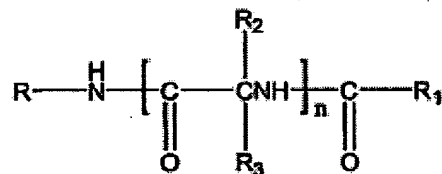
(87) Publicação Internacional: WO 2007/020103 de 22/02/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "USO DE COMPOSTOS DE PEPTÍDEOS PARA TRATAR DOR MUSCULAR".

A presente invenção refere-se ao uso de uma classe de compostos de peptídeo para o tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória.

Certos peptídeos são conhecidos por exibir atividade do sistema nervoso central (CNS) e são úteis no tratamento de epilepsia e outros distúrbios do CNS. Estes peptídeos que são descritos na Patente U.S. Nº 5.378.729 têm a Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia)

10

em que

R é hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, arila, aril alquila inferior, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico de alquila inferior, cicloalquila inferior, alquila inferior de cicloalquila inferior, e R é não-substituído ou é substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron ou grupo de doação de elétron;

15

R₁ é hidrogênio ou alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, aril alquila inferior, arila, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico, cicloalquila inferior, alquila inferior de cicloalquila inferior, cada qual não-substituída ou substituída com um grupo de doação de elétron ou um grupo de retirada de elétron; e

20

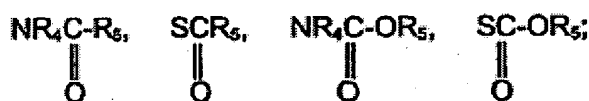
R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, aril alquila inferior, arila, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico de alquila inferior, cicloalquila inferior, alquila inferior de cicloalquila inferior, ou Z-Y em que R₂ e R₃ podem ser não-substituídos ou substituídos com pelo menos um grupo de retirada de elétron ou grupo de doação de elétron;

25

Z é O, S, S(O)_a, NR₄, PR₄ ou uma ligação química;

Y é hidrogênio, alquila inferior, arila, aril alquila inferior, alquênila inferior, alquinila inferior, halo, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, e Y pode ser não-substituído ou substituído com um grupo de doação de elétron ou um grupo de retirada de elétron, contanto que quando Y for halo, Z seja
 5 uma ligação química, ou

ZY tomado junto é $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , OPR_4R_5 , PR_4OR_5 , SNR_4R_7 , NR_4SR_7 , SPR_4R_5 ou PR_4SR_7 , $\text{NR}_4\text{PR}_5\text{R}_6$ ou $\text{PR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$,



R_4 , R_5 e R_6 são independentemente hidrogênio, alquila inferior, arila, aril alquila inferior, alquênila inferior, ou alquinila inferior, em que R_4 , R_5 e R_6 podem ser não-substituídos ou substituídos com um grupo de retirada de elétron ou um grupo de doação de elétron;
 10 e

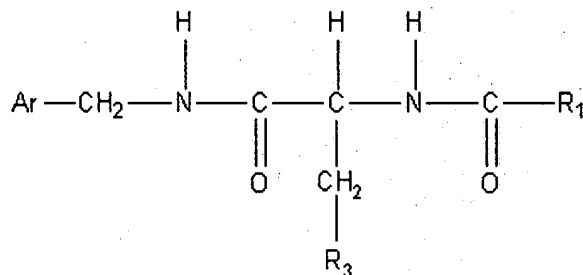
R_7 é R_6 ou COOR_8 ou COR_8 ;

R_8 é hidrogênio ou alquila inferior, ou aril alquila inferior, e o grupo arila ou alquila pode ser não-substituído ou substituído com um grupo de retirada de elétron ou um grupo de doação de elétron;
 15 e

n é 1-4; e

a é 1-3.

Patente U.S. Nº 5.773.475 da mesma forma descreve compostos adicionais úteis para tratar distúrbios do CNS. Estes compostos são N-benzil-2-amino-3-metóxi-propionamida que tem a Fórmula (IIa):
 20



Fórmula (IIa)

em que

Ar é arila que é não-substituída ou substituída com halo; R_3 é alcóxi inferior; e R_1 é metila.

25 As patentes U.S. 5.378.729 e US 5.773.475 estão por este meio

incorporadas por referência. Entretanto, nenhuma destas patentes descrevem o uso dos mesmos compostos para tratar manifestações específicas de dor músculo-esquelética não inflamatória tais como hiperalgesia muscular e alodinia que ocorrem na fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso ou osteoartrite.

WO 02/074297 refere-se ao uso de um composto de acordo com a Fórmula (IIa) em que Ar é fenila que pode ser substituída por pelo menos um halo, R₃ é alcóxi inferior que contém 1-3 átomos de carbono e R₁ é metila para a preparação de composições farmacêuticas úteis para o tratamento de alodinia relacionada a dor neuropática periférica.

WO 02/074784 refere-se ao uso de um composto tendo a Fórmula (Ia) e/ou Fórmula (IIa) mostrando propriedades antinociceptivas para tratar tipos diferentes e sintomas de dor aguda e crônica, especialmente dor inflamatória não neuropática, por exemplo, dor artrítica reumatóide e/ou dor osteo-artrítica inflamatória secundária.

Dor músculo-esquelética não inflamatória é uma forma específica de dor. Dor músculo-esquelética não inflamatória é claramente distinta da dor induzida por dano ao tecido e infiltração de macrófago (resultando em edema) como resposta ao sistema imune clássico.

Dor músculo-esquelética não inflamatória que não é seguida por uma causa inflamatória ou estrutural específica ajusta os critérios de classificação para síndrome de fibromialgia (FMS), síndrome da dor miofascial (MPS) ou dor do dorso. Acredita-se que dor músculo-esquelética não inflamatória resulta da sensibilização central e periférica (Staud 2002). O conhecimento sobre mecanismos básicos envolvidos, modelos animais para avaliar dor muscular e regimes de tratamento necessitam ser melhorados.

Fibromialgia é uma síndrome complexa associada com prejuízo significativo na qualidade de vida e função e custos financeiros substanciais (10). Fibromialgia é da mesma forma referida aqui como síndrome de fibromialgia (FMS).

Fibromialgia é um processo sistêmico que causa pontos tenros (áreas tenras locais em tecidos de aparecimento normal) em áreas típicas do

corpo e está freqüentemente associada com um padrão de sono pobre e ambiente estressante. O diagnóstico da fibromialgia está baseada na história de dor freqüente, definida como dor bilateral, superior e inferior, bem como espinha, e a presença de suavidade excessiva na aplicação da pressão em
5 pelo menos 11 de 18 sítios do tendão muscular específico. Fibromialgia é tipicamente uma síndrome crônica que causa dor e rigidez em todo o tecido que suporta e move os ossos e articulações.

O tratamento de fibromialgia é convencionalmente baseado em abrandadores de dor, NSAIDs, relaxantes musculares, tranqüilizantes e fármacos antidepressivos, pelo qual nenhum é particularmente útil. Os pacientes com fibromialgia freqüentemente dormem de maneira inferior e podem experimentar algum alívio tomando-se o antidepressivo amitriptilina na hora de dormir (JAMA. 2004 nov 17; 292(19):2388-95. Management of fibromyalgia syndrome. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L.). O objetivo no tratamento da fibromialgia é diminuir a dor e aumentar a função.
10
15

Síndrome da dor miofascial (MPS) descreve uma condição de dor músculo-esquelética não degenerativa, não-inflamatória crônica. Áreas distintas dentro de músculos ou seus revestimentos do tecido conjuntivo delicado (fáscia) tornam-se anormalmente espessas ou apertadas. Quando os tecidos miofasciais apertam e perdem sua elasticidade, a capacidade do neurotransmissor enviar e receber mensagens entre o cérebro e o corpo é prejudicada. Sintomas incluem rigidez muscular e dor e dores súbitas agudas ou formigamento e entorpecimento em áreas distantes do ponto gatilho. O desconforto pode causar transtorno do sono, fadiga, e depressão. Geralmente pontos gatilho estão no pescoço, dorso ou nádegas.
20
25

Dor miofascial difere-se de fibromialgia: síndrome da dor miofascial e fibromialgia são entidades separadas, cada qual tendo sua própria patologia, porém compartilhando o músculo como sua trilha comum de dor. Dor miofascial é um processo de dor mais localizada ou regional (ao longo do músculo e tecidos da fáscia circundante) que está associada com suavidade de ponto gatilho. Dor miofascial pode ser tratada com uma variedade de métodos (às vezes em combinação) incluindo alongamento, ultra-som, *sprays*
30

de gelo com alongamento, exercícios, e injeções de anestésico.

Uma outra síndrome de dor músculo-esquelética não inflamatória é dor do dorso, notavelmente dor do dorso inferior. Dor do dorso é um sintoma músculo-esquelético comum que pode ser aguda ou crônica. Pode ser causada por uma variedade de doenças e distúrbios que afetam a espinha lombar. Dor do dorso inferior é freqüentemente acompanhada por ciática, que é dor que envolve o nervo ciático e é sentida no dorso inferior, nas nádegas, e nas partes de trás das coxas.

Dor músculo-esquelética não inflamatória tais como fibromialgia, síndrome da dor miofascial e dor do dorso envolve sensibilidade muscular aumentada como uma manifestação importante. Sensibilidade muscular aumentada é caracterizada por dor evocada por um estímulo normalmente não nociceptivo (alodinia) ou intensidade de dor aumentada evocada por estímulos nociceptivos (hiperalgesia).

Osteoartrite é um distúrbio músculo-esquelético adquirido que acredita-se ser não inflamatório na origem, que ocorre quando a taxa de degradação de cartilagem excede aquela de regeneração, resultando na erosão da cartilagem, espessura do osso subcondral, e lesão das articulações (Wieland, 2005). Quando a cartilagem afina, sua integridade de superfície pode ser perdida, fissuras podem formar-se, e a cartilagem tende a ser mais facilmente corroída com movimento das articulações. Quando uma nova cartilagem é formada, ela tende a ser mais fibrosa e menos capaz de resistir ao estresse mecânico. Com o passar do tempo, osso subjacente pode ser exposto, o qual é menos capaz de resistir ao estresse mecânico, que resulta em microfraturas. Osteonecrose localizada pode ocorrer abaixo da superfície do osso, levando a cistos que podem também debilitar o suporte do osso da cartilagem.

Quando a osteoartrite progride, ela pode eventualmente influenciar estruturas que circundam a articulação. Inflamação local tal como sinovite pode ocorrer, por exemplo, em resposta a mediadores inflamatórios liberados durante o processo de degradação da cartilagem. A cápsula da articulação tende a engrossar, e o movimento de nutrientes em, e produtos resi-

duais metabólicos da articulação podem ser restringidos. Eventualmente, resíduos de músculo periarticular podem tornar-se evidentes quando a osteoartrite progride, e a articulação é menos freqüentemente ou impropriamente empregada. Não pensa-se que a dor de osteoartrite seja devido à degradação da cartilagem por si própria, porém, aos efeitos sobre estruturas circundantes incluindo osso, visto que a cartilagem é aneural.

Osso subcondral, periósteo, sinóvio, ligamentos, e a cápsula da articulação são todos ricamente inervados e contêm terminações nervosas que podem ser fonte de estímulos nociceptivos (Heppelmann, 1997; Mach e outros, 2002). Além da sensibilização da dor periférica, a sensibilização de dor central pode ocorrer em osteoartrite (Schaible e outros, 2002).

De acordo com os Centros para Controle e Prevenção de Doença (CDC), osteoartrite é a forma mais comum de doença artrítica, afetando 21 milhões de americanos. Veja

http://www.cdc.gov/arthritis/data_statistics/arthritis_related_statistics.htm#2.

Por volta de 2020, calcula-se que 60 milhões de americanos sofrerão de artrite. Artrite é a causa principal de inaptidão física (definida amplamente quando necessitando de ajuda para caminhar ou subir degraus) e de atividade diária restringida em mais do que 7 milhões de americanos, e este número é esperado crescer para mais do que 11,6 milhões por volta de 2020. Veja <http://www.arthritis.org/resources/ActionPlanInterior.pdf>.

É muito caro tratar artrite e suas complicações. Em 1997, o custo total de artrite e outras condições reumáticas nos Estados Unidos foi \$86 bilhões. Os custos médicos diretos de artrite e outras condições reumáticas em 1997 foram \$51,1 bilhão. Os custos indiretos (devido a resultados perdidos) de artrite e outras condições reumáticas em 1997 foram \$35,1 bilhões. Veja <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5318a3.htm>.

A prevalência da osteoartrite aumenta com a idade, e a idade é o fator de maior risco. Uma pesquisa relatada por Brandt (2001) Principles of Internal Medicine, 15^a ed. (Braunwald e outros, eds.), New York: McGraw-Hill, pp. 1987-1994, constatou que apenas 2% das mulheres com menos do que 45 anos de idade tiveram evidência radiográfica de osteoartrite. Em mu-

lheres com 45 a 64 anos de idade, entretanto, a prevalência foi de 30%, e para aquelas com 65 anos ou mais velhas foi de 68%. Outros fatores de risco incluem peso corporal em excesso, genéticas, deficiência de estrogênio, uso das articulações repetitivo, e trauma.

5 Um paciente típico com osteoartrite é de meia-idade ou idoso e reclama de dor no joelho, quadril, mão ou espinha. As articulações interfalangeais distais e proximais das mãos são os locais mais comuns de osteoartrite, porém, da mesma forma, pelo menos passível de exibir sintomas. O quadril e joelho são as segunda e terceira articulações mais comuns obser-
10 vadas em Raios X a ser afetadas, com dor no joelho sendo mais provável de exibir sintomas.

Dor é o sintoma preeminente de osteoartrite. Dor osteoartrítica pode ter um ou ambos dentre um componente inflamatório e um não inflamatório. Agentes antiinflamatórios tais como NSAIDs (fármacos antiinflamatórios não esteróides) e inibidores de ciclooxigenase-2 podem ser úteis no
15 tratamento ou administração do componente inflamatório, enquanto opióide e outros analgésicos podem ser úteis no tratamento ou administração do componente não inflamatório. Entretanto, tais terapias de fármaco nem sempre são eficazes e têm efeitos colaterais que podem não ser bem tolerados
20 em todos os pacientes.

Dor não inflamatória, em particular, dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, é freqüentemente caracterizada por ausência de tumefação ou calor, ausência de características inflamatórias ou sistêmicas, e mínima ou nenhuma rigidez matinal.

25 Dor osteoartrítica não inflamatória pode contribuir para um estilo de vida sedentário, depressão e problemas do sono, particularmente no idoso. A dor é freqüentemente caracterizada como uma sensação de dor profunda que intensifica com movimento. É normalmente intermitente e freqüentemente moderada, porém pode tornar-se persistente e severa. Crepitação é
30 normalmente notada nas articulações afetadas.

Dor osteoartrítica não inflamatória é um tipo específico de dor músculo-esquelética não inflamatória que tipicamente surge de efeitos de

alterações morfológicas relacionadas à osteoartrite, tais como degradação de cartilagem, mudanças ósseas em neurônios sensoriais, e vascularização de remodelagem óssea. É distinguida aqui de dor inflamatória osteoartrítica, que tipicamente ocorre a partir de inflamação sinovial seguindo processos patológicos na cartilagem e osso envolvendo lesão de tecido e infiltração de macrófago (resultando em edema) associado com uma resposta de sistema imune clássica.

Uma necessidade existe para identificar tratamentos tendo eficácia terapêutica no tratamento, em particular tratamento sistêmico, de manifestações específicas de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória tais como hiperalgesia muscular e alodinia que ocorre na fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso ou osteoartrite.

Portanto, é o problema da invenção fornecer um tratamento para dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular, fibromialgia, síndrome da dor miofascial (MPS) ou dor do dorso. Especificamente, é um problema da invenção fornecer um tratamento, preferivelmente, um tratamento sistêmico de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória incluindo fibromialgia, síndrome da dor miofascial (MPS) ou dor do dorso que é caracterizada por intensidade de dor aumentada evocada por estímulos nociceptivos (hiperalgesia) ou por intensidade de dor aumentada evocada normalmente por estímulos não nociceptivos (alodinia) na ausência de uma causa fisiológica tal como edema inflamatório.

O desenvolvimento de fármacos antiepilépticos de segunda geração tem criado oportunidades sem precedentes para o tratamento de dor crônica. Estes fármacos modulam a transmissão de dor interagindo-se com canais de íon específicos. As ações de fármacos antiepilépticos diferem-se na neuropática e não neuropática, e os agentes dentro de cada classe de medicamento têm graus variados de eficácia. Fármacos antiepilépticos de primeira geração (isto é, carbamazepina, fenitoína) e fármacos antiepilépticos de segunda geração (por exemplo, gabapentina, pregabalina) são efica-

zes no tratamento de dor neuropática. A eficácia de fármacos antidepressivos e antiepilépticos no tratamento de dor neuropática é comparável; a tolerabilidade da mesma forma é comparável, porém, perfis de segurança e efeito colateral se diferem. Antidepressivos tricíclicos são os agentes de custo mais eficaz, porém, fármacos antiepilépticos de segunda geração estão associados com menos preocupações de segurança em pacientes idosos. Antidepressivos tricíclicos tem documentado (embora limitado) eficácia no tratamento de fibromialgia e dor do dorso inferior crônica.

Lacosamida (da mesma forma denominada SPM 927 ou Harkoseride) tem um novo modo de ação que é até agora desconhecido (Bjaler e outros, 2002). O modo de ação dos compostos das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) difere-se daquele de fármacos antiepilépticos comuns. Canais de íon não são afetados pelos compostos da presente invenção de uma maneira comparável a outros fármacos antiepilépticos conhecidos, visto que correntes induzidas por GABA são potencializadas, porém, nenhuma interação direta com qualquer subtipo de receptor de GABA conhecido é observada. Correntes induzidas por glutamato são atenuadas, porém, os compostos não interagem diretamente com qualquer subtipo de receptor de glutamato conhecido.

Hiperálgia de pressão e redução induzida por TNF na força de aderência podem ser empregadas como um modelo animal para dor músculo-esquelética não inflamatória. Em humanos, resistência à aderência reduzida está fortemente associada com dor muscular. Realmente, alfa- e gamamotorneurônios em músculos agonistas são inibidos depois do estímulo químico nocivo (6, 7, 8).

Foi mostrado que a redução induzida por TNF na força de aderência é uma medida de hiperálgia diferente da consequência de fraqueza muscular, fadiga ou rompimento do mecanismo contrátil. Teste de Rotarod não indica prejuízo motor depois da injeção de TNF, e histologia muscular não mostrou anormalidades (1). Limiares de remoção para pressão aplicada percutaneamente em músculo foram notadamente reduzidos depois da injeção de TNF na maioria dos ratos. Esta hiperálgia primária corresponde a suavidade à palpação que é observada clinicamente em pacientes com mi-

algia, tal como síndrome da dor miofascial e fibromialgia (3), que é um critério primário para o diagnóstico de dor muscular sob condições humanas clínicas e experimentais (4,5).

5 Visto que dor na palpação de músculos sem anormalidades morfológicas é típica da síndrome de fibromialgia em humanos (2), o modelo de injeção intramuscular de TNF pode ser empregado como um modelo de dor muscular relacionada, por exemplo, à fibromialgia. Injeção intramuscular de fator-alfa de necrose de tumor (TNF) induz hiperalgesia mecânica em ratos. Isto pode ser quantificado medindo-se o limiar de retirada para pressão
10 muscular e a resistência à aderência. Injeções de TNF não levam à lesão morfológica do músculo (1).

Empregando-se o modelo de injeção de TNF no músculo, foi agora constatado que lacosamida é eficaz na redução do procedimento anti-nociceptivo. Surpreendentemente, uma reversão completa de hiperalgesia
15 muscular induzida por TNF no músculo gastrocnêmio foi observada com lacosamida em 30 mg/kg e metamizol em 2 mg/kg. Na hiperalgesia muscular do bíceps, uma reversão significativa de hiperalgesia foi observada com lacosamida em 10 mg/kg e 30 mg/kg. Uma redução significativa de hiperalgesia muscular foi da mesma forma observada para pregabalina e gabapentina
20 em 100 mg/kg e metamizol em 2 mg/kg.

Um dos melhores modelos de rato caracterizados para osteoartrite é a injeção do inibidor metabólico, iodoacetato monossódico, na articulação que inibe a atividade de gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase nos condrócitos, resultando no rompimento da glicólise e eventualmente na morte celular (Guzman e outros, 2003; Kalbhen, 1987). A perda progressiva de
25 resultados de condrócitos em mudanças histológicas e morfológicas da cartilagem de articular, rigorosamente assemelha-se àquelas vistas em pacientes humanos com osteoartrite.

Empregando-se o modelo de rato de iodoacetato de dor osteoartrítica, foi surpreendentemente constatado que lacosamida inibiu a hiperalgesia mecânica durante o período pós-inflamatório, indicando a eficácia de
30 lacosamida para tratar dor osteoartrítica não inflamatória.

O uso de compostos da Fórmula (Ib) e/ou Fórmula (IIb) para o tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória não foi relatado. Desse modo, a presente invenção envolve o uso dos referidos compostos das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular, manifestações específicas de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória tal como hiperalgesia muscular e/ou alodinia que ocorre na fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso e/ou osteoartrite.

No contexto da presente invenção, alodinia inclui alodinia muscular e não muscular. É preferido que alodinia seja alodinia muscular.

Várias condições patológicas podem ser responsáveis por dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória. Portanto, na presente invenção, dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória da mesma forma inclui dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória associada com e/ou causada por uma condição patológica. Preferivelmente, esta condição é selecionada a partir da síndrome de dor regional tais como dor do dorso ou pescoço, artrite reumatóide, osteoartrite, gota, espondilite anquilosante, lúpus eritematoso, fibromialgia, fibrosite, fibromiosite, síndrome da dor miofascial, distúrbios auto-imunes, polimialgia reumática, polimiosite, dermatomiosite, abscesso muscular, triquinose, doença de Lyme, Malária, febre maculosa das Montanhas Rochosas, pólio, trauma, lesão das articulações, lesão das articulações por trauma, degradação da cartilagem, mudanças de osso estruturais e vascularização de áreas de remodelagem óssea osteoartrítica.

Quando aqui empregado, o termo "dor osteoartrítica não inflamatória" refere-se à dor não inflamatória associada com e/ou causada por osteoartrite. Em particular, "dor osteoartrítica não inflamatória" refere-se a dor músculo-esquelética não inflamatória associada com e/ou causada por osteoartrite.

Em uma modalidade da presente invenção, a dor músculo-esquelética não inflamatória é dor não inflamatória associada com e/ou causada por osteoartrite. Em outra modalidade da presente invenção, a dor músculo-esquelética não inflamatória é dor músculo-esquelética não inflamatória associada com e/ou causada por osteoartrite.

É da mesma forma preferido que na presente invenção, a dor osteoartrítica não inflamatória seja dor osteoartrítica não inflamatória associada com e/ou causada por uma condição patológica selecionada de trauma, lesão das articulações, lesão das articulações por trauma, degradação de cartilagem, mudanças de osso estruturais, e vascularização de áreas de remodelagem óssea osteoartrítica. Osso continuamente sofre remodelagem. Remodelagem é um processo no qual o osso velho é substituído pelo osso novo para manter densidade óssea de pico. Vascularização ocorre pela proliferação de capilares durante o processo de remodelagem e pode ser aumentada em condições tal como osteoartrite.

É da mesma forma preferido que na presente invenção, a dor não inflamatória, em particular a dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória seja caracterizada pela ausência de tumefação ou calor, ausência de características inflamatórias e/ou sistêmicas, e/ou essencialmente nenhuma rigidez matinal.

Visto que cartilagem é aneural, dor de osteoartrítica pode ser mediada por efeitos de degradação de cartilagem em estruturas circundantes, tais como osso e cápsula de articulações. Na presente invenção, degradação de cartilagem inclui, porém não é limitada à erosão da cartilagem, perda da integridade de superfície, formação de fissura, e erosão aumentada com movimento de articulação.

Na presente invenção, mudanças de osso estruturais incluem, porém não são limitadas à espessura do osso subcondral, microfraturas, osteonecrose, osteonecrose abaixo da superfície do osso, e suporte do osso enfraquecido da cartilagem.

Na presente invenção, dor osteoartrítica inclui, porém não está limitada a dor osteoartrítica no joelho, quadril, mão, e/ou espinha.

Dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória pode ser responsável por vários sintomas, que podem ser remediados ou pelo menos aliviados pelo tratamento da dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou da dor osteoartrítica não inflamatória. Portanto, na presente invenção, dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória também inclui uma condição associada com e/ou causada por dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória. Preferivelmente, esta condição é selecionada de fadiga, transtorno do sono, síndrome de intestino irritável, cefaléia crônica, síndrome de disfunção das articulações temporomandibulares, sensibilidade química múltipla, períodos menstruais dolorosos, dismenorréia, dor de tórax, rigidez matinal, comprometimento cognitivo ou de memória, sensações de formigamento e entorpecimento, contração muscular, bexiga irritável, sensação das extremidades inchadas, sensibilidades da pele, boca e olhos secos, mudanças freqüentes na prescrição do olho, vertigem e coordenação prejudicada.

Quando aqui empregado, o termo "dor artrítica não inflamatória" refere-se a dor não inflamatória associada com e/ou causada por artrite e/ou uma condição secundária para artrite. Em particular, "dor artrítica não inflamatória" refere-se a dor músculo-esquelética não inflamatória associada com e/ou causada por artrite e/ou uma condição secundária para artrite tal como osteoartrite.

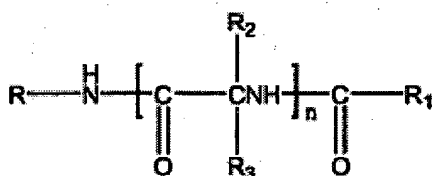
Dor relacionada à artrite, por exemplo, na osteoartrite, pode ser inflamatória ou não inflamatória ou ambas. Em uma modalidade da presente invenção, a dor músculo-esquelética não inflamatória é dor não inflamatória associada com e/ou causada por artrite e/ou uma condição secundária para artrite, tal como osteoartrite.

Em outra modalidade da presente invenção, a dor músculo-esquelética não inflamatória é dor músculo-esquelética não inflamatória associada com e/ou causada por artrite e/ou uma condição secundária para artrite, tal como osteoartrite.

Uma "condição artrítica" ou "artrite" quando aqui empregada é

um distúrbio músculo-esquelético, normalmente acompanhado por dor, de uma ou mais articulações de um indivíduo, e inclui artrite associada com ou secundária às condições que não são necessariamente principalmente artríticas. Entre as condições artríticas mais importantes está a osteoartrite, que
5 pode ser idiopática ou primária na origem, ou secundária as outras condições.

Um composto de acordo com a invenção tem a Fórmula geral
(Ib)



Fórmula (Ib)

10 em que

R é hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, arila, aril alquila inferior, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico de alquila inferior, cicloalquila inferior ou cicloalquila inferior alquila inferior, e R é não-substituído ou é substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron, e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron;
15

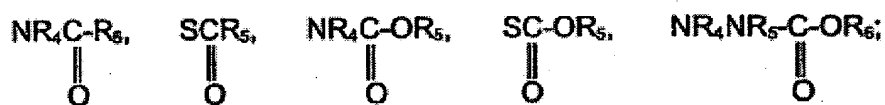
R₁ é hidrogênio ou alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, aril alquila inferior, arila, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico de alquila inferior, heterocíclico, cicloalquila inferior, alquila inferior de cicloalquila inferior, cada não-substituída ou substituída com pelo menos um grupo de doação de elétron e/ou pelo menos um grupo de retirada de elétron; e
20

R₂ e R₃ são independentemente hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, aril alquila inferior, arila, halo, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico de alquila inferior, cicloalquila inferior, alquila inferior de cicloalquila inferior, ou Z-Y em que R₂ e R₃ podem ser não-substituídos ou substituídos com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron; Z é O, S, S(O)_a, NR₄, NR₆, PR₄ ou uma ligação química;
25

Y é hidrogênio, alquila inferior, arila, aril alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, halo, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, he-

terocíclico de alquila inferior e Y pode ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de doação de elétron e/ou pelo menos um grupo de retirada de elétron, contanto que quando Y for halo, Z seja uma ligação química, ou

- 5 ZY tomados juntos são $\text{NR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , OPR_4R_5 , PR_4OR_5 , SNR_4R_7 , NR_4SR_7 , SPR_4R_5 , PR_4SR_7 , $\text{NR}_4\text{PR}_5\text{R}_6$, $\text{PR}_4\text{NR}_5\text{R}_7$ ou $\text{N}^+\text{R}_5\text{R}_6\text{R}_7$,



- R'_6 é hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, ou alquenila inferior que podem ser não-substituídas ou substituídas com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron;

- R_4 , R_5 e R_6 são independentemente hidrogênio, alquila inferior, arila, aril alquila inferior, alquenila inferior, ou alquinila inferior, em que R_4 , R_5 e R_6 podem independentemente ser não-substituídos ou substituídos com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron;

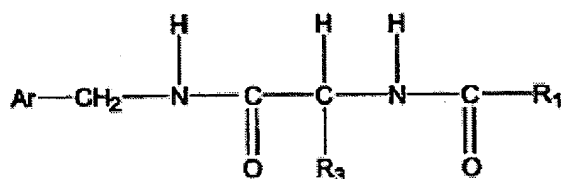
R_7 é R_6 ou COOR_8 ou COR_8 , que R_7 pode ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron;

- R_8 é hidrogênio ou alquila inferior, ou aril alquila inferior, e o grupo arila ou alquila pode ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron; e

n é 1-4; e

a é 1-3.

- 25 Preferivelmente o composto de acordo com a Fórmula geral (IIb)



Fórmula (IIb)

em que

Ar é arila, especialmente fenila que é não-substituída ou substituída com pelo menos um halo; R_3 é $-\text{CH}_2\text{-Q}$, em que Q é alcóxi inferior; e R_1 é alquila inferior, especialmente metila.

5 A presente invenção é da mesma forma dirigida a uma composição farmacêutica que compreende um composto de acordo com a Fórmula (Ib) e/ou Fórmula (IIb) útil para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor muscular, em particular de dor muscular associada com e/ou causada por uma condição patológica, e/ou de uma condição associada com e/ou causada por dor muscular.

10 Os grupos "alquila inferior" quando empregados sozinhos ou em combinação com outros grupos são alquila inferior que contêm de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, e podem ser de cadeia linear ou ramificada. Estes grupos incluem metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, butila terciária, amila, hexila, e similares.

Os grupos "alcóxi inferior" são alcóxi inferior que contêm de 1 a 6 átomos de carbono, especialmente 1 a 3 átomos de carbono, e podem ser de cadeia linear ou ramificada. Estes grupos incluem metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, isobutóxi, terc-butóxi, pentóxi, hexóxi e similares.

20 Os grupos "aril alquila inferior" incluem, por exemplo, benzila, feniletila, fenilpropila, fenilisopropila, fenilbutila, difenilmetila, 1,1-difeniletila, 1,2-difeniletila, e similares.

O termo "arila", quando empregado sozinho ou em combinação, refere-se a um grupo aromático que contém de 6 até 18 átomos de carbono de anel e até um total de 25 átomos de carbono e inclui os aromáticos polinucleares. Estes grupos arila podem ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou policíclicos e são anéis fundidos. Um composto aromático polinuclear quando aqui empregado, é pretendido abranger sistemas de anel aromáticos fundidos bicíclicos e tricíclicos que contêm de 10-18 átomos de carbono do anel e até um total de 25 átomos de carbono. O grupo arila inclui fenila, e os aromáticos polinucleares, por exemplo, naftila, antracenila, fenantrenila, azulenila e similares. O grupo arila da mesma forma inclui grupos como ferroce-

nila. Grupos arila podem ser não-substituídos ou mono ou polissubstituídos com grupos de retirada de elétron e/ou doação de elétron como descrito abaixo.

O termo "amino monossubstituído," sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s), significa um substituinte de amino em que um dos radicais de hidrogênio é substituído por um substituinte de não hidrogênio. O termo "amino dissubstituído," sozinho ou em combinação com outro(s) termo(s), significa um substituinte de amino em que ambos os átomos de hidrogênio são substituídos por substituintes de não hidrogênio, que podem ser idênticos ou diferentes. Um exemplo de um substituinte de amino monossubstituído é o grupo N-alcoxi-amino. Um exemplo de um substituinte de amino é o grupo N-alcóxi-N-alquilamino.

"Alquenila inferior" é um grupo alquenila contendo de 2 a 6 átomos de carbono e pelo menos uma ligação dupla. Estes grupos podem ser de cadeia linear ou ramificada e pode estar na forma de Z ou E. Tais grupos incluem vinila, propenila, 1-butenila, isobutenila, 2-butenila, 1-pentenila, (Z)-2-pentenila, (E)-2-pentenila, (Z)-4-metil-2-pentenila, (E)-4-metil-2-pentenila, pentadienila, por exemplo, 1, 3 ou 2,4-pentadienila, e similares.

O termo "alquinila inferior" é um grupo alquinila contendo 2 a 6 átomos de carbono e pode ser de cadeia linear bem como ramificada. Inclui tais grupos como etinila, propinila, 1-butinila, 2-butinila, 1-pentinila, 2-pentinila, 3-metil-1-pentinila, 3-pentinila, 1-hexinila, 2-hexinila, 3-hexinila e similares.

O termo "cicloalquila inferior" quando empregado sozinho ou em combinação é um grupo cicloalquila que contém de 3 a 18 átomos de carbono de anel e até um total de 25 átomos de carbono. Os grupos cicloalquila podem ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, ou policíclicos e os anéis são fundidos. A cicloalquila pode ser completamente saturada ou parcialmente saturada. Exemplos incluem ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloexila, cicloeptila, ciclooctila, ciclodecila, cicloexenila, ciclopentenila, ciclooctenila, cicloeptenila, decalinila, hidroindanila, indanila, *fenchil*, pinenila, adamantila, e similares. Cicloalquila inclui as formas cis ou trans. Grupos cicloalquila po-

dem ser não-substituídos ou mono ou polissubstituídos com grupos de doação de elétron e/ou de retirada de elétron como descrito abaixo. Além disso, os substituintes podem estar nas posições endo ou exo nos sistemas bicíclicos ligados com ponte.

5 O termo "doação de elétron e retirada de elétron" refere-se à capacidade de um substituinte retirar ou doar elétrons, respectivamente, relativo aquele de hidrogênio se o átomo de hidrogênio ocupasse a mesma posição na molécula. Estes termos são bem entendidos por alguém versado na técnica e são discutidos em *Advanced Organic Chemistry*, por J. March, 10 John Wiley e Sons, New York, NY, pp.16-18 (1985) e a discussão está aqui incorporada por referência. Grupos de retirada de elétron incluem halo, incluindo bromo, flúor, cloro, iodo e similares; nitro, carbóxi, alquenila inferior, alquinila inferior, formila, carboxiamido, arila, amônio quaternário, haloalquila tais como trifluorometila, aril alcanoíla inferior, carbalcóxi e similares. Grupos 15 de doação de elétron incluem tais grupos como hidróxi, alcóxi inferior, incluindo metóxi, etóxi e similares; alquila inferior, tais como metila, etila, e similares; amino, alquilamino inferior, di(alquil inferior)amino, arilóxi tais como fenóxi, mercapto, alquiltio inferior, alquilmercapto inferior, dissulfeto (alquilditio inferior) e similares. Alguém de experiência ordinária na técnica apreciará 20 que alguns dos substituintes supracitados podem ser considerados por ser de retirada de elétron ou de doação de elétron sob condições químicas diferentes. Além disso, a presente invenção considera qualquer combinação de substituintes selecionados a partir dos grupos acima identificados.

25 O termo "halo" ou "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo, iodo e similares.

O termo "carbalcóxi" refere-se a -CO-O-alquila, em que alquila pode ser alquila inferior como definido acima.

30 O prefixo "halo" indica que o substituinte ao qual o prefixo é ligado é substituído com um ou mais radicais de halogênio independentemente selecionados. Por exemplo, haloalquila significa um substituinte de alquila em que pelo menos um radical de hidrogênio é substituído com um radical de halogênio. Exemplos de substituintes de haloalquila incluem clorometila,

1-bromoetila, fluorometila, difluorometila, trifluorometila, 1,1,1-trifluoroetila, e similares. Também ilustrando, "haloalcóxi" significa um substituinte de alcóxi em que pelo menos um radical de hidrogênio é substituído por um radical de halogênio. Exemplos de substituintes de haloalcóxi incluem clorometóxi, 1-bromoetóxi, fluorometóxi, difluorometóxi, trifluorometóxi (da mesma forma conhecido como "perfluorometilóxi"), 1,1,1,-trifluoroetóxi, e similares. Deve ser reconhecido que se um substituinte for substituído com mais do que um radical de halogênio, aqueles radicais de halogênio podem ser idênticos ou diferentes, a menos que de outra maneira declarado.

10 O termo "acila" inclui alcanoíla inferior contendo de 1 a 6 átomos de carbono e pode ser de cadeias lineares ou ramificadas. Estes grupos incluem, por exemplo, formila, acetila, propionila, butirila, isobutirila, butirila terciária, pentanoíla e hexanoíla.

Quando aqui empregado, um grupo heterocíclico contém pelo menos um átomo no anel de oxigênio, nitrogênio ou enxofre, porém da mesma forma pode incluir vários dos referidos átomos no anel. Os grupos heterocíclicos considerados pela presente invenção incluem compostos heterocíclicos parcialmente saturados e saturados e heteroaromáticos. Estes heterocíclicos podem ser monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos ou policíclicos e são anéis fundidos. Eles podem, preferivelmente, conter até 18 átomos de anel e até um total de 17 átomos de carbono de anel e um total de até 25 átomos de carbono. Heterocíclicos são, da mesma forma, pretendidos incluir os assim chamados benzoeterocíclicos. Heterocíclicos representativos incluem furila, tienila, pirazolila, pirrolila, metilpirrolila, imidazolila, indolila, tiazolila, oxazolila, isotiazolila, isoxazolila, piperidila, pirrolinila, piperazinila, quinolila, triazolila, tetrazolila, isoquinolila, benzofurila, benzotienila, morfolinila, benzoxazolila, tetraidrofurila, piranila, indazolila, purinila, indolinila, pirazolindinila, imidazolinila, imadazolindinila, pirrolidinila, furazanila, N-metilindolila, metilfurila, piridazinila, pirimidinila, pirazinila, piridila, epóxi, aziridino, oxetanila, aze-
25 tidinila, os N-óxidos dos heterociclos contendo nitrogênio, tais como os N-óxidos de piridila, pirazinila, e pirimidinila e similares. Grupos heterocíclicos podem ser não-substituídos ou mono ou polissubstituídos com grupos de
30

doação de elétron e/ou de retirada de elétron.

Os heterocíclicos preferidos são tienila, furila, pirrolila, benzofurila, benzotienila, indolila, metilpirrolila, morfolinila, piridila, pirazinila, imidazolila, pirimidinila, ou piridazinila. O heterocíclico preferido é um composto heterocíclico de 5 ou 6 membros. O heterocíclico especialmente preferido é furila, piridila, pirazinila, imidazolila, pirimidinila, ou piridazinila. Os heterocíclicos mais preferidos são furila e piridila.

Em outra modalidade preferida, o heterocíclico é selecionado a partir de furila, furila substituída por pelo menos um grupo alquila inferior preferivelmente contendo 1-3 átomos de carbono tal como metila, pirrolila, imidazolila, piridila, pirazinila, pirimidinila, oxazolila, e tiazolila, mais preferivelmente de furila, piridila, pirazinila, pirimidinila, oxazolila, e tiazolila, e mais preferivelmente de furila, piridila, pirimidinila, e oxazolila.

Os compostos preferidos são aqueles em que n é 1, porém di ($n = 2$), tri ($n = 3$) e tetrapeptídeos ($n = 4$) são da mesma forma considerados para estar dentro do escopo da invenção.

Os valores preferidos de R são aril alquila inferior, especialmente benzila especialmente aqueles em que o anel de fenila dos mesmos é não-substituído ou substituído com grupo de doação de elétron e/ou grupo de retirada de elétron, tal como halo (por exemplo, F).

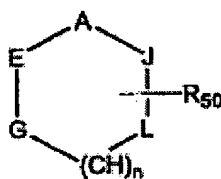
O R_1 preferido é H ou alquila inferior. O grupo R_1 mais preferido é metila.

Os substituintes de doação de elétron preferidos e/ou substituintes de retirada de elétron são halo, nitro, alcanóila, formila, arilalcanóila, ariloíla, carboxila, carbalcóxi, carboxamido, ciano, sulfonila, sulfóxido, heterocíclico, guanidina, amônio quaternário, alquenila inferior, alquinila inferior, sais de sulfônio, hidróxi, alcóxi inferior, alquila inferior, amino, alquilamino inferior, di(alquil inferior)amino, alquil amino inferior, mercapto, mercaptoalquila, alquiltio, e alquilditio. O termo "sulfeto" abrange mercapto, alquil mercapto e alquiltio, enquanto o termo dissulfeto abrange alquilditio. Grupos de retirada de elétron e/ou de doação de elétron especialmente preferidos são halo ou alcóxi inferior, mais preferido são flúor ou metóxi. Estes substituintes preferi-

dos podem estar presentes em qualquer um dos grupos na Fórmula (Ib) e/ou (IIb), por exemplo, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R'₆, R₇, R₈, e/ou R₅₀ como definido aqui.

Os grupos ZY representativo de R₂ e R₃ incluem hidróxi, alcóxi, tal como metóxi, etóxi, arilóxi, tal como fenóxi; tioalcóxi, tal como tiometóxi, tioetóxi; tioarilóxi tal como tiofenóxi; amino; alquilamino, tal como metilamino, etilamino; arilamino, tal como anilino; dialquilamino inferior, tal como, dimetilamino; sal de amônio de trialquila, hidrazino; alquilidrazino e arilidrazino, tal como N-metilidrazino, N-fenilidrazino, hidrazino de carbalcóxi, hidrazino de aralcoxicarbonila, hidrazino de ariloxicarbonila, hidroxilamino, tal como N-hidroxilamino (-NH-OH), alcóxi amino inferior [(NHOR₁₈) em que R₁₈ é alquila inferior], alquilidroxil amino N-inferior [(NR₁₈)OH em que R₁₈ é alquila inferior], alquil-O- N-inferior alquilidroxiamino inferior, isto é, [N(R₁₈)OR₁₉ em que R₁₈ e R₁₉ são independentemente alquila inferior], e o-hidroxilamino (-O-NH₂); alquilamido tal como acetamido; trifluoroacetamido; alcóxi-amino inferior, (por exemplo, NH(OCH₃); e heterocíclicamino, tal como pirazoilamino.

Os grupos heterocíclicos preferidos representativo de R₂ e R₃ são porções heterocíclicas de 5-ou 6- membros monocíclicas da fórmula:



ou aquelas formas parcialmente ou completamente saturadas correspondentes em que n é 0 ou 1; e

R₅₀ é H ou um grupo de retirada de elétron ou grupo de doação de elétron;

A, E, L, J e G são independentemente CH, ou um heteroátomo selecionado a partir do grupo consistindo em N, O, S;

porém quando n for 0, G é CH, ou um heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em NH, O e S com a condição que no máximo dois dentre A, E, L, J e G são heteroátomos.

Quando n for 0, a porção heteroaromática acima é um anel de

cinco membros, enquanto se n for 1, a porção heterocíclica é uma porção monocíclica heterocíclica de seis membros. As porções heterocíclica preferidas são aqueles heterocíclicos anteriormente mencionados que são monocíclicos.

5 Se o anel descrito aqui acima contém um átomo de anel de nitrogênio, em seguida as formas de N-óxido são da mesma forma consideradas estar dentro do escopo da invenção.

Quando R_2 ou R_3 é um heterocíclico da fórmula anterior, pode ser ligado à cadeia principal por um átomo de carbono de anel. Quando n é 10 0, R_2 ou R_3 podem adicionalmente ser ligado à cadeia principal por um átomo de anel de nitrogênio.

Outras porções preferidas de R_2 e R_3 são hidrogênio, arila, por exemplo, fenila, aril alquila, por exemplo, benzila e alquila.

Será entendido que os grupos preferidos de R_2 e R_3 podem ser 15 não-substituídos ou mono- ou polissubstituídos com grupos de retirada de elétron e/ou grupos de retirada de elétron. É preferido que R_2 e R_3 sejam independentemente hidrogênio, alquila inferior, que é não-substituída ou substituída com grupos de retirada de elétron e/ou grupos de doação de elétron, tal como alcóxi inferior (por exemplo, metóxi, etóxi, e similares), N- 20 hidroxilamino, alquilidroxiamino N-inferior, N-alquila inferior-O-alquila inferior e alquilidroxiamino.

É preferido que um dentre R_2 e R_3 seja hidrogênio.

É preferido que n seja um.

É mais preferido que $n=1$ e um dentre R_2 e R_3 sejam hidrogênio.

25 É especialmente preferido que nesta modalidade, R_2 seja hidrogênio e R_3 seja alquila inferior ou ZY;

Z é O, NR_4 ou PR_4 ; Y é hidrogênio ou alquila inferior; ZY é $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , NR_4C-R_5 ou NR_4C-OR_5 .

30



Em outra modalidade especialmente preferida, $n=1$, R_2 é hidrogênio e R_3 é alquila inferior que pode ser substituída ou não-substituída com um grupo de retirada de elétron ou grupo de doação de elétron, NR_4OR_5 , ou

ONR₄R₇,

Em ainda outra modalidade especialmente preferida, n = 1, R₂ é hidrogênio e R₃ é alquila inferior que é não-substituída ou substituída com hidróxi ou alcóxi inferior, NR₄OR₅ ou ONR₄R₇, em que R₄, R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio ou alquila inferior, R é aril alquila inferior, cujo grupo arila pode ser não-substituído ou substituído com um grupo de retirada de elétron e R₁ é alquila inferior. Nesta modalidade é mais preferido que arila seja fenila, que é não-substituída ou substituída com halo.

É preferido que R₂ seja hidrogênio e R₃ seja hidrogênio, um grupo alquila que é não-substituído ou substituído por pelo menos um grupo de retirada de elétron ou doação de elétron ou ZY. Nesta modalidade preferida, é mais preferido que R₃ seja hidrogênio, um grupo alquila tal como metila, que é não-substituída ou substituída por um grupo de doação de elétron, ou NR₄OR₅ ou ONR₄R₇, em que R₄, R₅ e R₇ são independentemente hidrogênio ou alquila inferior. É preferido que o grupo de doação de elétron seja alcóxi inferior, e especialmente metóxi ou etóxi.

É preferido que R₂ e R₃ sejam independentemente hidrogênio, alquila inferior, ou ZY;

Z é O, NR₄ ou PR₄;

Y é hidrogênio ou alquila inferior ou

ZY é NR₄R₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, NR₄C-R₅ ou NR₄C-OR₅.



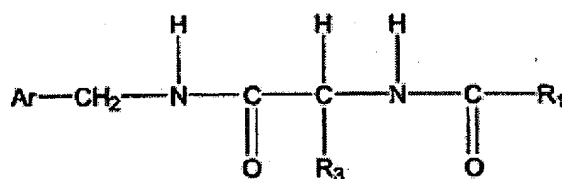
É da mesma forma preferido que R seja aril alquila inferior. A arila mais preferida para R é fenila. O grupo R mais preferido é benzila. Em uma modalidade preferida, o grupo arila pode ser não-substituído ou substituído com um grupo de retirada de elétron ou doação de elétron. Se o anel de arila em R for substituído, é mais preferido que seja substituído com um grupo de retirada de elétron, especialmente no anel de arila. O grupo de retirada de elétron mais preferido para R é halo, especialmente flúor.

O R₁ preferido é alquila inferior, especialmente metila.

É mais preferido que R seja aril alquila inferior e R₁ é alquila inferior.

Outros compostos preferidos são compostos da Fórmula (Ib) em que n é 1; R₂ é hidrogênio; R₃ é hidrogênio, um grupo alquila inferior, especialmente metila que é substituída por um grupo de retirada de elétron ou doação de elétron ou ZY; R é arila, aril alquila inferior, tal como benzila, em que o grupo arila é não-substituído ou substituído com um grupo de retirada de elétron ou doação de elétron e R₁ é alquila inferior. Nesta modalidade, é mais preferido que R₃ seja hidrogênio, um grupo alquila inferior, especialmente metila, que pode ser substituído por grupo de doação de elétron, tal como alcóxi inferior, (por exemplo, metóxi, etóxi e similares), NR₄OR₅ ou ONR₄R₇ em que estes grupos são definidos aqui acima.

Os compostos mais preferidos utilizados são aqueles da Fórmula (IIb):



Fórmula (IIb)

em que

Ar é arila, especialmente fenila, que é não-substituída ou substituída com pelo menos um grupo de doação de elétron ou grupo de retirada de elétron, especialmente halo,

R₁ é alquila inferior, especialmente contendo 1-3 átomos de carbono; e

R₃ é como aqui definido, porém especialmente hidrogênio, alquila inferior, que é não-substituída ou substituída por pelo menos um grupo de doação de elétron ou grupo de retirada de elétron ou ZY. É ainda mais preferido que R₃ seja, nesta modalidade, hidrogênio, um grupo alquila que é não-substituído ou substituído por um grupo de doação de elétron, NR₄OR₅ ou ONR₄R₇. É mais preferido que R₃ seja CH₂-Q, em que Q é alcóxi inferior, especialmente contendo 1-3 átomos de carbono; NR₄OR₅ ou ONR₄R₇ em que R₄ é hidrogênio ou alquila que contém 1-3 átomos de carbono, R₅ é hidrogênio ou alquila que contém 1-3 átomos de carbono, e R₇ é hidrogênio ou

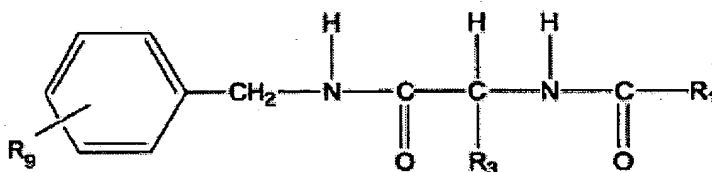
alquila que contém 1-3 átomos de carbono.

O R_1 mais preferido é CH_3 . O R_3 mais preferido é $\text{CH}_2\text{-Q}$, em que Q é metóxi.

A arila mais preferida é fenila. O halo mais preferido é flúor.

- 5 Ainda outra modalidade preferida refere-se a $n=1$ e a combinação de R_1 sendo alquila inferior que contém 1-6 átomos de carbono, preferivelmente 1-3 átomos de carbono, mais preferivelmente metila; R_2 sendo H e R na Fórmula (Ib) sendo benzila não-substituída ou substituída, em particular, benzila halossustituída, ou Ar na Fórmula (IIb) sendo fenila não-
- 10 substituída ou substituída, em particular, fenila halossustituída. Nesta combinação, R_3 é como aqui definido.

Em outro aspecto, o composto da presente invenção, em particular o composto da Fórmula (Ib), é representado pela Fórmula (III)



Fórmula (III)

- 15 ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos, em que
- R_9 é um ou mais substituintes independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em hidrogênio, halo, alquila, alquenila, alquini-
- la, nitro, carbóxi, formila, carboxiamido, arila, amônio quaternário, haloalqui-
- la, aril alcanoíla, hidróxi, alcóxi, amino, alquilamino, dialquilamino, arilóxi,
- 20 mercapto, alquiltio, alquilmercapto, e dissulfeto;

R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em hidrogênio, alquila, alcóxi, alcoxialquila, arila, N-alcóxi-N-alquilamino, e N-alcoxi-amino; e

R_1 é alquila.

- 25 Grupos alquila, alcóxi, alquenila e alquinila em um composto da Fórmula (III) são grupos alquila inferior, alcóxi, alquenila e alquinila tendo não mais do que 6, mais tipicamente não mais do que 3, átomos de carbono.

Em um aspecto particular, substituintes de R_9 em um composto da Fórmula (III) são independentemente selecionados a partir de hidrogênio

e halo, mais particularmente substituintes de flúor.

Em um aspecto particular, R_3 em um composto da Fórmula (III) é alcoxialquila, fenila, N-alcóxi-N-alkuilamino ou N-alcoxi-amino.

Em um aspecto particular, R_1 em um composto da Fórmula (III) é
5 C_{1-3} alquila.

Em um aspecto mais particular, não mais do que um substituinte de R_9 é flúor e todos os outros são hidrogênio; R_3 é selecionado a partir do grupo que consiste em metoximetila, fenila, N-metóxi-N-metilamino e N-metoxiamino; e R_1 é metila.

10 Os compostos mais preferidos incluem:

(R)-2-acetamido-N-benzil-3-metóxi-propionamida (lacosamida);

(R)-2-acetamido-N-benzil-3-etóxi-propionamida;

O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobenzil-amida;

O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobenzil-amida;

15 Benzilamida de N-acetil-D-fenilglicina;

Benzilamida de ácido acético de D-1,2-(N,O-dimetilidroxilamino)-2-acetamida;

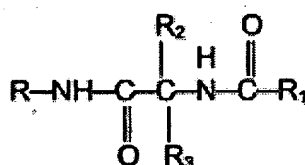
Benzilamida de ácido acético D-1,2-(O-metilidroxilamino)-2-acetamido

20 Será entendido que as várias combinações e permutações dos grupos Markush de R_1 , R_2 , R_3 , R e n são considerados estar dentro do escopo da presente invenção. Além disso, a presente invenção da mesma forma abrange compostos e composições que contêm um ou mais elementos de cada dentre os agrupamentos de Markush em R_1 , R_2 , R_3 , n e R e as várias
25 combinações dos mesmos. Desse modo, por exemplo, a presente invenção contempla que R_1 pode ser um ou mais dos substituintes listados aqui acima em combinação com qualquer e todos os substituintes de R_2 , R_3 , e R com respeito a cada valor de n.

Os compostos utilizados na presente invenção podem conter um
30 ou mais carbonos assimétricos e podem existir em formas racêmicas e opticamente ativas. A configuração ao redor de cada carbono assimétrico pode ser a forma D ou L. É bem conhecido na técnica que a configuração ao redor

de átomos de carbono quirais pode ser da mesma forma descrita como R ou S no sistema de nomenclatura Cahn-Prelog-Ingold. Todas as várias configurações ao redor de cada carbono assimétrico, incluindo os vários enantiômeros e diastereômeros bem como misturas racêmicas e misturas de enantiômeros, diastereômeros ou ambos são considerados pela presente invenção.

Na cadeia principal, existe assimetria ao átomo de carbono ao qual os grupos R_2 e R_3 são ligados. Quando n for 1, os compostos da presente invenção são da fórmula



Fórmula (IV)

em que R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_{50} , Z e Y são como previamente definido.

Quando aqui empregado, o termo configuração irá se referir à configuração ao redor do átomo de carbono ao qual R_2 e R_3 são ligados, mesmo que outros centros quirais possam estar presentes na molécula. Portanto, ao referir-se a uma configuração particular, tal como D ou L, deve ser entendido para significar o estereoisômero D ou L no átomo de carbono ao qual R_2 e R_3 são ligados. Entretanto, da mesma forma inclui todos os possíveis enantiômeros e diastereômeros em outro centro quiral, se existir, presentes no composto.

Os compostos da presente invenção são direcionados a todos os isômeros ópticos, isto é, os compostos da presente invenção são o L-estereoisômero ou D-estereoisômero (no átomo de carbono ao qual R_2 e R_3 são ligados). Estes estereoisômeros podem ser encontrados em misturas do estereoisômero L e D, por exemplo, misturas racêmicas. O estereoisômero D é preferido.

Mais preferido é um composto da Fórmula (IV) na configuração R, preferivelmente substancialmente enantiopuro, em que o substituinte R é benzila que é não-substituída com pelo menos um grupo halo, em que R_3 é CH_2-Q , em que Q é alcóxi inferior que contém 1-3 átomos de carbono e em

que R₁ é metila. Preferivelmente R é benzila não-substituída ou benzila substituída com pelo menos um grupo halo que é um grupo flúor.

Um composto "substancialmente enantiopuro" da presente invenção pode ter pelo menos 88%, preferivelmente a 90%, mais preferivelmente pelo menos 95, 96, 97, 98, ou 99% de pureza enantiomérica.

Dependendo dos substituintes, os presentes compostos podem formar sais de adição igualmente. Todas estas formas são consideradas para estar dentro do escopo desta invenção incluindo misturas das formas de estereoisoméricas.

A fabricação dos compostos utilizados é descrita em Patente U.S. N^os 5.378.729 e 5.773.475, os conteúdos de ambos dos quais estão incorporados por referência.

Os compostos utilizados na presente invenção são úteis tal como descrito nas Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) ou podem ser empregados na forma de sais devido à sua natureza básica pela presença do grupo amino livre. Desse modo, os compostos das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) formam sais com uma ampla variedade de ácidos, inorgânicos e orgânicos, incluindo ácidos farmacologicamente aceitáveis. Os sais com ácidos terapeuticamente aceitáveis são, é claro, úteis na preparação de formulações onde a solubilidade em água realçada é muito vantajosa.

Estes sais farmacologicamente aceitáveis têm, da mesma forma, eficácia terapêutica. Estes sais incluem sais de ácidos inorgânicos tais como clorídrico, iodídrico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, ácidos nítricos e ácidos sulfúricos bem como sais de ácidos orgânicos, tais como tartárico, acético, cítrico, málico, benzóico, perclórico, glicólico, glicônico, sucínico, aril sulfônico, (por exemplo, ácidos p-tolueno sulfônicos, benzenossulfônicos), fosfórico, malônico, e similares.

A presente invenção é também direcionada a um método para a prevenção, alívio e/ou tratamento de uma doença ou condição como descrito acima em um mamífero, incluindo um ser humano, compreendendo administrar pelo menos um composto das fórmulas (Ib) e/ou (IIb).

É preferido que o composto utilizado na presente invenção é

empregado em quantidades terapêuticamente eficazes.

O médico determinará a dosagem dos agentes terapêuticos presentes que será muito adequada e variará com a forma de administração e o composto particular escolhido, e além disso, variará com o paciente sob tratamento, idade do paciente, tipo de doença a ser tratada. Ele geralmente desejará iniciar o tratamento com dosagens pequenas substancialmente menores do que a dose ideal do composto e aumentar a dosagem por incrementos pequenos até que o efeito ideal sob as circunstâncias seja alcançado. Quando a composição é administrada oralmente, quantidades maiores do agente ativo serão requeridas para produzir o mesmo efeito como uma quantidade menor determinada parenteralmente. Os compostos são úteis da mesma maneira como agentes terapêuticos comparáveis e o nível de dosagem é da mesma ordem de magnitude como é geralmente empregado com estes outros agentes terapêuticos.

Em uma modalidade preferida, os compostos da presente invenção são administrados em quantidades que variam de cerca de 1 mg a cerca de 100 mg por quilograma de peso corporal por dia, mais preferivelmente em quantidades que variam de cerca de 1 mg a cerca de 10 mg por quilograma de peso corporal por dia. Este regime de dosagem pode ser ajustado pelo médico para fornecer a resposta terapêutica ideal. Os pacientes em necessidade dos mesmos podem ser tratados com doses do composto da presente invenção de pelo menos 50 mg/dia, preferivelmente de pelo menos 200 mg/dia, mais preferivelmente de pelo menos 300 mg/dia e preferivelmente de pelo menos 400 mg/dia. Geralmente, um paciente em necessidade do mesmo pode ser tratado com doses em um máximo de 6 g/dia, mais preferivelmente um máximo de 1 g/dia e preferivelmente um máximo de 600 mg/dia. Em alguns casos, entretanto, doses mais altas ou mais baixas podem ser necessárias.

Em outra modalidade preferida, as doses diárias são aumentadas até que uma dose diária predeterminada seja alcançada a qual é mantida durante o outro tratamento.

Em ainda outra modalidade preferida, várias doses divididas po-

dem ser administradas diariamente. Por exemplo, três doses por dia podem ser administradas, preferivelmente duas doses por dia. É mais preferido administrar uma única dose por dia.

5 Em ainda outra modalidade preferida, uma quantidade dos compostos da presente invenção pode ser administrada que resulta em uma concentração de plasma de 0,1 a 15 $\mu\text{g/ml}$ (canal) e 5 a 18,5 $\mu\text{g/ml}$ (pico), calculada como uma média em uma pluralidade de indivíduos tratados.

Os compostos das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) podem ser administrados de uma maneira conveniente, tal como por rotinas orais, intravenosas
10 (onde solúvel em água), intramusculares, intratecais ou subcutâneas. Administração oral e/ou i.v. é preferida.

A composição farmacêutica da presente invenção pode ser preparada para o regime de tratamento como descrito acima, em particular, para o tratamento com doses como descrito acima, para realizar concentrações
15 de plasma como descrito acima, para períodos administração e/ou rotinas de administração como especificado nas modalidades da presente invenção como descrito acima.

Em outra modalidade preferida, o método da presente invenção como descrito acima para o tratamento de um mamífero incluindo um ser
20 humano em necessidade do mesmo compreende administrar um composto da presente invenção em combinação com administração de um outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento, em particular tratamento sistêmico de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular de manifestações específicas de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, tal
25 como hiperalgesia muscular e/ou alodinia ocorrendo em fibromialgia, síndrome da dor miofascial dor do dorso e/ou osteoartrite. O composto da presente invenção e o outro agente ativo podem ser administrados juntos, isto é, em uma única forma de dose, ou podem ser administrados separadamente,
30 te, isto é, em uma forma de dose separada. Desse modo, a composição farmacêutica da presente invenção pode compreender um composto da presente invenção como definido acima e pode também compreender um outro

agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento, em particular tratamento sistêmico de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular manifestações específicas de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, tal como hiperalgesia muscular e/ou alodinia ocorrendo em fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso e/ou osteoartrite. A composição farmacêutica pode compreender uma única forma de dose ou pode compreender uma forma de dose separada que compreende uma primeira composição compreendendo um composto da presente invenção como definido acima e uma segunda composição compreendendo o outro agente ativo.

Em ainda outra modalidade preferida, o método da presente invenção compreende administrar um composto da presente invenção em combinação com administração de um outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor artrítica não inflamatória. A composição farmacêutica da presente invenção pode compreender um composto da presente invenção como definido acima e pode compreender um outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor artrítica não inflamatória, tal como dor associada com e/ou causada por osteoartrite.

Os dois ou mais agentes ativos das combinações anteriores podem ser formulados em uma preparação farmacêutica (forma de dosagem única) para administração ao indivíduo ao mesmo tempo, ou em duas ou mais preparações distintas (forma de dosagem separada) para administração ao indivíduo substancialmente ao mesmo tempo ou em frequências ou tempos diferentes, por exemplo, seqüencialmente. As duas preparações distintas podem ser formuladas para administração pela mesma rotina ou por rotinas diferentes.

As formas de dosagem separadas podem opcionalmente ser co-empacotadas, por exemplo, em um único recipiente ou em uma pluralidade de recipientes dentro de um único pacote exterior, ou co-apresentadas em pacotes separados ("apresentação comum"). Como um exemplo de co-empacotamento ou apresentação comum, um estojo é considerado compreendendo, em um primeiro recipiente, o composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou

(III) e, em um segundo recipiente, o segundo agente ativo ou o pelo menos um agente antiosteoartrite. Em outro exemplo, o composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III) e o segundo agente ativo ou o pelo menos um agente antiosteoartrite são separadamente empacotados e disponíveis à venda independentemente um do outro, porém, são co-comercializados ou co-promovidos para uso de acordo com a invenção. As formas de dosagem separadas podem ser da mesma forma apresentadas a um indivíduo separadamente e independentemente, para uso de acordo com a invenção.

Dependendo das formas de dosagem que podem ser idênticas ou diferentes por exemplo, formas de dosagem de liberação rápida, formas de dosagem de liberação controlada ou formas de depósito, os compostos das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III) e o segundo agente ativo ou o agente antiosteoartrite podem ser administrados nos mesmos ou diferentes horários, por exemplo, em uma base diária, semanal ou mensal.

O termo "combinação terapêutica" refere-se a uma pluralidade de agentes que, quando administrados juntos ou separadamente a um indivíduo, são co-ativos trazendo benefício terapêutico ao indivíduo. Tal administração é referida como "terapia de combinação", "co-terapia", "terapia adjuvante" ou "terapia de complemento". Por exemplo, um agente pode potencializar ou realçar o efeito terapêutico de outro, ou reduzir um efeito colateral adverso de outro, ou um ou mais agentes podem ser eficazmente administrados em uma dose mais baixa do que quando empregou sozinho, ou podem fornecer maior benefício terapêutico que quando empregou sozinho, ou podem complementarmente recorrer aspectos diferentes, sintomas ou fatores etiológicos de uma doença ou condição.

O outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular da manifestação específica de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória pode ser um composto diferente daquele das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb), em particular um anticonvulsivo, cujo anticonvulsivo é preferivelmente selecionado a partir dos anticonvulsivos de primeira geração, tais como carbamazepina e fenitoína, e

a partir dos anticonvulsivos de segunda geração, tais como gabapentina, pregabalina, lamotrigina, e levetiracetam.

5 O outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória como descrito aqui pode da mesma forma ser empregado como outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor artrítica não inflamatória.

Os compostos da presente invenção podem ser empregados para a preparação de uma composição farmacêutica como descrito acima.

10 O outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória pode ser pelo menos um agente antiosteoartrítico, isto é, o outro agente ativo pode da mesma forma ser eficaz para prevenção, alívio e/ou tratamento de osteoartrite ou qualquer aspecto, sintoma ou causa subjacente dos
15 mesmos. Na presente invenção, o pelo menos um agente antiosteoartrítico pode ser agente diferente de um composto das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb), em particular diferente de um anticonvulsivo.

Em uma modalidade, o outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor
20 osteoartrítica não inflamatório, em particular, o agente antiosteoartrite é eficaz para tratamento de dor, isto é, analgesia. Analgésicos adequados incluem analgésicos opióides e não opióides bem como certos fármacos antiinflamatórios (veja imediatamente abaixo).

Quando aqui indicado, dor de osteoartrite pode compreender
25 igualmente um componente não inflamatório e inflamatório. Portanto, em outra modalidade o outro agente ativo, em particular o agente de antiosteoartrite é eficaz para tratar inflamação e/ou dor relacionada a isso. Antiinflamatórios adequados incluem fármacos antiinflamatórios esteróides e não esteróides. Fármacos antiinflamatórios não esteróides (NSAIDs) incluem
30 NSAIDs tradicionais e inibidores seletivos de ciclooxigenase-2 (COX-2).

Exemplos não limitantes de analgésicos opióides e não opióides que podem ser úteis como o outro agente ativo, em particular, como o agen-

te antiosteoartrite para administração em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, incluem acetaminofeno, alfentanila, alilprodina, alfaprodina, anileridina, benzil morfina, bezitramida, buprenorfina, butorfanol, clonitazeno, codeína, ciclazocina, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, dezocina, diampromida, diamorfona, diidrocodeína, diidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, butirato de dioxafetila, dipipanona, eptazocina, etoep tazina, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, fentanila, heroína, hidrocodona, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, cetobemidona, levorfan, levorfanol, levofenacilmorfan, lofentanila, meperidina, meptazinol, metamazol, metazocina, metadona, metopon, morfina, mirofina, nalbufina, nalorfina, narceina, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, ópio, oxycodona, oximorfona, *papaveretum*, pentazocina, fenadoxona, fenazocina, fenomorfana, fenoperidina, piminodina, piritramida, proeptazina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, sufentanil, tilidina, tramadol, NO-naproxen, NCX-701, ALGRX-4975, e combinações dos mesmos.

Exemplos não limitantes de antiinflamatórios esteróides que podem ser úteis como o outro agente ativo, em particular, como o agente antiosteoartrite para administração em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, incluem alclometasona, amcinonida, betametasona, valerato de betametasona 17, clobetasol, clobetasol propionato, clocortolona, cortisona, desidrotestosterona, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, dexametasona, isonicotinato de dexametasona 21, diflorasona, fluocinonida, fluocinolona, fluorometolona, flurandrenolida, fluticasona, halcinonida, halobetasol, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hemissuccinato de hidrocortisona, lisinato de hidrocortisona 21, succinato sódico de hidrocortisona, isoflupredona, acetato de isoflupredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, suleptanato de metilprednisolona, mometasona, prednicarbato, prednisolona, acetato de prednisolona, hemissuccinato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, valerato-acetato de predni-

solona, prednisona, triancinolona, acetoneo de triancinolona e combinações dos mesmos.

Exemplos não limitantes de NSAIDs e inibidores seletivos de COX-2 que podem ser úteis como o outro agente ativo, em particular como o agente antiosteoartrite para administração em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, inclui derivados de ácido salicílico (tais como ácido salicílico, ácido acetilsalicílico, salicilato de metila, diflunisal, olsalazina, salsalato e sulfasalazina), ácidos acéticos de indol e indeno (tal como indometacina, etodolac e sulindac), fenamatos (tal como ácidos etofenâmicos, meclofenâmicos, mefenâmicos, flufenâmicos, niflímicos e tolfenâmicos), ácidos heteroaril acéticos (tais como acemetacina, alclofenaco, clidanac, diclofenaco, fenclofenaco, fentiazac, furofenaco, ibufenaco, isoxepac, cetorolac, oxipinac, tiopinac, tolmetina, zidometacina e zomepirac), ácido acético de arila e derivados de ácido propiônico (tais como alminoprofeno, benoxaprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, fluprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indoprofeno, cetoprofeno, mioprofeno, naproxeno, naproxeno sódico, oxaprozina, piroprofeno, pranoprofeno, suproprofeno, ácido tiaprofênico e tioxaprofeno), ácidos enólicos (tal como os derivados de oxicam ampiroxicam, cinoxicam, droxicam, lomoxicam, meloxicam, piroxicam, sudoxicam e tenoxicam, e os derivados de pirazolona aminopirina, antipirina, apazona, dipirona, oxifenbutazona e fenilbutazona), alcanonas (tal como nabumetona), nimesulida, proquazona, MX-1094, licofelona, e combinações dos mesmos.

Em ainda outra modalidade, o outro agente ativo, em particular, o agente antiosteoartrítico, é agente antiinflamatório da classe de inibidores seletivos de COX-2, selecionados por exemplo de celecoxib, deracoxib, valdecoxib, parecoxib, rofecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona, ácido (S)-6,8-dicloro-2-(trifluorometil)-2H-1-benzopiran-3-carboxílico, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidróxi-3-metil-1-butóxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3-(2H)-piridazinona, 4-[5-(4-fluorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida, 4-[5-(fenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]benzenossulfonamida, PAC-10549, cimicoxib, GW-

406381, LAS-34475, CS-502 e combinações dos mesmos.

Em outra modalidade, o outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular o agente antiosteoartrite é pelo menos um antidepressivo. Tais terapias de combinação ou adjuntas podem, em algumas situações, ser mais eficazes no tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, e/ou podem ter efeitos colaterais adversos reduzido do que monoterapias com o composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, ou o antidepressivo apenas.

Exemplos não limitantes de antidepressivos que podem ser úteis em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, incluem sem limitação antidepressivos bicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos, hidrazidas, hidrazinas, feniloxazolidonas e pirrolidonas.

Exemplos específicos incluem adinazolam, adrafinila, amineptina, amitriptilina, amitriptilinoxide, amoxapina, befloxatona, bupropion, butacetina, butriptilina, caroxazona, citalopram, clomipramina, cotinina, demexiptilina, desipramina, dibenzepina, dimetacrina, dimetazan, dioxadrol, dotiepinga, doxepina, duloxetina, etoperidona, femoxetina, fencamina, fententadiol, fluacizina, fluoxetina, fluvoxamina, hematoporfirina, hipericina, imipramina, N-óxido de imipramina, indalpinga, indeloxazina, iprindol, iproclozida, iproniazid, isocarboxazid, levofacetoperano, lofepramina, maprotilina, medifoxamina, melitraceno, metapramina, metralindol, mianserina, milnacipram, minaprina, mirtazapina, moclobemida, nefazodona, nefopam, nialamida, nomifensina, nortriptilina, noxiptilina, octamoxina, opiipramol, oxaflozano, oxitriptano, oxipertina, paroxetina, fenelzinga, piberalina, pizotilinga, prolintano, propizepinga, protriptilina, pirissucideanol, quinupramina, reboxetina, ritanserina, roxindol, cloreto de rubídio, sertralina, sulpirida, tandospirona, tiazesim, tozalinona, tianeptina, tofenacina, toloxatona, tranilcipromina, trazodona, trimipramina, triptofano, venlafaxina, viloxazina, zimeldina, e combinações dos mesmos.

Em outra modalidade, o outro agente ativo para a prevenção,

alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, em particular o agente antiosteoartrite é pelo menos um antagonista de receptor de NMDA. Tais terapias de combinação ou adjuntas podem, em algumas situações, ser mais eficazes no tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, e/ou podem ter efeitos colaterais adversos reduzidos do que monoterapias com o composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, ou o antagonista de receptor de apenas.

Exemplos não limitantes de antagonistas de receptor de NMDA que podem ser úteis em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, incluem aptiganel, dexamabinol, licostinel, memantina, remacemida, e combinações dos mesmos.

Em ainda outra modalidade, o outro agente ativo, em particular o agente antiosteoartrite, é um fármaco de osteoartrite de modificação da doença (DMOAD). O termo "DMOAD" refere-se aqui a qualquer fármaco que tem utilidade no tratamento de osteoartrite ou sintomas dos mesmos, diferente daqueles mencionados acima. Exemplos não limitantes de DMOADs que podem ser úteis como o outro agente ativo, em particular como o agente antiosteoartrite para administração em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, incluem metotrexato, diacereina, glicosamina, sulfato de condroitina, *anakinra*, inibidores de MMP, doxiciclina, minociclina, misoprostol, inibidores de bomba de próton, salicilatos não acetilados, tamoxifeno, prednisona, metilprednisolona, glicosaminoglicano polissulfatado, calcitonina, alendronato, risedronato, ácido zoledrônico, teriparatídeo, VX-765, pralnacasan, SB-462795, CPA-926, ONO-4817, S-3536, PG-530742, CP-544439, e combinações dos mesmos.

Em ainda outra modalidade, o outro agente ativo, em particular o agente antiosteoartrite, é um fármaco de osteoartrite de modificação de sintoma diferente daqueles mencionados acima. Exemplos não limitantes de tais fármacos que podem ser úteis como o outro agente ativo, em particular

como o agente antiosteoartrite para administração em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, incluem ADL- 100116, AD-827, HOE-140, DA-5018, e combinações dos mesmos.

5 Regimes adequados incluindo doses e rotinas de administração para agentes antiosteoartrite particulares podem ser determinados a partir de fontes de referência facilmente disponíveis relativas àqueles agentes, por exemplo, Physicians' Desk Reference (PDR), 60^a edição, Montvale, NJ: Thomson (2006) e várias fontes de internet conhecidas àqueles de experiên-
10 cia na técnica. Quando administrado em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida, o agente antiosteoartrite pode ser empregado em uma dose total, porém, o médico pode escolher administrar menos do que uma dose total do agente antiosteoartrite, pelo menos inicialmente.

15 Mais do que um agente antiosteoartrite pode ser administrado em terapia de combinação ou auxiliar com um composto das Fórmulas (Ib), (IIb) ou (III), por exemplo, lacosamida. Em uma modalidade dois ou mais tais agentes estão incluídos na terapia de combinação ou auxiliar, selecionada a partir de duas ou mais das seguintes classes:

- 20 (i) analgésicos opióides e não opióides;
 (ii) antiinflamatórios esteróides;
 (iii) NSAIDs e inibidores seletivos de COX-2; e
 (iv) DMOADs.

 Os compostos das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) podem ser adminis-
25 trados oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou com um veículo comestível assimilável, ou podem ser incluídos em cápsulas de gelatina de casca duras ou macias, ou podem ser prensados em comprimidos, ou podem ser incorporados diretamente no alimento da dieta. Para administração terapêutica oral, o composto ativo das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) podem ser
30 incorporados com excipientes e empregados na forma de comprimidos ingestíveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, tabletes, e similares. Tais composições e preparações deveriam con-

ter pelo menos 1% do composto ativo das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb). A porcentagem das composições e preparações pode, é claro, ser variada e pode convenientemente estar entre cerca de 5 a cerca de 80% do peso da unidade. A quantidade do composto ativo das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb) em tais composições terapeuticamente úteis é tal que uma dosagem adequada será obtida. Composições preferidas ou preparações de acordo com a presente invenção contêm entre cerca de 10 mg e 6 g de composto ativo das Fórmulas (Ib) e/ou (IIb).

Os comprimidos, pastilhas, pílulas, cápsulas e similares podem da mesma forma conter o seguinte: Um aglutinante tal como goma tragacanto, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tal como fosfato de cálcio; um agente de desintegração tais como amido de milho, amido de batata, ácido algínico e similares; um lubrificante tal como estearato de magnésio; e um agente adoçante tal como sacarose, lactose ou sacarina pode ser adicionado ou agente aromatizante tal como hortelã, óleo de gualtéria, ou aromatizante de cereja. Quando a forma de unidade de dosagem for uma cápsula, pode conter, além de materiais do tipo anterior, um veículo líquido.

Vários outros materiais podem estar presentes como revestimentos ou de outra maneira modificar a forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, comprimidos, pílulas, ou cápsulas podem ser revestidos com goma-laca, açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter o composto ativo, sacarose como agente adoçante, metila e propilparabenos como conservantes, uma tintura e aromatizante tal como aromatizante de cereja ou laranja. Claro que, qualquer material empregado na preparação de qualquer forma de unidade de dosagem deveriam ser farmacologicamente pura e substancialmente não tóxica nas quantidades empregadas. Além disso, o composto ativo pode ser incorporado em formulações e preparações de liberação prolongada. Por exemplo, formas de dosagem de liberação prolongada são consideradas em que o ingrediente ativo é ligado a uma resina de troca iônica que, opcionalmente, pode ser revestida com um revestimento de barreira de difusão para modificar as propriedades de liberação da resina.

O composto ativo pode da mesma forma ser administrado paren-

teralmente ou intraperitonealmente. Dispersões podem da mesma forma ser preparadas em glicerol, líquido, polietileno glicóis, e misturas dos mesmos e em óleos. Sob condições ordinárias de armazenamento e uso, estas preparações contêm um conservante para prevenir o crescimento de microorganismos.

5 As formas farmacêuticas adequadas para uso injetável incluem soluções aquosas estéreis (onde solúveis em água) ou dispersões e pós estéreis para a preparação extemporânea de soluções injetáveis estéreis ou dispersões. Em todos os casos a forma deve ser estéril e deve ser fluido à

10 extensão que existe fácil siringabilidade. Deve ser estável sob as condições de fabricação e armazenamento e deve ser preservada contra a ação de contaminação de microorganismos tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propileno glicol, e polietileno glicol líqui-

15 do, e similares), misturas adequadas dos mesmos, e óleos vegetais. A própria fluidez pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula requerido no caso de dispersões e pelo uso de tensoativos. A prevenção da ação de microorganismos pode ser causada por vários agentes antibacterianos e antifúngi-

20 cos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, e similares. Em muitos casos, será preferível incluir os agentes isotônicos, por exemplo, açúcares ou cloreto de sódio. Absorção prolongada das composições injetáveis pode ser provocada pelo uso nas composições de agentes demorando a absorção, por exemplo, monoestearato de alumínio e gelatina.

25 Soluções injetáveis estéreis são preparadas incorporando-se o composto ativo na quantidade requerida no solvente apropriado com vários dos outros ingredientes enumerados acima, quando requerido, seguido por esterilização filtrada. Geralmente, dispersões são preparadas incorporando-se os vários ingredientes ativos esterilizados em um veículo estéril que con-

30 têm o meio de dispersão básico e os outros ingredientes requeridos daqueles enumerados acima. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferidos de preparação são secagem

a vácuo, a técnica de secagem por congelamento mais qualquer ingrediente desejado adicional de solução previamente filtrada estéril dos mesmos.

Quando aqui empregado, "veículo farmacologicamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes, meios de dispersão, revestimentos, agente antibacteriano e antifúngico, agentes de atraso de absorção e isotônico para substâncias ativas farmacêuticas como bem conhecidas na técnica. Exceto na medida em que qualquer meio convencional ou agente é incompatível com o ingrediente ativo, seu uso nas composições terapêuticas é considerado. Ingredientes ativos suplementares podem da mesma forma ser incorporados nas composições.

É especialmente vantajoso formular composições parenterais em forma de unidade de dosagem ou facilidade de administração e uniformidade de dosagem. Forma de unidade de dosagem quando aqui empregada refere-se às unidades fisicamente discretas adequadas como dosagens unitárias para os indivíduos mamíferos a ser tratados; cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de material ativo calculada para produzir o efeito terapêutico desejado em associação com o veículo farmacêutico requerido. Os específicos para as novas formas de unidade de dosagem da invenção são ditados por e diretamente dependente em (a) as características únicas do material ativo no efeito terapêutico particular a ser obtido, e (b) as limitações inerentes na técnica de compostos tal como material ativo para o tratamento de doença em indivíduos vivos tendo uma condição doente em que saúde corporal é prejudicada como aqui descrito em detalhes.

O ingrediente ativo principal é o composto para administração conveniente e eficaz em quantidades eficazes com um veículo farmacologicamente aceitável adequado em forma de unidade de dosagem como aqui acima descrito. Uma forma de dosagem de unidade pode, por exemplo, conter o composto ativo principal em quantidades que variam de cerca de 10 mg a cerca de 6 g. Expresso em proporções, o composto ativo está geralmente presente em cerca de 1 a cerca de 750 mg/ml de veículo. No caso de composições contendo ingredientes ativos suplementares, as dosagens são determinadas por referência para a dose habitual e maneira de administração

dos referidos ingredientes.

Quando aqui empregado o termo "paciente" ou "indivíduo" refere-se a um animal de sangue quente, e preferivelmente mamíferos, tais como, por exemplo, gatos, cachorros, cavalos, vacas, porcos, camundongos, ratos e primatas, incluindo seres humanos. O paciente preferido é um ser humano, por exemplo, um paciente tendo osteoartrite clinicamente diagnosticada, fibromialgia, ou síndrome da dor miofascial.

O termo "tratar" refere-se ao alívio da dor associada com uma doença ou condição, a cura ou alívio da condição ou doença do paciente.

Os compostos da presente invenção são administrados a um paciente que sofre do tipo anteriormente mencionado de distúrbio em uma quantidade eficaz. Estas quantidades são equivalentes às quantidades terapêuticamente eficazes descritas aqui acima.

O seguinte Exemplo 1 mostra a capacidade de lacosamida inibir a hiperalgesia mecânica depois da dor músculo-esquelética induzida por TNF no rato. Adicionalmente, lacosamida atenua alodinia mecânica no mesmo modelo medido por resistência à aderência. O modelo reflete dor músculo-esquelética que ocorre na fibromialgia, síndrome da dor miofascial ou dor do dorso.

O seguinte Exemplo 2 mostra que lacosamina inibiu a hiperalgesia mecânica durante o período pós inflamatório no modelo de rato de iodoacetato de dor osteoartítica, indicando eficácia de lacosamida ao tratar dor osteoartítica não inflamatória.

A substância empregada nos Exemplos 1 e 2 foi lacosamida (nome não proprietário internacional) que é o sinônimo para Harkoseride ou SPM 927. A nomenclatura química padrão é (R)-2-acetamida-N-benzil-3-metoxipropionamida.

Legendas das Figuras

Figura 1 - mostra o efeito de lacosamida em 3 mg/kg, 10 mg/kg, e 30 mg/kg em remoção de pata depois da pressão muscular depois da dor muscular induzida por TNF.

Figure 2 - mostra o efeito de lacosamida em 3 mg/kg, 10 mg/kg,

e 30 mg/kg sobre a remoção da pata depois da pressão muscular depois de dor muscular induzida por TNF em comparação à pregabalina, gabapentina, e metamizol. MPE: efeito possível máximo.

5 Figura 3 - mostra o efeito de lacosamida em 3 mg/kg, 10 mg/kg, e 30 mg/kg sobre a resistência à aderência depois da dor muscular induzida por TNF.

 Figura 4 - mostra o efeito de lacosamida em 3 mg/kg, 10 mg/kg, e 30 mg/kg sobre resistência à aderência depois da dor muscular induzida por TNF em comparação a pregabalina, gabapentina, e metamizol. MPE: efeito máximo possível.

 Figuras 5 A-C - são representações gráficas de resultados obtidos no modelo de rato de iodoacetato do Exemplo 2 depois da administração de lacosamida e morfina em alodinia tátil nos dias 3, 7 e 14 do estudo respectivamente.

15 Figuras 6 A-C - são representações gráficas de resultados obtidos no modelo de rato de iodoacetato do Exemplo 2 depois da administração de diclofenaco em alodinia tátil nos dias 3, 7 e 14 do estudo respectivamente.

 Figuras 7 A-C - são representações gráficas de resultados obtidos no modelo de rato de iodoacetato do Exemplo 2 depois da administração de lacosamida e morfina em hiperalgesia mecânica nos dias 3, 7 e 14 do estudo respectivamente.

 Figuras 8 A-C - são representações gráficas de resultados obtidos no modelo de rato de iodoacetato do Exemplo 2 depois da administração de diclofenaco em hiperalgesia mecânica nos dias 3, 7 e 14 do estudo respectivamente.

Exemplo 1

 Injeção intramuscular de fator-alfa de necrose de tumor (TNF) foi empregada como um modelo de hiperalgesia mecânica muscular, que ocorre na fibromialgia humana, síndrome da dor miofascial, dor do dorso ou osteoartrite.

 Injeção intramuscular de TNF induz hiperalgesia muscular me-

cânica em ratos. Isto pode ser quantificado medindo-se o limiar de remoção para pressão muscular e a resistência à aderência. Injeções de TNF não levam ao dano morfológico do músculo (1).

Dor na palpação de músculos sem anormalidades morfológicas é típica da fibromialgia, síndrome da dor miofascial ou dor do dorso em seres humanos (2). Desse modo, o modelo de injeção intramuscular de TNF pode ser empregado como um modelo de dor muscular relacionada à fibromialgia, síndrome da dor miofascial ou dor do dorso. Neste modelo, a ação antinociceptiva do novo anticonvulsivo lacosamida (LCM) foi testada. Fármacos de controle foram o analgésico não opióide metamizol (exemplo de comparação) e os anticonvulsivos pregabalina e gabapentina.

Limiars de remoção mecânicos para pressão muscular foram medidos com um analgesímetro exercendo pressão no músculo gastrocnêmio previamente injetado com TNF. Resistência à aderência de Forelimb foi medida com um medidor de força de aderência digital depois da injeção de TNF no músculo bíceps braquial.

Indução de animais de dor muscular

Ratos Sprague Dawley machos adultos com um peso corporal de 250 g a 300 g foram empregados (fornecedor: Charles River Sulzfeld Germany). Animais foram alojados em grupo (3 animais por gaiola) e mantidos em um ambiente com temperatura controlada (21 - 22°C) e um ciclo de luz-escuro reverso (12 h/12 h) com alimento e água disponível *ad libitum*. Todas as experiências foram aprovadas pelo comitê de experimentação animal Bavarian State e realizadas de acordo com seus regulamentos.

Fator alfa de necrose de tumor de rato recombinante (aqui referido como TNF) foi obtido de Sistemas de R&D, Mineapolis, MN, USA. TNF foi diluído em 0,9% de NaCl e empregado em uma concentração de 1 µg em 50 µl. Injeções foram realizadas em narcose de halotano curta com uma agulha de 30 g bilateralmente no músculo gastrocnêmio ou no bíceps braquial. Todos os ratos foram empregados aos testes comportamentais antes de injeções e valores de linha de referência foram registrados durante três dias de teste.

Leitura comportamental: pressão muscular (Randall-Selitto)

Límiates de remoção mecânicos para pressão muscular foram medidos com um analgesímetro (Ugo Basile, Comerio, Italy). O rato é permitido rastejar em uma meia que ajuda o rato a relaxar. Os membros traseiros foram posicionados tal que uma pressão crescente poderia ser aplicada sobre o músculo gastrocnêmio (máximo 250 g). A pressão necessária para elicitar a retirada foi registrada. Médias de 3 tentativas para cada membro traseiro foram calculadas (intervalo de interestímulo de >30 segundos). Apenas animais com um efeito de TNF significativo foram incluídos para outra análise.

Ratos foram injetados com TNF no M. gastrocnêmio em 2 pm. 18 horas depois, ratos foram testados para hiperalgesia de pressão pré e pós-aplicação dos fármacos. Ratos foram testados quanto à hiperalgesia de pressão 30 a 60 minutos depois da administração do fármaco.

Leitura comportamental: resistência à aderência

Resistência à aderência dos membros dianteiros foi testada com um medidor de força de aderência digital (DFIS series, Chatillon, Greensboro, NC, USA). O rato foi posicionado para agarrar a grade com os membros dianteiros e foi suavemente puxado de forma que a resistência à aderência pudesse ser registrada. Médias de três tentativas foram calculadas. O efeito do tratamento de TNF foi calculado para cada animal separadamente e apenas animais com um efeito de TNF significativo foram incluídos para outra análise.

Ratos foram injetados com TNF no M. bíceps braquial em 8 am. 6 horas depois, resistência à aderência dos membros dianteiros foi testada com um medidor de resistência à aderência digital. Fármacos foram aplicados, e resistência à aderência foi novamente testada depois de 30 a 60 minutos.

Protocolo de Aplicação

Os ratos, 10 por grupo, foram tratados com 3, 10 ou 30 mg/kg de lacosamida ou com o veículo intraperitoneal (i.p.). Volume de injeção de injeções i.p. foram 0,5 ml. Um estudo piloto foi realizado para mostrar que in-

jeção de 1 µg de TNF i.m. no músculo gastrocnêmio é suficiente para induzir a hiperalgesia de pressão.

Tabela 1: Injeção de TNF nos Músculos Gastrocnêmio

Grupo Nº	Substância	Dose	Número de ratos
1.1	TNF 1 µg, Lacosamida	3 mg/kg i.p.	8
1.2	TNF 1 µg, Lacosamida	10 mg/kg i.p.	8
1.3	TNF 1 µg, Lacosamida	30 mg/kg i.p.	7
1.4	TNF 1 µg, Pregabalina	30 mg/kg i.p.	8
1.5	TNF 1 µg, Pregabalina	100 mg/kg i.p.	10
1.6	TNF 1 µg, Gabapentina	100 mg/kg i.p.	10
1.7	TNF 1 µg, NaCl	i.p.	10
1.8	TNF 1 µg, Metamizol	2 mg/kg i.p.	9

Tabela 2: Injeção de TNF nos Músculos Bíceps Braqueais

Grupo Nº	Substância	Dose	Número de ratos
2.1	TNF 1 µg, Lacosamida	3 mg/kg i.p.	4
2.2	TNF 1 µg, Lacosamida	10 mg/kg i.p.	9
2.3	TNF 1 µg, Lacosamida	30 mg/kg i.p.	10
2.4	TNF 1 µg, Pregabalina	30mg/kg i.p.	10
2.5	TNF 1 µg, Pregabalina	100 mg/kg i.p.	10
2.6	TNF 1 µg, Gabapentina	100 mg/kg i.p.	10
2.7	TNF 1 µg, NaCl	i.p.	10
2.8	TNF 1 µg, Metamizol	2 mg/kg i.p.	7

5 Apresentação de Dados e Estatísticas

Dados são mostrados em gráficos que exibem meios e SEMs. Dados de pré e pós-tratamento foram comparados empregando ANOVA (Análise De Variação) e um teste *post hoc* de Tukey. Médias de grupos de tratamento foram comparadas empregando-se um Teste *post hoc* de ANOVA e Dunnett's de uma maneira. Efeitos possíveis máximos (MPE) foram calculados para todos os tipos de tratamento.

Resultados

Hiperalgesia de Pressão Muscular

Apenas ratos em que limiares de remoção foram significativa-

mente reduzidos depois da injeção de TNF foram incluídos. Em cerca de 13% dos ratos, o efeito de TNF foi ausente. A Figura 1 mostra os valores absolutos de limiares de remoção em pressão.

Uma reversão completa de hiperalgesia mecânica muscular foi observada com lacosamida em 30 mg/kg e metamizol em 2 mg/kg.

Uma reversão significativa de hiperalgesia mecânica muscular foi da mesma forma observada para pregabalina em 30 e 100 mg/kg, gabapentina em 100 mg/kg.

O Efeito Possível Máximo (Figura 2) foi significativamente diferente de veículo para lacosamida em 10 e 30 mg/kg, para pregabalina em 30 e 100 mg/kg, para gabapentina em 100 mg/kg, e para metamizol em 2 mg/kg. Os veículos não tiveram efeito.

Resistência à aderência do músculo bíceps

Apenas ratos nos quais a resistência à aderência foi significativamente reduzida depois da injeção de TNF foram incluídos. Em cerca de 13% dos ratos, o efeito de TNF foi ausente.

A Figura 3 mostra os valores absolutos de resistência à aderência. Uma reversão significativa do TNF induziu redução de resistência à aderência foi observada com lacosamida em 10 e 30 mg/kg. Uma reversão significativa foi da mesma forma observada para pregabalina a 100 mg/kg, gabapentina em 100 mg/kg e metamizol em 2 mg/kg.

O MPE (Figura 4) foi significativamente diferente do veículo para lacosamida em 10 e 30 mg/kg, para pregabalina a 100 mg/kg, para gabapentina em 100 mg/kg, e para metamizol em 2 mg/kg. Os veículos não tiveram efeito.

Discussão

Limiares de remoção para pressão aplicada percutaneamente ao músculo foram notadamente reduzidos depois da injeção de TNF na maioria dos ratos. Esta hiperalgesia muscular primária compara suavidade à palpação que é observada clinicamente em pacientes com mialgia, tal como síndrome da dor miofascial, fibromialgia e dor do dorso (3). Suavidade à palpação é um critério primário para o diagnóstico de dor muscular sob condições

humanas clínicas e experimentais (4, 5).

Dose de lacosamida dependentemente melhora a hiperalgesia muscular induzida por injeção de TNF no teste de pressão da pata, alcançando reversão total em 30 mg/kg. Em comparação aos anticonvulsivos pregabalina e gabapentina, lacosamida tem um efeito mais forte sobre a dor muscular. Nem pregabalina nem gabapentina levam a uma reversão total da hiperalgesia muscular. No teste de resistência à aderência, lacosamida reverte o efeito de TNF no músculo já em 10 mg/kg. Novamente, lacosamida é mais potente do que pregabalina e gabapentina que melhora a resistência à aderência apenas em 100 mg/kg.

Em conclusão, lacosamida foi eficaz na redução de hiperalgesia muscular induzida por TNF injetado no músculo. Desse modo, lacosamida e compostos relacionados como descrito nas fórmulas (Ib) e (IIb) têm eficácia terapêutica no tratamento, em particular, tratamento sistêmico de manifestações específicas de dor músculo-esquelética não inflamatória tais como hiperalgesia muscular e alodinia que ocorrem na fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso ou osteoartrite.

Exemplo 2:

Estudo de efeito antinociceptivo de lacosamida em modelo de rato de iodoacetato.

Animais

Ratos Wistar Machos (Janview, França) pesando 170 - 200 g no início do estudo foram empregados. Os animais foram alojados por grupo (3 animais por gaiola) em um ambiente com temperatura controlada (21 - 22°C), e um ciclo de luz-escuro reverso (12 h/12 h), e tiveram acesso livre ao alimento e água.

Indução de osteoartrite

Osteoartrite foi induzida por injeção intra-articular em 50 µl de 3 mg de iodoacetato monossódico (MIA) (Sigma) através do ligamento intrapatelar do joelho direito. Ratos de controle foram injetados com um volume equivalente de solução salina. Até cinco dias depois da injeção de iodoacetato, uma inflamação substancial de articulações sinoviais foi observada neste

modelo. A saúde geral dos animais foi monitorada. Nenhum sinal de sofrimento foi observado.

Histologia

Em cada um dos dias 3, 7 e 14 depois do tratamento de iodoacetato, quatro animais foram sacrificados para estudo de histologia. Os joelhos foram colhidos e fixados durante a noite em 10% de formalina e subsequentemente descalcificados com 10% de ácido fórmico durante 72 horas antes de ser incrustado em parafina. Seções de 10 μ m de espessura foram preparadas a cada 250 μ m. Manchamento de hematoxilina/eosina foi realizado para avaliar a extensão de infiltrados inflamatórios nas articulações e tecidos circundantes, e manchamento verde rápido de Safranin-O foi feito para medir a degeneração da cartilagem.

Avaliação do efeito de compostos em nocicepção

No primeiro ciclo de experiências, os ratos tratados com iodoacetato foram aleatorizados em seis grupos experimentais (12 animais por grupo) que receberam os seguintes tratamentos (p.o. = *per os*; s.c. = subcutâneo) nos dias de avaliação de dor (dias 3, 7 e 14 tratamento pós iodoacetato):

- injeção p.o. de solução salina (veículo);
- injeção p.o. de 3 mg/kg de lacosamida;
- injeção p.o. de 10 mg/kg de lacosamida;
- injeção p.o. de 30 mg/kg de lacosamida;
- injeção s.c. de 3 mg/kg de morfina.

Diclofenaco (30 mg/kg, s.c.) foi testado em uma experiência separada pelos mesmos cientistas sob as mesmas condições em torno do mesmo tempo. O grupo de controle de não tratado com iodoacetato (controle) receberam injeção p.o. de solução salina 45 minutos antes da avaliação da dor. Lacosamida, diclofenaco e morfina foram injetados 60 minutos antes da implementação de testes comportamentais. Cada grupo foi examinado cego.

Avaliação de alodinia tátil e hiperalgesia mecânica

Para testar alodinia tátil, os ratos foram colocados em um piso

de grade metálica. Testes nociceptivos foram feitos inserindo-se um filamento de von Frey (Bioseb, França) através do piso de grade e aplicando-se à superfície plantar da pata traseira. Uma tentativa consistiu em várias aplicações de diferentes filamentos de von Frey (em uma frequência de cerca de 1 Hz). Os filamentos de von Frey foram aplicados a partir de 10 g a 100 g do filamento. Logo que o animal removeu sua pata traseira, o teste foi interrompido e o número de filamento foi registrado para representar o limiar de remoção da pata.

Para testar a hiperalgesia mecânica, reflexos de flexão nociceptivos foram quantificados empregando-se o dispositivo de pressão de pata Randall-Selitto (Bioseb, França) que aplicou uma força mecânica linearmente aumentada ao dorso da pata traseira do rato. O limiar de remoção da pata foi definido como a força à que o rato removeu sua pata. A pressão de corte foi fixa a 250 g.

15 Fármacos e reagentes

Lacosamida (Schwarz BioSciences GmbH) e sulfato de morfina (Francopia, França) foram dissolvidos em solução salina. Iodoacetato monossódico e diclofenaco foram comprados de Sigma (France). A administração do fármaco foi feita em um volume de 1 ml/kg.

20 Análises de dados e estatísticas

Comparações de grupos de dados comportamentais em cada ponto de tempo individual foram conduzidas empregando-se ANOVA seguido por análise pós-hoc (teste de Dunnett).

Resultados

25 Patologia das articulações foi avaliada nos dias 3, 7 e 14 depois da injeção intra-articular de iodoacetato. No dia 3 houve uma resposta inflamatória inicial substancial. Esta inflamação foi caracterizada por uma expansão da membrana sinovial mais provavelmente causada por fluido de edema proteináceo e fibrina com macrófagos, neutrófilos, células plasmáticas e linfócitos infiltrantes. A cartilagem ainda estava intacta. Perto do dia 7, inflamação dentro do sinóvio e tecido circundante foi largamente resolvida. No dia 30 14, a perda de proteoglicano foi observada ao longo da profundidade da car-

tilagem. A membrana sinovial parecia normal e não continha células inflamatórias.

Alodinia tátil, testada com filamentos de von Frey, foi avaliada no dia 3, 7, e 14 em ratos tratados com iodoacetato comparado para controlar ratos. Tratamento com lacosamida (30 mg/kg) e morfina (3 mg/kg) melhorou a alodinia tátil de ratos tratados com iodoacetato no dia 3 (Figura 5A) e 7 (Figura 5B) porém, não no dia 14 (Figura 5C), e doses inferiores de lacosamida mostraram uma tendência para tal melhoria. Diclofenaco (30 mg/kg) não teve efeito sobre a alodinia tátil no dia 3 (Figura 6A), dia 7 (Figura 6B) ou dia 14 (Figura 6C).

Houve uma hiperalgesia mecânica marcada quando comprovada por uma redução nos limiares de remoção de pressão da pata nos animais tratados com iodoacetato/veículo comparados aos animais tratados com controle/veículo. Tratamento de ratos tratados com iodoacetato com lacosamida 3 mg/kg, morfina 3 mg/kg e diclofenaco 30 mg/kg induzido em cada caso um aumento no limiar de remoção de pressão da pata comparado a animais tratados com iodoacetato/veículo no dia 3 (Figuras 7A, 8A). No dia 7, lacosamida em todas as doses testadas (3, 10 e 30 mg/kg), morfina e diclofenaco cada reduziram a hiperalgesia mecânica (Figuras 7B, 8B). Resultados similares foram vistos no dia 14 depois do tratamento de iodoacetato exceto que o grupo tratado com 10 mg/kg de lacosamida não mostraram um efeito estatisticamente significativo (Figuras 7C1 8C). Interessantemente, nos animais tratados com iodoacetato, hiperalgesia mecânica desenvolveu a partir do dia 3 e durou por pelo menos 14 dias, comparada a alodinia tátil que foi mais pronunciada durante a fase precoce de desenvolvimento de osteoartrite, refletindo um desenvolvimento contínuo de sensibilização de dor com base em mecanismos moleculares diferentes durante os 14 dias pós tratamento com iodoacetato.

Os resultados mostram que lacosamida inibiu hiperalgesia mecânica durante o período pós-inflamatório, indicando eficácia de lacosamida para tratar dor osteoartrítica não inflamatória.

Todas as patentes e publicações citadas aqui estão incorpora-

das por referência neste pedido em sua totalidade.

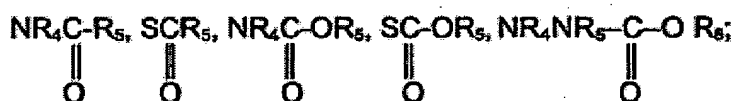
Referências

1. Schafers M, Sorkin LS, Sommer C. Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain* 2003; 5 104(3):579-588.
2. Pongratz DE, Spath M. Morphologic aspects of fibromyalgia. *Z Rheumatol* 1998; 57 Suppl 2:47-51.
3. McCain GA. Fibromyalgia and myofascial pain. In: PD Wall e R Melzack (Eds.). *Textbook of pain*: Churchill Livingstone, New York, 1994. 10 pp. 475-493.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL. The American College of Rheumatology 1990 criteria fo the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-172.
- 15 5. Arendt-Nielsen L. Induction and assessment of experimental pain from human skin, muscle, and viscera. In: TS Jensen, JA Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.). *Proceedings of the 8th World Congress of Pain*: IASP Press, Seattle, 1997.
6. Nordenskiöld UM, Grimby G. Grip force in patients with rheu- 20 matoid arthritis and fibromyalgia and in healthy subjects. A study with the o Grippit instrument. *Scand J Rheumatol* 1993; 22:14-9.
7. Kniffki KD, Mense S, Schmidt RF. Responses of group IV affe- 25 rent units from skeletal muscle to stretch, contraction and chemical stimulat- ion. *Exp Brain Res* 1978; 31:511-22.
8. Mense S, Skeppar P. Discharge behaviour of feline gamma- 30 motoneurons following induction of an artificial myositis. *Pain* 1991; 46:201- 10.
9. Gur A, Karakoc M, Nas K, Remzi, Cevik, Denli A, et al. Cyto- kines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002; 29:358- 61.
10. Nampiaparampil DE1 Shmerling RH (2004) A review of fi- bromyalgia. *Am. J. Manag. Care* 10:794-800.

11. Guzman R.E., Evans M.G., Bove S., Morenko B., Kilgore K., 2003. Mono-iodoacetate-induced histologic changes in subchondral bone and articular cartilage of rat femorotibial joints: an animal model of osteoarthritis. *Toxicol Pathol.* 31(6), 619-624.
- 5 12. Kalbhen D.A., 1987. Chemical model of osteoarthritis- a pharmacological evaluation. *J Rheumatol.* 14 Spec No:130-131.
13. Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, BJ., Rudolphi, K.A. 2005. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nature Reviews Drug Discovery* 4, 331-344.
- 10 14. Heppelmann B., 1997. Anatomy and histology of joint innervation. *J Peripher Nerv Syst.* 2(1), 5-16.
- 15 15. Mach D.B., Rogers S.D., Sabino M.C., Luger N. M., Schwei M.J., Pomonis J. D., Keyser C.P., Clohisy D.R., Adams DJ., O'Leary P., Mantyh P.W., 2002. Origins of skeletal pain: sensory and sympathetic innervation of the mouse femur. *Neuroscience* 113(1), 155-166.
16. Schaible H. G., Ebersberger A., Von Banchet G. S., 2002. Mechanisms of pain in arthritis. *Ann N Y Acad Sci.* 966, 343-354.
- 20 17. Bialer M., Johannessen, S.I., Kupferberg, HJ., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., 2002, Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res* 51, 31- 71.
18. Staud R., Smitherman, L. 2002. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia: pathogenetic role. *Current pain and headache reports* 6, 259-266.

Z é O, S, S(O)_a, NR₄, NR₆' ou PR₄ ou uma ligação química;

Y é hidrogênio, alquila inferior, arila, aril alquila inferior, alquenila inferior, alquinila inferior, halo, heterocíclico, alquila inferior heterocíclica, heterocíclico de alquila inferior e Y podem ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de doação de elétron e/ou pelo menos um grupo de retirada de elétron, em que heterocíclico tem o mesmo significado como em R₂ ou R₃ e, contanto que quando Y for halo, Z seja uma ligação química, ou ZY tomados juntos são NR₄NR₅R₇, NR₄OR₅, ONR₄R₇, OPR₄R₅, PR₄OR₅, SNR₄R₇, NR₄SR₇, SPR₄R₅1 PR₄SR₇, NR₄PR₅R₆, PR₄NR₅R₇, ou N⁺R₅R₆R₇,



R₆' é hidrogênio, alquila inferior, alquenila inferior, ou alquinila inferior que podem ser não-substituídas ou substituídas com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron;

R₄, R₅ e R₆ são independentemente hidrogênio, alquila inferior, arila, aril alquila inferior, alquenila inferior, ou alquinila inferior, em que

R₄, R₅ e R₆ podem independentemente ser não-substituídos ou substituídos com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron; e

R₇ é R₆ ou COOR₈ ou COR₈, que R₇ pode ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron;

R₈ é hidrogênio ou alquila inferior, ou aril alquila inferior, e o grupo arila ou alquila pode ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron e/ou pelo menos um grupo de doação de elétron; e

n é 1-4; e

a é 1-3,

ou de um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos,

para a preparação de uma composição farmacêutica para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória, tal como hiperalgesia muscular e/ou alodinia

ocorrendo em fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso e/ou osteoartrite.

2. Uso de acordo com a reivindicação 1, em que a dor músculo-esquelética não inflamatória é dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória associada com e/ou causada por uma condição patológica selecionada a partir da síndrome de dor regional tal como dor do dorso ou pescoço, artrite reumatóide, osteoartrite, gota, espondilite ancilosante, lúpus eritematoso, fibromialgia, fibrosite, fibromiosite, síndrome da dor miofascial, distúrbios auto-imunes, polimialgia reumática, polimiosite, dermatomiosite, abscesso muscular, triquinose, doença de Lyme, Malária, febre maculosa das Montanhas Rochosas, pólio, trauma, lesão das articulações, lesão das articulações por trauma, degradação da cartilagem, mudanças do osso estruturais, e vascularização de áreas de remodelagem óssea osteoartrítica.

3. Uso de acordo com a reivindicação 1 ou 2, em que a dor osteoartrítica não inflamatória é dor osteoartrítica não inflamatória associada com e/ou causada por uma condição patológica selecionada de trauma, lesão das articulações, lesão das articulações por trauma, degradação da cartilagem, mudanças ósseas estruturais, e vascularização de áreas de remodelagem óssea osteoartrítica.

4. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 3, em que a dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória é caracterizada pela ausência de tumefação ou calor, ausência de características inflamatórias e/ou sistêmicas, e/ou essencialmente nenhuma rigidez matinal.

5. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 4, em que dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica inclui uma condição associada com e/ou causada por dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória selecionada de fadiga, transtorno do sono, síndrome do intestino irritável, cefaléia crônica, síndrome de disfunção das articulações temporomandibular, sensibilidade química múltipla, períodos menstruais dolorosos, dismenorréia, dor de tórax, rigidez

matinal, comprometimento cognitivo ou de memória, sensações de formigamento e entorpecimento, contração muscular, bexiga irritável, a sensação das extremidades inchadas, sensibilidades da pele, boca e olhos secos, mudanças freqüentes em prescrição do olho, vertigem, e coordenação prejudicada.

5

6. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 5, em que a dor músculo-esquelética não inflamatória é dor non-inflamatória associada com e/ou causado por osteoartrite, em particular dor músculo-esquelética não inflamatória associada com e/ou causada por osteoartrite.

10

7. Uso de acordo com a reivindicação 6, em que a dor não inflamatória é dor osteoartrítica não inflamatória.

8. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, em que um dentre R_2 e R_3 é hidrogênio.

15

9. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, em que n é 1.

10. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-9, em que um dentre R_2 e R_3 é hidrogênio e n é 1.

11. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-10, em que R é aril alquila inferior e R_1 é alquila inferior.

20

12. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-11, em que R_2 e R_3 são independentemente hidrogênio, alquila inferior, ou ZY;

Z é O, NR_4 ou PR_4 ;

Y é hidrogênio ou alquila inferior ou

ZY é $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , NR_4C-R_5 ou NR_4C-OR_5 .

25



13. Uso de acordo com a reivindicação 12, em que R_2 é hidrogênio e R_3 é alquila inferior, ou ZY;

Z é O, NR_4 ou PR_4 ;

30

Y é hidrogênio ou alquila inferior;

ZY é $NR_4NR_5R_7$, NR_4OR_5 , ONR_4R_7 , NR_4C-R_5 ou NR_4C-OR_5 .



14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-13, em que R_2 é hidrogênio e R_3 é alquila inferior, que pode ser substituída ou não-substituída com pelo menos um grupo de doação de elétron e/ou pelo menos um grupo de retirada de elétron, NR_4OR_5 , ou ONR_4R_7 .

5 15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-14, em que R_3 é alquila inferior que é não-substituída ou substituída com hidróxi ou alcóxi inferior, NR_4OR_5 ou ONR_4R_7 , em que R_4 , R_5 e R_7 são independentemente hidrogênio ou alquila inferior, R é aril alquila inferior, cujo grupo arila pode ser não-substituído ou substituído com pelo menos um grupo de retirada de elétron e R_1 é alquila inferior.

16. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-15, em que arila é fenila e é não-substituída ou substituída com halo.

17. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1-14, em que o composto é

15 (R)-2-acetamido-N-benzil-3-metóxi-propionamida;

(R)-2-acetamido-N-benzil-3-etóxi-propionamida;

O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobenzilamida;

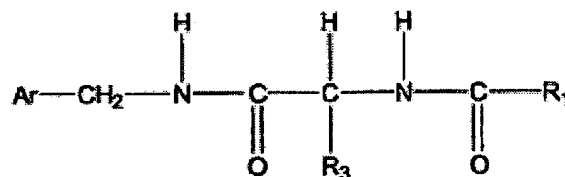
O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobenzilamida;

N-acetil-D-fenilglicinabenzilamida;

20 Benzilamida de ácido acético de D-1,2-(N,O-dimetilidroxilamino)-2-acetamida; ou

Benzilamida de ácido acético D-1,2-(O-metilidroxilamino)-2-acetamido.

25 18. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, em que o composto tem a Fórmula (IIb)



Fórmula (IIb)

em que

Ar é fenila que é não-substituída ou substituída com pelo menos

um grupo halo;

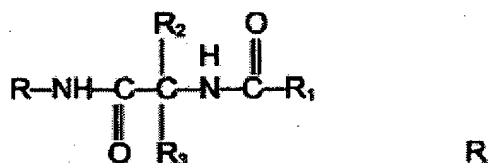
R_3 é $\text{CH}_2\text{-Q}$, em que Q é alcóxi inferior que contém 1-3 átomos de carbono e R_1 é alquila inferior que contém 1-3 átomos de carbono ou de um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

5 19. Uso de acordo com a reivindicação 18, em que Ar é fenila não-substituída.

20. Uso de acordo com a reivindicação 18, em que Ar é fenila substituída e halo é flúor.

10 21. Uso de acordo com a reivindicação 18, em que R_3 é $\text{CH}_2\text{-Q}$, em que Q é alcóxi que contém 1-3 átomos de carbono e Ar é fenila não-substituída.

22. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-16, em que o composto está na configuração de R e tem a fórmula



em que

15 R é benzila que é não-substituída ou substituída com pelo menos um grupo halo;

R_3 é $\text{CH}_2\text{-Q}$, em que Q é alcóxi inferior que contém 1-3 átomos de carbono e R_1 é metila ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

20 23. Uso de acordo com a reivindicação 22, em que o composto é substancialmente enantiopuro.

24. Uso de acordo com a reivindicação 22 ou 23, em que R é benzila não-substituída.

25 25. Uso de acordo com a reivindicação 22 ou 23, em que R é benzila substituída e halo é flúor.

26. Uso de acordo com a reivindicação 22 ou 23, em que R_3 é $\text{CH}_2\text{-Q}$, em que Q é alcóxi que contém 1-3 átomos de carbono e R é benzila não-substituída.

27. Uso de acordo com quaisquer das reivindicações 1 a 7, em

que o composto da Fórmula (Ib) é (R)-2-Acetamido-N-benzil-3-metoxi-propionamida ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

28. Uso de acordo com a reivindicação 27, em que o composto é substancialmente enantiopuro.

5 29. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 28, em que a composição farmacêutica é preparada para tratamento com doses do composto pelo menos de 100 mg/dia, preferivelmente pelo menos de 200 mg/dia, mais preferivelmente pelo menos de 300 mg/dia, muito mais preferivelmente pelo menos de 400, mg/dia.

10 30. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 29, em que a composição farmacêutica é preparada para tratamento com doses do composto em um máximo de 6 g/dia, mais preferivelmente em um máximo de 1 g/dia e muito mais preferivelmente em um máximo de 600 mg/dia.

15 31. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 30, em que a composição farmacêutica é preparada para tratamento com doses diárias crescentes até que uma dose diária predeterminada seja alcançada que é mantida durante o outro tratamento.

20 32. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 31, em que a composição farmacêutica é preparada para tratamento em três doses por dia, preferivelmente duas doses por dia, mais preferivelmente em uma única dose por dia.

25 33. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 32, em que a composição farmacêutica é preparada para uma administração que resulta em uma concentração de plasma de 0,1 a 15 µg/ml (canal) e 5 a 18,5 µg/ml (pico), calculado como uma média em uma pluralidade de indivíduos tratados.

34. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 33, em que a composição farmacêutica é preparada para administração oral ou iv.

30 35. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 34, em que a composição farmacêutica também compreende um agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não

inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória tal como hiperalgesia muscular e/ou alodinia ocorrendo em fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso e/ou osteoartrite.

5 36. Uso de acordo com a reivindicação 35, em que a composição farmacêutica compreende uma forma de única dose ou compreende uma forma de dose separada que compreende uma primeira composição compreendendo um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 e 8 a 28, e uma segunda composição compreendendo o outro agente ativo.

10 37. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 36, em que a composição farmacêutica é preparada para administração em mamíferos.

38. Uso de acordo com a reivindicação 37, em que a composição farmacêutica é preparada para administração em humanos.

15 39. Composição farmacêutica compreendendo

(a) um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 e 8 a 28, e

(b) um outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória tal como hiperalgesia muscular e/ou alodinia ocorrendo em fibromialgia, síndrome da dor miofascial, dor do dorso e/ou osteoartrite, em particular um composto diferente daqueles de (a).

20

40. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 39, em que o composto de (a) é (R)-2-acetamida-N-benzil-3-metoxipropionamida.

25

41. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 39 ou 40, que compreende uma forma de única dose ou uma forma de dose separada compreendendo uma primeira composição compreendendo um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 e 8 a 28 e uma segunda composição compreendendo o outro agente ativo (b).

30

42. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 39 a 41, em que o outro agente ativo é um anticonvulsivo.

43. Composição farmacêutica da reivindicação 42, em que o anticonvulsivo é selecionado a partir do grupo consistindo em carbamazepina, fenitoína, gabapentina, pregabalina, lamotrigina, e levetiracetam.

5 44. Composição farmacêutica de acordo com quaisquer das reivindicações 39 a 41, em que o outro agente ativo é pelo menos um agente antiosteoartrite diferente de um anticonvulsivo.

10 45. Composição farmacêutica de quaisquer dentre as reivindicações 39 a 41 e 44, em que o outro agente ativo, em particular o agente antiosteoartrite é um analgésico opióide ou não opióide, um antiinflamatório esteroide, um inibidor seletivo de COX-2 ou NSAID, ou um DMOAD.

46. Composição farmacêutica compreendendo

15 (a) um composto como definido em quaisquer das reivindicações 1 e 8 a 28, e (b) um outro agente ativo para a prevenção, alívio e/ou tratamento de dor artrítica non-inflamatória, tal como dor associada com e/ou causada por osteoartrite.

47. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 46, em que o composto de (a) é (R)-2-acetamida-N-benzil-3-metoxipropionamida.

Fig. 1

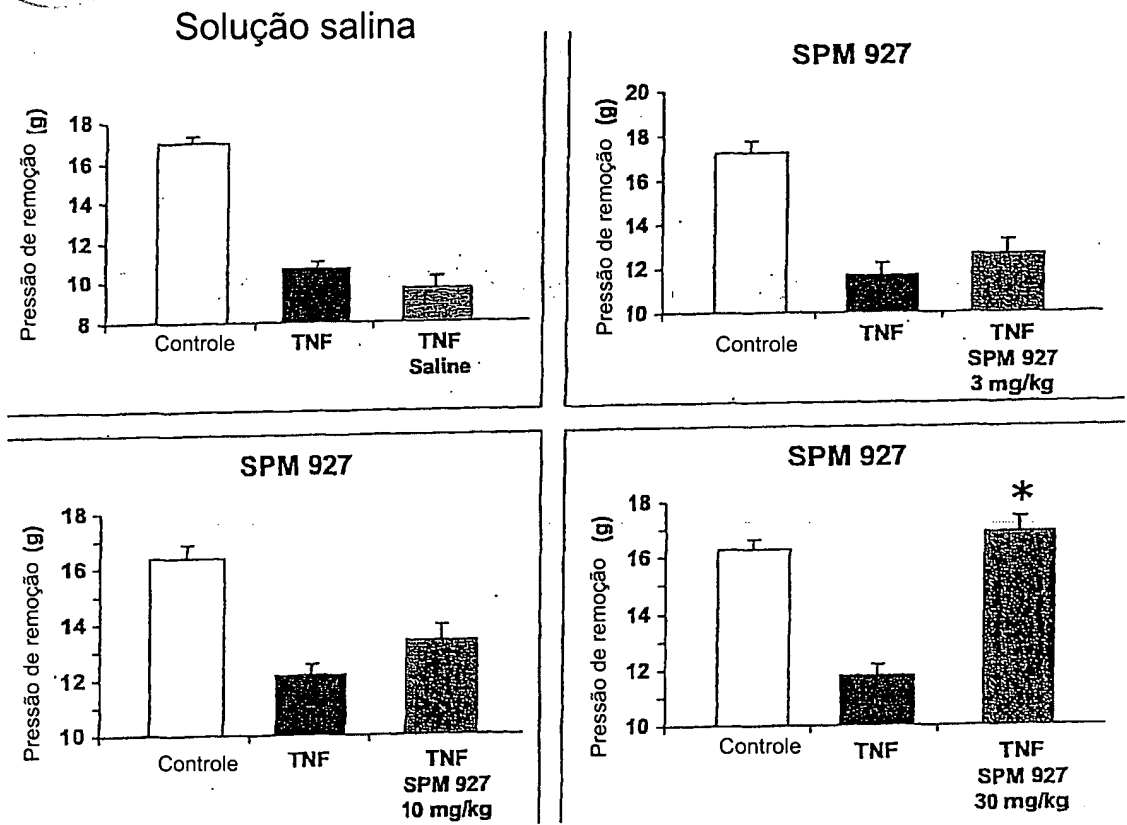


Fig.2

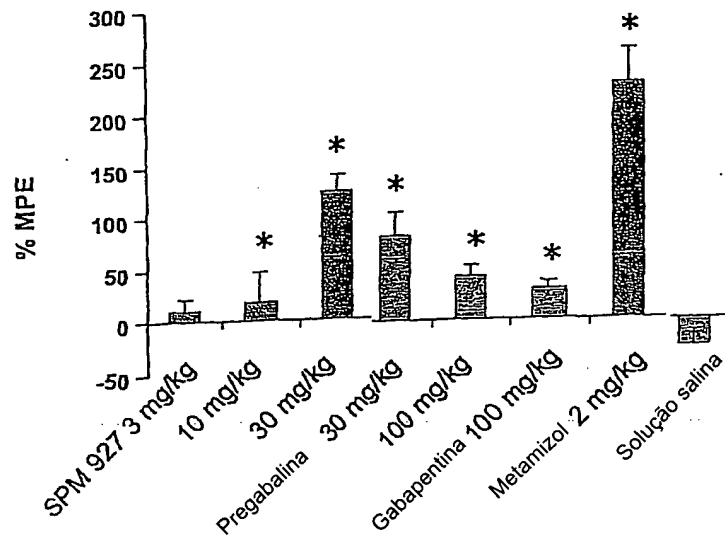


Fig.3

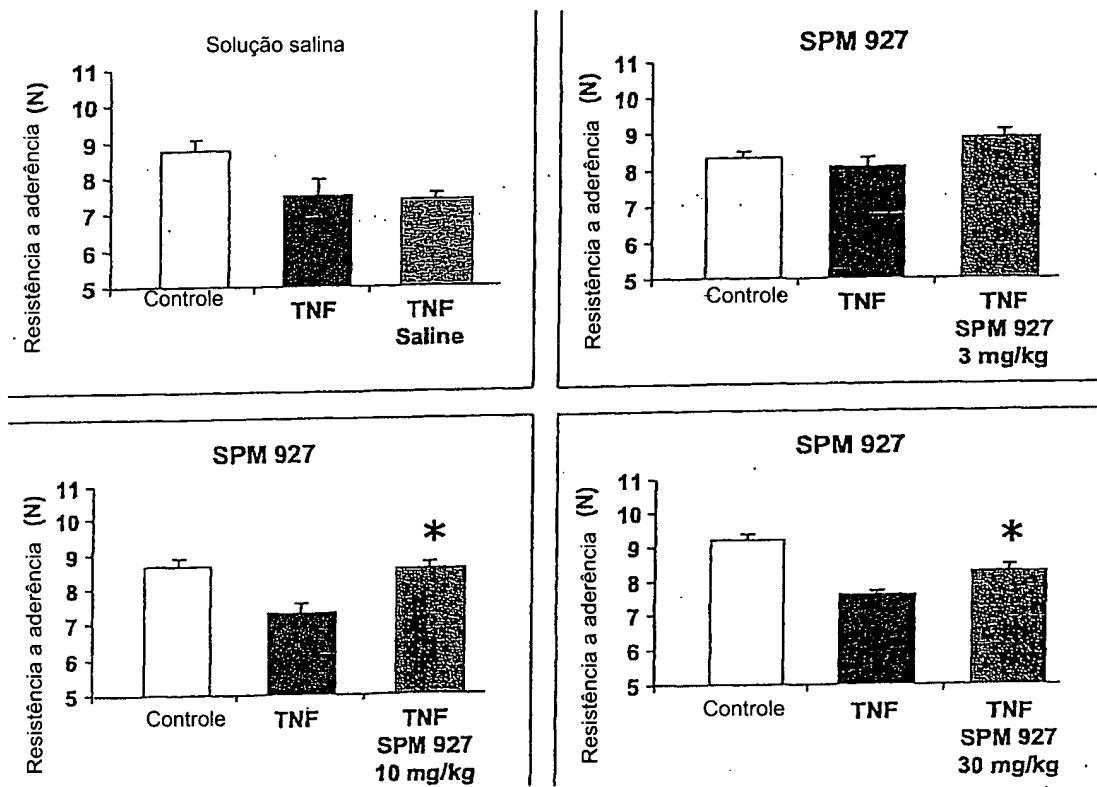


Fig.4

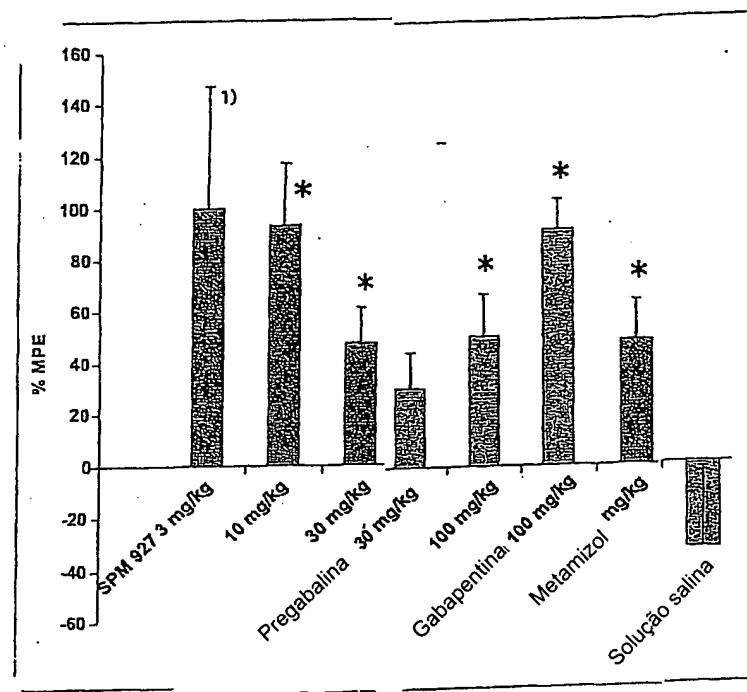


Fig.5a

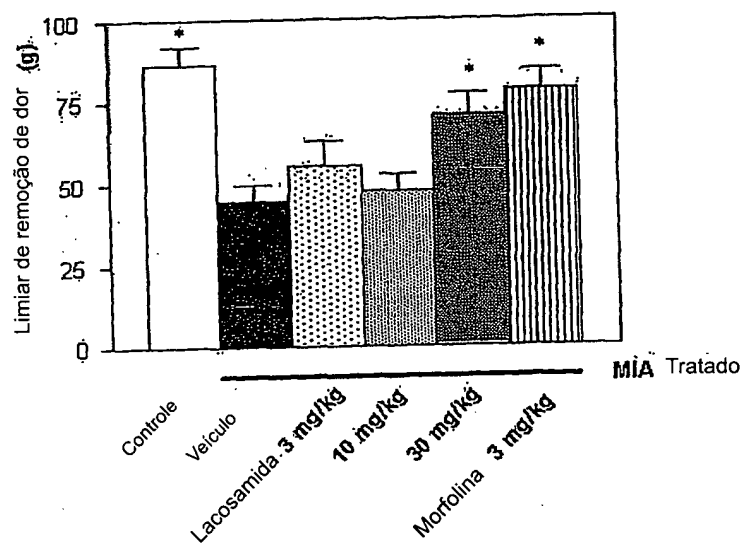


Fig.5b

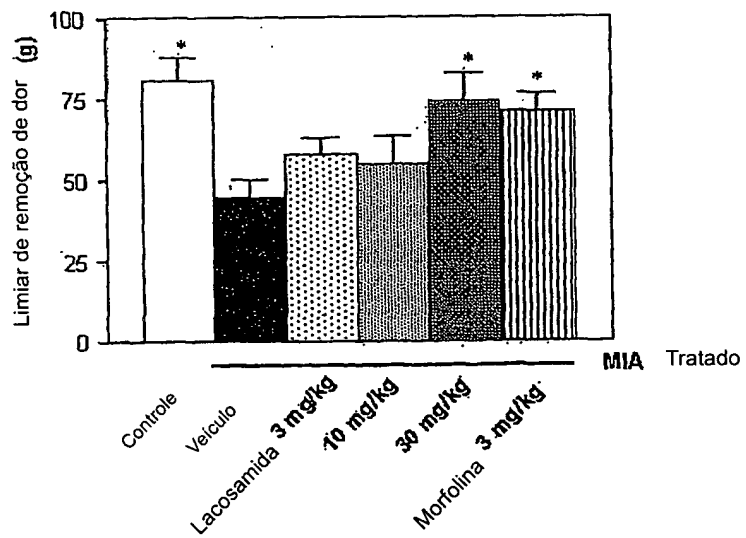


Fig.5c

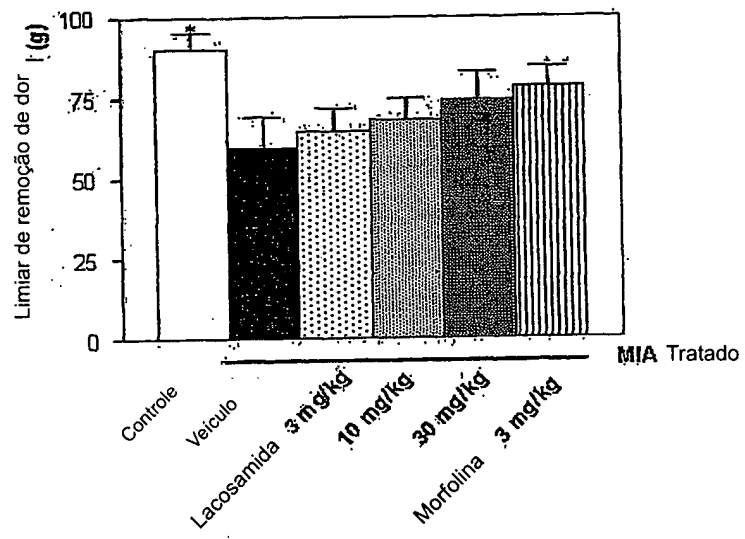


Fig.6a

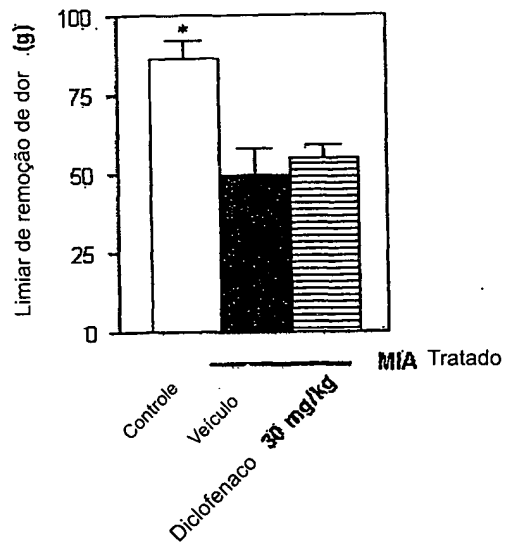


Fig.6b

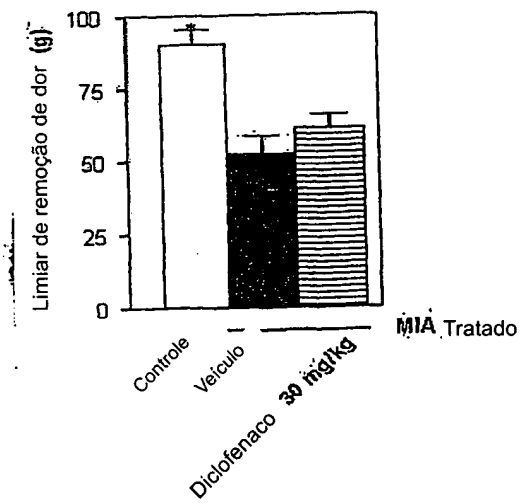


Fig.6c

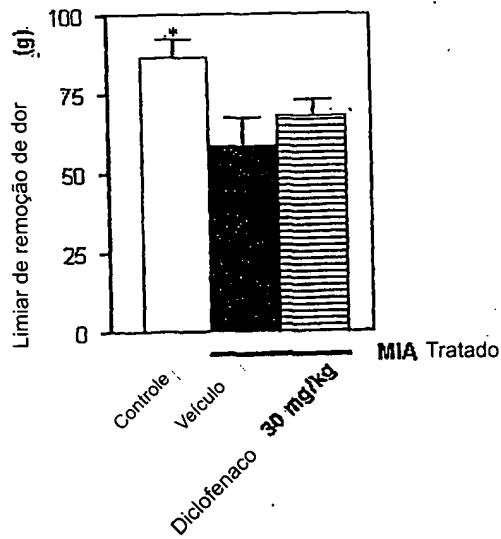


Fig.7a

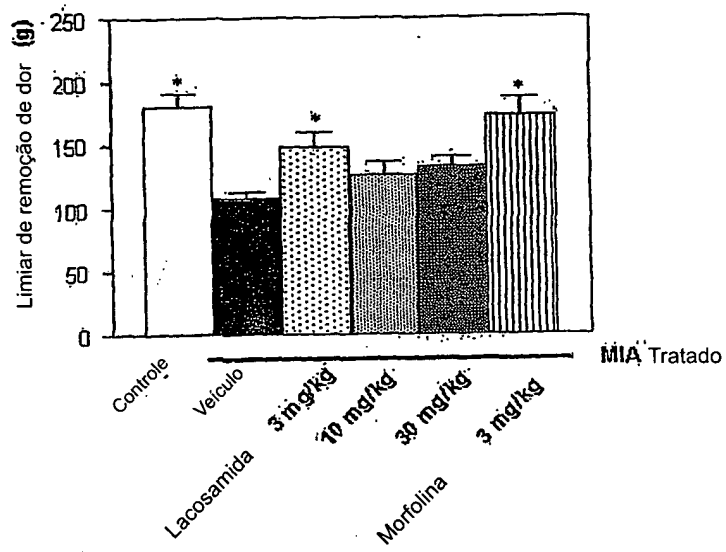


Fig.7b

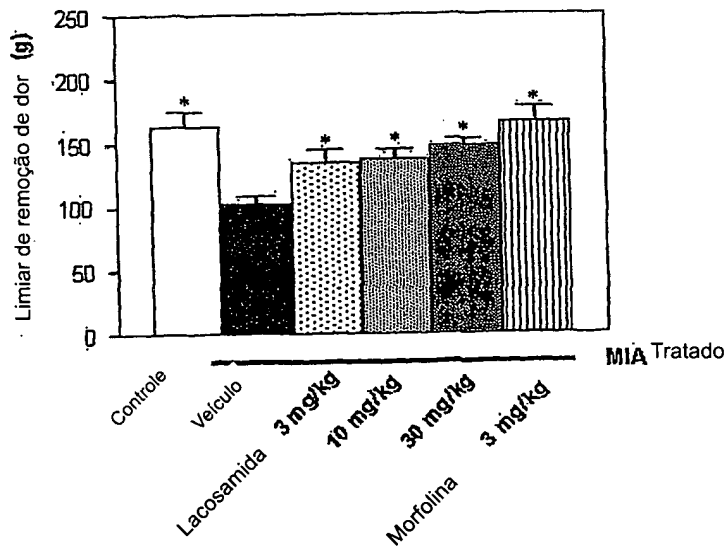


Fig.7c

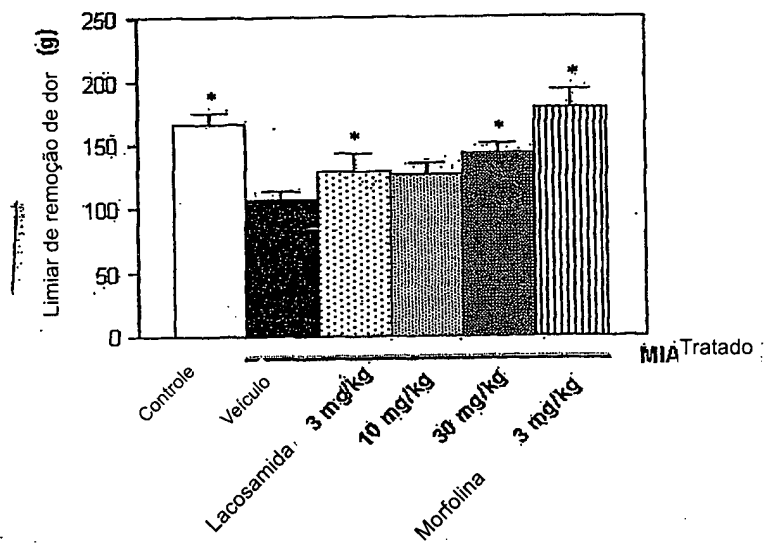


Fig.8a

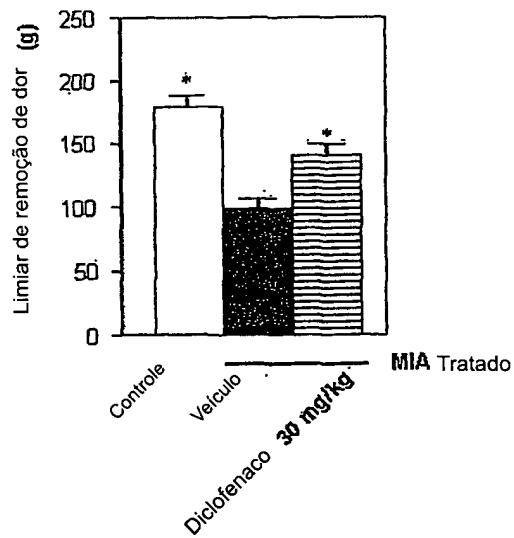


Fig.8b

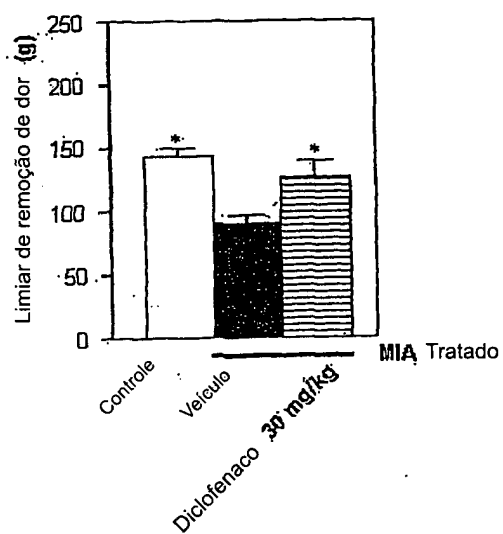
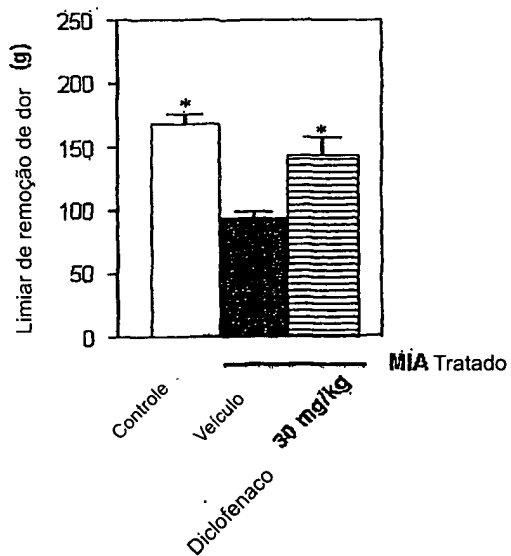


Fig.8c



RESUMO

Patente de Invenção: **"USO DE COMPOSTOS DE PEPTÍDEOS PARA TRATAR DOR MUSCULAR"**.

5 A presente invenção refere-se ao uso de uma classe de compostos de peptídeo para tratar dor músculo-esquelética não inflamatória e/ou dor osteoartrítica não inflamatória.