

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

(21) **PI0610333-2 A2**

(22) Data de Depósito: 25/04/2006
(43) Data da Publicação: 15/06/2010
(RPI 2058)



(51) *Int.Cl.:*

C07C 233/20

C07C 233/18

A61K 31/222

A61K 31/23

A61K 31/265

A61K 31/77

A61P 25/04

(54) Título: **COMPOSTOS AGONISTAS DE TRPV1 E MÉTODOS DE FAZER E USAR OS MESMOS**

(30) Prioridade Unionista: 25/04/2005 US 60/675,027

(73) Titular(es): Neurogesx, Inc

(72) Inventor(es): Gene Curtis Jamieson, Keith R. Bley, Naweed Muhammad

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT US2006015785 de 25/04/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/116485 de 02/11/2006

(57) **Resumo:** São aqui descritas compostos agonistas de TRPV1 e seus métodos de síntese e uso. Além de compostos especificamente identificados, Pro-fármacos de capsaicina, dímeros gêmeos e Pro-fármacos mútuos também são descritos. As formulações dos compostos agonistas de TRPV1 podem estar na forma de um líquido, comprimidos, cápsulas, gel, creme, emulsão, um emplastro ou outras. Métodos para o tratamento de condições médicas que usam os compostos, composições ou Pro-fármacos descritos também são fornecidos.

**COMPOSTOS AGONISTAS DE TRPV1 E MÉTODOS DE FAZER E USAR OS
MESMOS**

Referência cruzada a pedidos relacionados

Este pedido reivindica prioridade para Pedido
5 Provisório U.S. No. 60/675.027 depositado em 25 de abril de
2005, que está aqui incorporado em sua totalidade por
referência.

Campo

Os compostos e métodos aqui descritos relacionam-se a
10 capsaicinóides e seus ésteres relacionados (por exemplo,
ésteres alifático, ésteres hidrofílicos e outros), dímeros
gêmeos, e pró-fármacos (por exemplo, pró-fármacos
PEGuilados, pró-fármacos mútuos com ou sem uma porção
ligante, e outros) e a métodos para sua síntese e uso.

15 Fundamento

Capsaicina é o ingrediente amargo em pimentas
malaguetas. Ela é um agonista altamente seletivo para
receptor transitório potencial, receptor vanilóide 1
(TRPV1; anteriormente conhecido como receptor vanilóide 1
20 (VR1)), um canal de cátion não seletivo controlado por
ligante que expressa preferivelmente em neurônios
sensoriais de pequeno diâmetro, especialmente aquelas
fibras-C que se especializam na detecção de sensações
doloriosas ou nocivas. TRPV 1 responde a estímulos nocivos
25 que incluem capsaicina, calor, e acidificação extracelular,
e integrarão uma exposição simultânea a esses estímulos.
(veja: Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a
molecular gateway to the pain pathway. *Annu Rev Neurosci.*
2001. 24:487-517). O efeito inicial da ativação de
30 nociceptores que expressam TRPV1 (sensíveis a capsaicina)

são sensações de queimação, hiperalgesia, alodinia e eritema. No entanto, depois de exposição prolongada a Capsaicina de baixa concentração ou exposições únicas a Capsaicina de alta concentração ou outro agonista de TRPV1, os axônios sensoriais de pequeno diâmetro se tornam menos sensíveis a vários estímulos, incluindo Capsaicina ou estímulos térmicos. Essa exposição prolongada é também caracterizada por respostas de dor reduzida. Esses efeitos de estágio posterior de Capsaicina são freqüentemente referidos como "dessensibilização" e são o fundamento para o desenvolvimento de formulações de Capsaicina para o tratamento de várias síndromes de dor e de outras condições. (veja: Bley KR. Recent developments in transient receptor potential vanilloid receptor 1 agonist-based therapies. *Expert Opin Investig Medicamentos*. 2004. 13(11):1445-1456).

Capsaicina, capsaicinóides e agonistas de TRPV 1 podem ser úteis para a melhoria de várias doenças. Por exemplo, eles pode ser usados para tratar dor neuropática (incluindo dor associada a neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, HIV/AIDS, dano traumático, síndrome de dor regional complexa, neuralgia do trigêmio, eritromelalgia e dor fantasma), dor produzida por etiologias mistas nociceptivas e/ou neuropáticas (por exemplo, câncer), osteoartrite, fibromialgia, odr lombar inferior, hiperalgesia inflamatória, vestibulite vulvar ou vulvodínia, cistite intersticial de pólipos de seios, bexiga neurogênica ou superativa, hiperplasia prostática, rinite, cirurgia, trauma, hipersensibilidade retal, síndrome da boca em queimação, mucosite oral, herpes (ou

outras infecções virais), hipertrofia prostática, dermatite, prurido, coceira, zumbidos, psoríase, verrugas, cânceres (especialmente cânceres de pele), cefaléias e rugas.

5 Numerosos dispositivos de liberação e formulações são disponíveis ou estão sendo desenvolvidos para liberar capsaicina. No entanto, um dos problemas com vários desses dispositivos e formulações é que a dor concomitante (um
10 associada à administração da Capsaicina ou outro agonista de TRPV1. além disso, várias dessas formulações e dispositivos não são adequados para liberação prolongada ou sustentada.

Portanto, seria desejável fornecer dispositivos de
15 liberação e formulações melhorados, que tenham o potencial para amargor reduzido associado à administração de um agonista de TRPV 1. além disso, seria desejável fornecer dispositivos de liberação e formulações melhorados que tenham melhor farmacocinética dérmica e capacidade de
20 liberação prolongada ou sustentada para o local desejado de ação. Finalmente, em alguns casos, seria desejável liberar um outro composto farmacologicamente ativo junto com a capsaicina, um capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV 1.

Sumário

25 Uma forma de minimizar ou eliminar o amargor inerente da capsaicina, seus análogos e outros agonistas de TRPV 1, é pela modificação da estrutura química da molécula parente de modo que o medicamento parente é liberado depois de seus derivados estruturais terem sido liberados para o corpo
30 e/ou depois que ele tenha atingido seu local de ação. A

cinética de liberação química de um medicamento parente pode transmitir duas propriedades importantes: (a) amargor reduzido e/ou retardado e (b) liberação prolongada e lenta por duração estendida de atividade farmacológica. Tais

5 modificações estruturais eliminam a confiança em requisitos especiais para as formulações ou dispositivos de liberação para reduzir o amargor agudo associado à administração de agonistas de TRPV1. no entanto, tais formulações e técnicas de dispositivo de liberação podem ser usadas para também

10 melhorar as características da liberação do medicamento e/ou conforto do paciente também.

Assim a capsaicina, capsaicinóides ou outros compostos agonistas de TRPV1 aqui descritos são quimicamente modificados para controlar a taxa na qual a capsaicina,

15 capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV1 é biodisponível através de conversões enzimáticas e/ou hidrolíticas. Além disso, o amargor e/ou eficácia da capsaicina, capsaicinóide ou outro agonista de TRPV 1 pode ser controlada por seleção de um derivado que pode apresentar uma taxa particular de

20 hidrólise e/ou acesso restrito ao sítio de ligação do agonista em TRPV1 e/ou a capacidade de ativar TRPV 1 se o composto fosse se ligar ao receptor. Por exemplo, um éster ou outro grupo ligante hidrolisável pode ser covalentemente ligado à posição fenol de capsaicina, um capsaicinóide, ou

25 agonistas de TRPV1 estruturalmente similares de modo que durante a administração, as enzimas e/ou água possam induzir a hidrólise da ligação para liberar o medicamento parente (capsaicina, um capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV1, como pode ser o caso). grupos ligantes podem ser

30 constituídos por ésteres simples ou grupos funcionais mais

complexos que sejam sensíveis a sistemas enzimáticos e/ou hidrólise aquosa simples. Com pró-fármacos de éster, o amargor pode ser retardado substancialmente além da fase de tratamento ou pode ser reduzido a níveis que podem não
5 requerer medicações de salvamento de ou pré-tratamento com anestésico tópico.

Formulações que contêm pró-fármacos de Capsaicina ou outros vanilóides devem ser bem toleradas enquanto produzem o efeito terapêutico benéfico necessário similar ao do
10 medicamento parente. em adição, as propriedades fisicoquímicas do capsaicinóide modificado podem melhorar a absorção dérmica por diminuição da ligação de hidrogênio e divisão aumentada em lipídeos em relação a água. Melhorias similares foram observadas para aplicações dérmicas de
15 outros pró-fármacos. veja, Sloan, I.B. 1992. *Topical and Ocular Drug Delivery*, Marcel Dekker, New York.

Pró-fármacos de vários medicamentos e produtos da saúde têm sido comercializados ou estão sendo submetidos a investigação clínica. Exemplos incluem naltrexona,
20 cetoprofeno, éster C, éster E e propranolol. As vantagens citadas para esses produtos incluem melhor tolerabilidade, melhor biodisponibilidade, e eficácia. Pró-fármacos de Capsaicina podem exibir várias das mesmas características melhoradas. O grupo hidroxil fenólico na posição 4 no anel
25 aromático da molécula de Capsaicina é um alvo altamente acessível para modificações químicas, que levam a melhorias fisicoquímicas e farmacológicas. Por exemplo, alguns atributos que governam a liberação direcionada do medicamento e resposta farmacológica são: (1) ligação ao
30 sítio do receptor, (2) microfarmacocinética (localização em

uma célula ou compartimento tecidual), (3) tempo de residência no local de ação ou outros tecidos, (4) taxas de clearance metabólico e renal, e (5) resposta a dose.

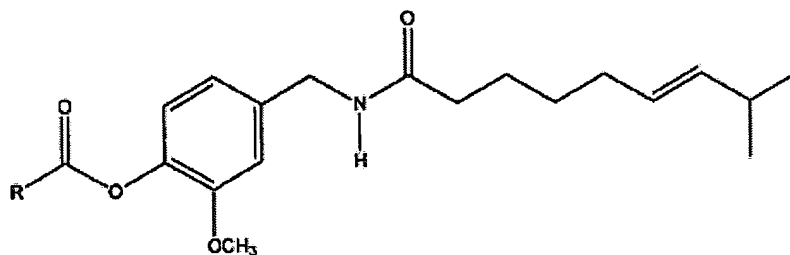
Com a capsaicina, capsaicinóide ou outro agonista de TRPV1 aqui descritos, o agente ativo é liberado ao local de ação após a bioconversão do pró-fármaco, ou a bioconversão ocorre depois que ele atingir o local de ação, ou ele é a combinação desses dois padrões de bioconversão. Assim a capsaicina, capsaicinóides, ou outro agonistas de TRPV1 aqui descritos podem ser liberados lentamente com o tempo para suavizar a explosão de amargor associada à rápida exposição a Capsaicina ou outros capsaicinóides e agonistas de TRPV1. O derivados do pró-fármaco pode ser sintetizado de modo que ele não se ligue com o receptor de TRPV1 (por exemplo, devido a acessibilidade limitada ao local de ligação) e/ou de modo que a ligação não desperte uma significativa ativação de TRPV1. Os requisitos estruturais para ligação a TRPV1 foram avaliados (veja: Walpole CS, Bevan S, Bloomfield G, Breckenridge R, James IF, Ritchie T, Szallasi A, Winter J, Wrigglesworth R. Similarities and differences in the structure-atividade relationships of Capsaicina e resiniferatoxin analogues. *Jr Med Chem.* 1996. 39(15):2939-2952). Na porção aromática de ligantes de TRPV1, variações estruturais deliberadas demonstraram a necessidade da justaposição de grupos 4-hidroxi e 3-metoxi para manter a ligação de TRPV1 e resultante agonismo do receptor. A substituição do hidroxil livre (incluindo simples alquilação) resultou em ligação diminuída. Em algumas das variações que nós descrevemos aqui, nós derivamos intencionalmente a posição 4-hidroxi com um éster

instável ou outro grupo hidrolisável para bloquear a ligação de TRPV1, dessa forma suavizando a resposta imediata do amargor. Nessas variações, o grupo ligante derivado é hidrolisado para liberar a Capsaicina livre em
5 uma maneira controlada governada pela natureza inerente e específica daquele ligante. Em adição à modificação do tempo de surgimento da ligação do sítio receptor da Capsaicina ou capsaicinóides, substancialmente mais medicamentos podem ser administrados para liberação lenta e
10 sustentada por uma duração mais longa. Tal perfil de liberação seria difícil de realizar sem a alteração das propriedades físicoquímicas do medicamento parente através de modificação química.

Com essa abordagem, o amargor e concomitante
15 inflamação neurogênica podem ser controlados. Ou seja, os compostos aqui descritos podem resultar na não existência de dor relacionada ao tratamento substancial. De modo similar, o amargor pode ser retardado ou reduzido, ou mesmo transportado por uma longa duração com intensidade baixa ou
20 insignificante. Além disso, o uso dos compostos e formulações aqui descritos pode evita a necessidade por pré-tratamento com anestesia local quando os agonistas de TRPV 1 são administrados. De modo similar, o uso dos compostos e formulações descritos pode evitar ou reduzir a
25 necessidade por medicação de salvamento forte para controlar a dor relacionada do tratamento.

Portanto, são aqui descritos compostos capsaicinóides e seus métodos de síntese e uso. Em algumas variações, o composto tem a seguinte fórmula:

5



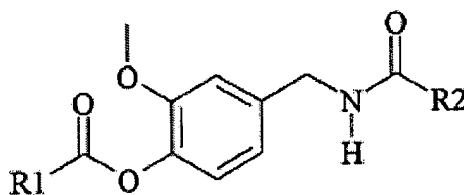
em que R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um C₂-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

10 Em algumas variações, R é selecionado especificamente do grupo que consiste em hidrogênio, etil, propil, isopropil, butil, t-butil, e isobutil. Ainda em outras variações, R é -(CH₂)_nCH₃ e n é um número inteiro de 1-19, um número inteiro de 2-5, um número inteiro de 6-10, ou um número

15 inteiro de 11-19. Formulações desses compostos são também descritas, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão, emplastro ou outros.

Outros compostos são descritos possuindo a fórmula:

20



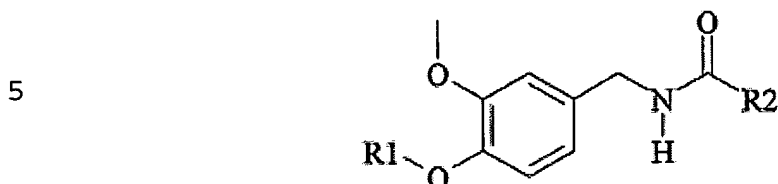
em que R1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado e

25 R2 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. Em ambos R1 e R2, quando o grupo alquil é insaturado, cada ligação insaturada pode ter a

30 configuração cis ou trans, independente da configuração das

outras ligações insaturadas.

De modo similar, outros compostos são descritos que têm a fórmula:

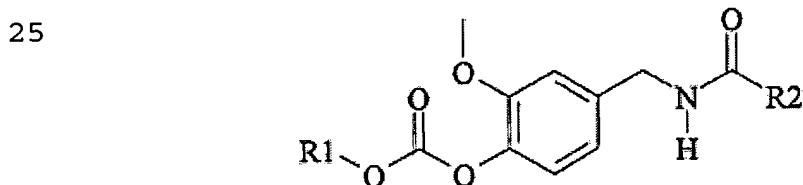


em que R1 é em si um agente ativo. Em algumas variações, R1 é um modulador de canal do cálcio/anticonvulsivante como gabapentina ou pregabalina e outros. Em algumas outras variações, a porção do pró-fármaco R1 é um analgésico/antiinflamatório como ibuprofeno, cetoprofeno, flurbiprofeno, ácido salicílico, ácido cetilsalicílico, dilflunisal, fenoprofeno, etodolac, indometacina, ácido mefenâmico, naproxeno, sulindac ou outros. R2 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, linear ou ramificado. Quando R2 é um grupo alquil insaturado, cada ligação insaturada pode estar na configuração *cis* ou *trans*, independente de outras ligações insaturadas. em algumas variações, R2 é (3E)-2-metiloct-3-eno ou (3Z)-2-metiloct-3-eno ou n-octano.

15

20

De modo similar, os compostos podem ter a seguinte fórmula:



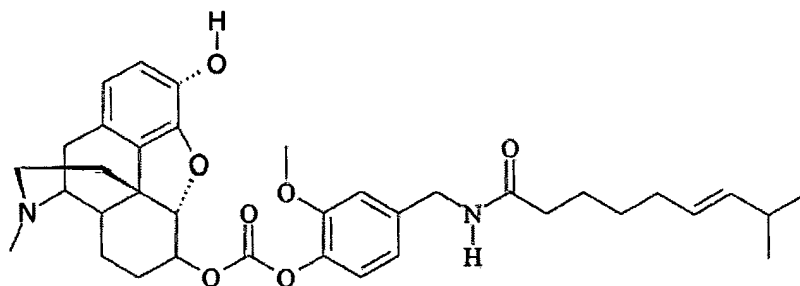
em que R1 é uma porção de pró-fármaco e é um agente ativo ligado a Capsaicina através de um ligante como ácido

30

hidroxifórmico. Em uma variação, R1 é um agonista ou antagonista de receptor opióide como nalbufina, pentazocina, butorfanol, dezocina, bupernorfina, naltrexona, levorfanol, morfina, ciclorfan, levalorfan, 5 cilazocina, naloxona, nalmeveno, nalorfina, oxilorfan, fenazocina, loperamida, codeína, hidromorfona, epomorfina, normorfina, etorfina e tramadol. R2 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. 10 Quando R2 é um grupo alquil insaturado, cada ligação insaturada pode estar na configuração cis ou trans, independente de outras ligações insaturadas.

Em algumas variações, R2 é (3E)-2-metiloct-3-eno ou (3Z)-2-metiloct-3-eno ou n-octano.

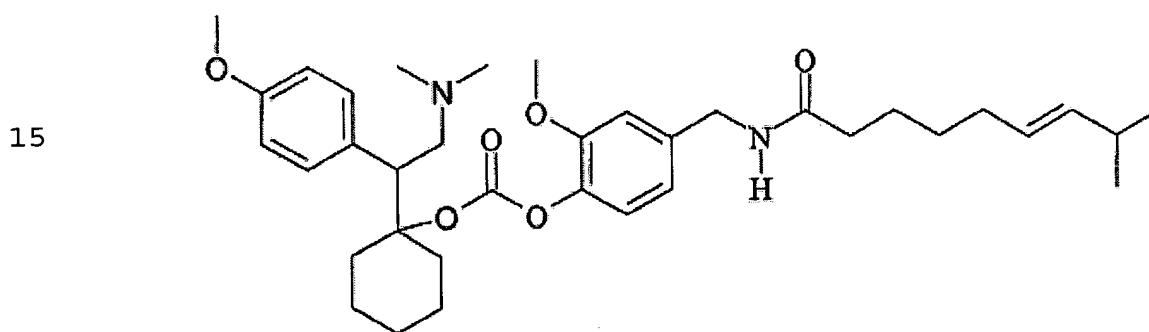
15 Em algumas variações, a porção de pró-fármaco é um opióide. Esse pode ser preparado por reação de quantidades equimolares de um agonista de TRPV1 e um opióide com cloroformato de triclorometila em um diclorometano anidro em zero graus centígrados com adição em gotas de um excesso 20 de trietilamina em temperatura ambiente. A proporção molar pode ser modificada para facilitar um alto rendimento e/ou purificação do produto final. A estrutura de Capsaicina ligada com morfina é mostrada abaixo como um exemplo e não limitação. outros opióides podem ser ligados de forma 25 similar.



Capsaicina foi relatada por melhorar o esvaziamento gástrico (Debreceni A, Abdel-Salam OM, Figler M, Juricskay I, Szolcsanyi J, Mozsik G. Capsaicin increases gastric emptying rate in healthy human subjects measured by ^{13}C -labeled octanoic acid breath test. *JPhysiol Paris*. 1999. 93(5):455-460) ou aumentar o trânsito intestinal geral (Gonzalez R, Dunkel R, Koletzko B, Schusdziarra V, Allescher HD. Gonzalez R, Dunkel R, Koletzko B, Schusdziarra V, Allescher HD. Effect of capsaicin-containing red pepper sauce suspension upper gastrointestinal motility in healthy volunteers. *Dig Dis Sci*. 1998.43(6):1165-1171). Esses efeitos são o oposto da tendência amplamente percebida de medicamentos agonistas de opióide de diminuir os tempos de trânsito intestinal e causar constipação. Uma vez que níveis de dose oral de até 2 mg/kg de Capsaicina foram administrados a humanos sem efeitos adversos relatados (Nelson AG, Glickman-Weiss E, Day R. The effect of Capsaicin on the thermal e metabolic responses of men exposed to 38°C for 120 minutes. *Wilderness Environ Med*. 2000. 11(3):152-156), é bastante plausível que um pró-fármaco mútuo de capsaicinóide-opióide do tipo aqui descrito possa fornecer vantagens terapêuticas distintas. Primeiramente, as tendências gastropropulsivas do agonista de TRPV1 devem contrabalançar as conseqüências gastroinibidoras do agonista de opióide, dessa forma melhorando um dos efeitos colaterais mais significativos (e limitantes de dose) dos analgésicos opióides. Segundo, um pró-fármaco mútuo capsaicinóide-agonista de opióide deve ter vantagens com relação ao desencorajamento de abuso, como foi previsto para co-administração de Capsaicina com

analgésicos opióides (Veja, por exemplo, Publicação de Patente US 20030064122. M Goldberg e cols. 3 de abril de 2003; Publicação de Patente US 20060034872. CJ Woolf. 16 de fevereiro de 2006). A hidrólise química ou metabólica do
 5 ligante de ácido hidroxifórmico (ou outros) acima descrita deve liberar rapidamente o capsaicinóide se um pró-fármaco mútuo capsaicinóide-agonista de opióide for consumido por mastigação ou deglutição. Em consequência, o alto amargor do capsaicinóide liberado na cavidade oral ou seios deve
 10 deter subsequente consumo.

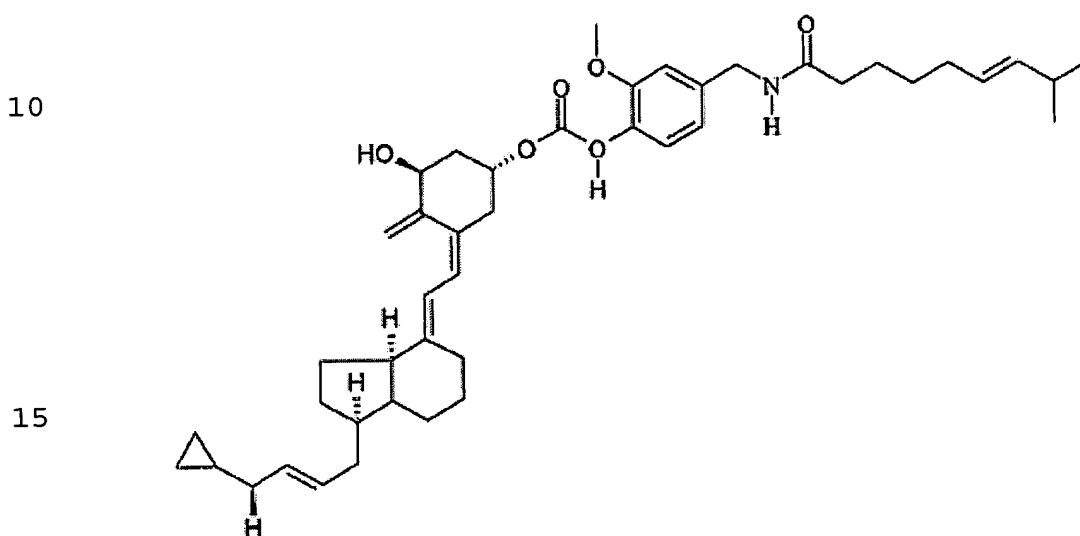
Em uma outra variação, R1 é um antidepressivo como venlafaxina, como mostrado abaixo:



Em uma outra variação, R1 é um agente antiinflamatório
 20 não esteróide como acetaminofen, salicilato de etila, salicilato de metila ou piroxicam. Ainda em uma outra variação, R1 é cetamina.

Dímeros gêmeos e pró-fármacos mútuos que contêm agonistas de TRPV1 também podem ser úteis para o tratamento
 25 de psoríase. A eficácia de Capsaicina tópica para o tratamento de psoríase é bem estabelecida (veja, por exemplo, Ellis CN, Berberian B, Sulica VI, Dodd WA, Jarratt MT, Katz HI, Prawer S, Krueger G, Rex IH Jr, Wolf JE. A double-blind evaluation of topical Capsaicin in pruritic
 30 psoriasis. *JAm Acad Dermatol*. 1993. 29(3):438-442). Outros

agentes tópicos são também conhecidos e usados para tratar psoríase (Del Rosso Do JQ. Combinação topical therapy for the treatment of psoriasis. J Medicamentos Dermatol. 2006. 5(3):232-234). Portanto, capsaicina, um capsaicinóide ou um agonista de TRPV1 em combinação com outras terapias tópicas para psoríase pode apresentar eficácia aumentada. Por via de exemplo, um mutual pró-fármaco que contém Capsaicina e calcipotrieno é mostrado aqui:



Pró-fármacos mútuos de agonistas de TRPV1 e outros agentes antipsoriáticos, como outros corticosteróides (eficazes em psoríase) e antralina são também descritos.

As formulações que compreendem esses compostos são também aqui descritas.

Pró-fármacos de agonista de TRPV1 para uso nas formulações e métodos aqui descritos são também fornecidos.

Em uma variação, o pró-fármaco de agonista de TRPV1 compreende um agonista de TRPV1 modificado por ligação covalente de uma porção de pró-fármaco, em que a porção de pró-fármaco temporariamente proíbe ligação eficaz de Capsaicina ao receptor TRPV1. Em outras variações, o pró-fármaco de agonista de TRPV1 compreende um agonista de

TRPV1 modificado por ligação covalente de uma porção de pró-fármaco, em que a porção de pró-fármaco facilita a liberação sustentada do agonista de TRPV1.

Em algumas variações, a porção de pró-fármaco é ligada ao agonista de TRPV1 por substituição do hidrogênio fenólico do agonista de TRPV1 com a porção do pró-fármaco. A porção de pró-fármaco pode ser, por exemplo, um acil ou um alcoxi. Em algumas variações, ela é um acil. Ainda em outras variações, a porção de pró-fármaco é m-PEG. Formulações desses pró-fármacos são também descritas, e podem estar na forma de um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão, emplastro ou outros. Ou seja, os pró-fármacos podem ser formulados para uso tópico, parenteral e oral.

De forma similar, dímeros gêmeos de Capsaicina são aqui descritos. Para uma base sobre dímeros gêmeos, veja: Hammell DC, Hamad M, Vaddi HK, Crooks PA, Stinchcomb AL. A duplex "Gemini" prodrug of naltrexona for transdermal delivery. *J Control Release*. 2004. 97(2):283-90. As formulações que compreendem o dímero gêmeo podem ser formuladas como um líquido, comprimidos, cápsulas, géis, creme, emulsão, emplastos e outros.

Pró-fármaco mútuos que contêm agonistas de TRPV1 são também aqui descritos. (Para uma descrição geral de pró-fármaco mútuos, veja: Otagiri M, Imai T, Fukuhara A Improving the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of a drug by chemical conversão a a chimera drug. *J Control Release*. 1999. 62(1-2):223-229). Por exemplo, pró-fármaco mútuos que contêm Capsaicina e l-mentol são aqui descritos. As formulações que compreendem o

pró-fármaco mútuo podem ser formuladas como líquidos, comprimidos, cápsulas, géis, cremes, emulsões, emplastros e outros.

Métodos para o tratamento de várias condições médicas ou síndromes que usam os compostos, composições, e formulações são também fornecidos. Em geral, esses métodos compreendem a etapa de liberação do composto ou composição por via tópica, parenteral, transmucosa ou oral. Em algumas variações, a condição médica a ser tratada é dor, que inclui, sem limitação, dor associada a neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuropatia associada ao HIV, síndrome de dor regional complexa, câncer, dano ao nervo, quimioterapia para câncer, vulvodínia, trauma, cirurgia, dor musculoesquelética crônica, dor lombar inferior, osteoartrite ou artrite reumatóide

Breve descrição dos desenhos

FIG. 1 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 2 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 3 fornece a ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato (expandida).

FIG. 4 é um espectro de massa de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 5 é uma análise de HPLC de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 6 fornece uma análise elemental de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 7 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil acetato.

FIG. 8 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil acetato.

FIG. 9 é um espectro de massa de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil acetato.

5 FIG. 10 é uma análise de HPLC de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil acetato.

FIG. 11 fornece uma análise elemental de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil acetato.

10 FIG. 12 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato.

FIG. 13 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato.

FIG. 14 é um espectro de massa de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato.

15 FIG. 15 é uma análise de HPLC de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato.

FIG. 16 fornece uma análise elemental de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato.

20 FIG. 17 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato.

FIG. 18 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato.

FIG. 19 é um espectro de massa de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato.

25 FIG. 20 é uma análise de HPLC de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato.

FIG. 21 fornece uma análise elemental de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato.

30 FIG. 22 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2,2-dimetilpropanoato.

FIG. 23 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2,2-dimetilpropanoato.

FIG. 24 é um espectro de massa de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2, 2-dimetilpropanoato.

5 FIG. 25 é uma análise de HPLC de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2, 2-dimetilpropanoato.

FIG. 26 fornece uma análise elemental de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2,2-dimetilpropanoato.

10 FIG. 27 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil octadecanoato.

FIG. 28 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil octadecanoato.

FIG. 29 é um espectro de massa de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil octadecanoato.

FIG. 30 fornece uma análise de HPLC de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil octadecanoato.

FIG. 31 é uma análise elemental de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]2-metioxifenil octadecanoato.

20 FIG. 32 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxiphenoxi } formato.

FIG. 33 fornece um ^{13}C -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxiphenoxi} formato.

FIG. 34 fornece um ^1H -RMN de (1S,2S,5R)-5-metil-2-(metiletil)ciclohexil {4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 35 fornece um ^{13}C -RMN de (1S,2S,5R)-5-metil-2-(metiletil)ciclohexil {4-(((6E)-8-metilnon-6-

enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

FIG. 36 é um espectro de massa de (1 S,2S,5R)-5-metil-2-(metiletil)ciclohexil {4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato.

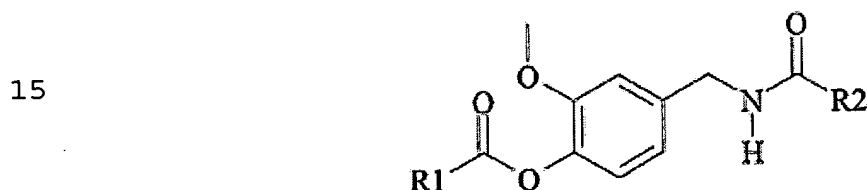
5 FIG. 37 fornece um ^1H -RMN de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2- [(2-metoxietoxi)], etil butano-1,4-dioato.

Descrição detalhada

I. Compostos de TRPV1

10 Ésteres alifáticos

São aqui descritos compostos, formulações e métodos úteis no tratamento de dor e outras condições médicas. Alguns compostos têm a fórmula:



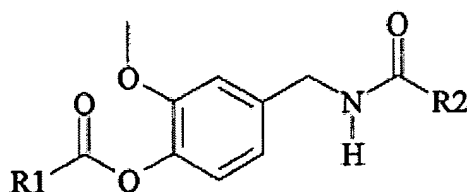
em que R1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado e
20 R2 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. Tanto em R1 quanto R2, quando o grupo alquil é insaturado, cada ligação insaturada pode estar na
25 configuração cis ou trans independente de outras ligações insaturadas.

Em algumas variações, R1 é selecionado especificamente do grupo que consiste em hidrogênio, etil, propil, isopropil, butil, t-butil, e isobutil. Ainda em outras
30 variações, R1 é -(CH₂)_n CH₃ e n é um número inteiro de 1-19,

um número inteiro de 2-5, um número inteiro de 6-10, ou um número inteiro de 11-19. Em algumas variações, R2 é (3E)-2-metiloct-3-eno ou (3Z)-2-metiloct-3-eno-octano. Formulações desses compostos são também descritas, em que a formulação
5 é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão, emplastro ou outros.

Pró-fármacos de capsaicina, capsaicinóides e outros pró-fármacos de agonista de TRPV1 são também descritos. Em uma variação, o pró-fármaco compreende um agonista de TRPV1
10 modificado por ligação covalente da porção de pró-fármaco, em que a porção de pró-fármaco proíbe temporariamente a ligação eficaz ou ativação de TRPV1 pelo agonista. Em outras variações, o pró-fármaco compreende capsaicina, um capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV1 modificado por
15 ligação covalente da porção de pró-fármaco, em que a porção de pró-fármaco facilita a liberação sustentada de capsaicina. Em outras variações, o pró-fármaco compreende Capsaicina ou um capsaicinóide como olvanil (Hughes SR, Buckley TL, Brain SD. Olvanil: more potent than Capsaicin
20 at stimulating the efferent function of sensory nerves. *Eur J Pharmacol.* 1992.219(3):481484.) Em outras variações, o pró-fármaco compreende um agonista de TRPV1, como resiniferatoxina.

Em algumas variações, a porção de pró-fármaco é ligada
25 ao agonista de TRPV1 por substituição do hidrogênio fenólico do agonista de TRPV1 with the porção de pró-fármaco. A porção de pró-fármaco pode ser, por exemplo, um acil ou um alcoxi. Em algumas variações, ela é um acil. Outros pró-fármacos podem ser descritos pela seguinte
30 fórmula:



5

em que R1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado e R2 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. Tanto em R1 quanto R2, quando o grupo alquil é insaturado, cada ligação insaturada pode estar na configuração *cis* ou *trans*, independente de outras ligações insaturadas.

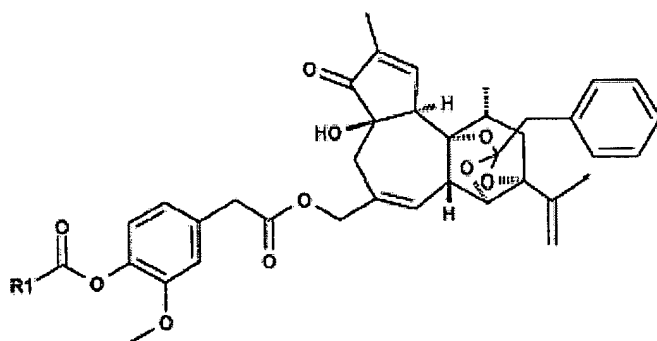
15 A ligação covalente de agonista de TRPV1 com a porção de pró-fármaco é independente de da estrutura de R1 e R2.

Em algumas variações, R1 é um acil ou um alcoxi. Formulações que compreendem esses compostos são também descritas. Em uma outra variação, R1 é m-PEG. Ainda em uma outra variação, R1 é Capsaicina assim formando um dímero "gêmeo" de capsaicina. R2 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído saturado ou insaturado, linear ou ramificado,. Tanto em R1 quanto em R2, quando o grupo alquil é insaturado, cada ligação insaturada pode estar na configuração *cis* ou *trans*, independente de outras ligações insaturadas. Em algumas variações, R2 é (3E)-2-metiloct-3ene ou (3Z)-2-metiloct-3-eno ou n-octano. Qualquer uma dessas moléculas pode ser incluída em uma variedade de formulações farmacologicamente aceitáveis, que incluem líquidos, comprimidos, cápsulas,

30

géis, cremes, emulsões, emplastos ou outros.

Em algumas variações, o hidrogênio fenólico de resiniferatoxin é substituído por uma porção de pró-fármaco. A porção de pró-fármaco pode ser, por exemplo, um acil ou um alcoxi. Em algumas variações, ela é um acil. Outros pró-fármacos podem ser descritos pela seguinte fórmula:



em que R1 é selecionado do grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. Em algumas variações, R1 é um acil ou an alcoxi. Em uma outra variação, R1 é m-PEG. Ainda em uma outra variação, R1 é capsaicina. Formulações que compreendem esses compostos são também descritas. Qualquer uma dessas moléculas pode ser incluída em uma variedade de formulações farmacologicamente aceitáveis, que incluem, líquidos, comprimidos, cápsulas, géis, cremes, emulsões, emplastos ou outros.

Ésteres Hidrofílicos

O hidroxil fenólico de capsaicina, um capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV1, pode ser esterificado com um grupo funcional polihidroxilado para transmitir significativa solubilidade aquosa enquanto transmite sua capacidade de interagir com um receptor de TRPV1. O grupo éster pode ser um álcool de cadeia curta ou poliol ou

alternativamente pode ser um derivado de cadeia longa com suficiente instabilidade metabólica ou hidrolítica para permitir a liberação de Capsaicina *in vivo*. Um exemplo de um derivado de éster de cadeia longa é um conjugado de polietileno glicol de Capsaicina que pode ser formado por 5 ligação covalente de um grupo ligante hidrolisável. Um tal polietileno glicol funcionalizado é PEG terminado em succinato ou PEG que tem um grupo terminal carboxil ativado. Esses derivados podem formar um éster ativado com o hidroxil fenólico de capsaicina. Outros derivados de PEG de terminal carboxilado incluem carboximetilação direta de PEG que contém um ou mais grupos metileno e glutarato. 10

Capsaicina PEGuilada, capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV1, podem ter maior solubilidade aquosa e fornecer 15 uma liberação controlada de Capsaicina ao tecido local por administração direta ao local de ação. O éster conjugado a PEG hidrolisa sob administração que libera Capsaicina diretamente ao local de ação. Isso resulta em liberação localizada de capsaicina, um capsaicinóide, ou outro 20 agonista de TRPV 1 aos tecidos circundantes, minimizando a exposição sistêmica potencial.

As propriedades físicas e químicas dos ésteres hidrofílicos aqui descritos também podem ser modificadas para controlar a taxa de hidrólise, farmacocinética e 25 farmacodinâmica. Podem ser possíveis melhorias nas formulações, por exemplo, pelo uso de lipossomos, com capsaicina conjugada a polietileno glicol.

A PEGuilação de Capsaicina pode reduzir a ligação de Capsaicina ao receptor de TRPV1 devido a impedimento 30 estérico da cadeia de PEG ao ocupar o hidroxil fenólico da

Capsaicina que mostrou ser um elemento necessário da ligação do sítio receptor. Para que a Capsaicina induza ação farmacológica, a porção PEG deve primeiramente ser hidrolisada para liberar capsaicina livre. Portanto, o

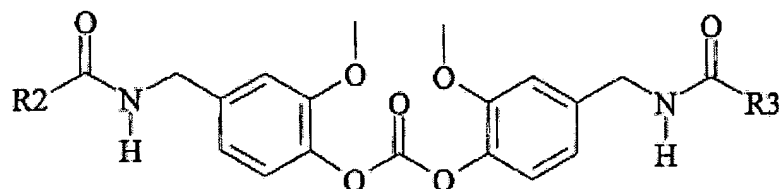
5 amargor e toxicidade associados com Capsaicina livre não são causados antes da ativação metabólica.

Dímeros gêmeos

A liberação e administração de capsaicina, um capsaicinóide, ou outro agonista de TRPV1 a um tecido alvo

10 pode ser significativamente modificada por conversão a um novo pró-fármaco por ligação covalente dos grupos de hidroxil fenólico através de uma ponte de carbonil e é independente da estrutura de R2 e R3. A estrutura mostrada abaixo representa os dímeros desse tipo:

15



em que R2 e R3 são independentemente selecionados do

20 grupo que consiste em um C₁-C₂₀ alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado. Tanto em R2 quanto R3, quando o grupo alquil é insaturado, cada ligação insaturada pode estar na configuração *cis* ou *trans*, independente de outras ligações insaturadas. Em

25 algumas variações, tanto R2 isoladamente ou tanto R2 quanto R3 são (3E)-2-metiloct-3-eno ou (3Z)-2-metiloct-3-eno ou n-octano.

Um dímero gêmeo em dupla de naltrexona mostrou rápida hidrólise em um estudo *in vitro*, liberando apenas o

30 monômero ao fluido de receptor (veja: Hammell DC, Hamad M,

Vaddi HK, Crooks PA, Stinchcomb AL. A duplex "Gemini" prodrug of naltrexona for transdermal delivery. *J Control Release*. 2004. 97(2):283-90). Dados de permeação *in vitro* sugeriram que a aplicação externa do dímero à pele humana gerou um nível a 2 vezes mais alto de naltrexona no fluido de receptor. Um dímero gêmeo de Capsaicina foi feito seguindo o mesmo procedimento sintético de reação de duas moléculas de Capsaicina através dos hidroxis fenólicos com fosgeno para produzir o dímero gêmeo em dupla de capsaicina. Essa molécula também pode demonstrar melhor absorção dérmica e subsequente hidrólise na pele para liberar capsaicina livre.

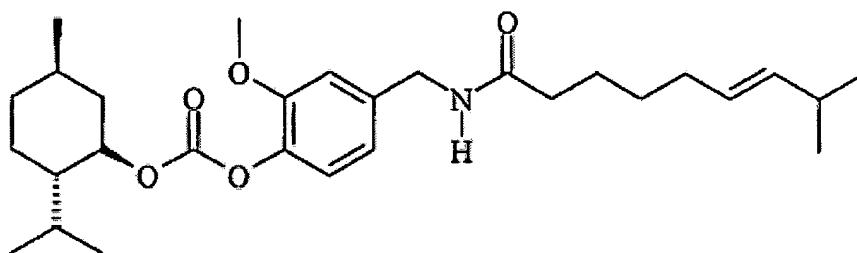
Como acima observado, os dímeros gêmeos de agonistas de TRPV1 também podem resultar em amargor retardado ou reduzido. Uma vez que livre acesso do grupo hidroxil é necessário para a ligação de TRPV1, tais compostos devem ser farmacologicamente inativos no receptor de TRPV1 até tal momento e que a ligação do dímero é hidrolisada.

Pró-fármacos mútuos

Um outro aspecto dessa invenção é a possibilidade do pró-fármaco duplo de liberar simultaneamente dois agentes ativos como 1-mentol (ou qualquer outro agente ativo) e Capsaicina (ou qualquer outro agonista de TRPV1 adequado). Por exemplo, 1-Mentol é usado como um agente analgésico tópico ou local e é um agonista seletivo do receptor de frio, também conhecido como TRPM8. Veja: Jordt SE, McKemy DD, Julius D. Lessons from peppers e peppermint: the molecular logic of thermosensation. *Curr Opin Neurobiol*. 2003. 13(4):487-492. Em várias síndromes de dor crônica a ativação simultânea de fibras-C com um agonista de TRPV1 e

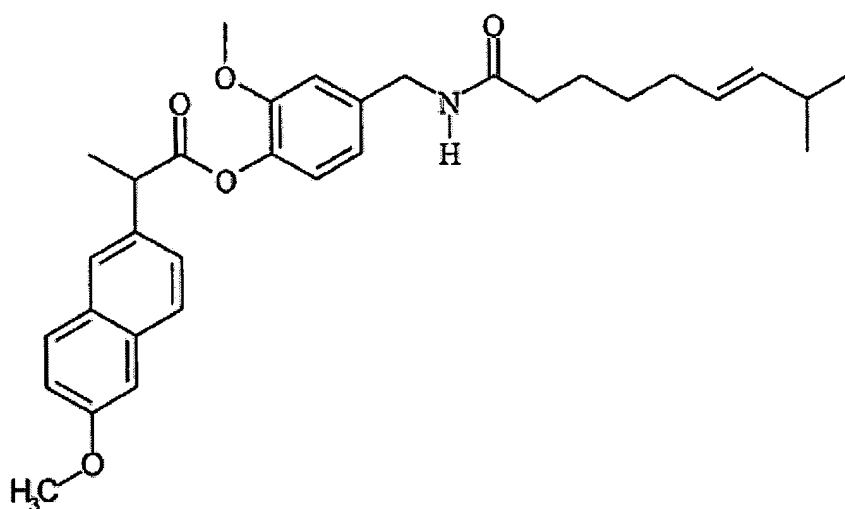
fibras Aδ com um agonista de TRPM8 é prevista para produzir
 menos dor durante o processo de dessensibilização de
 nociceptor. Veja: Anand P. Capsaicin and mentol in the
 treatment of itch and pain: recently cloned receptors
 5 provide the key. *Gut*. 2003. 52(9):1233-5. A Capsaicina e
 pró-fármaco de l-mentol são mostrados abaixo:

10



Junto com infecção por *Helicobacter Pylori*, acredita-
 se que a excessiva secreção ácida no estômago, redução no
 fluxo sanguíneo da mucosa gástrica, etanol, fumo e
 15 estresse, uso excessivo de inibidores da COX para tratar
 dor e inflamação sejam responsáveis pela erosão gástrica e
 formação de úlceras. Algumas vezes também é percebido que o
 consumo em excesso de Capsaicina pode promover úlceras
 gástricas em vista da irritação potencial produzida pelos
 20 agonistas de TRPV1. De fato, pacientes com úlceras são
 freqüentemente avisados para limitar ou evitar o consumo de
 Capsaicina. No entanto, investigações realizadas nos anos
 recentes revelaram que a Capsaicina não estimula mas
 realmente inibe a secreção ácida, estimula secreções de
 25 muco alcalino, e estimula o fluxo sanguíneo da mucosa
 gástrica. Capsaicina age estimulando neurônios aferentes no
 estômago e sinaliza para proteção contra agentes que causam
 dano. Pesquisas epidemiológicas sugerem que as úlceras
 gástricas são mais comuns em populações que relatam baixo
 30 consumo de pimenta malagueta. Todos esses fatores sustentam

a noção de que a Capsaicina ou outro agonistas de TRPV1 devem realmente ajudar a prevenir e cicatrizar úlceras. Veja, Satyanarayana MN. Capsaicin and gastric ulcers. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006. 46(4):275-328. Portanto, pró-
 5 fármaco mútuos de Capsaicina e um inibidor da COX podem apresentar menores taxas de erosão gástrica que os inibidores da COX isoladamente. Por via de exemplo e não de limitação, um pró-fármaco mútuo de Capsaicina e naproxeno é mostrado abaixo:



Pró-fármaco mútuos de Capsaicina e inibidores da COX
 20 podem apresentar reduzida irritação gastrointestinal e dano, particularmente com dosagem crônica. Observações similares foram feitas com pró-fármacos mútuos de inibidores da COX combinados com antagonistas de receptor de histamina (Fukuhara A, Imai T, Otagiri M.
 25 Stereoselective disposition of flurbiprofen from a mutual prodrug with a histamine H2-antagonist to reduce gastrointestinal lesions in the rat. *Chirality.* 1996. 8(7):494-502).

Em adição, existe evidência de que a administração
 30 local ou tópica de gabapentina pode ser útil para o

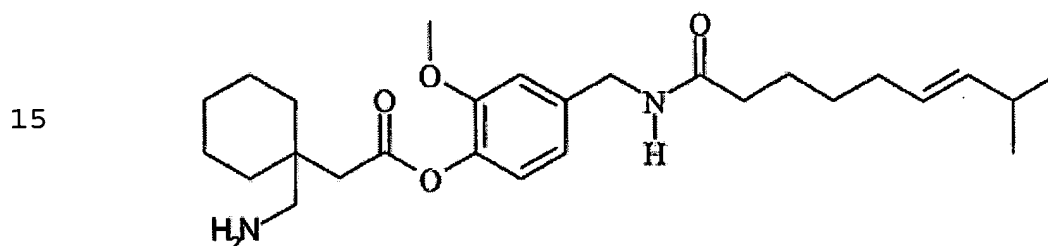
controle da dor (Carlton SM, Zhou S. Attenuation of formalin-induced nociceptive behaviors following local peripheral injection of gabapentin. *Pain*. 1998. 76(12):201-207.) Portanto, gabapentina tópica é disponível em inúmeros

5 fármacos compostos nos EUA (por exemplo,

<http://www.drugsandthings.com/Pain>

[Management.html#Shingles%20Formula](http://www.drugsandthings.com/PainManagement.html#Shingles%20Formula)). Assim, a combinação de gabapentina ou pregabalina com Capsaicina (ou qualquer

10 outro agonista de TRPV 1) pode apresentar utilidade única no tratamento de síndromes de dor crônica. Por via de of exemplo e não de limitação, um pró-fármaco mútuo de Capsaicina e gabapentina é mostrado abaixo:



II. FORMULAÇÕES

Os agonistas de TRPV1 aqui descritos podem ser administrados por vias de administração oral, parenteral (injeção intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ou subcutânea), tópica (passivamente ou com o uso de iontoforese, ou sonoforese ou eletroporação), transmucosa (por exemplo, nasal, vaginal, retal, ou sublingual), 20 pulmonar (por exemplo, via inalação de pó seco) ou oral ou com o uso de inserções biometabolizáveis e podem ser formulados em formas de dosagem adequadas para cada via de administração.

Tópica

30 Os agonistas de TRPV1 acima descritos podem ser usados

para administração tópica em que o local de ação visado são nociceptores cutâneos encontrados na derme e/ou epiderme. Assim, cremes, géis, emplastos ou pomadas podem ser preparado com excipientes farmacêuticos que incluem agentes

5 espessantes e intensificadores de penetração para administração tópica. As composições podem, por exemplo, variar de cerca de 0,01 a cerca de 20% em peso do agonista de TRPV 1. Exemplos de intensificadores de penetração que

10 podem ser úteis para uso com as formulações aqui descritas incluem, mas não são limitados a.: d-pipertona e ácido oléico; 1-mentona e ácido oléico; 1-mentona e oleato de etila; 1-mentona e álcool benzílico; etileno glicol e 1-mentona; álcool benzílico e oleil alcoólico; 1-mentona e álcool cetílico; 1,3-butanodiol e ácido oléico; dietileno

15 glicol monoetil éter e 1-mentone; etileno glicol e ácido oléico; miristato de isopropil ; oleil álcool e 1-3, butandiol; 1-mentona e butirato de isopropila; 1-mentona e 1,3-butanodiol; n-hexano e ácido oléico; mentona e metanol; ácido metilnonenóico e n-hexano; oleil álcool e propileno

20 glicol; álcool metilnonenóico e dimetilacetamida, estearil álcool, oleil álcool, linoleil álcool, linolenil álcool, álcool caprílico, álcool decílico, lauril álcool, propileno glicol, polietileno glicol, etileno glicol, dietileno glicol, trietileno glicol, etoxi diglicol, dipropileno

25 glicol, glicerol, propanodiol, butanodiol, pentanodiol, hexanotriol 2-lauril álcool, miristil álcool, álcool cetílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido esteárico, ácido oléico, ácido caprílico, ácido valérico, ácido heptanóico, ácido pelagônico, ácido

30 caproico, ácido isovalérico, ácido neopentanóico, ácido

trimetil hexanóico, ácido neodecanóico, ácido isosteárico,
 ácido neoheptanóico, ácido neononanóico, isopropil n-
 decanoato, palmitatode isopropila, octildodecil miristato,
 acetato de etila, acetato de butila, acetato de metila,
 5 isopropil n-butirato, etilvalerato, metilpropionato, dietil
 sebacato, oleato de etila, n-hexanoato de isopropila,
 miristato de isopropila, uréia, dimetilacetamida,
 dietiltoluamida, dimetilformamida, dimetiloctamida,
 dimetildecamida, 1-hexil-4-metoxycarbonil-2pirrolidona, 1-
 10 lauril-4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-carboxi-2-
 pirrolidona, 1 -alquil4-imidazolin-2-ona, 1-metil-2-
 pirrolidona, 2-pirrolidona, 1-lauril-2-pirrolidona, 1hexil-
 4-carboxi-2-pirrolidona, 1-metil-4-metoxycarbonil-2-
 pirrolidona, 1-lauril-4metoxycarbonil-2-pirrolidona,
 15 dimetilsulfóxido, decilmetilsulfóxido, N-
 cocoalquilpirrolidona, N-dimetilaminopropilpirrolidona, N-
 alquilpirrolidona de sebo, N-ciclohexilpirrolidona, 1-
 farnesilazacicloheptan-2-ona, 1-geranilgeranil
 azacicloheptan-2-ona, ésteres de ácido graxo de -(2-
 20 hidroxietil)-2-pirrolidona, 1-geranilazacicloheptan-2-ona,
 1-dodecilazacicloheptano-2-ona (Azone[®]), 1-(3,7-
 dimetiloctil)azacicloheptan-2-ona, 1-geranilazaciclohexano-
 2-ona, 1-(3,7,11-trimetildodecil)azaciclohaptan-2-ona, 1-
 geranilazaciclopentan-2,5-diona, 1-farnesilazaciclopentan-
 25 2-ona, álcool benzílico, butanol, pentanol, hexanol,
 octanol, nonanol, decanol, etanol, 2-butanol, 2-pentanol,
 propanol, dietanolamina, trietanolamina;
 hexametenolauramida e seus derivados, cloreto de
 benzalcônio, laurato de sódio, lauril sulfato de sódio;
 30 cloreto de cetilpiridínio, ácido cítrico, ácido succínico,

ácido salicílico, silicilato cetiltrimetil amônio brometo,
 brometo de tetradeciltrimetilamônio; cloreto de octadecil-
 trimetilamônio; cloreto de dodeciltrimetilamônio, cloreto
 de hexadeciltrimetilamônio, Span 20, Span 40, Span 60, Span
 5 80, Span 85, Poloxamer231, Poloxamer182, Poloxamer184),
 Brij 30, Brij 35, Brij 93, Brij 96, Span 99, Myrj45,
 Myrj51, Myrj52, Migliol 840, glicólico, sais de sódio de
 taurocolico, lecitina, colato de sódio, ácidos
 desoxicólicos, D-limoneno, apineno, β -careno, α -terpineol,
 10 terpinen-4-ol, carvol, carvona, pulegona, piperitona, Ylang
 ylang, mentona, anis, quenopóodio, eucalipto, óxidode
 limoneno, óxido de α -pineno, óxido de ciclopenteno, 1,8-
 cineole, óxido de ciclohexeno, N-heptano, N-octano, N-
 nonano, N-decano, N-undecano, N-dodecano, N-tridecano, N-
 15 tetradecano, N-hexadecano, óleos essenciais (por exemplo,
 óleos da árvore do chá), e misturas de qualquer um dos
 acima.

Pomadas tipicamente contêm uma base de pomada
 convencional selecionada de quatro classes reconhecidas:
 20 bases oleaginosas; bases emulsificáveis; bases de emulsão;
 e bases hidrossolúveis. Loções são preparações a serem
 aplicadas à pele ou superfície mucosa sem fricção, e são
 tipicamente preparações líquidas ou semi-líquidas nas quais
 partículas sólidas, incluindo o agente ativo, são presentes
 25 em uma base de água ou álcool. Loções são usualmente
 suspensões de sólidos, e preferivelmente, para o presente
 objetivo, compreendem uma emulsão líquida do tipo óleo em
 água. Cremes, como conhecido na técnica, são emulsões
 viscosas líquidas ou semi-sólidas, óleo em água ou água em
 30 óleo. Formulações tópicas também podem estar na forma de um

gel, por exemplo, um sistema semi-sólido, tipo suspensão, ou na forma de uma solução. Ainda uma outra forma de aplicação tópica pode ser um emplastro. Emplastros são de vários tipos como microreservatório, monolítico, ou
5 reservatório líquido. Todos esses tipos de emplastros podem ser preparados com as moléculas dessa invenção como um dos ingredientes ativos.

Parenteral

Capsaicina, capsaicinóides, e a maioria dos agonistas
10 de TRPV1 são pouco solúveis em soluções aquosas. Aqui descritos são pró-fármacos dessas moléculas, que foram preparados para transmitir melhor solubilidade aquosa, em adição a outras propriedades vantajosas. Esses compostos podem ser formulados em suspensões aquosas adequadas ou
15 soluções para injeção intravenosa ou intramuscular, ou para instilação direta nos locais de dor, inflamação, e/ou doença (por exemplo, articulações artríticas). Formulações podem incluir tampões adequados e excipientes de estabilização opcionalmente com água, solução salina, ou
20 outro meio estéril para injeção.

As preparações de acordo com essa invenção para administração parenteral incluem soluções estéreis aquosas e não aquosas, suspensões ou emulsões. Exemplos de solventes ou veículos não aquosos são propileno glicol,
25 polietileno glicol, óleos vegetais, como óleo de oliva e óleo de milho, gelatina, e ésteres orgânicos injetáveis como oleato de etila. Tais formas de dosagem também podem conter adjuvantes como conservantes, umectantes, emulsificantes e agentes de dispersão. Eles podem ser
30 esterilizados, por exemplo, por filtração através de um

filtro de retenção de bactérias, por incorporação de agentes esterilizantes nas composições, por irradiação ou por aquecimento.

Emplastros

5 Os agonistas de TRPV 1 acima descritos podem ser formulados em emplastros. Os desenhos dos emplastros podem incluir medicamento em matriz adesiva, reservatório micro-líquido ou reservatório líquido de multicamadas. Os pró-fármacos alifáticos podem existir na forma de óleo como um
10 estado preferido. Essas substâncias podem ser formuladas diretamente em emplastros em que elas podem formar micro-reservatórios. Outras composições podem incluir suspensões em nano- ou micropartículas em uma matriz adesiva.

Oral

15 Os compostos de capsaicina, capsaicinóides e agonista de TRPV 1 aqui descritos também podem ser liberados por via oral, e as formulações orais podem incluir revestimentos entéricos. A alteração das propriedades fisicoquímicas como lipofilia ou equilíbrio hidrofílico lipofílico ("HLB")
20 podem ser ajustados para otimizar a absorção tecidual dessa forma melhorando a biodisponibilidade das formas derivatizadas.

Formas de dosagem sólida para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. em
25 tais formas de dosagem sólida, o composto ativo é tipicamente misturado com pelo menos um veículo farmacologicamente aceitável inerte como sacarose, lactose, ou amido. Tais formas de dosagem também podem compreender, como é prática normal, substâncias adicionais outras que
30 não diluentes inertes, por exemplo, agentes lubrificantes

como estearato de magnésio. No caso de cápsulas, comprimidos, e pílulas, as formas de dosagem também compreender agentes de tamponamento. Como acima observado, comprimidos e pílulas podem ser adicionalmente preparados
5 com revestimento entéricos.

Formas de dosagem líquida para administração oral incluem emulsões, soluções, suspensões, xaropes farmacologicamente aceitáveis, opcionalmente com elixires contendo diluentes inertes comumente usados na técnica, tal
10 como água. Em adição a tais diluentes inertes, as formas de dosagem líquida aqui descritas também podem incluir adjuvantes, como agentes umectantes, emulsificantes e agentes de suspensão, e adoçantes, flavorizantes e agentes de perfume.

15 **Mucosa**

Similar à biodisponibilidade oral, métodos de liberação mucosa podem demonstrar melhor performance para administrações como instilação de bexiga ou mucosite oral. Essas formulações podem incluir cremes, géis, pomadas ou
20 emulsões óleo/água. Composições para administração retal ou vaginal são preferivelmente supositórios, que podem conter, em adição às substâncias ativas, excipientes como manteiga de cacau ou um supositório também pode ser preparado com excipientes padrão bem conhecidos na técnica.

25 **Métodos de uso**

Métodos para o tratamento de dor e outras condições médicas são também descritos. Em geral, esses métodos compreendem a etapa de liberação dérmica, transdérmica, local ou sistêmica de compostos e pró-fármacos (ou seja, os
30 agonistas de TRPV 1) previamente descritos para tratar

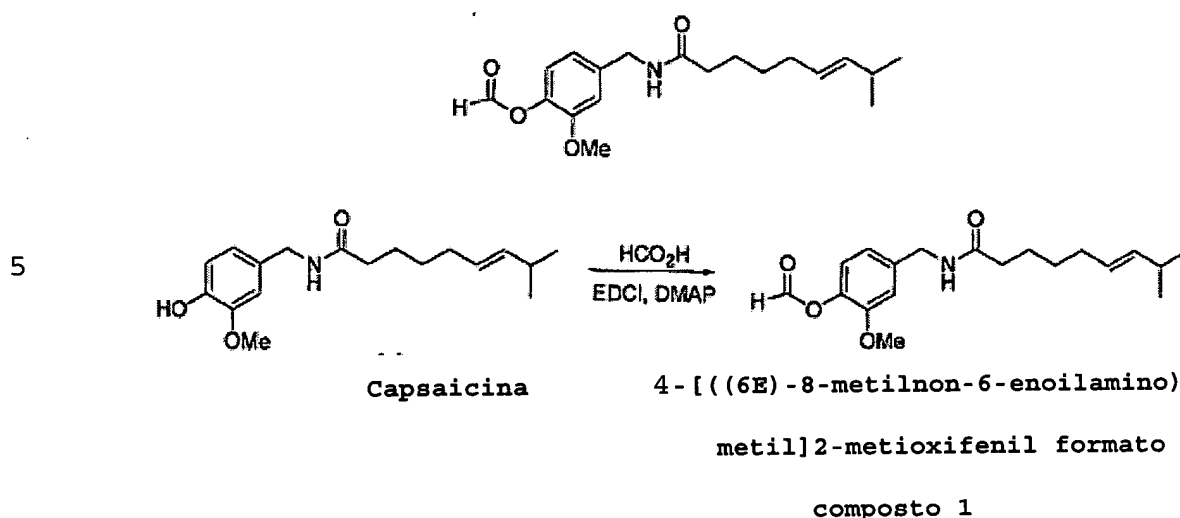
qualquer uma das várias condições médicas ou doenças. Em algumas variações, a condição indesejada é dor. Por exemplo, a dor pode ser associada a neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuropatia associada ao HIV, síndrome de dor regional complexa, câncer, dano nervoso, quimioterapia para câncer, vulvodínia, trauma, cirurgia, dor musculoesquelética crônica, dor lombar inferior, osteoartrite ou artrite reumatóide. Em outras variações, a condições a ser tratada inclui, sem limitação, psoríase, prurido, coceira, câncer, hipertrofia prostática, rugas, sinusite, rinite, alopecia e hirsutismo.

A dosagem do ingrediente ativo nas composições dessa invenção pode ser variada dependendo da forma de dosagem usada. No entanto, em todos os casos, a quantidade do ingrediente ativo deve ser tal que uma forma de dosagem adequada é obtida. A dosagem selecionada depende do efeito terapêutico desejado, da via de administração, e da duração desejada do tratamento. Geralmente, níveis de dosagem entre 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal diariamente são administrados a mamíferos.

Os exemplos a seguir são para objetivos ilustrativos apenas, e não pretendem limitar o escopo das reivindicações em apêndice.

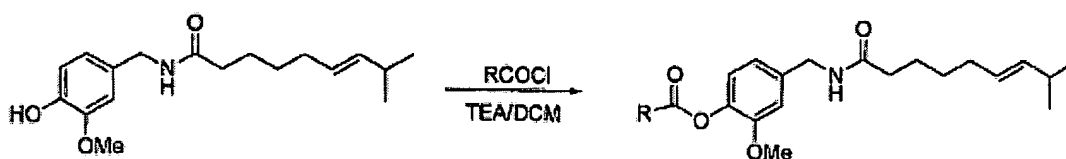
EXEMPLOS

Exemplo 1: Síntese de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato)
Preparação de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil formato):



10 Ácido fórmico (0,53 mL, 13,8 mmol; Aldrich) e
 cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 (EDCI) (2,26 g, 11,8 mmol; BACHEM), seguido com DMAP (180
 mg; Aldrich) foi adicionado a uma solução de Capsaicina
 (1,2 g, 3,93 mmol; Torcan Chemical LTD) em diclorometano
 15 anidro (20 mL; Aldrich). A mistura de reação foi agitada
 sob nitrogênio por 4 horas, e diluída com mais
 diclorometano (Fisher Scientific), lavada com salmoura
 (Fisher Scientific), seca sobre MgSO_4 (Spectrum), e
 concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido
 20 a uma coluna de sílica gel (Sorbent). A coluna foi eluída
 com 30% acetato de etila (Fisher Scientific) em hexano
 (Fisher Scientific). 1,3 g de produto foi obtido como óleo
 claro, no entanto, RMN desse produto indicou que cerca de
 5-6% de Capsaicina era presente. Portanto, esse produto foi
 25 submetido novamente à condição de reação acima.
 Subseqüentemente, 1,05 g de 4-(((6E)-8metilnon-6-
 enoilamino)metil]-2-metioxfenil formato foi obtido como
 óleo claro em 80,2% de rendimento. ^1H -RMN e ^{13}C -RMN foram
 consistentes com a estrutura desejada (veja FIGS. 1, 2 e
 30 3). Análise de espectro de massa do produto foi consistente

com a estrutura desejada (veja FIG. 4). Análise de HPLC do produto mostrou 96,7% (AUC) de pureza (veja FIG. 5). Análise elemental (FIG. 6) do produto indicou que uma pequena quantidade de água foi provavelmente absorvida no produto. Calculado para $C_{19}H_{27}NO_4$: C, 68,44; H, 8,16; N, 4,20, Encontrado: C, 67,93; H, 8,21; N, 4,20.



10

R = Me, composto 2

R = Et, composto 3

R = n-Pr, composto 4

R = t-Bu, composto 5

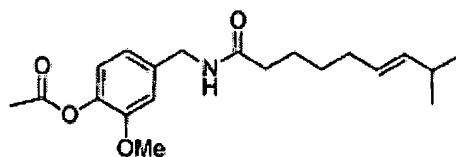
15

R = $C_{17}H_{35}$, composto 6

Exemplo 2: Síntese de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxfenil acetato)

Preparação de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxfenil acetato):

20



Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. A esse cloreto ácido (1,5 equivalente; Aldrich), seguido com trietilamina (2 equivalentes; Aldrich) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com mais diclorometano, lavada com

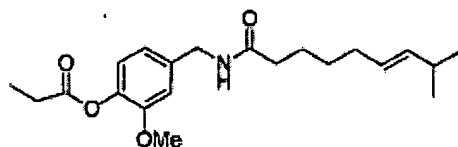
30

salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl (Fisher Scientific), salmoura, solução aquosa saturada de NaHCO₃ (Aldrich), e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido
5 a uma cromatografia de coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

Depois da cromatografia, 1,0 g do produto foi obtido como um sólido branco. O produto obtido foi também triturado com hexano para gerar 0,94 g de 4-(((6E)-8-
10 metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil acetato em 86,0% de rendimento como um sólido branco. ¹H-RMN e ¹³C-RMN foram consistentes com a estrutura desejada (FIGS. 7 e 8). Análise de espectro de massa do produto foi consistente com a estrutura desejada (FIG. 9). Análise de HPLC do produto
15 mostrou 98,0% (AUC) de pureza (FIG. 10). Análise elemental (FIG. 11) do produto foi também consistente com a estrutura desejada: Calculado para C₂₀H₂₉NO₄: C, 69,14; H, 8,41; N, 4,03, Encontrado: C, 69,06; H, 8,39; N, 4,06.

**Exemplo 3: Síntese de (4-(((6E)-8-metilnon-6-
20 enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato)**

Preparação de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato):



25

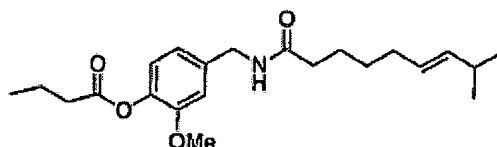
Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. Cloreto ácido (1,5 equivalente; Aldrich), seguido com trietilamina (2 equivalentes; Aldrich) foi adicionado a essa solução. A
30 mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida

até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguido por solução diluída aquosa de HCl (Fisher Scientific), salmoura, solução saturada aquosa de NaHCO₃ (Aldrich), e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

Depois da cromatografia, 1,09 g de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil propanoato foi obtido em 94,0% de rendimento como um óleo amarelo pálido. ¹H-NMR e ¹³C-RMN foram consistentes com a estrutura desejada (FIGS. 12 e 13). Análise de espectro de massa do produto foi consistente com a estrutura desejada (FIG. 14). Análise de HPLC do produto mostrou 99,6% (AUC) de pureza (FIG. 15). Análise elemental (FIG. 16) do produto foi também consistente com a estrutura desejada: Calculado para C₂₁H₃₁NO₄: C, 69,78; H, 8,64; N, 3,87. Encontrado: C, 69,56; H, 8,74; N, 3,92.

Exemplo 4: Síntese de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato)

Preparação de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato):



Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. A essa, cloreto ácido (1,5 equivalente; Aldrich), seguido com

trietilamina (2 equivalentes; Aldrich) foi adicionado. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl (Fisher Scientific), salmoura, solução saturada aquosa de NaHCO₃ (Aldrich), e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄ e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

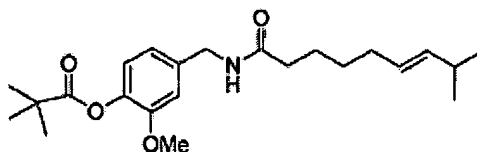
Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. A essa, cloreto ácido foi adicionado (1,5 equivalente), seguido com trietilamina (2 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl, salmoura, solução saturada aquosa de NaHCO₃ e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

Depois da cromatografia, 1,18 g de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil butanoato foi obtido em 96,0% de rendimento como um sólido branco. ¹H-RMN e ¹³C-RMN foram consistentes com a estrutura desejada (FIGS. 17 e análise de espectro de massa do produto foi consistente com a estrutura desejada (FIG.19). Análise de HPLC do produto mostrou 98,9% (AUC) de pureza (FIG. 20). Análise elemental (FIG. 21) do produto foi também

consistente com a estrutura desejada: Calculado para $C_{22}H_{33}NO_4$: C, 70,37; H, 8,86; N, 3,73, Encontrado: C, 70,29; H, 8,90; N, 3,75.

Exemplo 5: Síntese de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2,2-dimetilpropanoato)

Preparação de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2,2-dimetilpropanoato):



10

Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. A essa, cloreto ácido foi adicionado (1,5 equivalente; Aldrich), seguido com trietilamina (2 equivalentes; Aldrich). A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl Fisher Scientific), salmoura, solução saturada aquosa de $NaHCO_3$ (Aldrich), e salmoura sucessivamente, seca sobre $MgSO_4$, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

25 Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. A essa, cloreto ácido foi adicionado (1,5 equivalente), seguido com trietilamina (2 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída

30

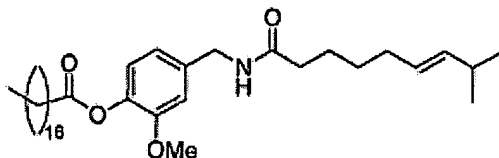
com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl, salmoura, solução saturada aquosa de NaHCO₃, e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

Depois da cromatografia, 1,18 g de 4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil 2,2-dimetilpropanoato foi obtido em 92,5% de rendimento como um óleo claro. ¹H-RMN e ¹³C-RMN foram consistentes com a estrutura desejada (FIGS. 22 e 23). Análise de espectro de massa do produto foi consistente com a estrutura desejada (FIG. 24). Análise de HPLC do produto mostrou 99.6% (AUC) de pureza (FIG. 25).

Análise elemental (FIG. 26) do produto foi também consistente com a estrutura desejada: Calculado para C₂₃H₃₅NO₄: C, 70,92; H, 9,06; N, 3,60, Encontrado: C, 70,63; H, 9,22; N, 3,65.

Exemplo 6: Síntese de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil)-2-metoxifenil octadecanoato)

Preparação de (4-(((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxifenil octadecanoato):



Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de diclorometano foi resfriada por banho de gelo. Cloreto ácido (1,5 equivalente; Aldrich), seguido com trietilamina (2 equivalentes; Aldrich) foi adicionado a essa solução. A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida

até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl (Fisher Scientific), salmoura, solução saturada aquosa de NaHCO₃,
5 (Aldrich), e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30% acetato de etila em hexano como o eluente).

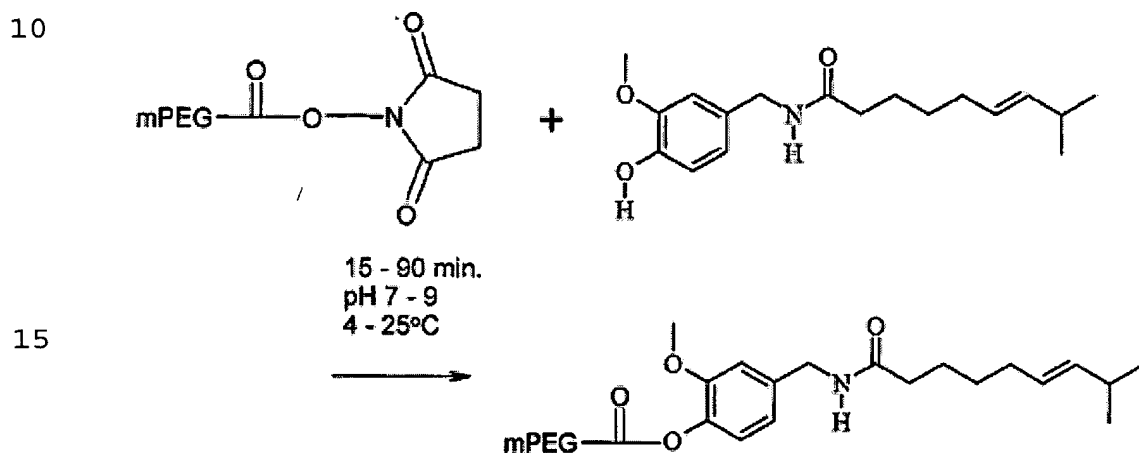
Uma solução de Capsaicina (1 equivalente) em 15 mL de
10 diclorometano foi resfriada por banho de gelo. A essa, foi adicionado o cloreto ácido (1,5 equivalente), seguido com trietilamina (2 equivalentes). A mistura de reação foi agitada por 1 hora, e então aquecida até temperatura ambiente por mais uma hora. A mistura de reação foi diluída
15 com mais diclorometano, lavada com salmoura, seguida por solução diluída aquosa de HCl salmoura, solução saturada aquosa de NaHCO₃, e salmoura sucessivamente, seca sobre MgSO₄, e concentrada até secar. O produto bruto obtido foi submetido a uma cromatografia em coluna de sílica gel (30%
20 acetato de etila em hexano como o eluente).

Depois da cromatografia, 1,27 g de 4-[[((6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxifenil octadecanoato foi obtido em 97,0% de rendimento as sólido branco. ¹H-RMN e ¹³C-RMN foram consistentes com a estrutura desejada (FIG.
25 27 e 28).). Análise de espectro de massa do produto foi consistente com a estrutura desejada (FIG. 29). Análise de HPLC do produto mostrou 100.0% (AUC) de pureza (FIG. 30). Análise elemental (FIG. 31) do produto foi também consistente com a estrutura desejada: Calculado para
30 C₃₆H₆₁NO₄: C, 75,61; H, 10,75; N, 2,45, Encontrado: C,

75,60; H, 10,79; N, 2,44.

Exemplo 7: Síntese de um conjugado macromolecular como Capsaicina MonoPEGuilada

um conjugado de éster hidrolisável de polietileno glicol de Capsaicina ou capsaicinóides pode ser preparado pela reação do grupo hidroxil aromático com o derivado de polietileno glicol ativado adequado. Tal exemplo é a esterificação de mPEG succinamida com Capsaicina como mostrado abaixo.



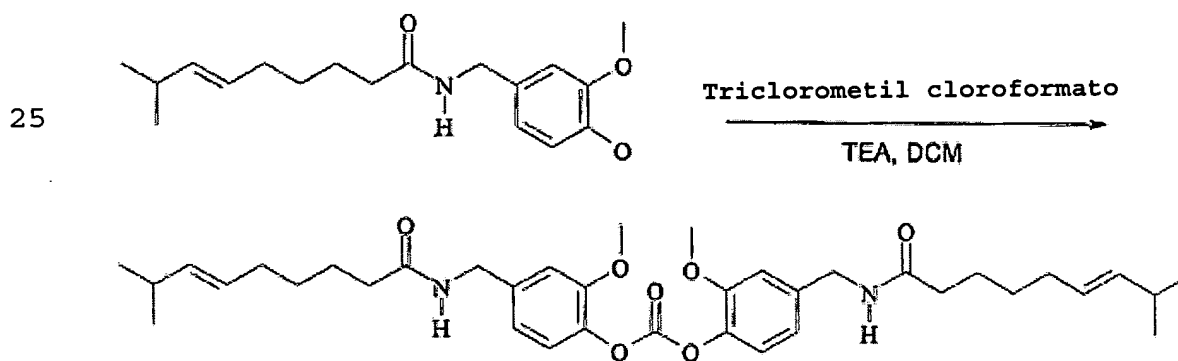
A uma solução de Capsaicina (160 mg, 0,5 mmol) e poli(etileno glicol)(n)monometil éter mono(succinimidil succinato)éster (Peso molecular médio = 1.900, 1,0 g, 0,5 mmol) em 10 mL de diclorometano anidro foi adicionada trietilamina (100 mg, 1 mmol) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 6 horas. Análise de TLC da mistura de reação indicou não que a reação não estava completa (condição de TLC: 10% metanol em DCM). 148 mg de diisopropil etil amina (1,1 mmol) foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente de um dia para o outro. Análise de TLC da mistura de reação mostrou nenhum progresso da reação. A mistura de reação foi diluída com

DCM, lavada com salmoura, seca sobre MgSO_4 , concentrada até secar. O produto bruto obtido foi triturado com metil terc-butil éter para remover capsaicina que não reagiu. O sólido branco coletado da filtração foi dissolvido em uma pequena
 5 quantidade de DCM e carregado em uma coluna de sílica gel. A coluna foi eluída com 5-10% de metanol em DCM. As frações que continham produto puro (com um único ponto indicado por TLC) foram combinadas e concentradas até secar para gerar
 10 395 mg de Capsaicina PEGuilada (40% de rendimento) como um sólido branco. Não havia mais frações que continham o produto como o principal componente junto com algumas impurezas. ^1H -RMN da Capsaicina PEGuilada obtida foi consistente com a estrutura desejada (veja FIG. 37).

Derivados de polietileno glicol são disponíveis por
 15 Nektar Transforming Therapeutics, San Carlos, CA em vários comprimentos de cadeia e dispersões.

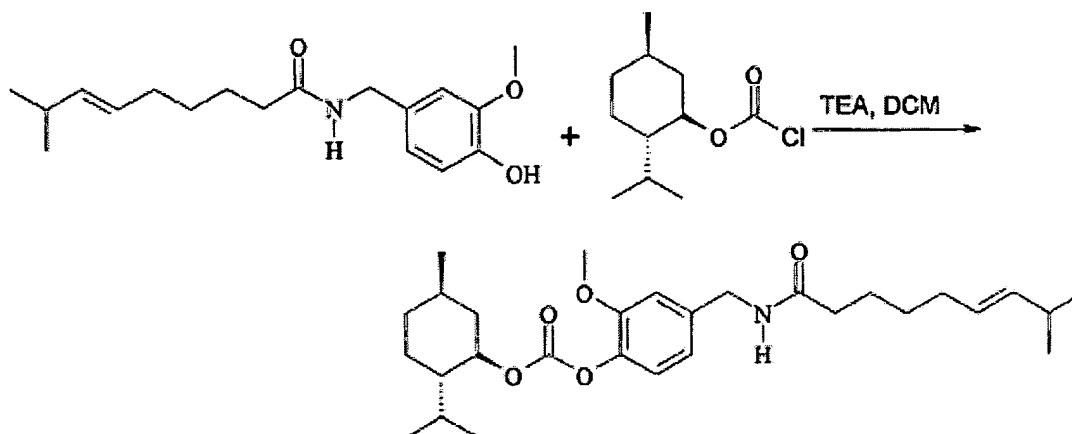
Exemplo 8: Síntese de um 4-[(6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxfenil {4-[(6E)-8-metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metoxiphenoxi}formato (Dímero gêmeo de
 20 Capsaicina)

A síntese de moléculas de Capsaicina ligadas a carbonato pode ser feita como se segue.



Uma solução de Capsaicina (1,0 g, 3,3mmol) em diclorometano anidro (20 mL) foi resfriada a 0°C por banho de gelo. A esse triclorometil cloroformato (162 mg, 0,82 mmol) a 0°C foi adicionado, seguido pela adição em gotas de trietilamina (1,98g, 19,6 mmol). Depois da adição, a mistura de reação foi agitada a 0°C sob nitrogênio por 1 hora, então aquecida até a temperatura ambiente por mais 2 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (DCM), lavada com 5% solução aquosa de K₂CO₃, salmoura, seca sobre MgSO₄, concentrada até secar. O produto bruto obtido foi purificado via cromatografia em coluna de sílica gel (40% - 80% acetato de etila em hexano como o eluente) para gerar 0,9 g de dímero gêmeo de Capsaicina (86,5% de rendimento) como um sólido branco. ¹H-RMN e ¹³C-RMN do obtida dímero gêmeo de Capsaicina foram consistentes com a estrutura desejada (veja FIGS. 32, 33).

Exemplo 9: Síntese de a (1 S,2S,5R)-5-metil-2-(metiletil)ciclohexil {4-[(6E)-8metilnon-6-enoilamino)metil]-2-metioxfenil formato (Pró-fármacomútuo Capsaicina/1-Mentol)



A uma solução de Capsaicina (0,7 g, 2,3mmol) e (-)-

mentil cloroformato (0,5 g, 2,3 mmol) em diclorometano anidro (10 mL) foi adicionada trietilamina (0,45g, 4,5 mmol) em gotas em temperatura ambiente. Depois da adição, a mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente por 2 horas. A mistura de reação foi diluída com diclorometano (DCM), lavada com 5% solução aquosa de K_2CO_3 , salmoura, seca sobre $MgSO_4$, concentrada até secar. O produto bruto obtido foi purificado através de cromatografia em coluna de sílica gel (30% - 50% acetato de etila em hexano como o eluente) para gerar 0,98 g de pró-fármaco mútuo de Capsaicina/l-mentol (87% de rendimento) como um óleo viscoso claro. 1H -RMN e ^{13}C - NMR do pró-fármaco mútuo de Capsaicina/l-mentol obtido foram consistentes com a estrutura desejada (veja FIGS. 34, 35). A análise de espectro de massa do produto foi consistente com a estrutura desejada (FIG. 36).

V. Análise

As figuras anexadas mostram vários espectros de 1H - e ^{13}C -RMN, espectros de massa, análise de HPLC, e análise elemental de vários compostos aqui descritos.

Método de HPLC: Coluna Altima C18, 5 micron, 250 x 4,6 mm column. Fase móvel A: água contendo 0,1% TFA. Fase móvel B: 0,1% TFA em acetonitrila. Volume de injeção: 20 μ L. Concentração da amostra: 5 mg em 10 mL de acetonitrila. Taxa de fluxo: 1 ml/minuto. Coluna de HPLC foi usada em temperatura ambiente.

Análises de 1H - e ^{13}C -RMN: Espectros de 1H - e ^{13}C -RMN foram obtidos usando um espectrômetro de 500 MHz FT-NMR (Varian Instruments Anova).

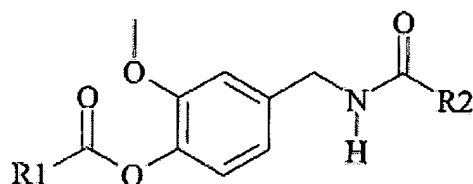


PI0610333-2

REIVINDICAÇÕES

1. Composto caracterizado pelo fato de que tem a fórmula:

5



Onde

R1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um C₁₋₂₀alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado e R2 é selecionado do grupo que consiste em C₁₋₂₀alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e um C₁₋₁₀alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio, metil, etil, propil, isopropil, butil, t-butil e isobutil.

4. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R1 é -(CH₂)_nCH₃ e n é um número inteiro de 1-19.

5. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro de 2-5.

6. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro de 6-

10.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro de 11-19.

5 8. Composto, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que R2 é selecionado do grupo que consiste em (3E)-2-metiloct-3-eno, (3Z)-2-metiloct-3-eno e n-octano.

9. Composto, de acordo com a reivindicação 1, 10 caracterizado pelo fato de que R2 é $-(CH_2)_nCH_3$ e n é um número inteiro de 1-19.

10. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro de 2-5.

15 11. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro de 6-10.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que n é um número inteiro de 11-20 19.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R2 é (3E)-2-metiloct-3-eno.

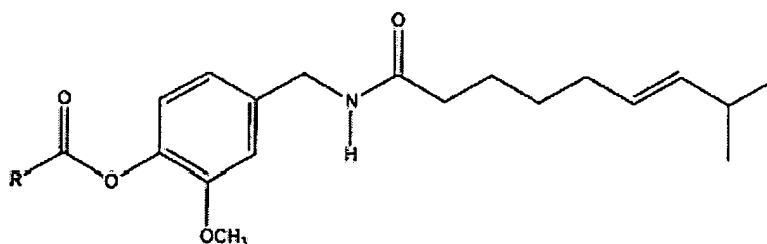
14. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R2 é (3Z)-2-metiloct-3-eno.

25 15. Composto, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que R2 é n-octano.

16. Formulação caracterizada por compreender o composto da reivindicação 1, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão ou 30 emplastro.

17. Composto caracterizado pelo fato de que tem a fórmula:

5



Onde

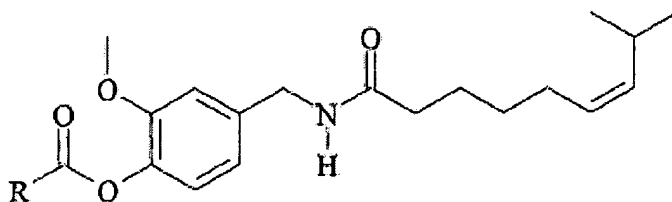
R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C₂₋₂₀alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

18. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R é um acil.

19. Composto, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato de que R é um alcóxi.

20. Formulação caracterizada por compreender o composto da reivindicação 17, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão ou emplastro.

21. Composto caracterizado pelo fato de que tem a fórmula



25 Onde

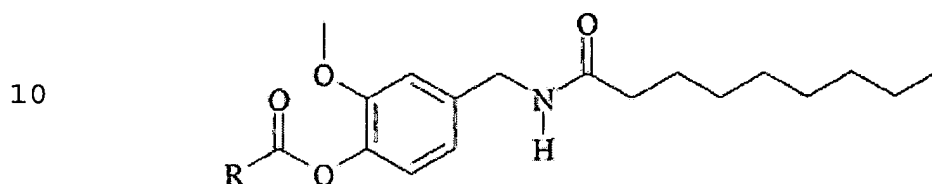
R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e C₂₋₂₀alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

22. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R é um acil.

23. Composto, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que R é um alcóxi.

24. Formulação caracterizada por compreender o composto da reivindicação 21, em que a formulação é um
5 líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão ou emplastro.

25. Composto caracterizado pelo fato de que tem a fórmula



Onde

R é selecionado do grupo que consiste em hidrogênio e
15 C₂₋₂₀alquil substituído ou não substituído, saturado ou insaturado, linear ou ramificado.

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de que R é um acil.

27. Composto, de acordo com a reivindicação 25,
20 caracterizado pelo fato de que R é um alcóxi.

28. Formulação caracterizada por compreender o composto da reivindicação 25, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão ou
emplastro.

25 29. Pro-fármaco agonista de TRPV1 caracterizado por compreender:

um agonista de TRPV1 modificado por ligação covalente de uma porção de Pro-fármaco, em que a porção de Pro-fármaco restringe a ligação ou ativação do receptor de
30 TRPV1.

30. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o agonista de TRPV1 é um capsaicinóide.

5 31. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o agonista de TRPV1 é capsaicina.

32. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o agonista de TRPV1 é uma nonivamida.

10 33. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o agonista de TRPV1 é uma civamida.

34. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que o agonista
15 de TRPV1 é olvanil.

35. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 29, caracterizado pelo fato de que a porção de pro-fármaco é ligada ao agonista de TRPV1 por substituição do hidrogênio fenólico do agonista de TRPV1
20 com a porção de pro-fármaco.

36. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 35, caracterizado pelo fato de que a porção de pro-fármaco é um acil ou um alcóxi.

37. Pro-fármaco agonista de TRPV1, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a porção de pro-fármaco é um acil.
25

38. Formulação caracterizada por compreender o pro-fármaco agonista de TRPV1 da reivindicação 29, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme,
30 emulsão ou emplastro.

39. Emplastro caracterizado por compreender o composto da reivindicação 1.

40. Emplastro caracterizado por compreender o composto da reivindicação 17.

5 41. Emplastro caracterizado por compreender o composto da reivindicação 21.

42. Emplastro caracterizado por compreender o composto da reivindicação 25.

10 43. Emplastro caracterizado por compreender o pro-fármaco agonista de TRPV1 da reivindicação 29.

44. Pro-fármaco de capsaicina caracterizado por compreender:

15 capsaicina modificada por ligação covalente de uma porção de Pro-fármaco, em que a porção de Pro-fármaco facilita a liberação sustentada de capsaicina.

20 45. Pro-fármaco de capsaicina, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a porção de Pro-fármaco é ligada à capsaicina por substituição do hidrogênio fenólico da capsaicina com a porção de Pro-fármaco.

46. Pro-fármaco, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a porção de Pro-fármaco é m-PEG.

25 47. Pro-fármaco mútuo caracterizado por compreender capsaicina ligada de forma covalente a pelo menos um outro composto em que pelo menos um outro composto é capaz de tratar dor.

30 48. Pro-fármaco mútuo, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que pelo menos um outro composto é 1-mentol.

49. Pro-fármaco mútuo, de acordo com a reivindicação 47, caracterizado pelo fato de que pelo menos um outro composto é um inibidor da COX.

50. Pro-fármaco mútuo, de acordo com a reivindicação 5 47, caracterizado pelo fato de que pelo menos um outro composto é um analgésico opióide.

51. Formulação caracterizada por compreender o Pro-fármaco mútuo da reivindicação 47, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão ou 10 emplastro.

52. Composição caracterizada por compreender um dímero gêmeo de um agonista de TRPV1.

53. Composição, de acordo com a reivindicação 52, caracterizada pelo fato de que o agonista de TRPV1 é um 15 capsaicinóide.

54. Composição, de acordo com a reivindicação 52, caracterizada pelo fato de que o agonista de TRPV1 é capsaicina.

55. Composição, de acordo com a reivindicação 52, 20 caracterizada pelo fato de que o dímero gêmeo é composto de dois diferentes agonistas de TRPV1.

56. Formulação caracterizada por compreender a composição da reivindicação 52, em que a formulação é um líquido, comprimido, cápsula, gel, creme, emulsão ou 25 emplastro.

57. Método para o tratamento de dor caracterizado por compreender a etapa de liberação local, dérmica, transdérmica ou sistêmica do composto da reivindicação 1, do composto da reivindicação 17, do composto da 30 reivindicação 21, do composto da reivindicação 25, do Pro-

fármaco da reivindicação 29, do Pro-fármaco da reivindicação 44, do Pro-fármaco mútuo da reivindicação 47 ou da composição da reivindicação 52.

58. Método, de acordo com a reivindicação 52,
5 caracterizado pelo fato de que a condição médica a ser tratada é dor, especialmente dor associada à neuralgia pós-herpética, neuropatia diabética, neuropatia associada ao HIV, síndrome de dor regional complexa, câncer, dano nervoso, quimioterapia para câncer, vulvodínia, trauma,
10 cirurgia, dor musculoesquelética crônica, dor lombar inferior, osteoartrite ou artrite reumatóide.

59. Método, de acordo com a reivindicação 52,
caracterizado pelo fato de que a condição médica a ser tratada é selecionada de psoríase, prurido, coceira,
15 câncer, pólipos de cólon, hipertrofia prostática, rugas, sinusite, rinite, alopecia e hirsutismo.

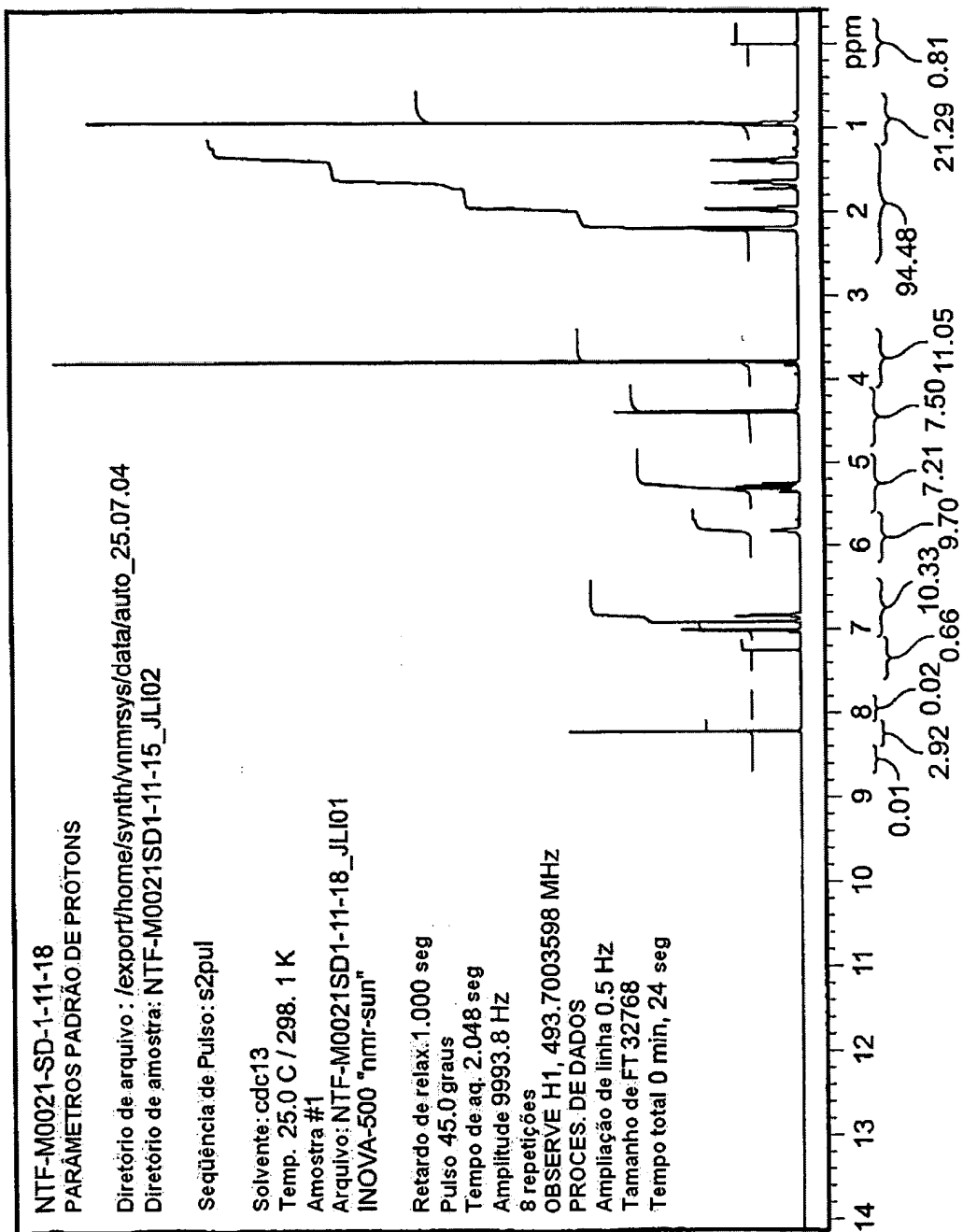


FIG. 1

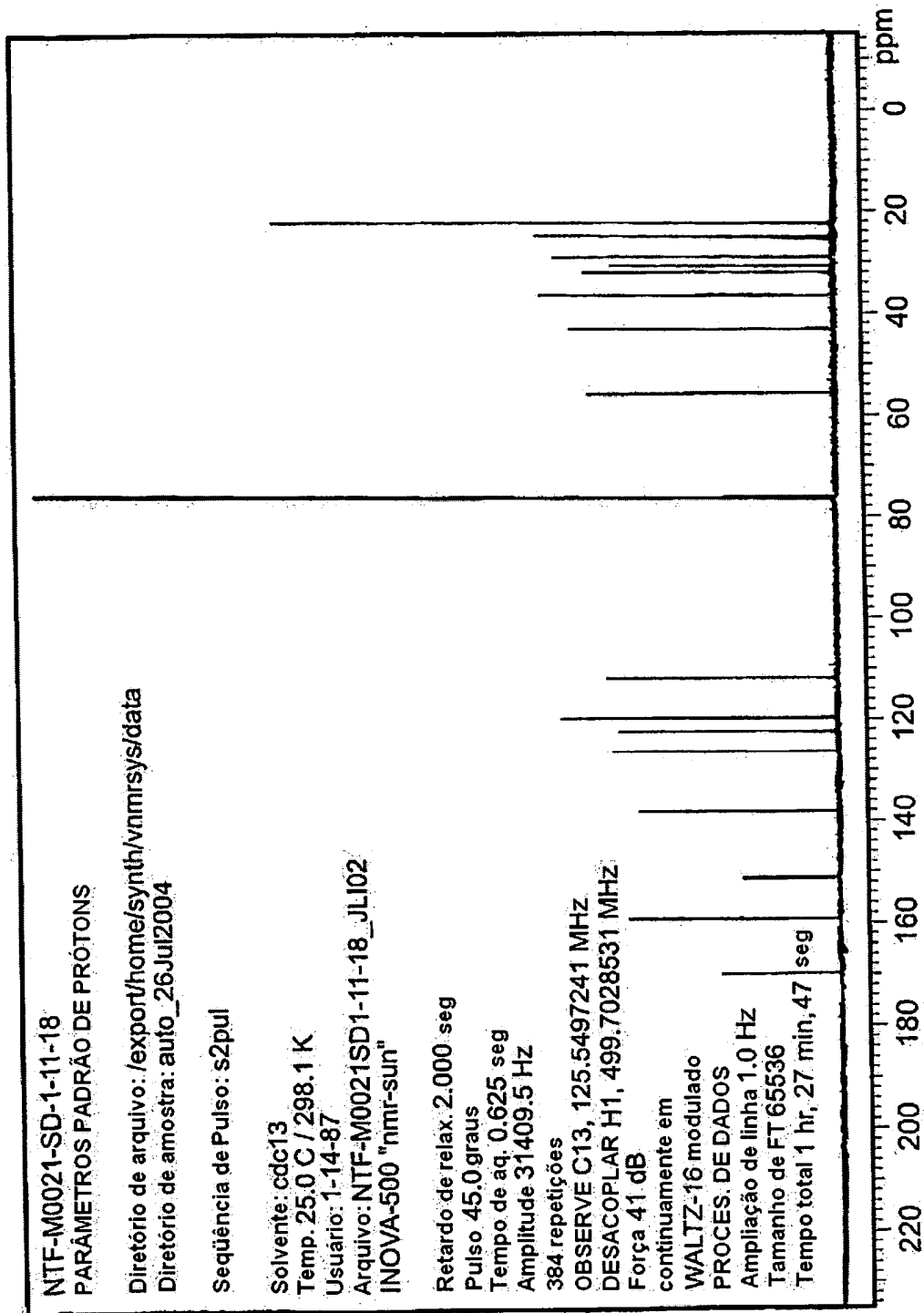


FIG. 2

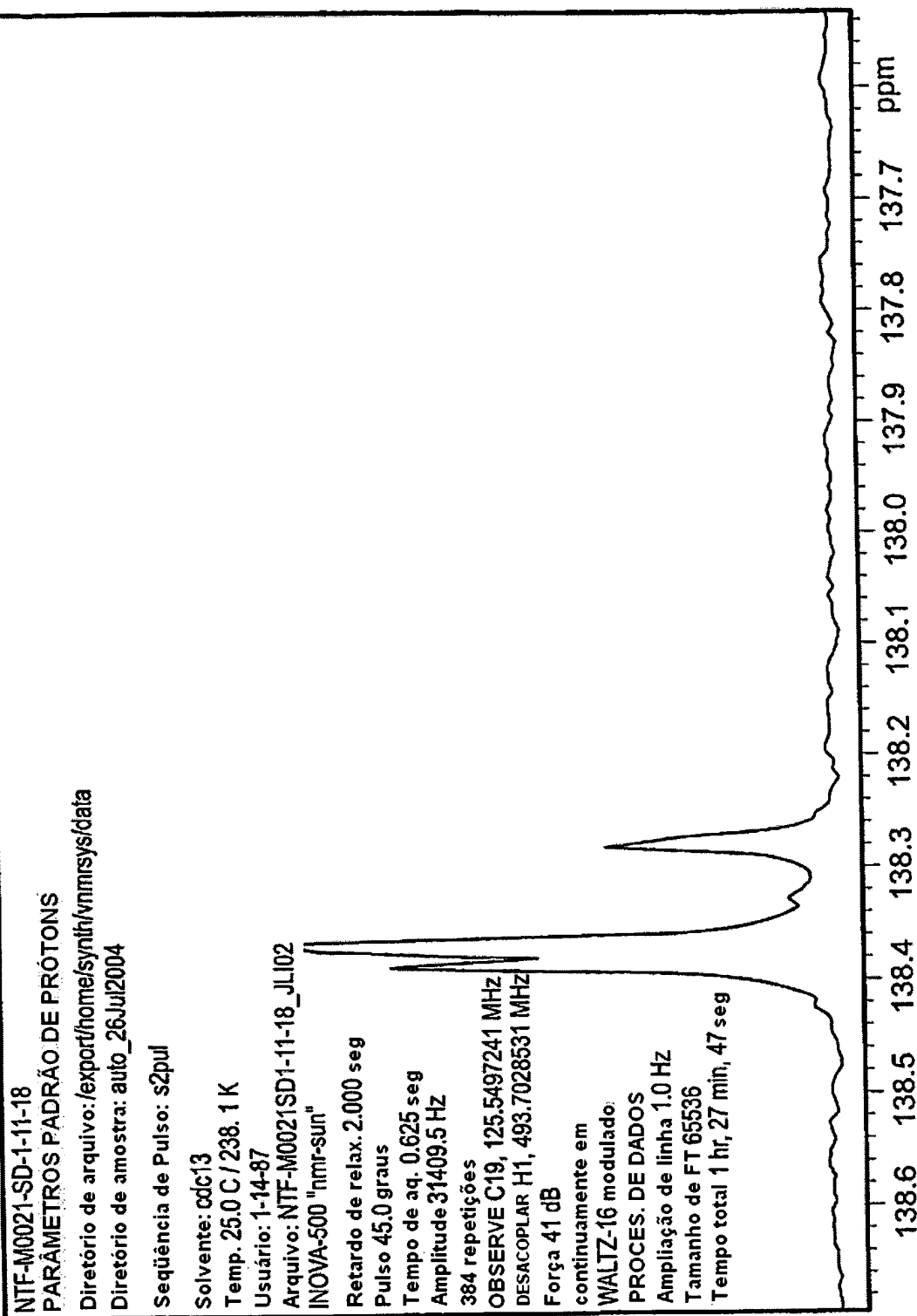


FIG. 3

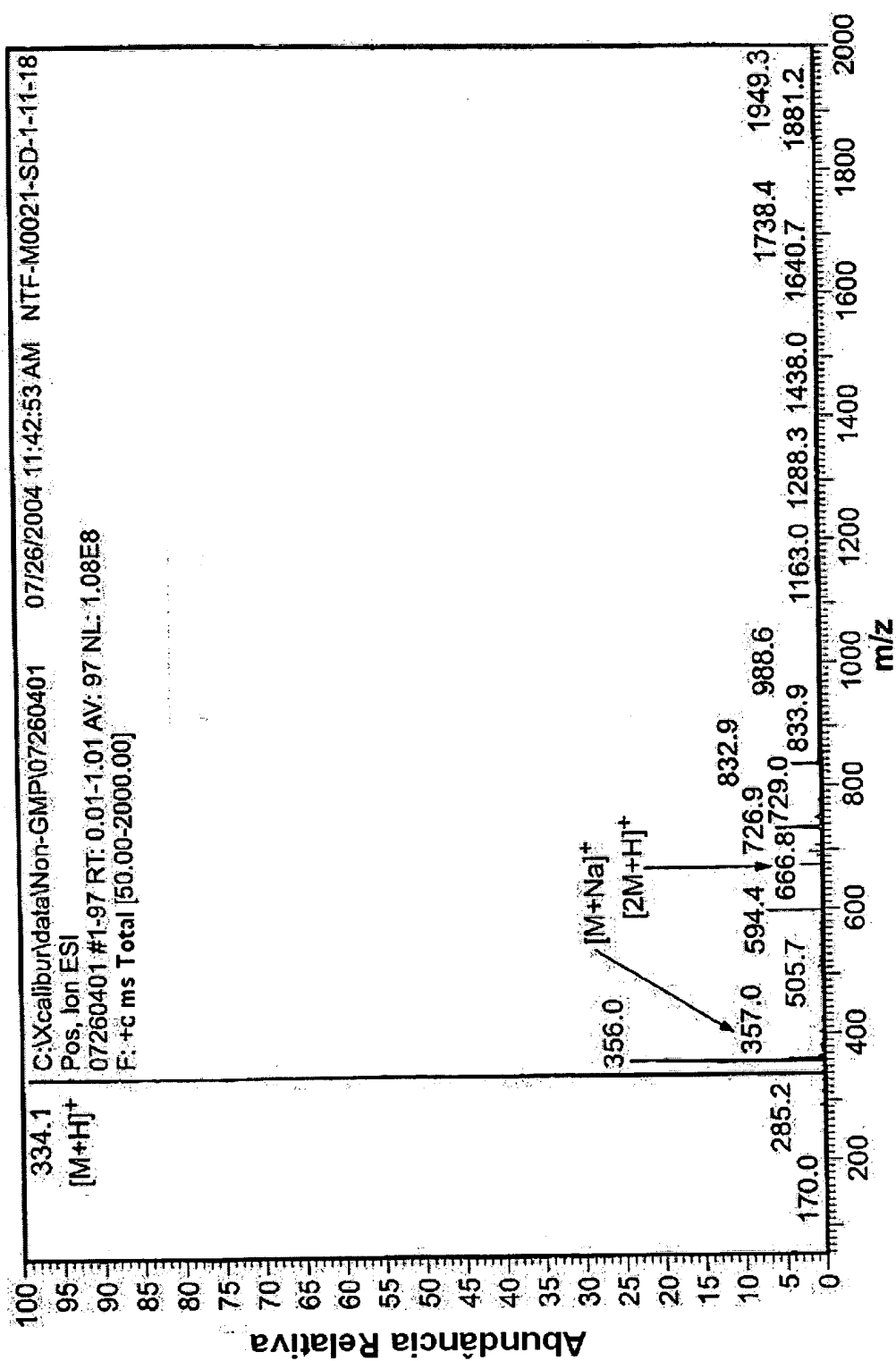


FIG. 4

Arquivo de Dados D:\HPCHEM\1\DATA\MRD\07220003.D Nome da Amostra NTF-M21-1-11-18

Data de Injeção : 7/22/2004 2:55:34 PM Linha Seq. : 2
 Nome da Amostra : NTF-M21-1-11-18 Localização : Frasco 2
 Operador Aq. : JLI Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Arquivo de Sequência: C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\MRD37JIE.S

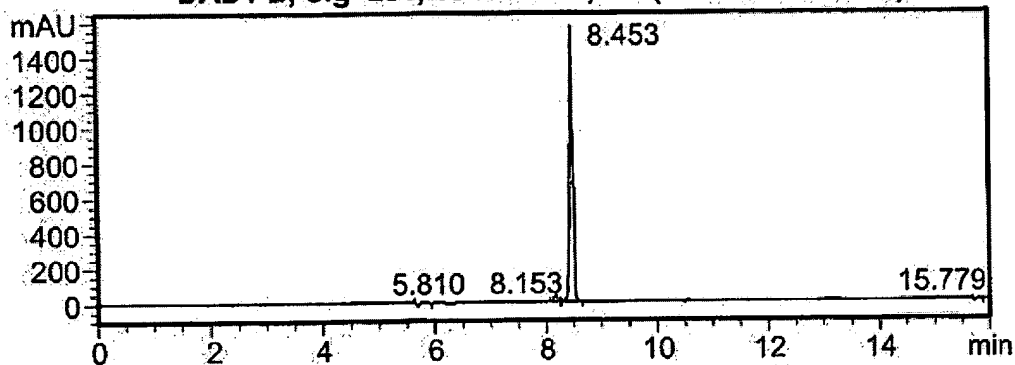
Método : C:\HPCHEM\2\METHODS\NTFM0021.M

Último Modificado : 7/9/2004 11:53:23 AM by JLI

Altima C18 5 micron, 250x4.60 mm, A1: Água, 0.18 TFA, B2: 0.18 TFA in ACN, 1.0 ml/min Taxa de 20 microlitros de volume de injeção

Tempo	%B	Fluxo
0	0.0	1.000
5.00	100.0	1.000
10.00	100.0	1.000
12.00	100.0	1.000
14.00	0.0	1.000
16.00	0.0	1.000

DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=380,100 (MRD\07220003.D)



Relato de Percentual de Área

Dividido Por : Tempo de Retenção
 Multiplicador : 1.000
 Diluição : 1.000

Sinal 1 : DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=360,100

Pico #	Tempo Ret. [min]	Sig	Tipo	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	5.810	1	BP	39.01815	7.46330	0.6072
2	8.153	1	BV	169.35748	42.11089	2.6355
3	8.453	1	VB	6213.04248	1472.55798	96.6873
4	15.779	1	BB	4.49677	3.89520	0.0700

Totais : 6425.91488 1526.02737

Resutados obtidos com Integração Aumentada!

Relato de Picos Somados

FIG. 5

ATLANTIC MICROLAB, INC.			
Amostra No. <u>NTF-M0021-SD-1-11-18</u>		SUBMISSOR Companhia / Escola <u>Cardinal Health</u>	
P.O. Box: 2288		Endereço <u>160N Magellan Lab, Ct</u>	
Norcross, Georgia 30091		<u>Morinville</u>	
(770) 242-0082		<u>NC 27560</u>	
www.atlanticmicrolab.com		<u>Julie</u> DATA <u>7/23/04</u>	
PROFESSOR/SUPERVISOR:		NOME	
P.O. #:			
Elemento	Teoria	Encontrado	Unico ☒ Duplicata ☐
C	68.44	67.98	Presença de Elementos <u>CHNO</u>
H	8.16	8.22	Analisar para <u>CHN</u>
N	4.20	4.21	Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. <u>B.P.</u>
			A ser direto : Sim ☐ Não ☒ Temp. <u>Vac.</u> Tempo <u></u>
			Serviço de Fax ☒ Telefone de Fax #: <u>919-481-4908</u>
			Telefone Rápido ☒ (VEJALISTA ATUAL) Telefone de Serviço ☐ (DE PREÇOS)
			Telefone No. <u></u>
Data Recebido <u>JUL 23 2004</u>		Data Completado <u>JUL 23 2004</u>	
Observações: $C_{19}H_{27}NO_{4.0.1}H_2O$: Calculado para = C: 68.07 H: 8.18 N: 4.18			

FIG. 6

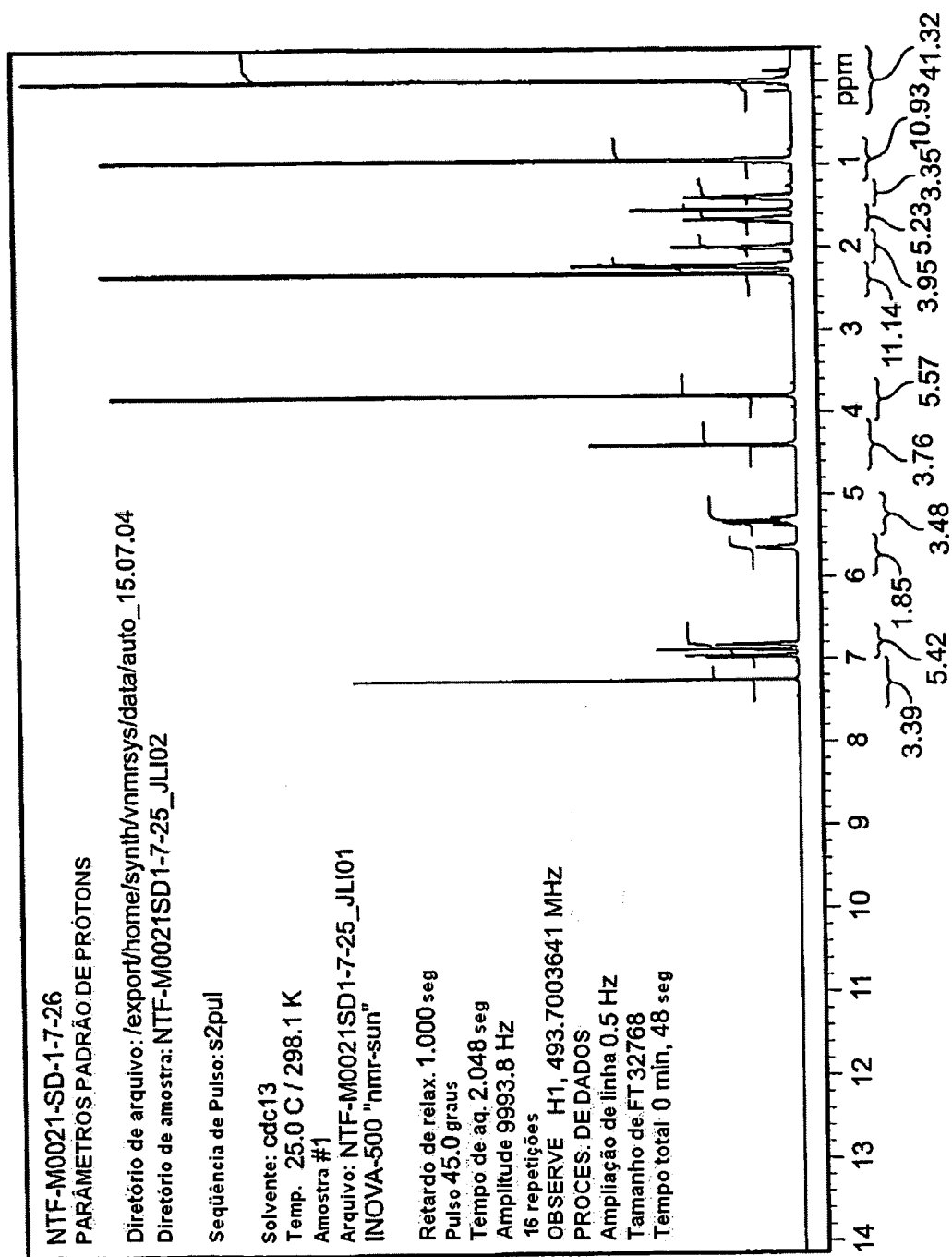


FIG. 7

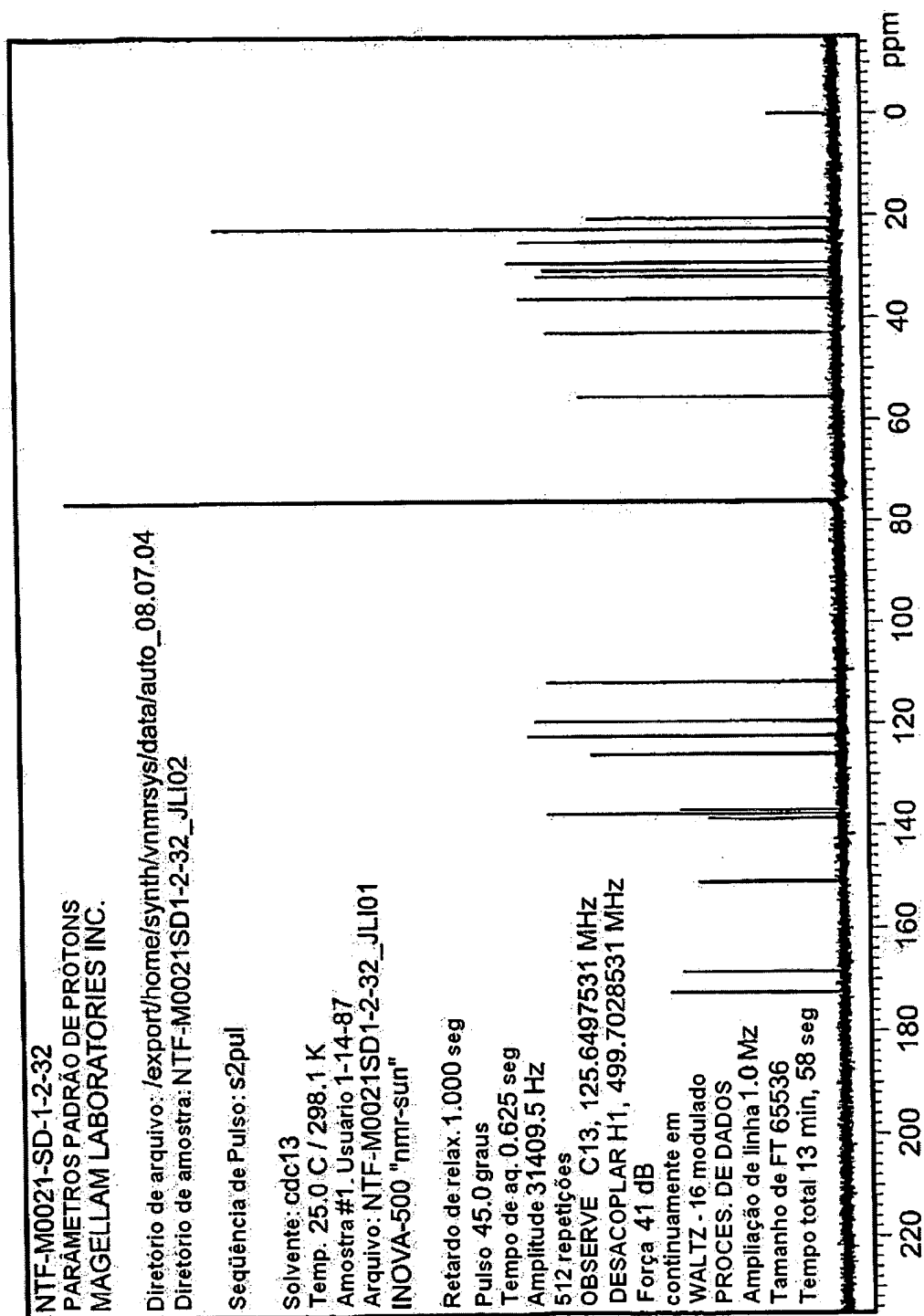
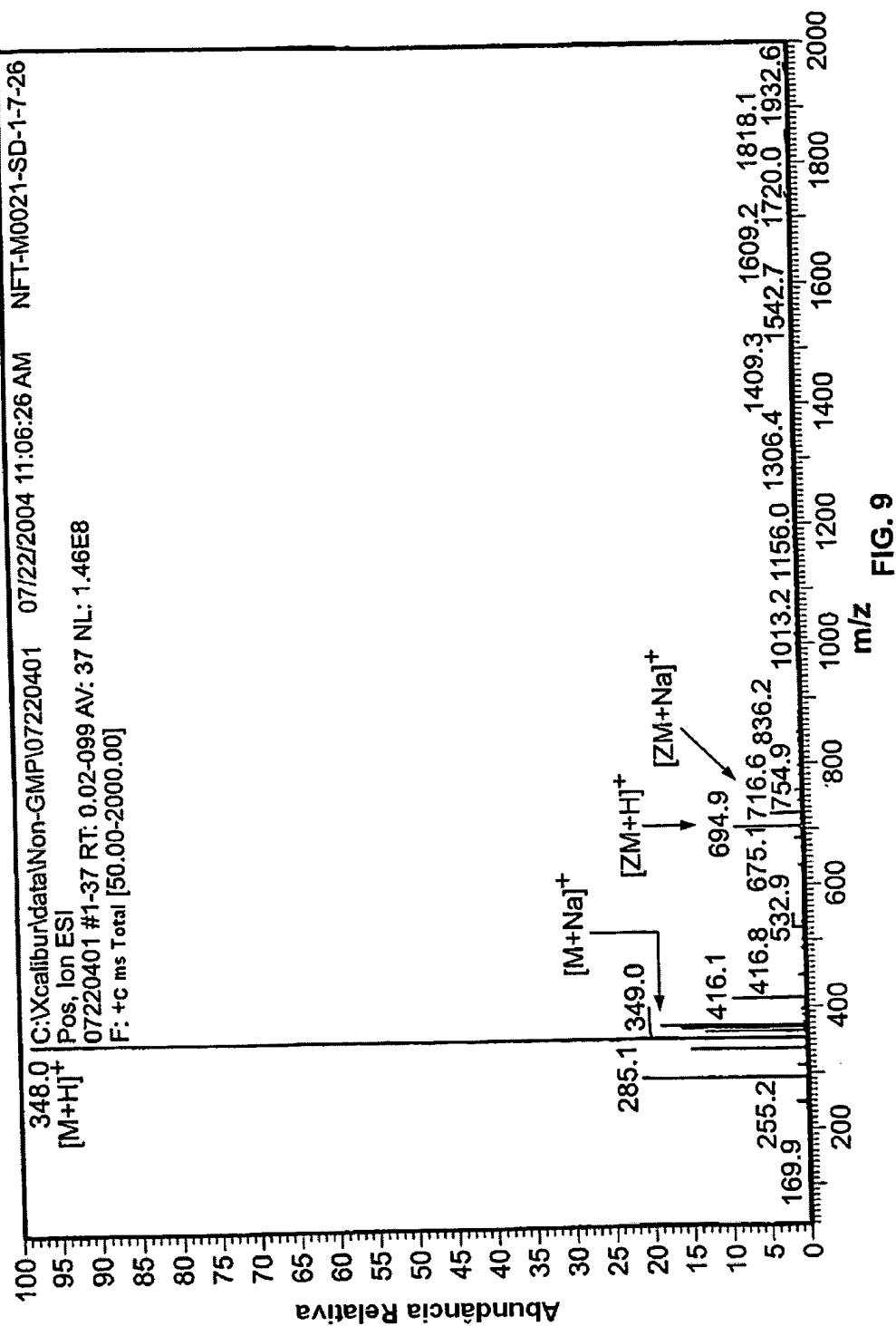


FIG. 8



Arquivo de Dados D:\HPCHEM\1\DATA\MRD\07150002.D Nome da Amostra : NTF-M21-1-7-26

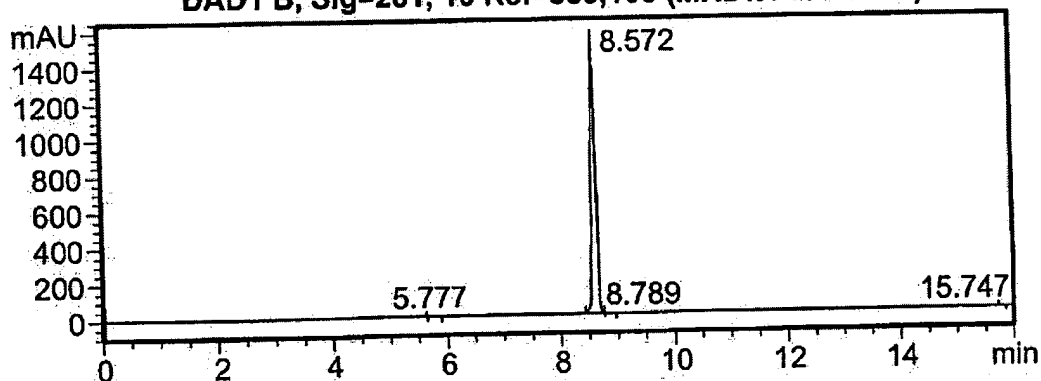
Data de Injeção : 7/15/2004 10:35:48 AM Linha Seq. : 2
 Nome da Amostra : NTF-M21-1-7-26 Localização : Frasco 2
 Operador Aq. : JLI Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Arquivo de Sequência : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\MRD37JIE.S
 Método : C:\HPCHEM\2\METHODS\NTFM0021.M
 Último Modificado : 7/9/2004 11:53:23 AM by JLI

Alltima C18 5 micron, 250x4.60 mm, A1: Água, 0.18 TFA, B2: 0.18 TFA in ACN, 1.0 ml/min Taxa de 20 microlitros de volume de injeção.

Tempo	%B	Fluxo
0	0.0	1.000
5.00	100.0	1.000
10.00	100.0	1.000
12.00	100.0	1.000
14.00	0.0	1.000
16.00	0.0	1.000

DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=380,100 (MRD\07150002.D)



Relato de Percentual de Área

Dividido Por : Tempo de Retenção
 Multiplicador : 1.0000
 Diluição : 1.0000

Sinal 1 : DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=360,100

Pico #	Tempo Ret. [min]	Sig	Tipo	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	5.777	1	PV	97.52494	9.72904	1.3394
2	8.572	1	BV	7132.35693	1581.40820	97.9519
3	8.789	1	VB	29.03782	5.81498	0.3988
4	15.747	1	PB	22.56719	5.79621	0.3099

Totais: 7281.48689 1602.74843

Resultados obtidos com Integração Aumentada!

Relato de Picos Somados

FIG. 10

ATLANTIC MICROLAB, INC.			
Amostra No. _____	NTF-M0021-SD-17-26	SUBMISSOR	
		Companhia / Escola	Cardinal Health
		Endereço	160N Magellan Lab, Ct
			Morinville
			NC 27560
		NOME	Julie
			DATA 7/21/04
P.O. Box: 2288			
Norcross, Georgia 30091			
(770) 242-0082			
www.atlanticmicrolab.com			
PROFESSOR/SUPERVISOR:			
P.O. #:			
Elemento	Teoria	Encontrado	Único ☒ Duplicata ☐
C	69.14	69.06	Presença de Elementos CHN
H	8.41	8.39	Analisar para: CHN
N	4.03	4.06	Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. _____ B.P. _____
			A ser direto: Sim ☐ Não ☒ Temp. _____ Vac. _____ Tempo _____
			Serviço de Fax ☒ 919-481-4908 Telefone de Fax # _____
			Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL Telefone de Serviço ☐ DE PREÇOS)
			Telefone No. _____
Data Recebido _____		JUL 22 2004	
Observações: _____		Data Completado _____ JUL 22 2004	

FIG. 11

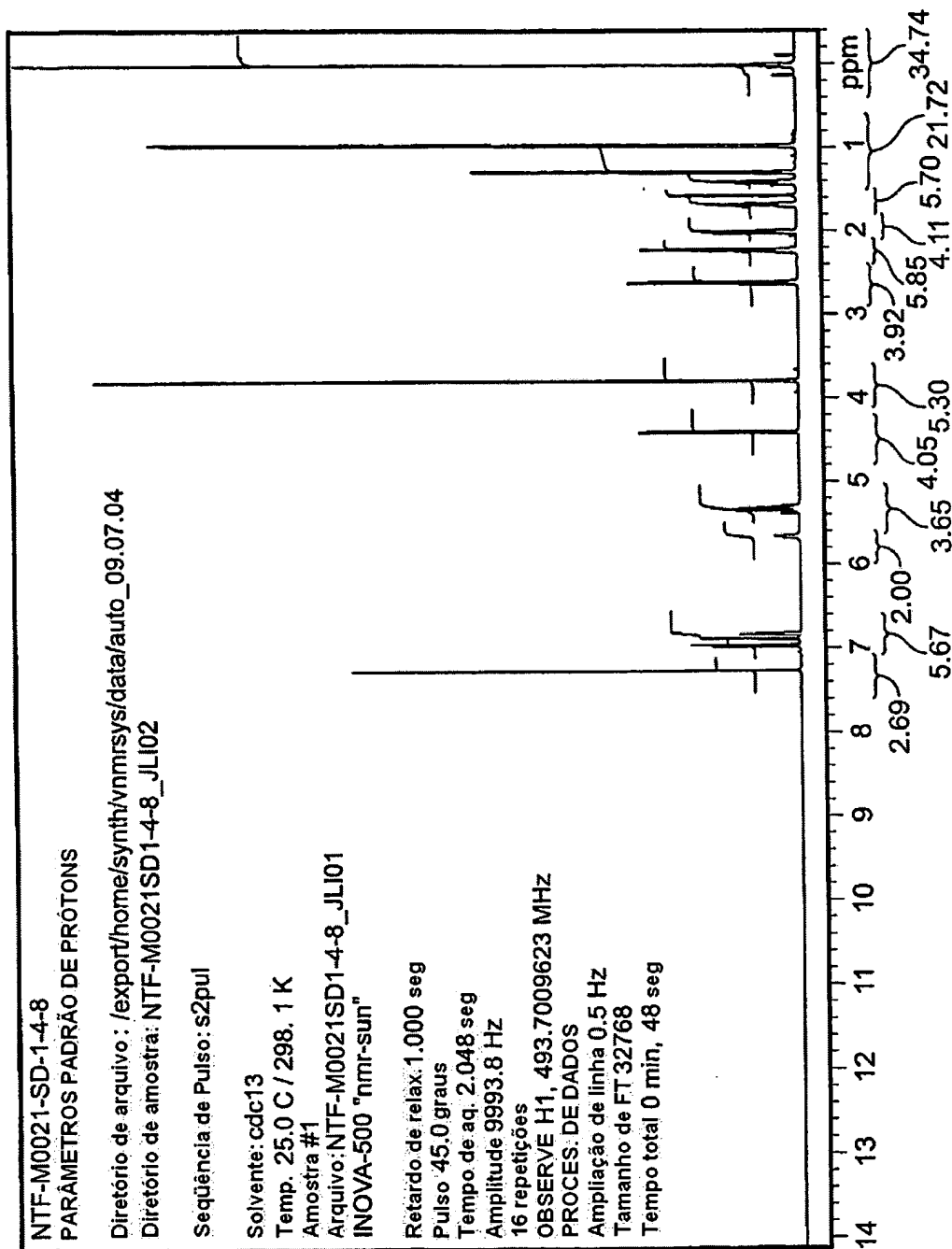


FIG. 12

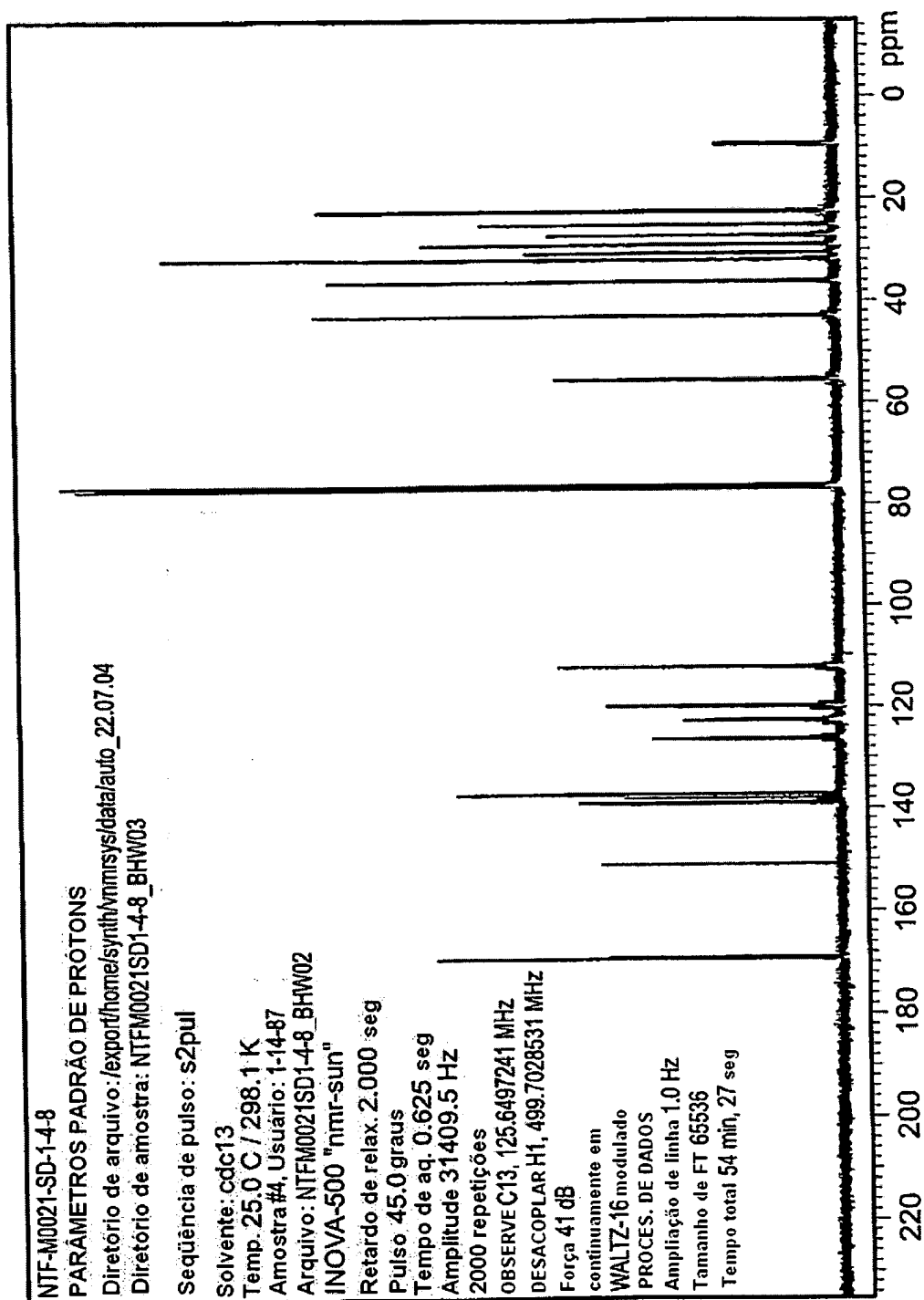
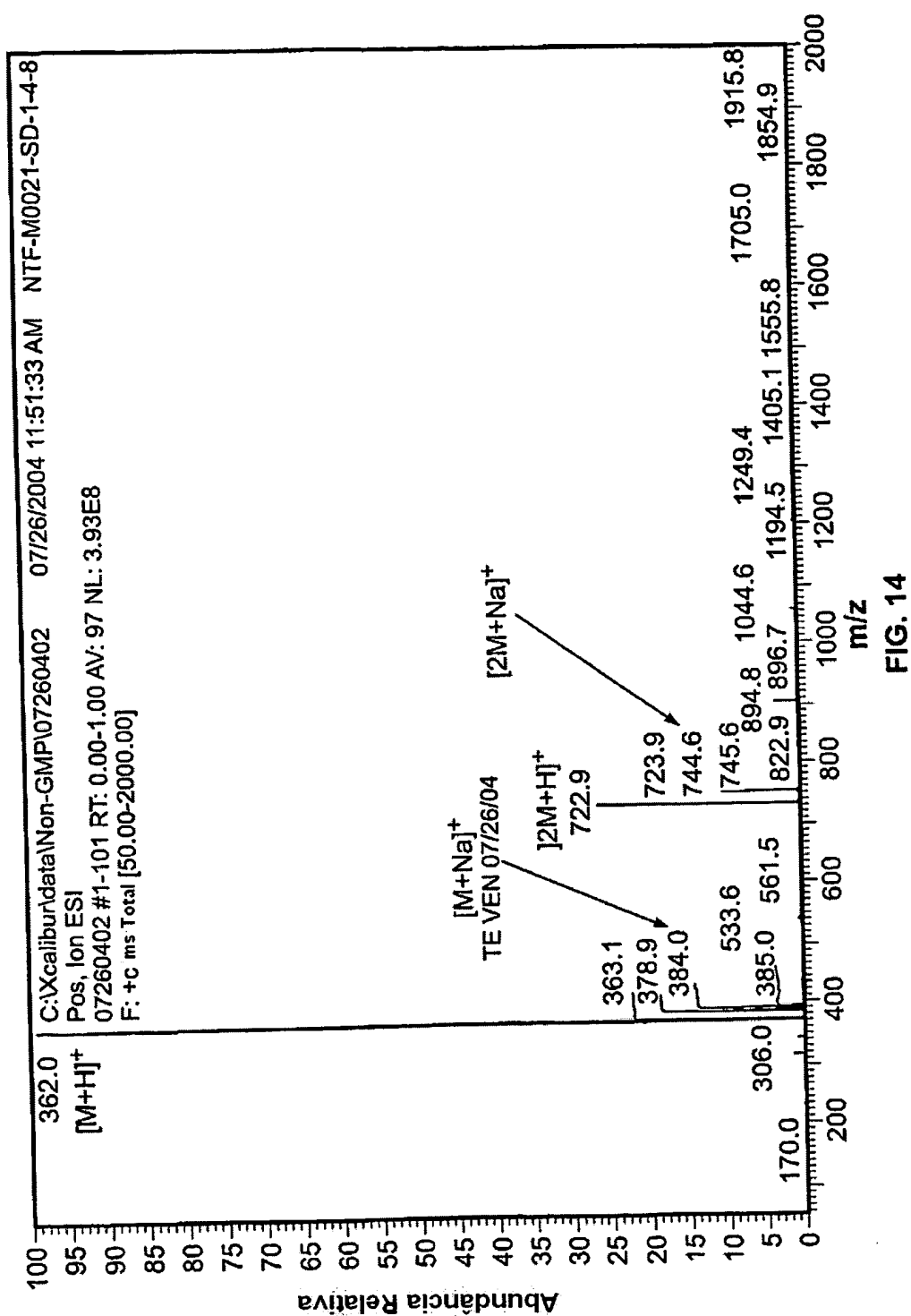


FIG. 13



Arquivo de Dados D:\HPCHEM\1\DATA\MRD\07090004.D Nome da Amostra : NTF-M21-1-4-8

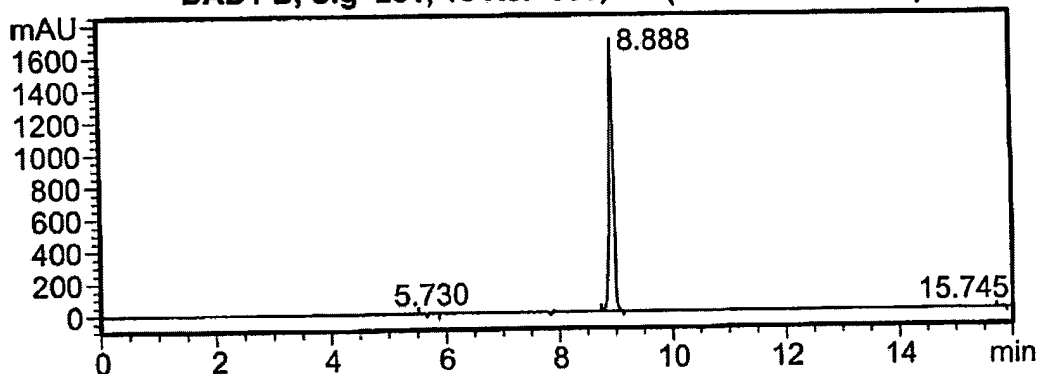
Data de Injeção : 7/9/2004 2:23:05 PM Linha Seq. : 4
 Nome da Amostra : NTF-M21-1-4-8 Localização : Frasco 3
 Operador Aq. : JLI Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Arquivo de Sequência : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\MRD37JIE.S
 Método : C:\HPCHEM\2\METHODS\NTFM0021.M
 Último Modificado : 7/9/2004 11:53:23 AM by JLI

Alltima C18 5 micron, 250x4.60 mm, A1: Água, 0.18 TFA, B2: 0.18 TFA in ACN, 1.0
 ml/min Taxa de 20 microlitros de volume de injeção.

Tempo	%B	Fluxo
0	0.0	1.000
5.00	100.0	1.000
10.00	100.0	1.000
12.00	100.0	1.000
14.00	0.0	1.000
16.00	0.0	1.000

DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=380,100 (MRD\07090004.D)



Relato de Percentual de Área

Dividido Por : Tempo de Retenção
 Multiplicador : 1.000
 Diluição : 1.000

Sinal 1 : DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=360,100

Pico #	Tempo Ret. [min]	Sig	Tipo	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	5.730	1	BP	26.90792	5.16442	0.2902
2	8.888	1	BB	9237.93262	1741.60510	99.6338
3	15.745	1	PB	7.04313	3.96436	0.0760

Totais: 9271.88366 1750.73389

Resultados obtidos com Integração Aumentada!

Relato de Picos Somados

FIG. 15

ATLANTIC MICROLAB, INC.																														
Amostra No. <u>NTF-M0021-SD-1-4-8</u> P.O. Box: 2288 Norcross, Georgia 30091 (770) 242-0082 www.atlanticmicrolab.com PROFESSOR/SUPERVISOR: P.O. #:	SUBMISSOR Companhia / Escola <u>Cardinal Health</u> Endereço <u>160N Magellan Lab, Ct</u> <u>Morinville</u> <u>NC 27560</u> Nome <u>Julie</u> DATA <u>7/22/04</u>																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">Elemento</th> <th style="width: 15%;">Teoria</th> <th style="width: 15%;">Encontrado</th> <th style="width: 15%;">Unico ☒ Duplicata ☐</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C</td> <td style="text-align: center;">69.78</td> <td style="text-align: center;">69.56</td> <td style="text-align: center;">Presença de Elementos CHNO</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td style="text-align: center;">8.64</td> <td style="text-align: center;">8.74</td> <td style="text-align: center;">Analisar para: CHN</td> </tr> <tr> <td>N</td> <td style="text-align: center;">3.87</td> <td style="text-align: center;">3.92</td> <td style="text-align: center;">Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. <u>B.P.</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">A ser direto : Sim ☐ Não ☒ Temp. <u> </u> Vac. <u> </u> Tempo <u> </u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Serviço de Fax ☒ Telefone de Fax #: <u>919-481-4908</u></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td style="text-align: center;">Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL DE PREÇOS) Telefone de Serviço ☐ Telefone No. <u> </u></td> </tr> </tbody> </table>	Elemento	Teoria	Encontrado	Unico ☒ Duplicata ☐	C	69.78	69.56	Presença de Elementos CHNO	H	8.64	8.74	Analisar para: CHN	N	3.87	3.92	Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. <u>B.P.</u>				A ser direto : Sim ☐ Não ☒ Temp. <u> </u> Vac. <u> </u> Tempo <u> </u>				Serviço de Fax ☒ Telefone de Fax #: <u>919-481-4908</u>				Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL DE PREÇOS) Telefone de Serviço ☐ Telefone No. <u> </u>		
Elemento	Teoria	Encontrado	Unico ☒ Duplicata ☐																											
C	69.78	69.56	Presença de Elementos CHNO																											
H	8.64	8.74	Analisar para: CHN																											
N	3.87	3.92	Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. <u>B.P.</u>																											
			A ser direto : Sim ☐ Não ☒ Temp. <u> </u> Vac. <u> </u> Tempo <u> </u>																											
			Serviço de Fax ☒ Telefone de Fax #: <u>919-481-4908</u>																											
			Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL DE PREÇOS) Telefone de Serviço ☐ Telefone No. <u> </u>																											
Data Recebido <u>JUL 23 2004</u>		Data Completado <u>JUL 23 2004</u>																												
Observações:																														

FIG. 16

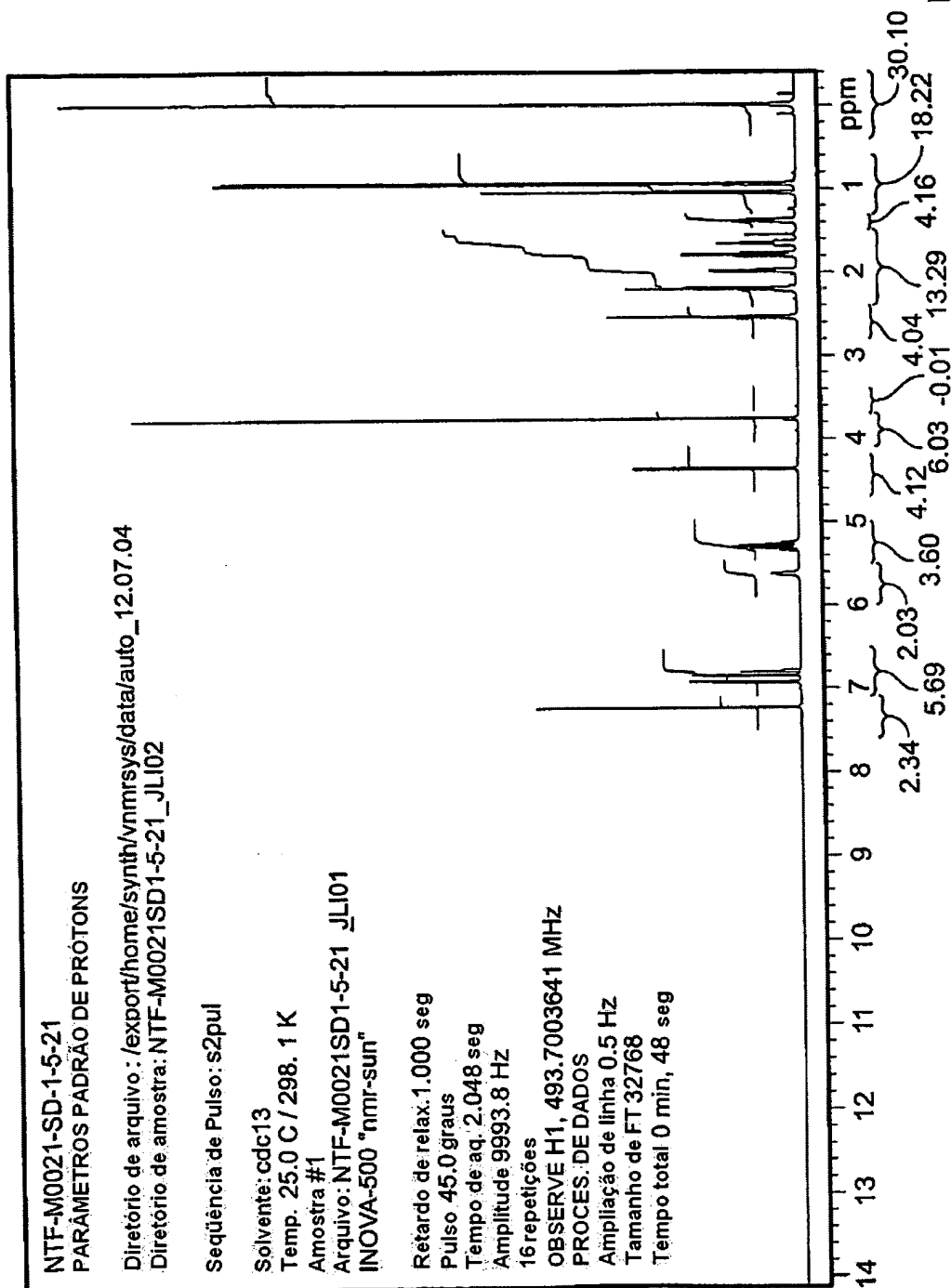
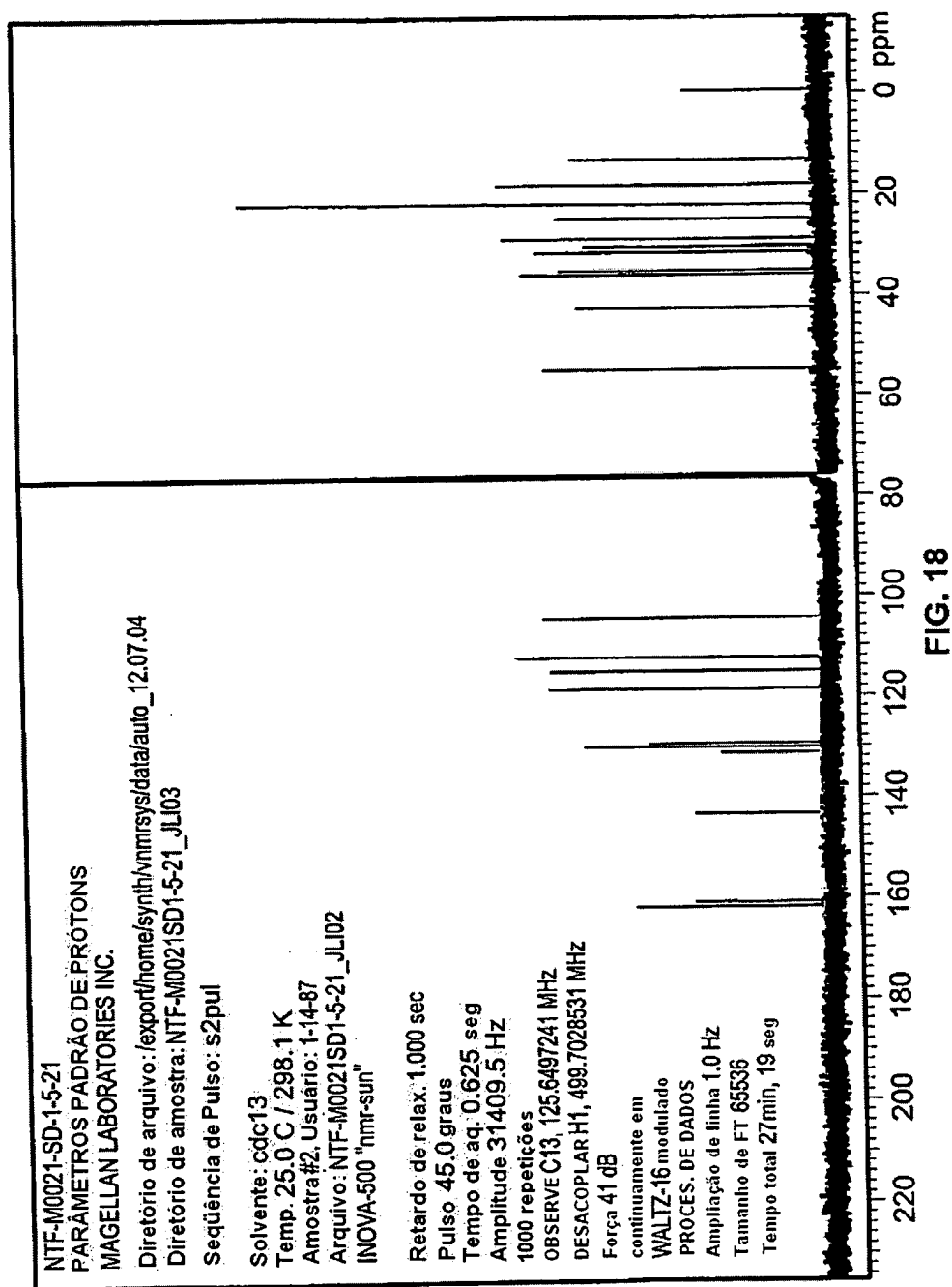


FIG. 17



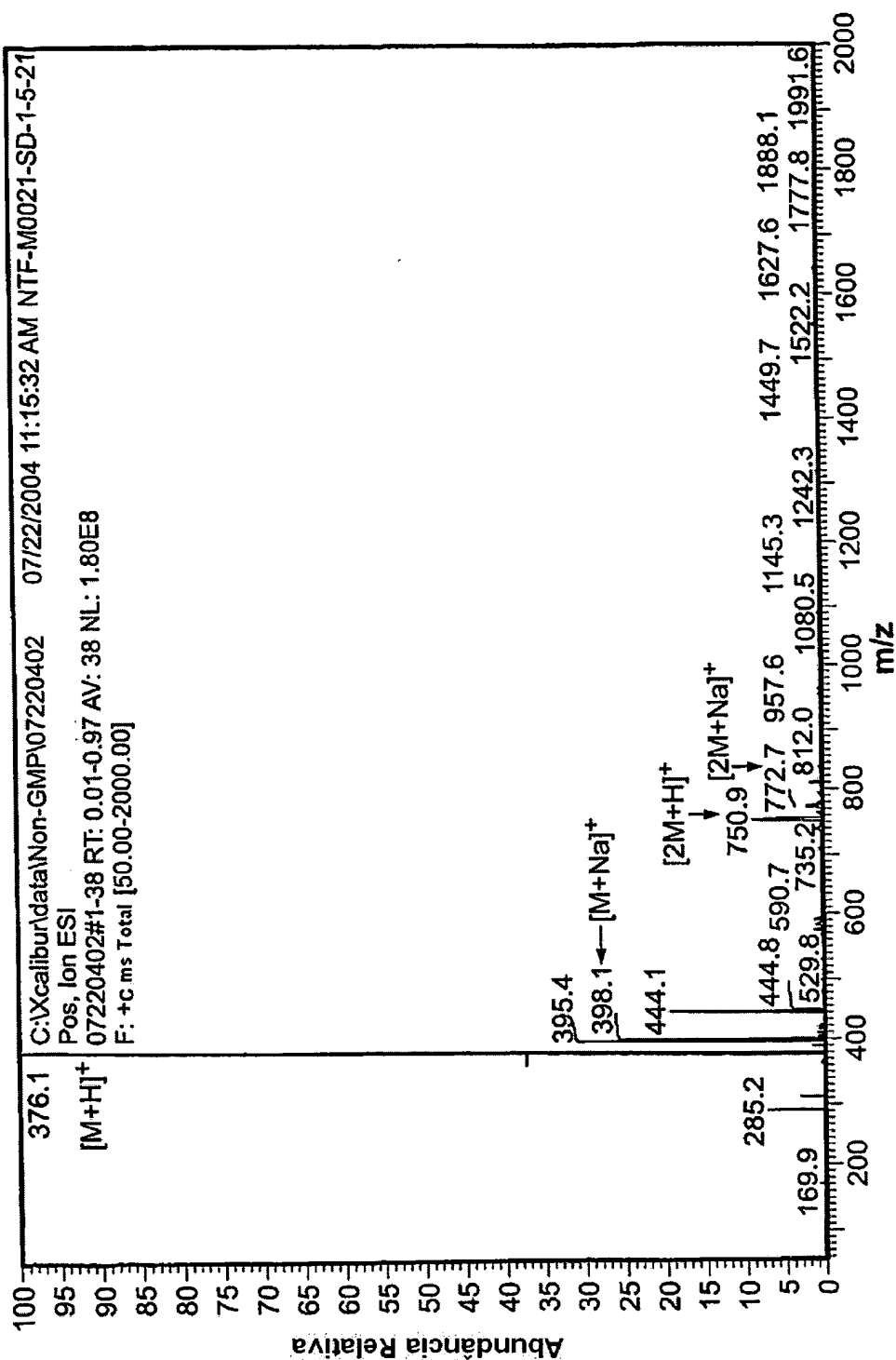


FIG. 19

Arquivo de Dados D:\HPCHEM\1\DATA\MRD\07120002.D Nome da Amostra: NTF-M21-1-5-21

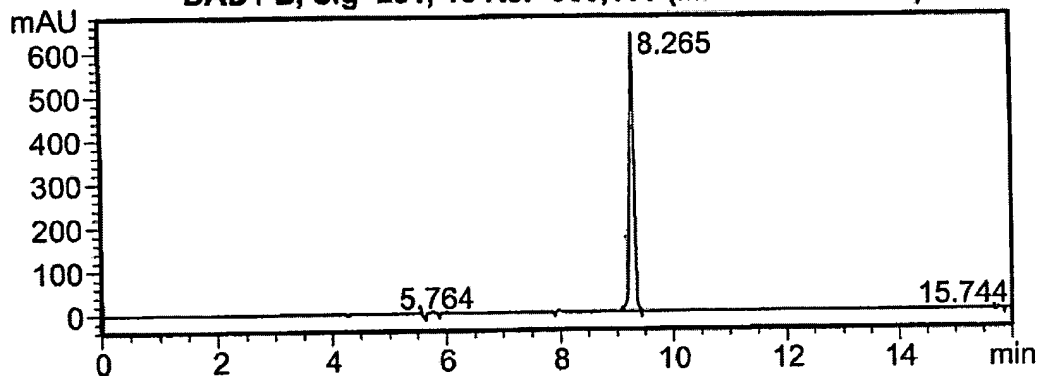
Data de Injeção : 7/12/2004 12:46:50 PM Linha Seq. : 2
 Nome da Amostra : NTF-M21-1-5-21 Localização : Frasco 1
 Operador Aq. : JLI Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Arquivo de Sequência: C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\MRD37JIE.S
 Método : C:\HPCHEM\2\METHODS\NTFM0021.M
 Último Modificado : 7/9/2004 11:53:23 AM by JLI

Alltima C18 5 micron, 250x4.60 mm, A1: Água, 0.18 TFA, B2: 0.18 TFA in ACN, 1.0 ml/min Taxa de 20 microlitros de volume de injeção.

Tempo	%B	Fluxo
0	0.0	1.000
5.00	100.0	1.000
10.00	100.0	1.000
12.00	100.0	1.000
14.00	0.0	1.000
16.00	0.0	1.000

DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=380,100 (MRD\07120002.D)



Relato de Percentual de Área

Dividido Por : Tempo de Retenção
 Multiplicador : 1.000
 Diluição : 1.000

Sinal 1 : DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=360,100

Pico #	Tempo Ret. [min]	Sig	Tipo	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	5.764	1	BP	25.64572	5.82803	0.7684
2	9.265	1	BB	3301.39355	625.48108	98.9154
3	15.744	1	BB	10.55314	4.40007	0.3162

Totais: 3337.59242 662.70917

Resutados obtidos com Integração Aumentada!

Relato de Picos Somados

FIG. 20

ATLANTIC MICROLAB, INC.			
Amostra No. <u>NTF-M0021-SD-1-5-21</u>	SUBMISSOR		
	Companhia / Escola <u>Cardinal Health</u>		
	Endereço <u>160N Magellan Lab, Ct</u>		
	<u>Morinville</u>		
	<u>NC 27560</u>		
	NOME <u>Julie</u>	DATA <u>7/21/04</u>	
P.O. Box: 2288 ☒ (VEJA LISTA ATUAL) Norcross, Ga ☐ (DE PREÇOS) (770) 242-008 www.atlanticmicrolab.com			
PROFESSOR/SUPERVISOR:			
P.O. #:			
Elemento	Teoria	Encontrado	Unico ☒ Duplicata ☐ Presença de Elementos <u>CHNO</u> Analisar para: <u>CHN</u> Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. <u>B.P.</u> A ser direto : Sim ☐ Não ☒ Temp. <u> </u> Vac. <u> </u> Tempo <u> </u> Serviço de Fax ☒ Telefone de Fax # : <u>919-481-4908</u> Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL) Telefone de Serviço ☐ (DE PREÇOS) Telefone No. <u> </u>
C	70.37	70.29	
H	8.86	8.90	
N	3.73	3.75	
Data Recebido		JUL 22 2004	
Data Completado		JUL 22 2004	
Observações:			

FIG. 21

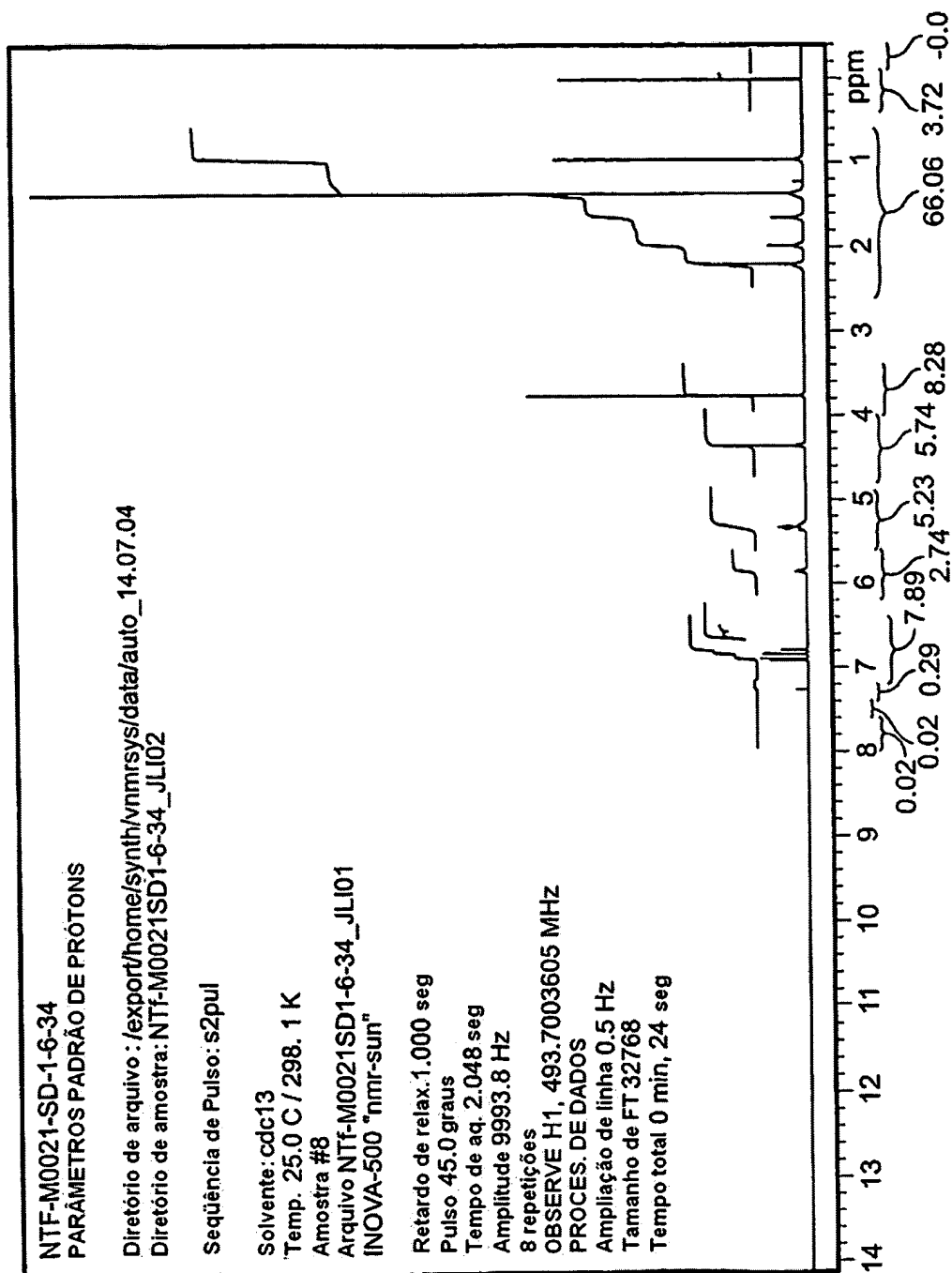


FIG. 22

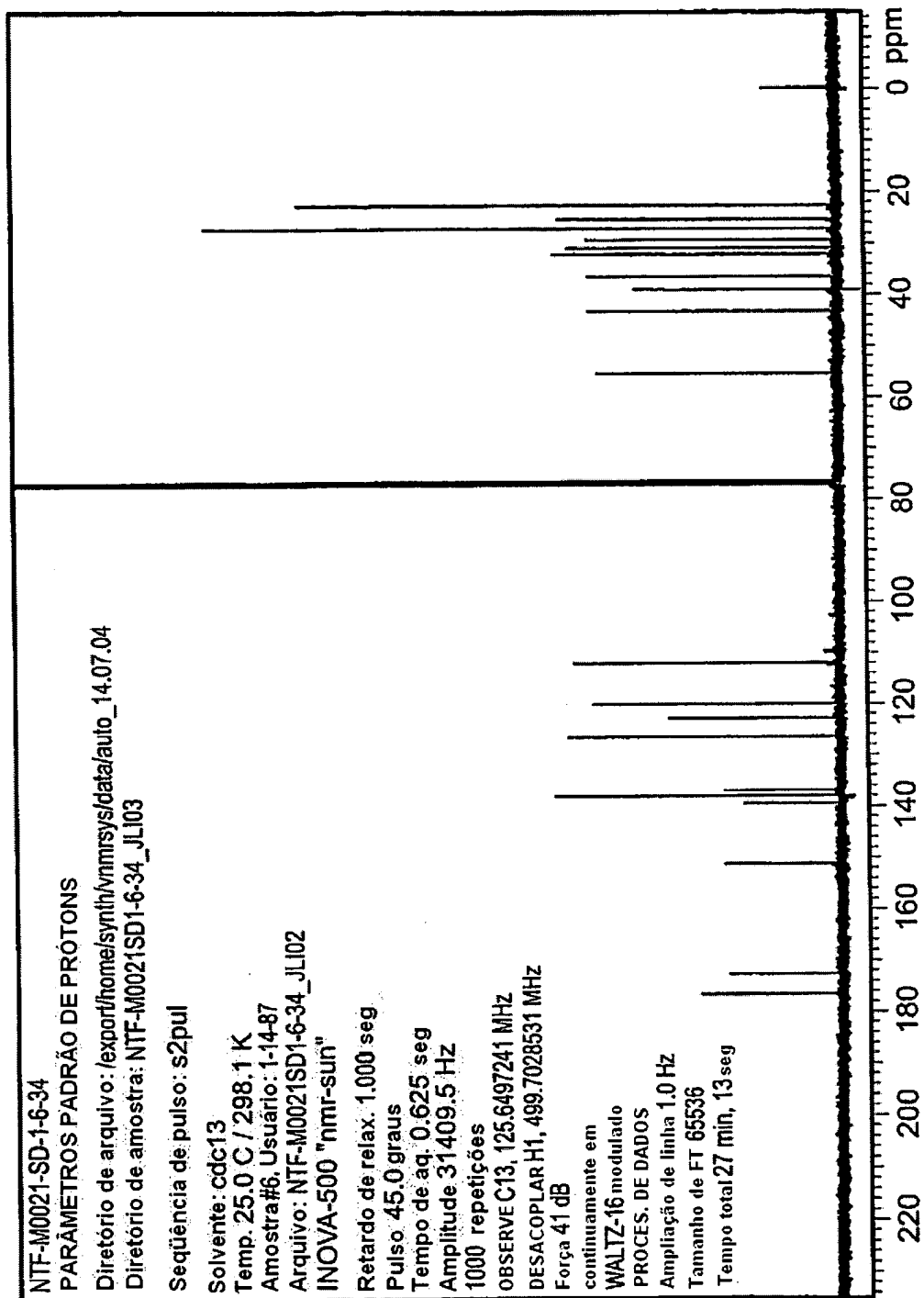


FIG. 23

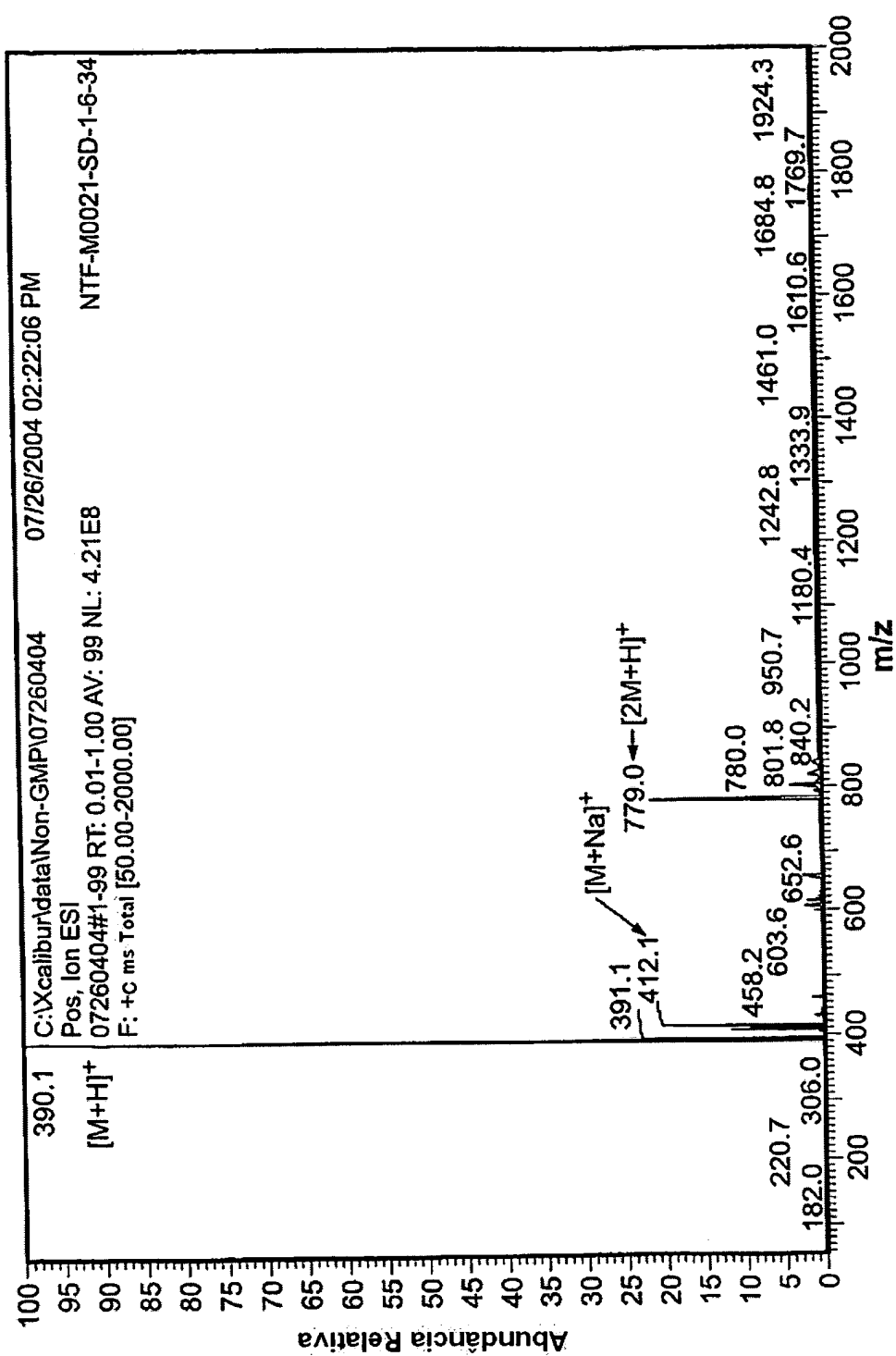


FIG. 24

Arquivo de Dados D:\HPCHEM\1\DATA\MRD\07140002.D Nome da Amostra : NTF-M21-1-6-34

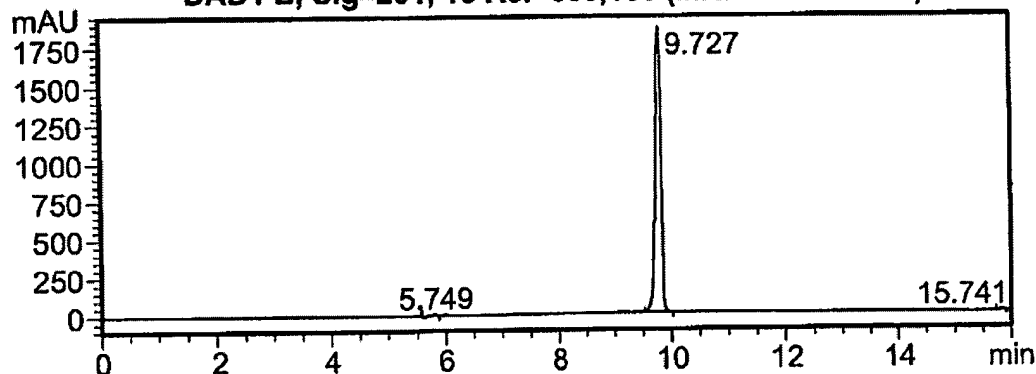
Data de Injeção : 7/14/2004 4:35:53 PM Linha Seq. : 2
 Nome da Amostra : NTF-M21-1-6-34 Localização : Frasco 2
 Operador Aq. : JLI Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

Arquivo de Sequência : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\MRD37JIE.S
 Método : C:\HPCHEM\2\METHODS\NTFM0021.M
 Último Modificado : 7/9/2004 11:53:23 AM by JLI

Alltima C18 5 micron, 250x4.60 mm, A1: Água, 0.18 TFA, B2: 0.18 TFA in ACN, 1.0 ml/min flow rate, Taxa de 20 microlitros de volume de injeção.

Tempo	%B	Fluxo
0	0.0	1.000
5.00	100.0	1.000
10.00	100.0	1.000
12.00	100.0	1.000
14.00	0.0	1.000
16.00	0.0	1.000

DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=380,100 (MRD\07140002.D)



Relato de Percentual de Área

Dividido Por : Tempo de Retenção
 Multiplicador : 1.000
 Diluição : 1.000

Sinal 1 : DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=360,100

Pico #	Tempo Ret. [min]	Sig	Tipo	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	5.749	1	BP	32.35292	6.21842	0.2712
2	9.727	1	BB	1.18864e4	1851.36890	99.2697
3	15.741	1	PB	11.82797	4.40469	0.0991

Totais: 1.19306e4 1861.99201

Resultados obtidos com Integração Aumentada!

Relato de Picos Somados

FIG. 25

ATLANTIC MICROLAB, INC.			
Amostra No. _____	SUBMISSOR		
	Companhia / Escola Cardinal Health		
	Endereço 160N Magellan Lab, Ct		
	Morinville		
	NC 27560		
	NOME	Julie	DATA 7/22/04
P.O. Box: 2288			
Norcross, Georgia 30091			
(770) 242-0082			
www.atlanticmicrolab.com			
PROFESSOR/SUPERVISOR:			
P.O. #:			
			Único ☒ Duplicata ☐
Elemento	Teoria	Encontrado	Presença de Elementos CHNO
C	70.92	70.63	Analisar para: CHN
H	9.06	9.22	Higroscópico ☒ Explosivo ☐
N	3.60	3.65	M.P. B.P.
			A ser direto : Sim ☐ Não ☒
			Temp. Vac. Tempo
			Serviço de Fax ☒
			Telefone de Fax #: 919-481-4908
			Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL)
			Telefone de Serviço ☐ DE PREÇOS)
			Telefone No. _____
Data Recebido		Data Completado	
JUL 23 2004		JUL 23 2004	
Observações:			

FIG. 26

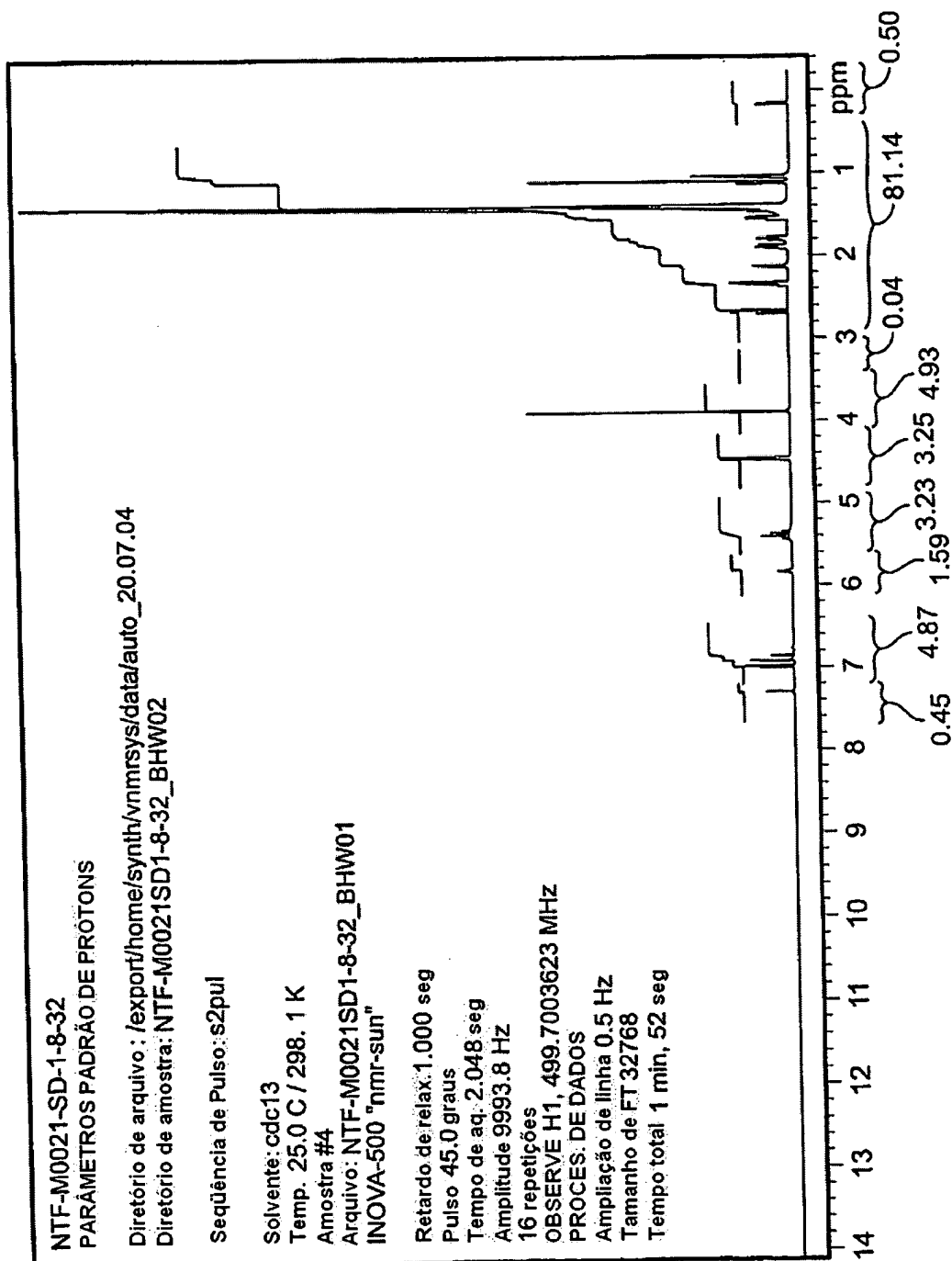


FIG. 27

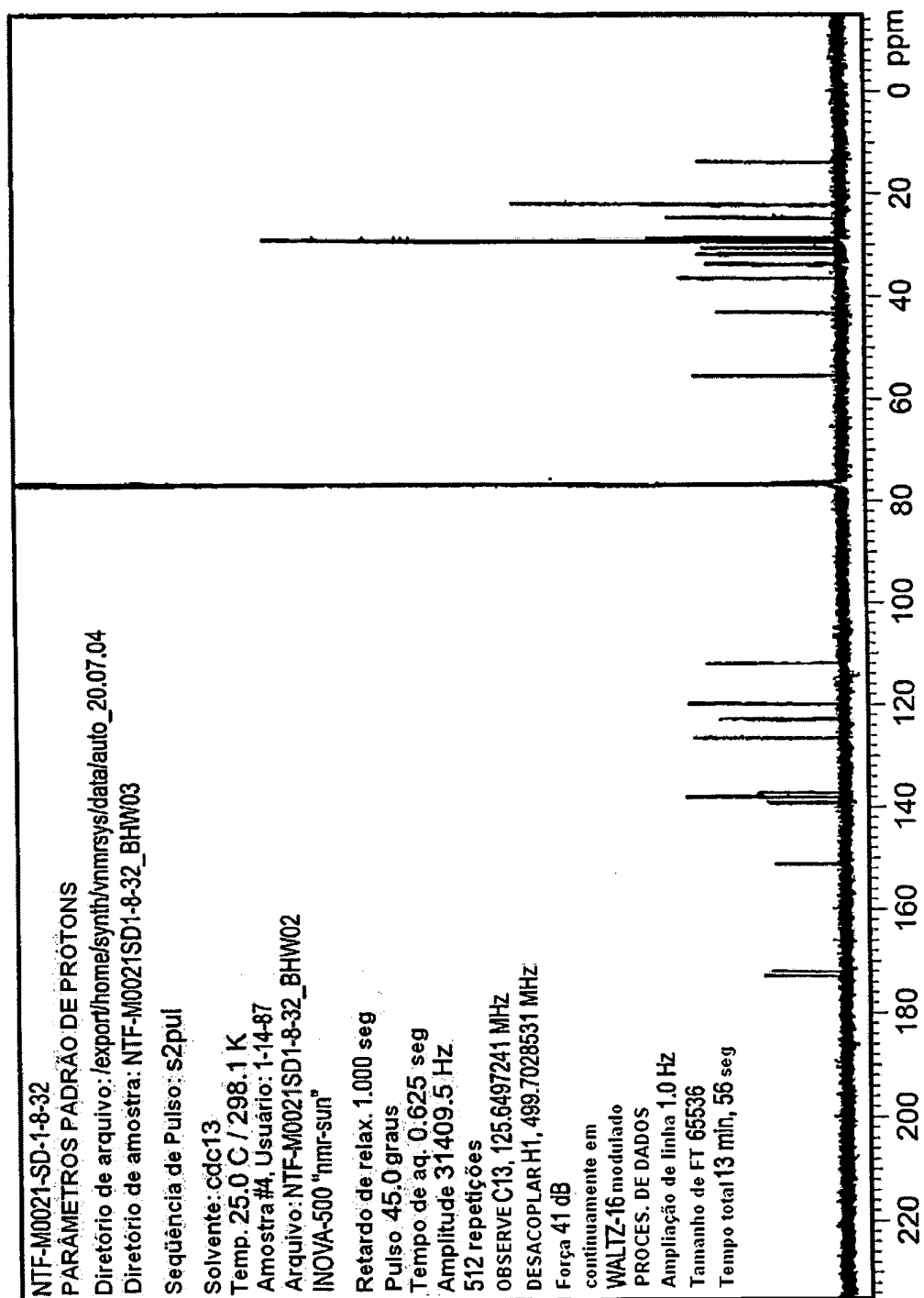
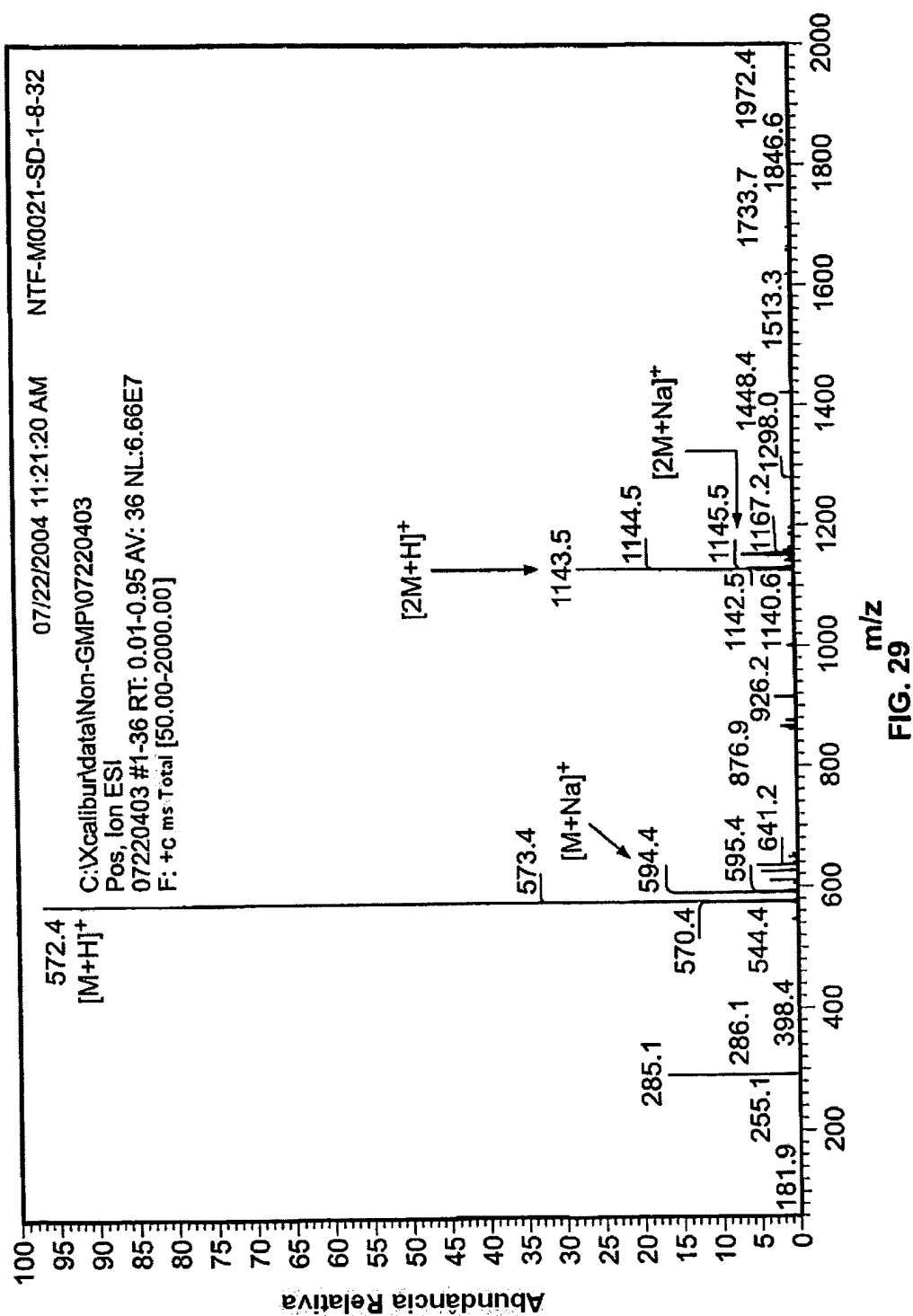


FIG. 28



Arquivo de Dados D:\HPCHEM\1\DATA\MRD\07210006.D Nome da Amostra: NTF-M21-1-8-32

Data de Injeção : 7/22/2004 12:14:54 AM Seq. Line : 4
 Nome da Amostra : NTF-M21-1-8-32 Location : Vial 2
 Operador Aq. : JLI Inj : 1
 Inj Volume : 20 µl

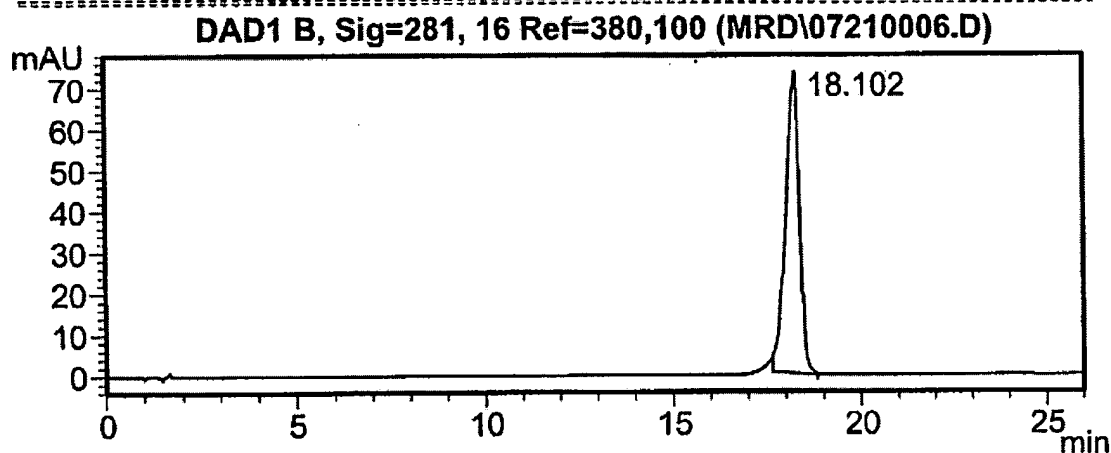
Arquivo de Sequência : C:\HPCHEM\1\SEQUENCE\MRD37JIE.S

Método : C:\HPCHEM\2\METHODS\NTFM21ST.M

Último Modificado : 7/21/2004 10:24:05 PM by JLI

Alltima C18 5 micron, 250x4.60 mm, A1: Água, 0.18 TFA, B2: 0.18 TFA in ACN, 1.0 ml/min flow rate, Taxa de 20 microlitros de volume de injeção.

Tempo	%B	Fluxo
0	100.0	2.000
26.00	100.0	2.000



Relato de Percentual de Área

Dividido Por : Tempo de Retenção
 Multiplicador : 1.000
 Diluição : 1.000

Sinal 1 : DAD1 B, Sig=281, 16 Ref=360,100

Pico #	Tempo Ret. [min]	Sig	Tipo	Área [mAU*s]	Altura [mAU]	Área %
1	18.102	1	BB	1899.78125	74.32842	100.0000

Totais: 1899.78125 74.32842

Resultados obtidos com Integração Aumentada!

Relato de Picos Somados

Relato Final de Picos Somados

FIG. 30

ATLANTIC MICROLAB, INC.			
Amostra No: <u>NTF-M0021-SD-1-8-32</u>	SUBMISSOR		
	Companhia / Escola <u>Cardinal Health</u>		
P.O. Box: 2288	Endereço <u>160N Magellan Lab, Ct</u>		
Norcross, Georgia 30091	<u>Morinville</u>		
(770) 242-0082	<u>NC 27560</u>		
www.atlanticmicrolab.com	NOME <u>Julie</u> DATA <u>7/21/04</u>		
PROFESSOR/SUPERVISOR:			
P.O. #:			
Elemento	Teoria	Encontrado	Unico ☒ Duplicata ☐
C	75.61	75.60	Presença de Elementos <u>CHNO</u>
H	10.75	10.79	Analisar para: <u>CHN</u>
N	2.45	2.44	Higroscópico ☒ Explosivo ☐ M.P. <u>B.P.</u>
			A ser direto : Sim ☐ Não ☒ Temp. <u> </u> Vac. <u> </u> Tempo <u> </u>
			Serviço de Fax ☒ Telefone de Fax #: <u>919-481-4908</u>
			Telefone Rápido ☒ (VEJA LISTA ATUAL DE PREÇOS)
			Telefone de Serviço ☐ Telefone No. <u> </u>
Data Recebido <u>JUL 22 2004</u>		Data Completado <u>JUL 22 2004</u>	
Observações:			

FIG. 31

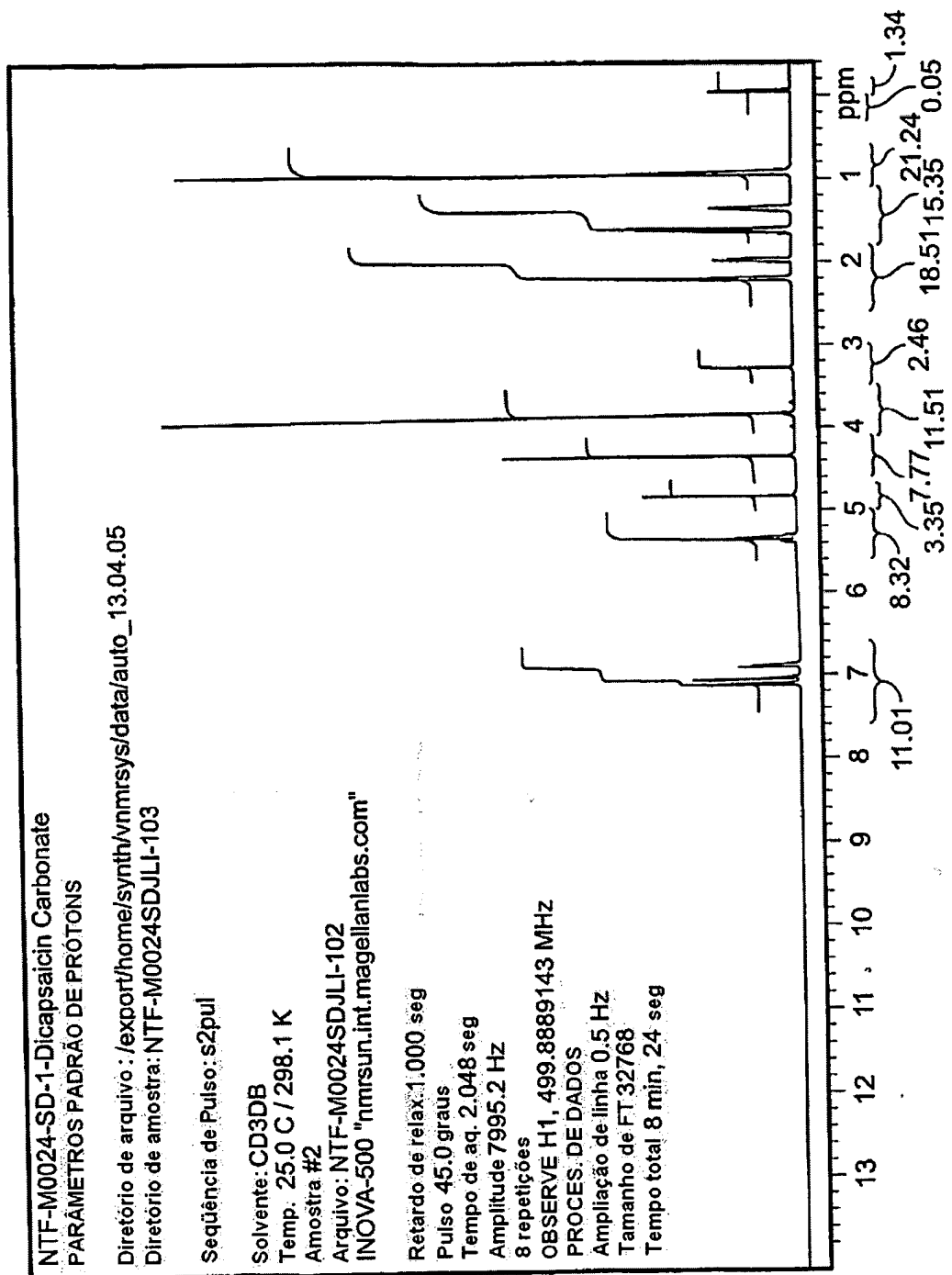


FIG. 32

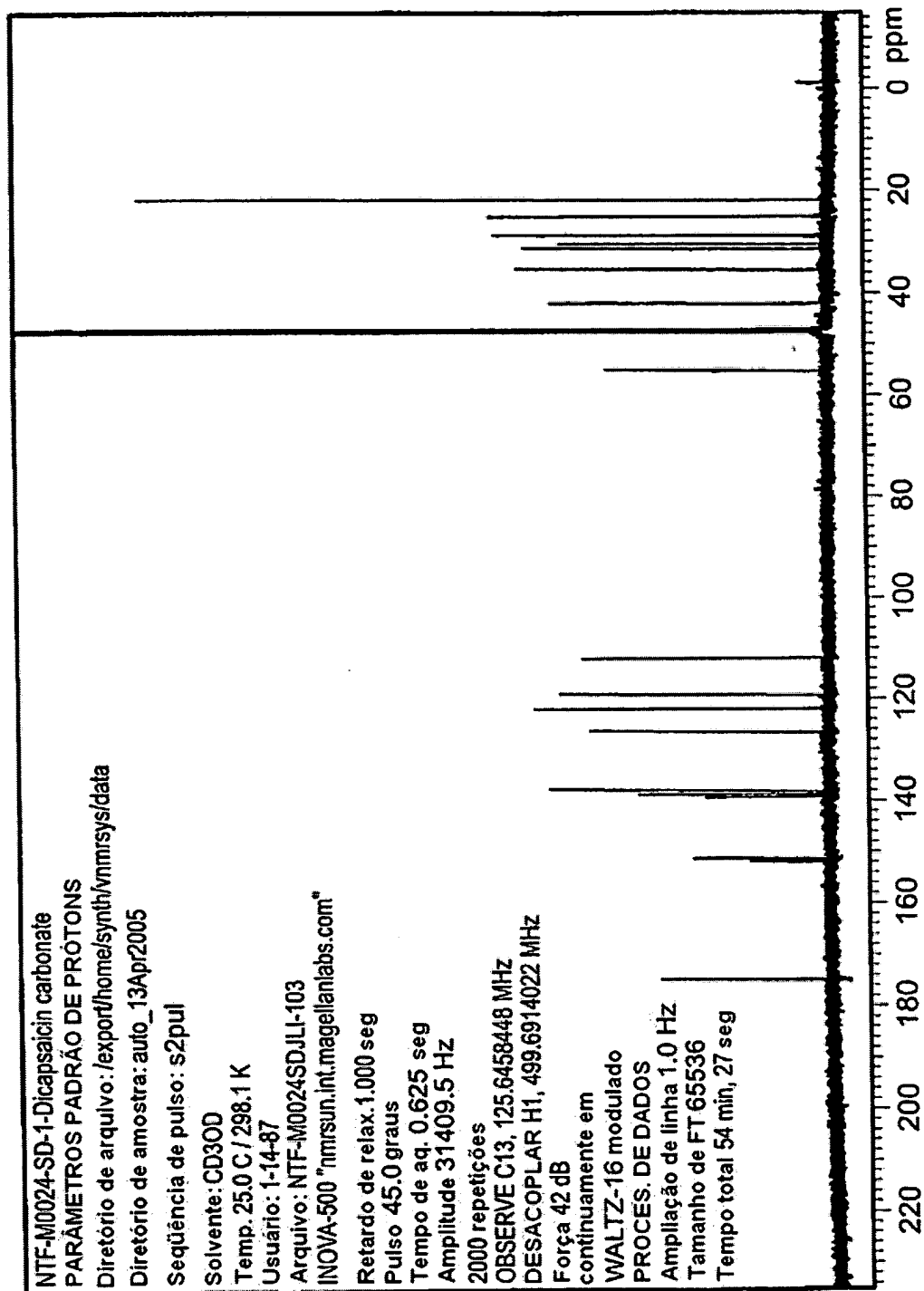


FIG. 33

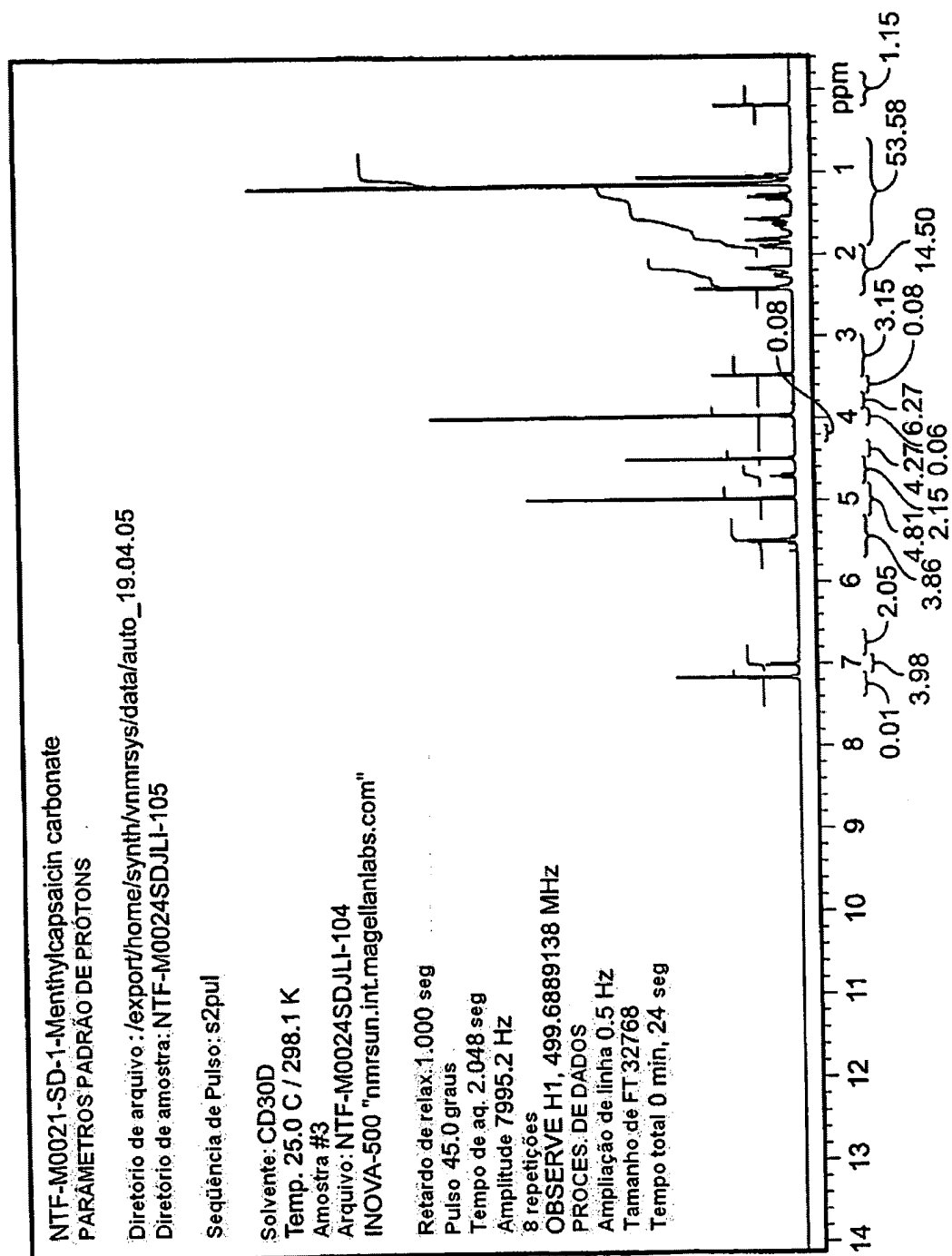


FIG. 34

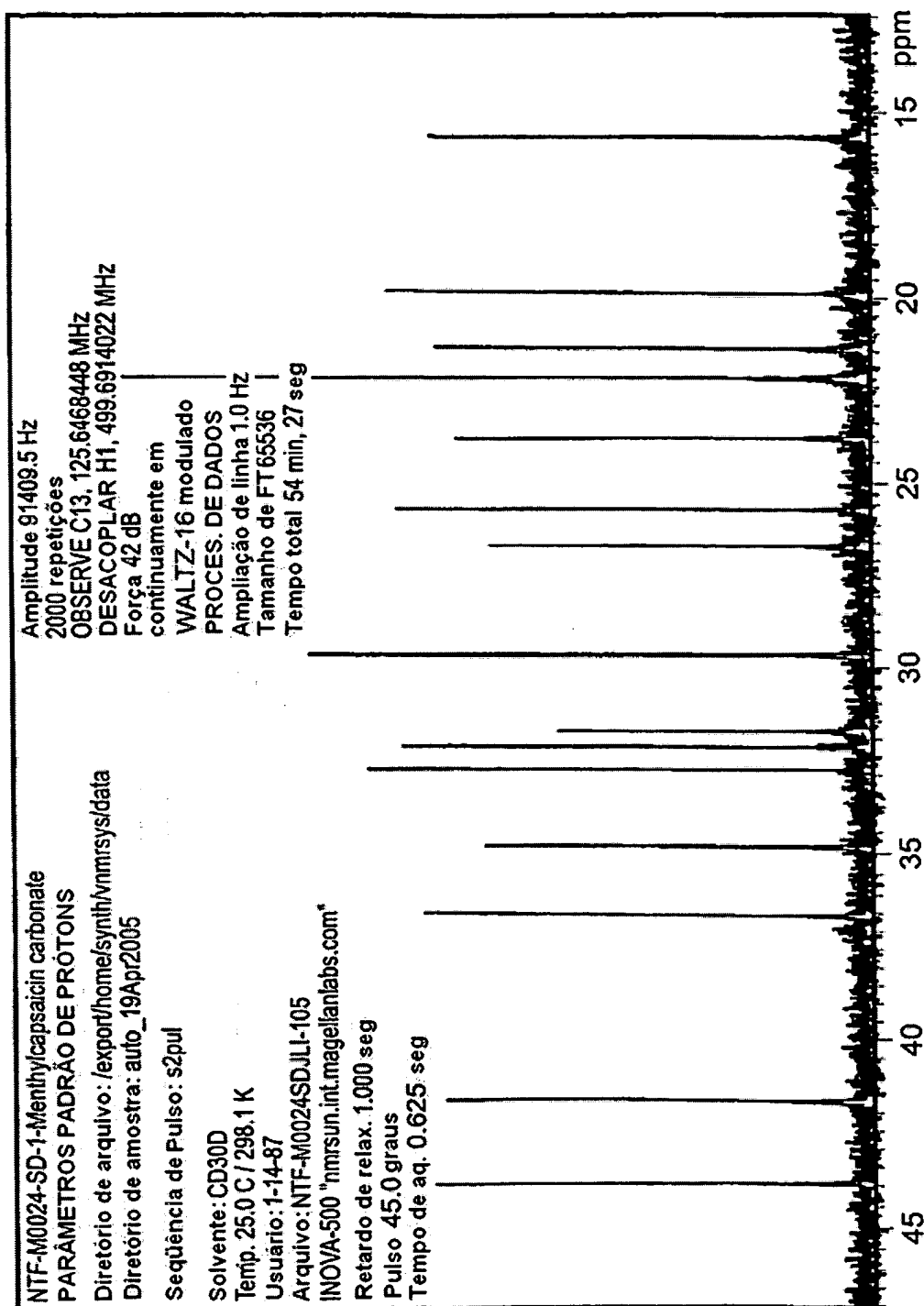
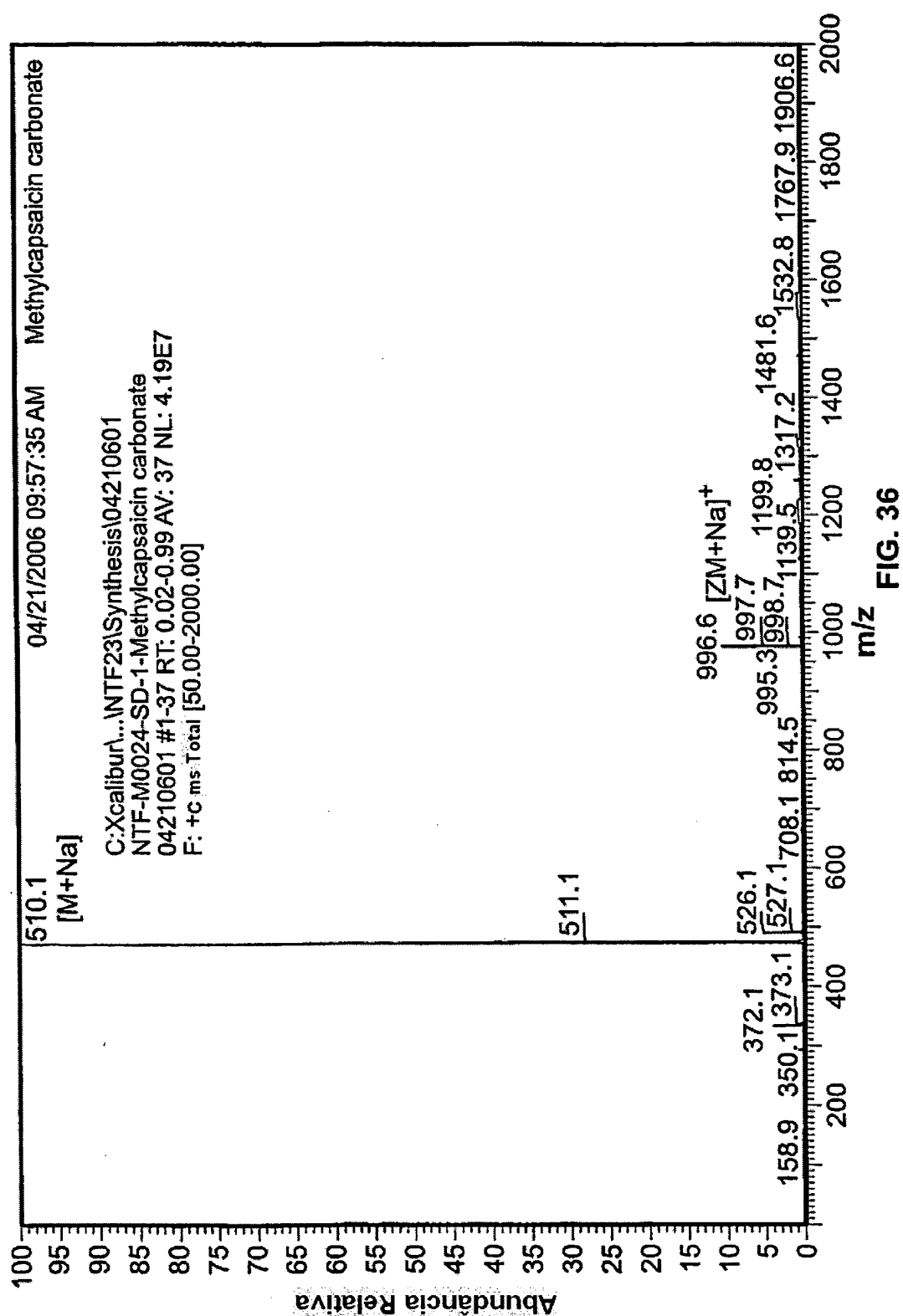


FIG. 35



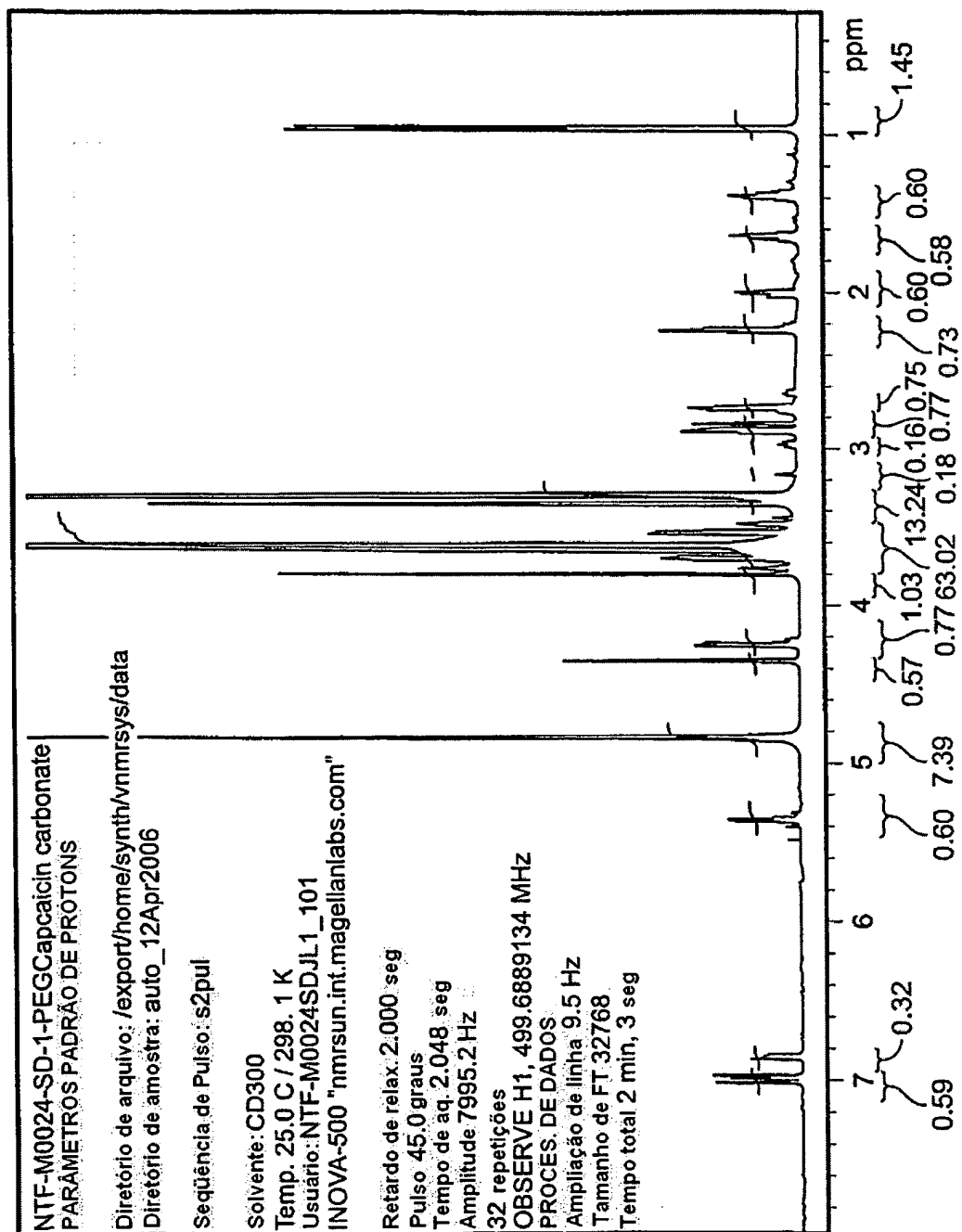


FIG. 37

COMPOSTOS AGONISTAS DE TRPV1 E MÉTODOS DE FAZER E USAR OS
MESMOS

São aqui descritos compostos agonistas de TRPV1 e seus métodos de síntese e uso. Além de compostos especificamente
5 identificados, Pro-fármacos de capsaicina, dímeros gêmeos e Pro-fármacos mútuos também são descritos. As formulações dos compostos agonistas de TRPV1 podem estar na forma de um líquido, comprimidos, cápsulas, gel, creme, emulsão, um emplastro ou outras. Métodos para o tratamento de condições
10 médicas que usam os compostos, composições ou Pro-fármacos descritos também são fornecidos.