

(22) Data de pedido: **2002.10.09**

(30) Prioridade(s): **2001.10.10 US 328245 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2004.07.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2011.07.06**
169/2011

(73) Titular(es):

WYETH LLC

FIVE GIRALDA FARMS, MADISON NEW JERSEY
07940 US

(72) Inventor(es):

JOHN ALLEN MOYER

MICHAEL RICHARD BRANDT

MARGARET MARIA ZALESKA

US

US

US

(74) Mandatário:

MANUEL ANTÓNIO DURÃES DA CONCEIÇÃO ROCHA
AV LIBERDADE, Nº. 69 1250-148 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DE ÁCIDO [-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTENO-1-IL)AMINO]ALQUIL] PARA O TRATAMENTO DA DOR**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO PROPORCIONA UM MÉTODO DE TRATAMENTO DA DOR NUM MAMÍFERO QUE INCLUI A ADMINISTRAÇÃO A UM MAMÍFERO QUE O NECESSITE, DE UMA DOSE DE UM COMPOSTO DA FÓRMULA (I) EFICAZ NO TRATAMENTO DA DOR: EM QUE R1 É H, ALQUILO OU FENILALQUILO, R2 É H, ALQUILO, ALCENILO OU FENILALQUILO, OU R1 E R2 JUNTOS SOB A FORMA DE Z SÃO CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_6)(\text{R}_7)\text{CH}_2-$ OU $\text{CH}_2\text{C}(\text{R}_8)(\text{R}_9)-\text{C}(\text{R}_{10})(\text{R}_{11})\text{CH}_2$; EM QUE R6, R8 E R10 SÃO, DE FORMA INDEPENDENTE, H, ALQUILO OU HIDROXILO E R7, R9 E R11 SÃO, DE FORMA INDEPENDENTE, H OU ALQUILO, A É ALCENO OU ALCENILENO, X É CO_2R_3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_4)(\text{OR}_5)$, 3,5-DIOXO-1,2,4-OXADIAZOLIDINA-2-IL OU 5-TETRAZOLILO, NO QUAL R3, R4 E R5 SÃO, DE FORMA INDEPENDENTE, H OU ALQUILO, OU UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA TRATAMENTO DE UMA DOR CONTENDO UMA DOSE DO COMPOSTO DE FÓRMULA (I) EFICAZ PARA O TRATAMENTO DA DOR.

RESUMO

"DERIVADOS DE ÁCIDO [[- (AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTENO-1-IL)AMINO]ALQUIL] PARA O TRATAMENTO DA DOR"

A presente invenção proporciona um método de tratamento da dor num mamífero que inclui a administração a um mamífero que o necessite, de uma dose de um composto da fórmula (I) eficaz no tratamento da dor: em que R¹ é H, alquilo ou fenilaquilo, R² é H, alquilo, alcenilo ou fenilalquilo, ou R¹ e R² juntos sob a forma de Z são -CH₂C-H₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- ou -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂- em que R⁶, R⁸ e R¹⁰ são, de forma independente, H, alquilo ou hidroxilo e R⁷, R⁹ e R¹¹ são, de forma independente, H ou alquilo, A é alceno ou alcenileno, X é CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidina-2-il ou 5-tetrazolilo, no qual R³, R⁴ e R⁵ são, de forma independente, H ou alquilo, ou uma composição farmacêutica para tratamento de uma dor contendo uma dose do composto de fórmula (I) eficaz para o tratamento da dor.

DESCRIÇÃO

"DERIVADOS DE ÁCIDO [[-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTENO-1-IL)AMINO]ALQUILO] PARA O TRATAMENTO DA DOR"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

A dor foi caracterizada e descrita de diversas formas na literatura. Por exemplo, a dor pode ser intensa, localizada, aguda ou pungente e/ou de natureza imprecisa, dorida, difusa ou ardente. A dor também pode ser centralizada, ocorrendo no corno dorsal da medula espinal, no tronco cerebral e no cérebro, ou periférica, ocorrendo no local da lesão e tecidos adjacentes. A dor que ocorre durante períodos prolongados (ou seja, persistente) é geralmente designada por dor crónica. Exemplos de dor crónica incluem a dor neuropática, a dor inflamatória e a dor do cancro. Estes tipos de dor podem ser associadas a hiperalgesia e/ou alodínia, sendo que a hiperalgesia se refere a um aumento da sensibilidade a um estímulo tipicamente nociceptivo e a alodínia se refere a um aumento da sensibilidade a um estímulo não nociceptivo.

Actualmente, existe um tipo de dor crónica que necessita de um tratamento farmacológico adequado - a dor neuropática. Crê-se que este tipo de dor é uma dor crónica provocada por lesões ou alterações patológicas no sistema nervoso periférico ou central. Exemplos de alterações patológicas associadas à dor neuropática incluem a sensibilização neuronal periférica ou central prolongada, a sensibilização central relacionada com lesões nas funções inibitórias e/ou excitatórias do sistema nervoso e interacções anómalas entre o sistema nervoso parassimpático e simpático. Existem muitas doenças que podem estar associadas a ou formar a base da dor neuropática, incluindo, por exemplo, a diabetes, a dor pós-traumática da amputação, a dor lombar, o cancro, as lesões químicas ou toxinas, outras cirurgias relevantes, danos nos nervos periféricos devido a compressão por lesões traumáticas, carências nutricionais ou infecções como o herpes zóster ou o VIH.

Actualmente, existem vários tipos de agentes que são utilizados no tratamento da dor, como, por exemplo, os analgésicos não-narcóticos como a aspirina, o acetaminofeno ou o ibuprofeno, os fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), os analgésicos narcóticos como a

morfina, hidromorfona, fentanil, codeína ou meperidina, esteróides como a prednisona ou dexametasona, antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, desipramina ou imipramina, antiepiléticos como a gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sódio ou fenitoína ou combinações destes diferentes agentes. No entanto, estes agentes são tipicamente pouco satisfatórios para o tratamento da dor de natureza crónica e podem ter efeitos secundários como sonolência, tonturas, boca seca, aumento de peso, perda de memória e/ou hipotensão ortostática.

Mais recentemente, utilizou-se inibidores dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) no tratamento da dor (adiante designados de "antagonistas do receptor NMDA"). Foi comprovado que os receptores NMDA estão envolvidos numa ampla gama de processos incluindo a morte neuronal após isquemia, plasticidade sináptica associada à formação da memória e sensibilização central durante a dor persistente. Crê-se que o glutamato, que regula os receptores NMDA, desempenha um papel crucial na dor e em especial na dor crónica.

Os receptores NMDA estão localizados por todo o sistema nervoso central. Os receptores NMDA são canais catiónicos

activados por ligandos que modulam o sódio, potássio e o fluxo dos iões cálcio quando são activados pelo glutamato em combinação com glicina. Estruturalmente, pensa-se que o receptor NMDA é composto por canais heteromultiméricos contendo duas grandes subunidades designadas por NR1 e NR2. Estas subunidades contêm um sítio de ligação da glicina, um sítio de ligação do glutamato e um sítio de ligação da poliamina. No caso da subunidade NR1, foram identificadas variantes de *splice*, enquanto que na subunidade NR2, foram identificados quatro tipos de subunidades individuais (NR2A, NR2B, NR2C e NR2D). O receptor NMDA também contém um sítio de ligação Mg^{++} situado no interior do poro do ionóforo do complexo receptor/canal, que bloqueia o fluxo de iões. A fenciclidina, bem como outros componentes, parecem ligar-se a este sítio de ligação Mg^{++} . Para o PCP obter acesso ao receptor PCP, o canal tem de ser aberto pelo glutamato e glicina (ou seja, dependência do uso).

Foram desenvolvidos vários antagonistas do NMDA para interagir com estes sítios do receptor NMDA. Por exemplo, os antagonistas do receptor NMDA de glutamato dizem respeito aos antagonistas que interagem com o sítio de ligação do glutamato da subunidade NR2. Alguns exemplos de antagonistas do receptor NMDA de glutamato provaram em

modelos pré-clínicos suprimir a dor e incluem o CGS-19755 (Selfotel; ácido carboxílico cis-4-fosfonometil-2-piperidina), CPP (ácido 3-(2-carboxipiperazinil-4-il)propil-1-fosfónico) e AP5 (ácido D-2 amino 5-fosfonopentanóico). Veja-se, por exemplo, Karisten e Gordth, *Drugs and Aging* 11: 398-412 (1997). Foram identificados outros antagonistas do receptor NMDA que interagem no sítio glicina sensível à estricnina (glicina β) como L701324 (7-cloro-4-hidroxi-3-(3-fenoxi)fenil-2(1H)-quinotina) e no sítio poliamina como o ifenprodil. Os antagonistas bloqueadores dos canais do receptor NMDA não-competitivos que provaram ser eficazes na supressão da dor incluem o dextrometorfano, cetamina, memantina e amantadina. Veja-se, por exemplo, Hao et al., *Pain* 66: 279-285 (1996); Chaplan et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 280:829-838 (1997); Suzuki et al., *Pain* 91: 101-109, (2000); Bennett, *J. Pain Symptom Management* 19: S2 (2000); Sang, *J. Pain Symp. Manag.* 19 (1): S21, (2000).

Os antagonistas do receptor NMDA foram utilizados em cenários clínicos no tratamento da dor. Por exemplo, a cetamina foi utilizada no tratamento da dor da nevralgia pós-herpética, da dor do membro fantasma, da dor pós lesão de nervos, da dor pós-cirúrgica e da dor de queimados.

Também o dextrometorfano, por exemplo, foi utilizado no tratamento da dor diabética neuropática e da dor pós-cirúrgica; a amantadina foi utilizada no tratamento da dor de pacientes com cancro.

A utilidade clínica destes antagonistas dos receptores NMDA foi limitada por efeitos adversos como cefaleias, distúrbio das funções motoras como a ataxia, efeitos sedativos e/ou psicotomiméticos como tonturas, alucinações, disforia e ou distúrbios do funcionamento cognitivo em doses analgésicas. Veja-se, por exemplo, Hao et al., *Pain* 66:279-285 (1996); Chaplan et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 280:829-838 (1997); Suzuki et al., *Pain* 91:101-109 (2000); Bennett, *J. Pain Symptom Management* 19: S2 (2000); Sang, *J. Pain Symp. Manag.* 19 (1): S21 (2000). Por exemplo, o bloqueador do canal do receptor NMDA de elevada afinidade cetamina, ocasionalmente usado na dor de queimaduras, registou efeitos adversos que limitou o seu uso em pacientes (Pal et al., *Burns* 23: 404-412, 1997). Além disso, o desenvolvimento da antagonista dos canais do receptor NMDA dizocilpina (MK-801) foi suspenso devido aos efeitos psicotomiméticos semelhantes aos produzidos pela fenciclidina (PCP). Foi sugerido que bloqueadores dos canais com menor afinidade como o dextrometorfano,

amantidina e memantina, provocam menos efeitos adversos do que os bloqueadores de elevada afinidade (Rogawski, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:325, 1998). Corroborando esta perspectiva, o dextrometorfano registou efeitos analgésicos em pacientes com neuropatia diabética com menos efeitos secundários do que a cetamina (Sang, *J. Pain Symp. Manag.* 19 (1): S21, 2000). Da mesma forma, a amantadina aliviou a dor neuropática cirúrgica em pacientes oncológicos com menos efeitos secundários (Hewitt, *Clin. J. Pain* 16: 573, 2000).

No entanto, mesmo com os antagonistas bloqueadores dos canais do receptor NMDA não-competitivos de baixa afinidade, bem como com os antagonistas não-competitivos de elevada afinidade, foram registados efeitos psicotomiméticos indesejáveis que dificultaram o seu desenvolvimento. Por exemplo, em modelos pré-clínicos, os bloqueadores dos canais do receptor NMDA de várias afinidades produzem de forma consistente efeitos de estímulos discriminativos semelhantes aos da PCP em ratos (Nicholson et al., *Behav. Pharmacol.* 9(3): 231-243, 1998; Mori et al., *Behav. Brain Res.* 119:33-40, 2001). Além disso, tal como a PCP, a memantina mantém a auto-administração em macacos, sugerindo que pode ter um

potencial de abuso nos seres humanos (Nicholson et al., *Behav. Pharmacol.* 9(3): 231-243, 1998). Os bloqueadores dos canais do receptor NMDA dependentes do uso também podem aumentar a frequência cardíaca e a pressão sanguínea, o que pode também limitar a sua utilidade clínica.

Apesar de os antagonistas do receptor NMDA de glutamato não exercerem o grau de efeitos secundários psicotomiméticos em seres humanos ou efeitos de estímulos discriminativos semelhantes aos da PCP em seres que não humanos (veja-se, por exemplo, Baron e Woods, *Psychopharmacol.* 118 (1):42-51 (1995); Mori et al., *Behav. Brain Res.* 119:33-40 (2001); France et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 257(2): 727-734 (1991); France et al., *Eur. J. Pharmacol.* 159(2): 133-139 (1989)), provaram exercer demasiados efeitos secundários indesejáveis. Por exemplo, o antagonista NMDA glutamato CGS-19755 provou provocar uma indução transitória e reversível dos vacúolos nalgumas camadas dos córtices cingulado e retrosplenial de ratos em doses comportamentalmente eficazes (ou seja, proporção de eficácia/-vacuolização 1). Veja-se, por exemplo, Herring et al., *Excitatory Amino Acids Clinical Results with Antagonists*, publicado pela Academic Press, Cap. 1 (1997). Embora as implicações da vacuolização estejam ainda por

esclarecer, estudos anteriores sugerem que esta vacuolização está associada aos efeitos psicotomiméticos produzidos pelos antagonistas do receptor NMDA (veja-se, por exemplo, Olney et al., *Science*, 244: 1630-1632, 1989; Olney et al., *Science* 254: 1515-1518, 1991) e pode levar a uma morte neuronal limitada como acontece com a dizoclipina (Fix et al., *Exp. Neurol.* 123: 204-215, 1993).

Assim, seria desejável descobrir compostos alternativos para o tratamento da dor. Preferivelmente, estes compostos provocariam poucos efeitos secundários adversos e/ou seriam mais eficazes no tratamento da dor.

A patente de invenção norte-americana n.º 5 168 103 de Kinney et al. (adiante designada por "patente de invenção de Kinney") descreve determinados tipos de derivados do ácido [[2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]alquil] úteis enquanto agentes neuroprotectores e anticonvulsionantes. Estes derivados do ácido [[2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]alquil] são descritos como antagonistas NMDA competitivos úteis no tratamento de algumas doenças do sistema nervoso como convulsões, danos das células cerebrais e outras doenças neurodegenerativas.

Os efeitos secundários de um dos compostos descritos na patente de invenção de Kinney - ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-

diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7-en-2-il)etil]fosfónico - foram previamente avaliados em voluntários saudáveis num estudo de fase I realizado na Europa. Este estudo está em linha com o desenvolvimento deste composto para o tratamento da isquemia relacionada com AVC em pacientes (Bradford et al., *Stroke and Cerebral Circulation abstract*, 1998).

Os presentes inventores descobriram que os derivados do ciclobuteno descritos por Kinney são eficazes no tratamento da dor numa ampla série de modelos pré-clínicos de dor. Por exemplo, os presentes inventores descobriram que estes derivados de ciclobuteno podem aliviar a dor sob determinadas condições, sendo que os antagonistas do receptor NMDA comparáveis aqui testados não o fazem. Além disso, estes derivados do ciclobuteno, surpreendentemente, não provocam o mesmo grau de efeitos secundários adversos registados pelos antagonistas do receptor NMDA em doses necessárias para o alívio da dor.

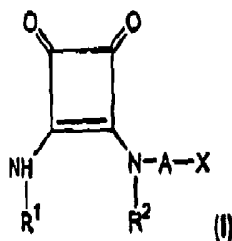
Por exemplo, os presentes inventores, conforme descrito de forma mais minuciosa adiante, descobriram que os compostos descritos por Kinney, como o ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7-en-2-il)etil]fosfónico, não produzem ataxia ou sedação comparativamente com outros antagonistas glutamato competitivos conhecidos (CGS-19755),

antagonistas poliamina competitivos (ifenprodil) e bloqueadores dos canais dependentes do uso (MK-801, memantina, dizocilipina, cetamina) em doses necessárias para alívio da dor em modelos pré-clínicos. Além disso, conforme mencionado anteriormente, alguns antagonistas do receptor NMDA, como o CGS-19755, provaram exibir uma indução transitória e reversível dos vacúolos nalgumas camadas dos córtices cingulado e retroesplênico de ratos. Contrariamente ao CGS-19755, que provocou vacuolização em doses comportamentalmente eficazes, os derivados de ciclobuteno como o ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7-en-2-il)etil]fosfônico apresentaram uma taxa de eficácia/-vacuolização tão acentuada quanto 16. Além disso, ao contrário dos antagonistas dos bloqueadores dos canais do receptor NMDA previamente mencionados, os derivados de ciclobuteno como o ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7-en-2-il)etil]fosfônico não substituem a PCP em ratos, sugerindo que este composto não estaria associado a efeitos psicotomiméticos tipo PCP ou não conteria propensão para abuso como a PCP. Além disso, o ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7-en-2-il)etil]fosfônico era destituído de muitos dos efeitos tipo PCP em doses de entre

4-10 vezes superiores do que a dose eficaz no modelo de uma isquemia.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção proporciona um composto com a fórmula (I):



em que:

R^1 é hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo com 7 a 12 átomos de carbono;

R^2 é hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos, alcenilo de 2 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; ou

R^1 e R^2 juntos sob a forma de Z são - CH_2C-H_2- , - $CH_2C(R^6)(R^7)CH_2-$ ou - $CH_2C(R^8)(R^9)-C(R^{10})(R^{11})CH_2-$ em que R^6 , R^9 e R^{10} são, de forma independente, hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou hidroxilo, e R^7 , R^9 e R^{11} são, de

forma independente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

A é alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono ou alcenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

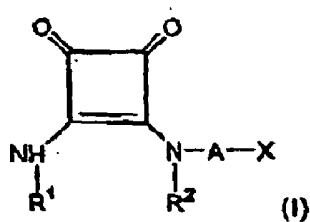
X é CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidina-2-il ou 5-tetrazolilo, no qual R^3 , R^4 e R^5 são, de forma independente, hidrogénio ou alquil de 1 a 6 átomos de carbono; ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos para uso no tratamento da dor num mamífero.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica que contém uma dose eficaz no tratamento da dor de um composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, em que R^1 e R^2 juntos assumem a forma de Z, sendo as restantes variáveis conforme supra definido; e pelo menos um veículo farmacêutico. Numa variante preferida, esta composição também contém uma dose farmacêuticamente eficaz de pelo menos um agente de alívio da dor. Também é providenciada uma composição farmacêutica que contém uma dose eficaz no tratamento da dor do composto de fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, e uma dose farmacêuticamente eficaz de pelo menos um agente de alívio da dor.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica sob a forma de unidose e uma embalagem terapêutica que contém o composto de fórmula (I) sob a forma de uma unidose para o tratamento da dor num mamífero.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os compostos úteis na presente invenção incluem derivados de ciclobuteno de fórmula (I):



em que:

R^1 é hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo com 7 a 12 átomos de carbono;

R^2 é hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos, alcenilo de 2 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; ou

R^1 e R^2 juntos sob a forma de Z são $-\text{CH}_2\text{C}-\text{H}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ em que R^6 , R^9 e R^{10} são, de forma independente, hidrogénio, alquil de 1

a 6 átomos de carbono ou hidroxilo, e R^7 , R^9 e R^{11} são, de forma independente, hidrogénio ou alquil de 1 a 6 átomos de carbono;

A é alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono ou alcenilenos de 2 a 6 átomos de carbono;

X é CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidino-2-il ou 5-tetrazolilo, no qual R^3 , R^4 e R^5 são, de forma independente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

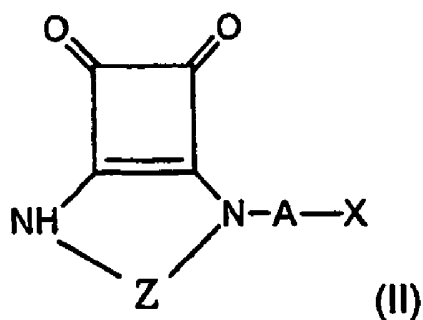
ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos para uso no tratamento da dor num mamífero.

Exemplos de alquil para R^{1-11} e alquilenos para A são grupos lineares ou ramificados como metilo, etilo, propilo (por exemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (por exemplo, n-butilo, isobutilo), pentilo (por exemplo, n-pentilo, isopentilo) ou hexilo. Os grupos alquil preferidos na invenção têm 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de alcenilos para R^2 e alcenilenos para A são grupos lineares ou ramificados mono-, di- ou polinsaturados como vinil, prop-1-enil, alilo, metilil, but-1-enil, but-2-enil ou but-3-enil.

Exemplos de grupos fenilalquilo para R^1 e R^2 são grupos em que a fracção alquilo é uma cadeia linear ou ramificada com 1 a 6 átomos de carbono como benzilo, feniletilo, 3-fenilpropil ou 4-fenil-butil.

Os valores preferidos para R^1 são hidrogénio, metilo, etilo ou benzilo. Os valores preferidos para R^2 são hidrogénio, metilo, etilo, alilo, metalil ou benzilo.

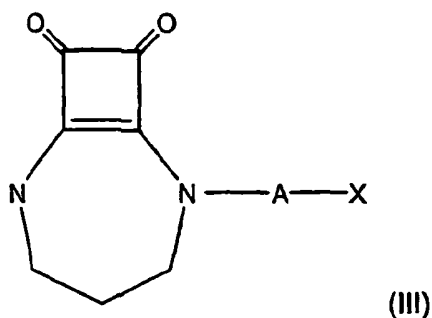
Outros valores preferidos são quando R^1 e R^2 se unem para formar uma fracção Z na fórmula (II):



em que Z é $-\text{CH}_2\text{C}-\text{H}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ e preferivelmente $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ em que R^8 , R^9 e R^{10} são, de forma independente, hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou hidroxilo, e R^7 , R^9 e R^{11} são, de forma independente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Preferivelmente, R^8 a R^{11} são hidrogénio.

Relativamente a A, os exemplos preferidos de grupos alquilenos são grupos com cadeia linear ou ramificada com 1 a 4 átomos de carbono como: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ ou $-(\text{CH}_2)_4-$. Exemplos preferidos de grupos alcenileno para A são grupos cis ou trans tendo preferivelmente 2 a 4 átomos de carbono como $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}-$, $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(-\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH}=\text{C}(-\text{CH}_3)-$. Preferivelmente, A é alquilenos com 1 a 4 átomos de carbono ou trans-2-butileno. Os substituintes preferidos para X são carboxil, fosfonil ou 5-tetrazolil.

Numa variante preferida da presente invenção, os compostos úteis na presente invenção apresentam a fórmula (III):



em que A e X são conforme definidos anteriormente.

Os compostos úteis na presente invenção também incluem sais farmacologicamente aceitáveis dos compostos de fórmula

(I). Por "sal farmacêuticamente aceitável" entende-se qualquer composto formado através da adição de uma base ou ácido farmacêuticamente aceitáveis e um composto de fórmula (I) para formar o sal correspondente. Pelo termo "farmacêuticamente aceitável" entende-se que uma substância é aceitável para uma aplicação farmacêutica de um ponto de vista toxicológico e não interage de forma adversa com o ingrediente activo. Preferivelmente, os sais farmacêuticamente aceitáveis são sais de metais alcalinos (sódio, potássio, lítio) ou sais de metais alcalino-terrosos (cálcio, magnésio) dos compostos de fórmula (I), ou sais dos compostos de fórmula (I) com catiões farmacêuticamente aceitáveis derivados do amoníaco ou de uma amina básica. Exemplos desta última incluem, sem que tal constitua qualquer tipo de limitação, amónio, mono-, di- ou trimetilamónio, mono-, di- ou trietilamónio, mono-, di- ou tripropilamónio (iso e normal), etildimetilamónio, benzildimetilamónio, ciclohexilamónio, benzilamónio, dibenzilamónio, piperidínio, morfolinio, pirrolidínio, piperazínio, 1-metilpiperidínio, 1-isopropilpirrolidínio, 1,4-dimetilpiperazínio, 1-n-butil-piperidínio, 2-metilpiperidínio, 1-etil-2-metilpiperidínio, mono-, di- ou

trietanolamónio, tris-(hidroximetil)metilamónio ou fenilmonoetanolamónio.

Os compostos aqui descritos podem ser preparados através dos métodos descritos na patente de invenção norte-americana n.º 5 169 103 (Kinney et al.), publicada em 1 de Dezembro de 1992, cujo conteúdo é aqui incorporado por referência. Os compostos da presente invenção também podem ser preparados através dos métodos descritos nas patentes de invenção norte-americanas n.º 5 240 946 (Kinney et al.), 5 990 307 (Asselin et al.) ou 6 011 168 (Asselin et al.); os conteúdos destas patentes de invenção também são aqui incorporados na sua totalidade por referência.

Os compostos preferidos úteis na presente invenção incluem os seguintes compostos ou os seus sais farmacologicamente aceitáveis:

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)beta-alanina;

2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)-N-(2-propenil)glicina;

Ácido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]etil]fosfónico;

Ácido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]-2-butenil]fosfónico;

Ácido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)metilamino]etil]fosfónico;

Ácido [2-(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6)-eno-2-il)etil]fosfónico;

Ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico;

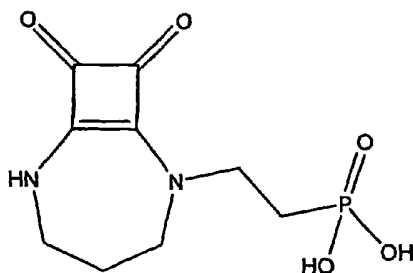
Ácido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)en-2-il)etil]fosfónico;

Ácido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-eno-2-acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-eno-8,9-diona; ou

Ácido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]deca-1(8)-en-2-il)etil]fosfónico.

Numa variante preferida da presente invenção, o composto usado no tratamento da dor é ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-en-2-il)-fosfónico com a fórmula:



ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

Sem o apoio de qualquer teoria, crê-se que os derivados do ciclobuteno da presente invenção possuem uma afinidade única e selectividade em relação a determinados sítios de ligação no receptor NMDA. Crê-se que esta afinidade única e selectividade proporciona um tratamento eficaz da dor em doses reduzidas e/ou provoca menos efeitos secundários em doses necessárias para o alívio da dor.

De acordo com os métodos da presente invenção, os derivados de ciclobuteno aqui descritos são úteis no tratamento da dor em mamíferos. O termo "tratamento", conforme aqui utilizado, refere-se ao alívio, inibição e/ou melhoria, parcial ou completa, da dor. Por exemplo, "tratamento", conforme aqui utilizado, inclui o alívio, inibição ou melhoria, parcial ou completa, da dor durante um período de tempo. O termo "tratamento" também inclui a melhoria completa da dor.

Os compostos úteis na presente invenção são úteis no tratamento de vários tipos de dores sentidas por mamíferos,

como os seres humanos. Por exemplo, os compostos da presente invenção são eficazes no tratamento da dor aguda (de curta duração) ou da dor crónica (recorrente ou persistente). Esta dor também pode ser centralizada ou periférica.

Exemplos de dores que podem ser agudas ou crónicas e que podem ser tratadas de acordo com os métodos da presente invenção incluem a dor inflamatória, a dor músculo-esquelética, a dor óssea, a dor lombossacral, a dor de pescoço ou da parte superior das costas, a dor visceral, a dor somática, a dor neuropática, a dor oncológica, a dor provocada por lesões ou cirurgias como a dor de queimaduras ou dor de cabeça como enxaquecas ou cefaleias tipo tensão ou combinações destas dores. Os especialistas perceberão que estas dores podem sobrepor-se entre si. Por exemplo, uma dor provocada pela inflamação também pode ter uma natureza visceral ou músculo-esquelética.

Numa variante preferida da presente invenção, os compostos úteis na presente invenção são administrados em mamíferos para tratamento da dor crónica, como a dor neuropática, associada, por exemplo, a lesões ou a alterações patológicas no sistema nervoso periférico ou central, a dor oncológica, a dor visceral associada, por

exemplo, às regiões, abdominal, pélvica e/ou perineal ou pancreatite, a dor músculo-esquelética associada, por exemplo, à região lombar ou parte superior das costas, coluna, fibromialgia, ou síndrome de dor da articulação temporomandibular ou miofascial, dor óssea associada, por exemplo, a doenças degenerativas do osso ou articulação como a osteoartrite, artrite reumatóide ou estenose espinhal, dores de cabeça como enxaquecas ou cefaleias tipo tensão ou dor associada a infecções como o VIH, anemia falciforme, doenças auto-imunes, esclerose múltipla ou inflamação como a osteoartrite ou artrite reumatóide.

Numa variante preferida, os compostos úteis nesta invenção são utilizados no tratamento da dor crónica que é uma dor neuropática, dor visceral, dor músculo-esquelética, dor óssea, dor de cabeça, dor oncológica ou dor inflamatória ou combinações das mesmas, de acordo com os métodos aqui descritos. A dor inflamatória pode estar associada a vários tipos de condições médicas como é o caso da osteoartrite, artrite reumatóide, cirurgia ou lesão. A dor neuropática pode estar associada, por exemplo, à neuropatia diabética, neuropatia periférica, nevralgia pós-herpética, nevralgia do trigémio, radiculopatias lombares ou cervicais, fibromialgia, nevralgia glossofaríngea,

distrofia simpática reflexa, causalgia, síndrome talâmica, avulsão das raízes nervosas ou danos nervosos provocados por lesões resultantes da sensibilização periférica e/ou central como a dor do membro fantasma, distrofia simpática reflexo ou dor pós-toracotomia, cancro, lesões químicas, toxinas, carências nutricionais ou infecções virais ou bacterianas como herpes-zóster ou VIH ou combinações dos mesmos. Os compostos para uso nos métodos desta invenção incluem também tratamentos nos quais a dor neuropática é uma condição resultante da infiltração metastática, adipose dolorosa, queimaduras ou condições associadas a condições talâmicas.

Conforme mencionado anteriormente, a dor tratada tem uma natureza somática e/ou visceral. Por exemplo, a dor somática que pode ser tratada de acordo com os métodos da presente invenção inclui a dor associada a lesões estruturais ou dos tecidos moles sofridas durante as cirurgias, procedimentos dentais, queimaduras ou lesões traumáticas. Exemplos de dores viscerais que podem ser tratadas de acordo com a presente invenção incluem os tipos de dor associados ou resultantes de doenças de órgãos internos como a colite ulcerosa, síndrome do cólon irritável, bexiga irritável, doença de Crohn, dor

reumatológica (artralgias), tumores, gastrite, pancreatite, infecções dos órgãos ou doenças do tracto biliar ou combinações dos mesmos. Os especialistas saberão que a dor tratada de acordo com os métodos da presente invenção também podem ser associados a condições de hiperalgesia, alodínia ou ambos. Além disso, a dor crónica pode ocorrer com ou sem sensibilização periférica ou central.

Os compostos úteis na presente invenção também podem ser usados no tratamento das dores agudas e/ou crónicas associadas a doenças femininas, as quais podem ser designadas por dor específica do sexo feminino. Estes grupos de dor incluem aquelas presentes apenas ou predominantemente em mulheres, incluindo a dor associada à menstruação, ovulação, gravidez ou parto, aborto, gravidez ectópica, menstruação tardia, ruptura de um cisto folicular ou corpo lúteo, irritação das vísceras pélvicas, fibróides uterinas, adenomiose, endometriose, infecção e inflamação, isquemia dos órgãos pélvicos, obstrução, aderências intra-abdominais, distorções anatómicas das vísceras pélvicas, abcesso ovárico, perda de suporte pélvico, tumores, congestão pélvica ou dor provocada por motivos não-ginecológicos.

Os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção podem ser administrados de várias formas, incluindo, por exemplo, as vias oral, intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, subcutânea, intramucosal como é o caso da via sublingual ou intranasal, ou administração transdérmica. Numa variante preferida da presente invenção, os compostos úteis na presente invenção são administrados por via oral, intramucosal ou intravenosa.

Os compostos úteis na presente invenção são administrados numa dose eficaz no tratamento da dor ao mamífero que necessite de tratamento. Conforme aqui utilizada, a expressão "dose eficaz no tratamento da dor" é uma dose pelo menos mínima do derivado de ciclobuteno ou sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, que trate a dor em questão. Para determinar a dose eficaz no tratamento da dor do composto a administrar no tratamento da dor, o médico pode, por exemplo, avaliar os efeitos de um determinado derivado de ciclobuteno no paciente aumentando gradualmente a dose, por exemplo, uma dose oral, preferivelmente de cerca e 3 mg/kg até cerca de 1000 mg/kg até obter o desejado alívio sintomático das dores. O regime de dose pode, depois, ser modificado de forma a alcançar o

resultado desejado, com um intervalo da dose oral preferivelmente entre cerca de 150 mg/dia e entre cerca de 900 mg/dia. Devem seguir-se técnicas semelhantes para determinar o intervalo da dose eficaz para outras vias de administração como sendo as vias intravenosa ou intramuscular com base nos dados de biodisponibilidade. Por exemplo, estima-se que as doses intravenosas preferivelmente se situariam num intervalo entre cerca de 3 mg/dia e entre cerca de 50 mg/dia.

Embora os derivados de ciclobuteno possam ser administrados de acordo com os métodos da presente invenção como o único ingrediente para o tratamento da dor, os presentes inventores descobriram que os derivados de ciclobuteno também podem ser administrados com um ou mais agentes de alívio da dor. A expressão "agentes de alívio da dor" refere-se a qualquer agentes que, directa ou indirectamente, trate os sintomas de dor. Exemplos de agentes de alívio de dor indirectos incluem, por exemplo, agentes anti-inflamatórios, como os agentes anti-reumatóides.

A um ou mais agentes de alívio da dor podem ser administrados em simultâneo (individualmente ao mesmo tempo, ou juntos numa composição farmacêutica), e/ou

sucessivamente com um ou mais derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção. Preferivelmente, o derivado de ciclobuteno e um ou mais agentes de alívio da dor são administrados de forma a ambos estarem presentes no corpo do mamífero durante um determinado período de tempo para tratar a dor.

O método de administração do outro agente de alívio da dor pode ser o mesmo ou igual à via de administração utilizada para o derivado de ciclobuteno. Por exemplo, o outro agente de alívio da dor pode ser administrado por via oral, intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, subcutânea, intramucosal como é o caso da via sublingual ou intranasal, ou administração transdérmica. A via de administração preferida dependerá do agente de alívio da dor escolhido e qual a sua via de administração recomendada pelos especialistas. Por exemplo, os opióides são preferivelmente administrados por via oral, intravenosa ou intramuscular.

Os especialistas saberão que a dose do outro agente de alívio da dor administrado ao mamífero dependerá do agente de alívio da dor em questão e da via de administração desejada. Assim, o outro agente de alívio da dor pode ser doseado e administrado de acordo com as práticas

conhecidas, como é o caso das práticas descritas em referências como o *Physicians' Desk Reference*, 55.^a edição, 2001, publicado pela Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Exemplos de agentes de alívio da dor que podem ser administrados com os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção incluem analgésicos como os analgésicos não-narcóticos ou analgésicos narcóticos, agentes anti-inflamatórios como os agentes anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs), esteróides ou agentes anti-reumáticos, preparações para as dores de cabeça como os agentes bloqueadores beta adrenérgicos, derivados ergóticos ou isometepteno, antidepressivos tricíclicos como a amitriptilina, desipramina ou imipramina, anti-epiléticos como a gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sódio ou fenitoína, agonistas $\alpha 2$ ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina/-inibidores selectivos da recaptção da norepinefrina, ou combinações dos mesmos. Os especialistas saberão que alguns dos agentes aqui descritos actuam para aliviar múltiplas condições como a dor e a inflamação, enquanto que outros agentes podem apenas aliviar algum sintoma como a dor. Um exemplo específico de um agente com múltiplas propriedades é a aspirina; a

aspirina é anti-inflamatória quando tomada em doses elevadas, mas em doses reduzidas é apenas um analgésico. O agente de alívio da dor pode incluir qualquer combinação dos agentes supra mencionados, por exemplo, o agente de alívio da dor pode ser um analgésico não-narcótico em combinação com um analgésico narcótico.

Os analgésicos não-narcóticos úteis na presente invenção incluem, por exemplo, salicilatos como a aspirina, ibuprofeno (MOTRIN®, ADVIL®), cetoprofeno (ORUDIS®), naproxeno (NAPROSYN®), acetaminofeno, indometacina ou combinações dos mesmos. Exemplos de agentes analgésicos narcóticos que podem ser usados em combinação com os derivados de ciclobuteno incluem os analgésicos opióides como o fentanil, sufentanil, morfina, hidromorfona, codeína, oxycodona, buprenorfina ou sais farmacologicamente aceitáveis ou combinações dos mesmos. Exemplos de agentes anti-inflamatórios que podem ser usados em combinação com os derivados de ciclobuteno incluem, sem que tal constitua qualquer tipo de limitação, a aspirina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, etodolac (LODINE®), inibidores do COX-2 como o celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), valdecoxib (BEXTRA®), parecoxib, etoricoxib (MK663), deracoxib, 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanossulfonil-fenil)-

pirazolo[1,5-b]piridazina, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidrooxazol-4-il)benzenosulfamida, darbufelona, flosulida, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobenzenosulfonamida), meloxicam, nimesulida, 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dieno-3-il)benzeno, 4-(1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotiopirano-(4,3-c)pirazol-1-il)benzenosulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3(4-metilsulfonil)fenil)ciclobuteno, 4-amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-benzenosulfonamida, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)-4-ciclopropil-butan-1-ona, ou seus sais fisiologicamente aceitáveis, ésteres ou solvatos, sundilac (CLINORIL®), diclofenac (VOLTAREN®), piroxicam (FELDENE®), difunisal (DOLOBID®), nabumetona (RELAFEN®), oxaprozin (DAY-PRO®), indometacina (INDOCIN®) ou esteróides como a solução oral de prednisolona fosfato de sódio PEDIAPED®, metilprednisolona succinato de sódio para injeção SOLUMEDROL®, xarope de prednisolona PRELONE®.

Outros exemplos de agentes anti-inflamatórios preferivelmente usados no tratamento da artrite reumatóide incluem o naproxeno, comercialmente disponível sob a forma de comprimidos de libertação prolongada EC-NAPROSYN®,

comprimidos NAPROSYN®, ANAPROX® e ANAPROX® DS e suspensão NAPROSYN® da Roche Labs, comprimidos de celecoxib da marca CELEBREX®, rofecoxib da marca VIOXX®, betametasona da marca CELESTONE®, cápsulas de penicilamina da marca CUPRAMINA®, comprimidos tituláveis de penicilamina da marca DEPEN®, suspensão injectável de acetato de metilprednisolona da marca DEPO-MEDROL®, comprimidos de leflunomida ARAVA®, comprimidos de libertação retardada de sulfasalazina da marca AZULFIDINE EN-tabs®, cápsulas de piroxicam da marca FELDENE®, comprimidos de diclofenac de potássio da marca CATAFLAM®, comprimidos de libertação retardada de diclofenac sódico da marca VOLTAREN®, comprimidos de libertação prolongada de diclofenac sódico da marca VOLTAREN® XR, ou produtos etanerecept da marca ENBREL®.

Exemplos de outros agentes usados no tratamento de inflamações, em especial, da artrite reumatóide, incluem os imunossupressores como as cápsulas de cidosporina da marca GENGRAF®, cápsulas ou solução oral de ciclosporinas da marca NEORAL® ou comprimidos ou injeção IV de azatioprina da marca IMURAN®, cápsulas, suspensão oral ou supositórios de indometacina da marca INDOCIN®, sulfato de hidroxyclorequina da marca PLAQUENIL® ou infliximab recombinante para injeção IV REMICADE®, ou compostos de

ouro como auranofin ou injeção de tiomalato sódico de ouro MYOCHRISYINE®.

Os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção também podem ser administrados com um ou mais outros agentes activos farmacêuticos como os agentes utilizados no tratamento de qualquer condição médica presente no mamífero associada ou não à dor sentida pelo mamífero. Exemplos de tais agentes farmacêuticos activos incluem agentes anti-angiogénicos, agentes antineoplásicos, agentes antidiabéticos, agentes anti-infecciosos ou agentes gastrointestinais ou combinações dos mesmos.

Uma lista mais completa dos agentes farmacêuticos activos, incluindo os agentes de alívio da dor, pode ser consultada na obra *Physicians' Desk Reference*, 55.^a edição, 2001, publicada pela Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Cada um destes agentes pode ser administrado de acordo com as doses e regimes farmacêuticamente eficazes conhecidos, como aqueles descritos na obra *Physicians' Desk Reference*, 55.^a edição, 2001, publicada pela Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Numa variante preferida da presente invenção, pelo menos um derivado de ciclobuteno é administrado com pelo menos um analgésico opióide de acordo com os métodos

previamente descritos. Surpreendentemente, concluiu-se que os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção, quando administrados com pelo menos um analgésico opióide como a morfina, apresentam tais efeitos benéficos como uma percepção sinergicamente decrescente da dor, aumento da duração do alívio da dor e/ou redução dos efeitos secundários adversos comparativamente com outros antagonistas NMDA.

Os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção podem ser administrados isoladamente ou numa composição farmacêutica. As composições farmacêuticas úteis na presente invenção podem encontrar-se em qualquer forma conhecida pelos especialistas, como, por exemplo, sob a forma líquida ou sólida.

As composições farmacêuticas, além de conterem uma dose eficaz no tratamento da dor de um ou mais derivados de ciclobuteno, podem incluir um ou mais ingredientes conhecidos na área da formulação de composições farmacêuticas. Tais ingredientes incluem, por exemplo, veículos (por exemplo, na forma sólida ou líquida), aromas, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, excipientes, fluidificantes, adjuvantes de compressão, aglutinantes, agentes desintegrantes, materiais de

encapsulamento, emulsionantes, conservantes, adoçantes, agentes espessantes, agentes corantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmo-reguladores ou combinações dos mesmos.

As composições farmacêuticas sólidas contêm preferivelmente um ou mais veículos sólidos e opcionalmente um ou mais outros aditivos como os agentes corantes, lubrificantes, solubilizantes, agentes de suspensão, excipientes, fluidificantes, adjuvantes de compressão, aglutinantes ou agentes desintegrantes ou um material de encapsulamento. Os veículos sólidos adequados incluem, por exemplo, fosfato de cálcio, estearato de magnésio, talco, açúcares, lactose, dextrina, amido, gelatina, celulose, metilcelulose, carboximetilcelulose sódica, polivinilpirrolidona, ceras com baixo ponto de fusão ou resinas de trocas iônicas ou combinações dos mesmos. Nas combinações farmacêuticas em pó, o veículo é preferivelmente um sólido finamente dividido misturado com o ingrediente activo finamente dividido. Nos comprimidos, o ingrediente activo é misturado com um veículo com as propriedades de compressão necessárias em proporções adequadas e, opcionalmente, outros aditivos, e compactados na forma e tamanho desejados. As composições farmacêuticas

sólidas, como os pós e comprimidos, preferivelmente contêm até 99% do ingrediente activo.

As composições farmacêuticas líquidas preferivelmente contêm um ou mais derivados de ciclobuteno e um ou mais veículos líquidos para formar soluções, suspensões, emulsões, xaropes, elixires ou composições pressurizadas. Os veículos líquidos farmacêuticamente aceitáveis incluem, por exemplo, água, solvente orgânico, óleos ou gordura farmacêuticamente aceitável ou combinações dos mesmos. O veículo líquido pode conter outros aditivos farmacêuticos adequados como solubilizantes, emulsionantes, tampões, conservantes, adoçantes, corantes, agentes de suspensão, agentes espessantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmo-reguladores, ou combinações dos mesmos.

Exemplos de veículos líquidos adequados para administração oral ou parentérica incluem água (preferivelmente contendo aditivos como derivados da celulose como é o caso da carboximetilcelulose sódica), álcoois ou seus derivados (incluindo álcoois monohídricos ou álcoois polihídricos como glicóis) ou óleos (por exemplo, óleo de coco fraccionado e óleo de amendoim). Para uma administração parentérica, o veículo também pode ser um

éster oleoso como oleato de etilo e miristato isopropílico. O veículo líquido para as composições pressurizadas pode ser hidrocarboneto halogenado ou outro propulsor farmacêuticamente aceitável.

As composições farmacêuticas líquidas que são soluções ou suspensões esterilizadas podem ser administradas por via parentérica, por exemplo, por via de injeção intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa ou subcutânea. As composições farmacêuticas para administração oral ou transmucosal podem encontrar-se sob a forma líquida ou sólida.

Numa variante preferida da presente invenção, a composição farmacêutica, além de conter o derivado de ciclobuteno, também pode conter uma dose farmacêuticamente eficaz de um ou mais agentes farmacêuticos activos conforme supra descrito. Assim, a presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica para tratamento da dor contendo uma dose eficaz no tratamento da dor de, pelo menos, um derivado de ciclobuteno útil na presente invenção e uma dose farmacêuticamente eficaz de pelo menos um agente de alívio da dor conforme supra descrito. Numa variante preferida, o agente de alívio da dor inclui um analgésico opióide.

Preferivelmente, a composição encontra-se sob a forma de uma dose unitária, como comprimidos ou cápsulas. Nestas formas, a composição é subdividida numa dose unitária contendo quantidades adequadas do ingrediente activo. As formas de dose unitária podem ser composições embaladas, por exemplo, pós empacotados, frascos, ampolas, seringas previamente preenchidas ou saquetas contendo líquidos. A forma de dose unitária pode ser, por exemplo, uma cápsula ou comprimido em si, ou pode ser qualquer uma de tais composições numa forma embalada.

Assim, a presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica sob a forma de dose unitária para o tratamento da dor num mamífero que contém uma dose unitária eficaz no tratamento da dor de pelo menos um derivado de ciclobuteno da presente invenção. Tal como os especialistas saberão, a dose unitária eficaz no tratamento da dor dependerá, por exemplo, do método de administração. Por exemplo, uma dose unitária para administração oral varia, preferivelmente, entre cerca de 75 mg e entre cerca de 300 mg e mais preferivelmente, entre cerca de 100 mg e entre cerca de 300 mg do derivado de ciclobuteno útil na presente invenção.

A presente invenção também proporciona um pacote terapêutico para dispensar o derivado de ciclobuteno útil na presente invenção a um mamífero a receber tratamento para a dor. Preferivelmente, o pacote terapêutico contém uma ou mais doses unitárias do derivado de ciclobuteno e um recipiente contendo uma ou mais doses unitárias e um rótulo que indique o uso do pacote para tratamento da dor num mamífero. Numa variante preferida, a dose unitária encontra-se sob a forma de um comprimido ou cápsula. Numa variante preferida, cada dose unitária constitui uma dose eficaz no tratamento da dor.

EXEMPLOS

Os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção foram avaliados quanto à sua eficácia no tratamento da dor. Os antagonistas do receptor NMDA conhecidos por aliviarem a dor também foram testados com fins comparativos.

Os métodos do teste utilizados foram utilizados por outros especialistas para avaliar a eficácia dos compostos no alívio da dor. Veja-se, por exemplo, Bennett G. J. e Xie T. K., *A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain*

33: 87-107 (1988); Chaplan S. R., Bach R. W., Pogrel J. W., Chung J. M. e Yaksh T. L., Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, *J. Neurosci. Methods* 53: 55-63 (1994) e Mosconi T. e Kruger L., Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations, *Pain* 64: 37-57 (1996).

Indivíduos

Ratos Sprague-Dawley acolhidos individualmente tiveram acesso livre a alimento e água. Realizou-se um ciclo de 12 horas de luz/12 horas de escuridão (luzes ligadas desde as 06 horas e as 18 horas). Levou-se a cabo a manutenção e investigação dos animais de acordo com as directrizes providenciadas pelo National Institutes of Health Committee on Laboratory Animal Resources. Estes indivíduos foram utilizados nos testes em baixo.

Compostos testados

Os derivados de ciclobuteno testados nos exemplos foram:

- A. ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1-(7)-eno-2-
il)etil]fosfónico (designado por Composto A);
e
- B. 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]-nona-1-(7)-eno-8,9-diona
(designado por Composto B).

Os compostos A e B foram produzidos de acordo com os métodos de síntese descritos na patente de invenção norte-americana n.º 5 990 307 de Asselin, e a patente de invenção norte-americana n.º 5 168 103 de Kinney et al., respectivamente.

Compararam-se os derivados de ciclobuteno da presente invenção com um ou mais dos seguintes antagonistas conhecidos por aliviarem a dor:

memantina, obtida através da empresa RBI (Natick, MA)

dizocilipina, obtida através da empresa RBI (Natick, MA)

cetamida, obtida através da empresa Fort Dodge (Fort Dodge, IO)

ifenprodil, obtida através da empresa Sigma (St. Louis, MO)

CGS-19755, obtida através da empresa Tocris (Ellisville, MO)

A cetamida e dizocilpina são bloqueadores dos canais do receptor NMDA de elevada afinidade e dependentes do uso, enquanto que a memantina é um bloqueador dos canais do receptor NMDA de moderada afinidade e dependente do uso. O CGS-19755 é um antagonista NMDA competitivo e o ifenprodil é um antagonista poliamina competitivo.

Método de teste 1: hipersensibilidade térmica induzida por prostaglandina E₂.

Colocaram-se os 10 cm terminais da cauda numa garrafa térmica contendo água aquecida a 38°, 42°, 46°, 50°, 54° ou 58°C. Mediu-se o tempo de latência em segundos até o animal remover a cauda da água como medida de nocicepção. Se o animal não removeu a cauda num período de 20 segundos, o técnico retiraria a cauda e registou-se o tempo máximo de latência de 20 segundos.

Após a avaliação da sensibilidade térmica de referência, produziu-se a hipersensibilidade térmica através de uma injeção de 50 µL de 0,1 mg de

prostaglandina E₂ (PGE₂) no 1 cm terminal da cauda. Construíram-se curvas temperatura-efeito antes (referência) e depois (15, 30, 60, 90 e 120 minutos) da injeção de PGE₂. Estudos anteriores com outras espécies (por exemplo, macacos; Brandt et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 296:939, 2001) e os resultados do presente estudo demonstram que a PGE₂ produz uma hipersensibilidade térmica dependente da dose e do tempo com um pico nos 15 minutos após a injeção e que dissipa após 2 horas.

Estudos simples de compostos. Avaliou-se a capacidade dos fármacos reverterem a hipersensibilidade térmica induzida pela PGE₂ usando um procedimento com uma dose tempo-curso única. Neste procedimento, administrou-se uma dose única do composto a testar por via intraperitoneal (IP), oral (PO) ou intranasal (IN) 30 minutos antes da injeção de PGE₂. Avaliou-se a sensibilidade táctil 30 minutos após a injeção de PGE₂.

Estudos combinados de compostos. Realizaram-se estudos combinados com antagonistas do receptor NMDA juntamente com o agonista opióide morfina. Administrou-se uma dose minimamente eficaz de morfina (5,6 mg/kg) isoladamente e em combinação com as doses ineficazes de antagonistas do receptor NMDA no ensaio de retirada da cauda em água

quente. Administraram-se os compostos por via IP simultaneamente 30 minutos antes do teste.

Também se realizaram estudos combinados com antagonistas do receptor NMDA juntamente com o agonista opióide morfina no ensaio de hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂. Administrou-se uma dose de morfina (5,6 mg/kg) que reverteu totalmente a hipersensibilidade térmica (ou seja, repôs os valores de referência) isoladamente e em combinação com doses de antagonistas do receptor NMDA no ensaio de retirada da cauda em água quente. Os compostos foram administrados por via IP ao mesmo tempo que a PGE₂, 30 minutos antes do teste.

Análise dos dados do método de teste 1 - Calculou-se a temperatura que produziu um aumento de metade da máxima latência da retirada da cauda (ou seja, T₁₀) para cada curva temperatura-efeito. Determinou-se a T₁₀ através de interpolação de uma linha desenhada entre o ponto acima e o ponto abaixo 10 segundos na curva temperatura-efeito. Para estes estudos, definiu-se hipersensibilidade como uma alteração à esquerda na curva temperatura-efeito e uma redução do valor de T₁₀. Definiu-se a reversão da hipersensibilidade térmica como o regresso ao valor de

referência da curva temperatura-efeito e do valor T_{10} , e calculou-se de acordo com a seguinte equação:

$$\% \text{ MPE} = \frac{(T_{10}^{\text{fármaco+PGE}_2}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})}{(T_{10}^{\text{referência}}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})} \times 100$$

na qual $T_{10}^{\text{fármaco+PGE}_2}$ é a T_{10} após um fármaco em combinação com PGE_2 , $T_{10}^{\text{PGE}_2}$ é a T_{10} após a PGE_2 isolada, e $T_{10}^{\text{referência}}$ é a T_{10} sob condições de controlo. Um valor % de MPE de 100 indica um regresso total à sensibilidade térmica observada sem injeção de PGE_2 . Um valor superior a 100% indica que o composto testado reduziu mais a sensibilidade térmica do que a sensibilidade térmica de referência sem a injeção de PGE_2 .

Método de teste 2: lesão crónica por constrição

Anestesiaram-se os ratos com 3,5% de halotano em O_2 em 1 Umin e mantiveram-se com 1,5% de halotano em O_2 durante a cirurgia. Produziu-se uma lesão crónica modificada do nervo ciático por constrição (Mosconi & Kruger, 1996; Bennett & Xie, 1988) através de uma incisão cutânea e dissecação através do bíceps femoral para expor o nervo ciático.

Colocou-se um tubo PE 90 de polietileno (Intramedic, Clay Adams; Becton Dickinson Co.) com punho (2 mm de comprimento) em volta do nervo ciático ao nível do meio da coxa. Fechou-se a ferida em camadas usando uma sutura de seda 4-0 e grampos. Realizou-se o teste 6-10 dias após a cirurgia.

Colocaram-se os animais em gaiolas de arame elevadas e permitiu-se que se adaptassem à sala de testes durante 45-60 minutos. Avaliou-se a sensibilidade táctil de referência usando monofilamentos de von Frey calibrados (Stoelting; Wood Dale, IL) 0-3 dias antes da cirurgia. Aplicaram-se os monofilamentos de von Frey no meio da planta da pata traseira em ordem sequencial ascendente ou descendente, se necessário, para se acerca o mais possível do limiar das respostas. Indicou-se o limiar pela menor força que evocou uma ligeira resposta de retirada ao estímulo. Assim, uma resposta de retirada levou à apresentação do próximo estímulo mais ligeiro e a inexistência de uma resposta de retirada levou à apresentação do próximo estímulo mais forte. Os ratos com limiares de referência < 10 g de força foram excluídos do estudo. Aproximadamente uma semana após a cirurgia CCI, reavaliaram-se as sensibilidades tácteis e excluíram-se de testes posteriores os animais que

apresentaram deficiência motora (ou seja, arrastar de pata) ou que não apresentaram uma hipersensibilidade táctil subsequente (limiar ≥ 10 g). Sob condições de dose cumulativa, administraram-se os compostos por via IP de 30 em 30 minutos aumentando a dose cumulativa em incrementos de $\frac{1}{2}$ unidades log. Avaliou-se a hipersensibilidade táctil 20-30 minutos após cada administração de fármaco.

Análise dos dados do método de teste 2 - Calcularam-se os valores de limiar a 50% (em força gm) estimados através do teste de Dixon não-paramétrico (Chaplan et al., 1994) e usou-se o valor de 15 gramas como força máxima. Geraram-se curvas dose-efeito para cada condição de experiência para cada rato. Calcularam-se os valores médios dos limiares individuais de hipersensibilidade (± 1 SEM). Definiu-se a hipersensibilidade táctil de inversão como o regresso à sensibilidade táctil de referência e calculou-se de acordo com a seguinte equação:

$$\% \text{ Inversão} = \frac{(50\%^{\text{fármaco+CCI}}) - (50\%^{\text{CCI}})}{(50\%^{\text{referência}}) - (50\%^{\text{CCI}})} \times 100$$

Na qual $50\%^{\text{fármaco+CCI}}$ é 50% do valor após o composto em animais aproximadamente uma semana após cirurgia CCI, $50\%^{\text{CCI}}$

é 50% do valor aproximadamente uma semana após cirurgia CCI isolada, e 50%^{referência} é 50% do valor antes da cirurgia CCI. O efeito máximo de 100% de inversão representa um regresso ao valor de limiar médio pré-operatório em indivíduos com aquela condição.

Método de teste 3: Resposta controlada por calendário.

Treinaram-se os ratos sob um procedimento de múltiplos ciclos durante sessões experimentais realizadas cinco dias por semana. Cada ciclo de treino era composto por um período de pré-tratamento de 10 minutos seguido de um período de resposta de 10 minutos. Durante o período de pré-tratamento, as luzes de estímulo não estavam acesas e a resposta não apresentou consequências programadas. Durante o período de resposta, as luzes de estímulo esquerda ou direita estavam acesas (compensadas entre os indivíduos), estendeu-se a alavanca de resposta e os indivíduos podiam responder a uma velocidade fixa de 30 por apresentação de alimento. As sessões de treino eram compostas por 3 ciclos consecutivos. As sessões de teste eram idênticas às sessões de treino excepto pelo facto de se administrar apenas uma dose única de fármaco no início do primeiro ciclo.

Análise dos dados. Calculou-se a média das taxas de resposta operante em cada animal quanto aos três ciclos durante as sessões de teste e converteu-se na percentagem de taxa de resposta de controlo no treino do dia anterior sob a forma de valor de controlo (ou seja, média de três ciclos). Os dados são apresentados sob a forma de taxa de resposta média (± 1 SEM) enquanto percentagem de controlo. Assim, por exemplo, um valor de teste de 100% indicaria que a taxa de resposta após administração do composto a testar era a mesma taxa de resposta de controlo. Assim, por exemplo, um valor de teste de 100% indicaria que a taxa de resposta após a administração do composto a testar era a mesma que a taxa de resposta de controlo e não se registaram quaisquer efeitos adversos no composto testado.

Resultados

Método de teste 1: nociceção térmica de referência e hipersensibilidade térmica induzida por PGE2.

Sob condições de referência, obtiveram-se as latências máximas de retirada da cauda (ou seja, 20 segundos) com temperaturas de 38°, 42° e 46°C. Quando se aumentou a

temperatura da água para 50°C, as latências de retirada da cauda dos ratos situavam-se tipicamente entre os 5 e os 15 segundos. A temperatura máxima de 54°C produziu latências de retirada da cauda abaixo de 10 segundos em todos os ratos. Os valores de referência médios da T₁₀ (retirada em 10 segundos) encontravam-se entre os 49°C e os 51°C.

Uma dose de 0,1 mg de PGE₂ produziu uma hipersensibilidade térmica dependente de dose e de tempo manifestada sob a forma de uma alteração para a esquerda na curva de temperatura-efeito e uma diminuição do valor da T₁₀. As reduções máximas nas latências da retirada da cauda ocorreram 15 minutos após a administração, e as latências voltaram ao valor de referência 120 minutos após a injeção.

O Quadro 1 mostra os efeitos da PGE₂ em combinação com os compostos antagonistas NMDA. As doses máximas que produziram sinais observáveis de sedação e ataxia (ou seja, Comp. Ex. 1 - <10 mg/kg, Comp. Ex. 2 - <100 mg/kg, Comp. Ex. 3 - <0,3 mg/kg, Comp. Ex. 4 a 6 - <30 mg/kg), nenhum dos compostos, incluindo a memantina (Comp. Exemplo 1 e 2), a dizocilpina (Comp. Exemplo 3), cetamina (Comp. Exemplo 4), ifenfrodil (Comp. Exemplo 5) ou CGS-19755 (Comp. Exemplo 6), produziram mais sinais do que uma inversão de

25% da hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂. Comparativamente, o ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico, um derivado de ciclobuteno útil na presente invenção (Composto A), produziu uma inversão de 79% após administração IP de 10 mg/kg e uma inversão de 87% após administração PO de 100 mg/kg. Estas doses (tão elevadas quanto 178 mg/kg) não foram associadas a sedação ou ataxia conforme registado com os compostos comparáveis. Além disso, 1 mg ou 3 mg de Composto A administrado por via intranasal (IN) produziu uma inversão de 37% e 79%, respectivamente. A dose média calculada a partir do peso do indivíduo representa doses de 2,6 e 7,5 mg/kg, respectivamente. Da mesma forma, outro derivado de ciclobuteno útil na presente invenção, 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]-nona-1-(7)-eno-8,9-diona (Composto B) produziu uma inversão total da hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂.

A eficácia dos derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção, como os Compostos A e B, no alívio da dor, como a hipersensibilidade térmica, é surpreendente e inesperada. Por exemplo, todos os compostos testados de acordo com o método de teste 1 foram antagonistas do receptor NMDA, no entanto, os Compostos A e B tiveram um

desempenho significativa e substancialmente melhor do que os compostos comparáveis. É especialmente importante referir que ambos os Compostos A e B, tal como o composto comparativo CGS-19755, são antagonistas competitivos do receptor NMDA de glutamato, mas os Compostos A e B tiveram um desempenho significativa e substancialmente melhor.

Quadro 1: Resultados da hipersensibilidade térmica induzida por PGE2

Exemplo	Composto testado	Método de admin.	% dose MPE (mg/kg)						
			0,3	1	3	10	18	30	100
Comp. Ex. 1	memantina	IP			13%	15%			
Comp. Ex. 2	memantina	PO				-1%		11%	5%
Comp. Ex. 3	dizocilipina	IP	18%						
Comp. Ex. 4	cetamina	IP				14%	9%		
Comp. Ex. 5	ifenfrodil	IP				1%		14%	
Comp. Ex. 6	CGS-19755	IP			9%	25%		9%	
Exemplo 7	A	IP		-7%	66%	79%			
Exemplo 8	A	PO				5%		23%	87%
Exemplo 9	A	IN			37%	79%**			
Exemplo 10	B	PO			16%	92%		101%	
*apresentado na coluna por aproximação; dose média real é de 2,6 mg/kg									

**apresentado na coluna por aproximação; dose média real é de 7,5 mg/kg

Os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção também foram testados com um analgésico opióide para determinar a capacidade de o derivado de ciclobuteno reduzir a sensibilidade térmica em combinação com um analgésico opióide, a morfina. Administrou-se uma dose mínima de morfina isoladamente e em combinação com doses ineficazes dos compostos a testar. O Quadro 1-2 mostra exemplos no ensaio de retirada da cauda em água quente. Uma dose de 5,6 mg/kg de morfina administrada por via IP (Comp. Ex. 11) produziu um aumento ligeiro, ainda que significativo, da T_{10} ($51,2 \pm 0,7$) comparativamente com a T_{10} do veículo ($48,9 \pm 0,1$). Quando administrada em combinação com 5,6 mg/kg de morfina, uma dose ineficaz de 18 mg/kg de cetamina administrada por via IP (Comp. Ex. 12) produziu um aumento não significativo da T_{10} ($52,8 \pm 0,5$) comparativamente com a morfina isolada (Comp. Ex. 13). Por outro lado, uma dose ineficaz de 10 mg/kg do Composto A administrado por via IP (Ex. 14) em combinação com morfina aumentou significativa e surpreendentemente a T_{10} ($55,8 \pm 1,3$) comparativamente com a morfina isolada (Ex. 15).

**Quadro 1-2: Estudos de combinação da retirada da cauda
em água quente**

Exemplo	Composto testado	Dose (mg/kg)	Alteração em relação à referência
Comp. Ex. 11	Morfina	5,6	+ 2,3
Comp. Ex. 12	Cetamina	18,0	- 0,3
Comp. Ex. 13	Morfina + Cetamina	5,6 + 18,0	+ 3,9
Ex. 14	A	10,0	- 0,3
Ex. 15	Morfina + A	5,6 + 10,0	+ 6,9

Os derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção também foram testados com um analgésico opióide para determinar a capacidade do derivado de ciclobuteno reduzir a hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂ em combinação com um analgésico opióide, a morfina. O Quadro 1-3 mostra exemplos no ensaio de hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂. PGE₂ injectado na cauda reduziu significativamente a T₁₀ (44,8 ± 0,1) comparativamente com a T₁₀ do veículo (50,3 ± 0,4; Comp. Ex. 16). Uma dose de 5,6 mg/kg de morfina (Comp. Ex. 17) reverteu significativamente a T₁₀ para um valor idêntico ao do veículo (50,6 ± 0,5). Quando administrada em combinação com 5,6 mg/kg de morfina, uma dose ineficaz de 18 mg/kg do Exemplo 3 IP (Comp. Ex. 18) produziu um aumento não significativo da T₁₀ (51,7 ± 0,2) comparativamente com a

morfina isolada (Comp. Ex. 19). Por outro lado, uma dose eficaz de 10 mg/kg do Exemplo 6 administrado por via IP ($T_{10} = 48,8 \pm 0,2$; Ex. 20) em combinação com morfina aumentou significativa e surpreendentemente a T_{10} ($55,3 \pm 0,2$) comparativamente com a morfina isolada (Ex. 21).

Quadro 1-3: Estudos de combinação da sensibilidade térmica induzida por PGE₂

Exemplo	Composto testado	Dose (mg/kg)	Alteração em relação à referência
Comp. Ex. 16	veículo		- 5,6
Comp. Ex. 17	Morfina	5,6	+ 0,3
Comp. Ex. 18	Cetamina	18,0	- 5,5
Comp. Ex. 19	Morfina + Cetamina	5,6 + 18,0	+ 1,4
Ex. 15	A	10,0	- 1,5
Ex. 21	Morfina + A	5,6 + 10,0	+ 5,0

Resultados do método de teste 2: Lesão crónica por constrição

O Quadro 2 mostra que os efeitos dos derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção revertem a hipersensibilidade táctil induzida por CCI em animais que tinham recebido uma cirurgia CCI uma semana antes do teste. O antagonista do receptor NMDA memantina (Comp. Ex. 22) e CGS-19755 (Comp. Ex. 23) também foram testados para comparação. As doses máximas que produziram sinais observáveis de sedação e ataxia (ou seja, Comp. Ex. 22 - <10 mg/kg, Comp. Ex. 23 - <30 mg/kg), nenhum dos compostos, produziu qualquer inversão da hipersensibilidade táctil induzida por CCI. Comparativamente, o Composto A (Exemplo 24) produziu uma inversão de 97% após administração IP e o Composto B (Exemplo 25) produziu uma inversão de 40% após administração IP. As doses dos Compostos A e B não foram associadas a sedação ou ataxia conforme registado com os compostos comparáveis.

Quadro 2: Hipersensibilidade táctil crónica induzida por lesão de constrição

Exemplo	Composto testado	Método de administração	% de inversão por dose (mg/kg)			
			1	3	10	30
Comp. Ex. 22	memantina	IP		-25%	-45%	

Comp. Ex. 23	CGS-19755	IP		-9%	-5%	-17%
Exemplo 24	A	IP	13%	45%	97%	
Exemplo 25	B	IP	13%	14%	40%	12%

A eficácia dos derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção, como os Compostos A e B, no alívio da dor, como a hipersensibilidade táctil induzida por CCI, é surpreendente e inesperada. Por exemplo, os Compostos A e B tiveram um desempenho significativa e substancialmente melhor do que os antagonistas do receptor NMDA conhecidos como a memantina e CGS-19755.

Resultados do método de teste 3

Para avaliar os potenciais efeitos adversos dos derivados de ciclobuteno úteis na presente invenção, administrou-se o Composto A aos animais que responderam sob um regime de apresentação de alimento. Também se testaram os antagonistas do receptor NMDA memantina e dizocilpina para comparação. O Quadro 3 mostra que a memantina (Comp. Ex. 26) e a dizocilpina reduziram as taxas de respostas de forma dependente da dose. Estas doses também não inverteram a hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂ ou a hipersensibilidade táctil induzida por CCI. Por outro lado,

o Composto A administrado por via IP (Exemplo 28) ou PO (Exemplo 29) inesperadamente não modificou significativamente as taxas de resposta em doses que inverteram a hipersensibilidade térmica induzida por PGE₂ ou a hipersensibilidade táctil induzida por CCI.

Quadro 3: Resposta operante

Exemplo	Composto testado	Método de administ.	Dose (mg/kg)					
			0,1	0,3	3	10	30	100
Comp. Ex. 26	memantina	IP			93%	2%		
Comp. Ex. 27	dizocilpina	IP	63%	16%				
Exemplo 28	A	IP			111%	86%		
Exemplo 29	A	PO				112%	97%	100%

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

A presente listagem de referências citadas pela requerente é apresentada meramente por razões de conveniência para o leitor. Não faz parte da patente de invenção europeia. Embora se tenha tomado todo o cuidado durante a compilação das referências, não é possível excluir a existência de erros ou omissões, pelos quais o EPO não assume nenhuma responsabilidade.

Patentes de invenção citadas na descrição

- US 5168103 A, Kinney [0012][0027][0065]
- US 5240946 A, Kinney [0027]
- US 5990307 A, Asselin [0027][0065]
- US 6011168 A, Asselin [0027]

Literatura não relacionada com patentes, citada na descrição

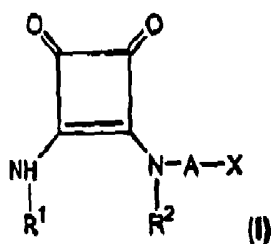
- Karisten; Gordh. *Drugs and Aging*, 1997, vol. 11, 398-412 [0006]
- Hao et al. *Pain*, 1996, vol. 66, 279-285 [0006] [0008]
- Chaplan et al. *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1997, vol. 280, 829-838 [0006]
- Suzuki et al. *Pain*, 2000, vol. 91, 101-109 [0006] [0008]

- **Bennett.** *J. Pain Symptom Management*, 2000, vol. 19, S2
[0006] [0008]
- **Sang.** *J. Pain Symp. Manag.*, 2000, vol. 19 (1), S21 [0006]
[0008]
- **Chaplan et al.** *J. Pharmaco/. Exper. Ther.*, 1997, vol.
280, 829-838 [0008]
- **Pal et al.** *Bums*, 1997, vol. 23, 404-412 [0008]
- **Rogawski.** *Trends Pharmacol. Sci.*, 1998, vol. 14, 325
[0008]
- **Hewitt.** *Clin. J. Pain*, 2000, vol. 16, 573 [0008]
- **Nicholson et al.** *Behav. Pharmacol.*, 1998, vol. 9 (3),
231-243 [0009]
- **Mori et al.** *Behav. Brain Res.*, 2001, vol. 119, 33-40
[0009] [0010]
- **Baron; Woods.** *Psychopharmacol.*, 1995, vol. 118 (1), 42-51
[0010]
- **France et al.** *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 1991, vol.
257 (2), 727-734 [0010]
- **France et al.** *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, vol. 159 (2),
133-139 [0010]
- **Herring et al.** *Excitatory Amino Acids Clinical Results
with Antagonists.* Academic Press, 1997 [0010]
- **Olney et al.** *Science*, 1989, vol. 244, 1630-1632 [0010]

- **Olney et al.** *Science*, 1991, vol. 254, 1515-1518 [0010]
- **Fix et al.** *Exp. Neurol.*, 1993, vol. 123, 204-215 [0010]
- **Bradford et al.** *Stroke and Cerebral Circulation abstract*, 1998 [0013]
- *Physicians' Desk Reference*. Medical Economics Co., Inc, 2001 [0043] [0049]
- **Bennett GJ; Xie TK.** A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*, 1988, vol. 33, 87-107 [0062]
- **Chaplan SR ; Bach RW ; Pogrel JW ; Chung JM ; Yaksh TL.** Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J. Neurosci. Methods*, 1994, vol. 53, 55-63 [0062]
- **Mosconi T; Kruger L.** Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. *Pain*, 1996, vol. 64, 37-57 [0062]
- **Brandt et al.** *J. Pharmacol. Exper. Ther.*, 2001, vol. 296, 939 [0068]

REIVINDICAÇÕES

1. Composto com a fórmula (I):



em que:

R^1 é hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo com 7 a 12 átomos de carbono;

R^2 é hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos, alcenilo de 2 a 6 átomos de carbono ou fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; ou

R^1 e R^2 juntos sob a forma de Z são $-\text{CH}_2\text{C}-\text{H}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ em que R^6 , R^9 e R^{10} são, de forma independente, hidrogénio, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono ou hidroxilo, e R^7 , R^9 e R^{11} são, de forma independente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

A é alceno de 1 a 6 átomos de carbono ou alcenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X é CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidina-2-il ou 5-tetrazolilo, no qual R^3 , R^4 e R^5 são, de forma independente, hidrogénio ou alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos para uso no tratamento da dor num mamífero.

2. Uma composição farmacêutica que inclui:

a) uma dose eficaz no tratamento da dor de pelo menos um composto de fórmula (I) conforme definido na Reivindicação 1 ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo; e

b) uma dose farmacêuticamente eficaz de pelo menos um agente de alívio da dor para uso no tratamento da dor num mamífero.

3. Uso de um composto com a fórmula (I) de acordo com a Reivindicação 1, ou de um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor num mamífero.

4. Uso de uma composição farmacêutica que inclui:

a) uma dose eficaz no tratamento da dor de pelo menos um composto de fórmula (I) conforme definido na Reivindicação 1 ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo; e

b) uma dose farmacologicamente eficaz de pelo menos um agente de alívio da dor para a preparação de um medicamento para o tratamento da dor num mamífero.

5. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 4, em que R^1 é hidrogénio, metilo, etilo ou benzilo.

6. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, em que R^2 é hidrogénio, metilo, etilo, alilo, metalilo ou benzilo.

7. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 5, em que R^1 e R^2 , tidos em conjunto, são Z.

8. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 7, em que Z é $-(\text{CH}_2)_3-$.

9. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 8, em que A é um alceno de cadeia linear ou ramificada seleccionada entre $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ e $-(\text{CH}_2)_4-$.

10. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 9, em que os substituintes de X são seleccionados entre carboxilo, fosfonilo ou 5-tetrazolilo.

11. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 10, em que o composto de fórmula (I) inclui pelo menos um entre:

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)beta-alanina;

2-12-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)-N-(2-propenil)glicina;

Ácido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)aminoetil]fosfónico;

Ácido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)amino]-2-butenil]fosfónico;

Ácido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuteno-1-il)metilamino]etil]fosfónico;

Ácido [2-(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]octa-1(6)-eno-2-il)etil]fosfónico;

Ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico;

Ácido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)eno-2-il)etil]fosfónico;

Ácido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1(7)-eno-2-acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metilo]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]nona-1-(7)-eno-8,9-diona; ou

Ácido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]deca-1(8)-eno-2-il)etil]fosfónico ou um sal farmacêuticamente aceitável de qualquer um destes.

12. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado em qualquer uma das Reivindicações 1 a 11, em que a dor é uma dor aguda ou crónica.

13. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 12, em que a dor é uma dor inflamatória, dor músculo-esquelética, dor óssea, dor lombossacral, dor de pescoço ou da parte superior das costas, dor visceral, dor somática, dor neuropática, dor oncológica, dor provocada por lesões ou cirurgias ou dor de cabeça, ou combinações destas dores.

14. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 12, em que a dor crónica é associada a alodínia, hiperalgesia ou ambos.

15. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 14, em que a dor crónica é dor neuropática, dor oncológica, dor visceral, dor músculo-esquelética, dor óssea, dor de cabeça ou dor associada a infecções, anemia falciforme, doenças auto-imunes, esclerose múltipla ou inflamação, ou combinações das mesmas.

16. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 12, em que a dor inclui a dor neuropática.

17. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 16, em que a dor neuropática é associada à neuropatia diabética, neuropatia periférica, nevralgia pós-herpética, nevralgia do trigémio, radiculopatias lombares ou cervicais, fibromialgia, nevralgia glossofaríngea, distrofia simpática reflexa, causalgia, síndrome talâmica, avulsão das raízes nervosas, dor do membro fantasma, distrofia simpática reflexo, dor pós-toracotomia, cancro, lesões químicas, toxinas, carências nutricionais ou infecções virais ou bacterianas ou combinações dos mesmos.

18. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 3, para a preparação de um medicamento que inclui também uma dose farmacologicamente eficaz de pelo menos um agente de alívio da dor.

19. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 18, em que o agente de alívio da dor inclui um ou mais analgésicos, agentes anti-inflamatórios, preparações anti-enxaqueca, antidepressivos tricíclicos, anti-epiléticos, agonistas $\alpha 1$ ou inibidores selectivos da recaptação de serotonina/inibidores

selectivos da recaptção da norepinefrina ou combinações dos mesmos.

20. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 19, em que o agente de alívio da dor inclui um analgésico opióide.

21. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado nas Reivindicações 3 a 20, em que o medicamento se encontra sob a forma de um comprimido ou cápsula.

22. Composto ou composição para uso, ou uso conforme reivindicado na Reivindicação 2, em que a composição farmacêutica se encontra sob a forma de um comprimido ou cápsula.

23. Uso conforme reivindicado nas Reivindicações 3 a 21, em que o medicamento é composto por uma embalagem que inclui um rótulo que descreve o uso do pacote no tratamento da dor num mamífero e um recipiente que inclui o medicamento numa ou mais doses unitárias.