

(11) Número de Publicação: **PT 1572173 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 31/00 (2007.10) **A61K 31/197** (2007.10)

A61P 13/00 (2007.10) **A61K 31/195** (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2003.12.03**

(30) Prioridade(s): **2002.12.13 US 433491 P**
2003.02.05 GB 0302657

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.14**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.04.28**
089/2010

(73) Titular(es):

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC
235 EAST 42ND STREET NY 10017

US

(72) Inventor(es):

C. P. TAYLOR JR.

US

A. J. THORPE

US

S. L. WESTBROOK

GB

D. J. WUSTROW

US

(74) Mandatário:

ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **LIGANDO ALFA-2-DELTA PARA TRATAR SINTOMAS DO TRACTO URINÁRIO INFERIOR**

(57) Resumo:

RESUMO

**"LIGANDO ALFA-2-DELTA PARA TRATAR SINTOMAS DO TRACTO
URINÁRIO INFERIOR "**

Utilização de um ligando, ou um seu derivado farmacêuticamente aceitável, para a manufatura de um medicamento para o tratamento de LUTS, outra que não incontinência urinária, associada com OAB e/ou BPH.

DESCRIÇÃO**"LIGANDO ALFA-2-DELTA PARA TRATAR SINTOMAS DO TRACTO
URINÁRIO INFERIOR "**

Esta invenção relaciona-se com uma nova utilização de ligandos alfa-2-delta e seus derivados farmacêuticamente aceitáveis. Em particular relaciona-se com uma nova utilização de gabapentina e pregalina.

Os sintomas do tracto urinário inferior (LUTS) compreendem três grupos de sintomas, os quais são sintomas de irritação, obstrução e pós-micção. Os sintomas de irritação compreendem urgência, frequência e noctúria, que podem estar associados com: bexiga superactiva (OAB) e hiperplasia prostática benigna (BPH).

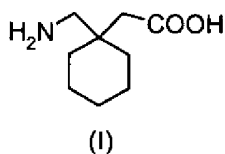
A bexiga superactiva (OAB) é definida como urgência, com ou sem impulso de incontinência, normalmente com frequência e noctúria [Abrams *et al.*, *Neurourology and Urodynamics* 21: 167-178 (2002)]. A prevalência de OAB em homens e mulheres é semelhante, com aproximadamente 16% da população dos Estados Unidos da América a sofrer deste estado patológico [Stewart *et. al.*, *Prevalence of Overactive Bladder in the United States: Results from the NOBLE Program; Abstract Presented at the 2nd International Consultation on Incontinence, July 2001, Paris, France*].

Os termos OAB molhado e OAB seco descrevem pacientes OAB com ou sem incontinência urinária respectivamente. Até recentemente, pensava-se que o sintoma cardinal de OAB era a incontinência urinária. No entanto, com o avanço dos novos termos este é claramente não significativo para um largo número de doentes que não são incontinentes (*i.e.* pacientes OAB secos). Assim, um estudo recente de Liberman *et al* [Health Related Quality of Life Among Adults with Symptoms of Overactive Bladder: Results from A US Community-Based Survey; Urology 57(6), 1044-1055, 2001] examina o impacto de todos os sintomas OAB na qualidade de vida de uma comunidade como amostra base da população US. Este estudo demonstra que os indivíduos que sofrem de OAB sem qualquer demonstração de perda de urina tem uma qualidade de vida prejudicada quando comparados com o controlo.

A BPH é uma doença progressiva crónica que leva a complicações tais como retenção urinária aguda, infecções do tracto urinário recorrente, pedra na bexiga e disfunção renal. A prevalência e gravidade média da LUTS associada com BPH em homens aumenta com a idade.

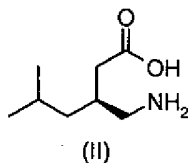
A BPH conduz a um aumento do volume da próstata, criando obstrução na saída da bexiga e uretral assim como alterações secundárias na função da bexiga. Os efeitos desta são manifestados por sintomas de armazenamento (irritante) e micção (obstrutiva).

Os ligandos alfa-2-delta tem sido descritos para um número de indicações. O ligando alfa-2-delta mais conhecido, gabapentina (I), conhecido como Neurontin®, ácido 1-(aminometil)ciclo-hexilacético, foi o primeiro a ser descrito na literatura de patentes na família de patentes compreendendo a US4024175.

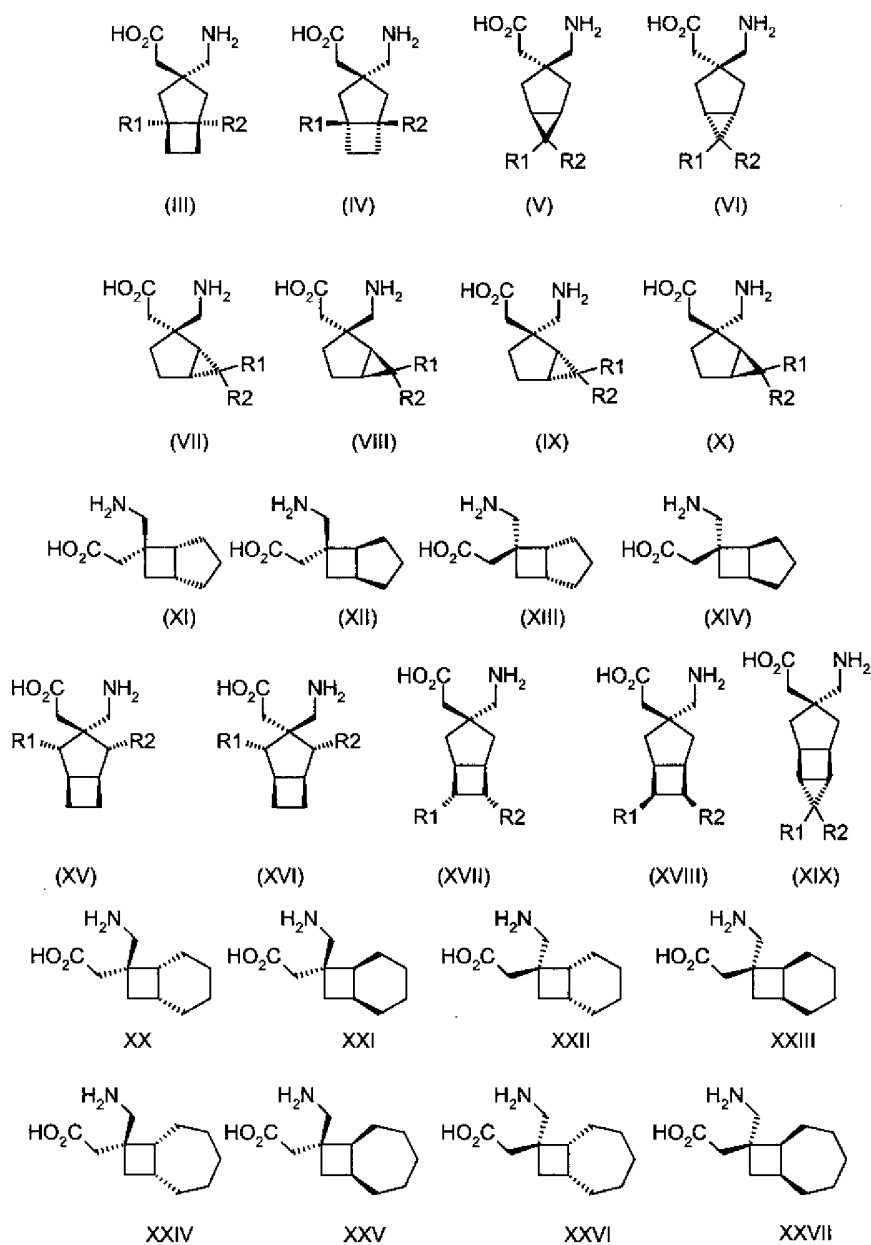


O composto é aprovado para tratamento de epilepsia e dor neuropática.

Um segundo ligando alfa-2-delta, pregalina (II), ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanóico, é descrito no Pedido de Patente Europeia número EP641330 como um tratamento anti-convulsão útil no tratamento de epilepsia e em EP0934061 para o tratamento da dor.

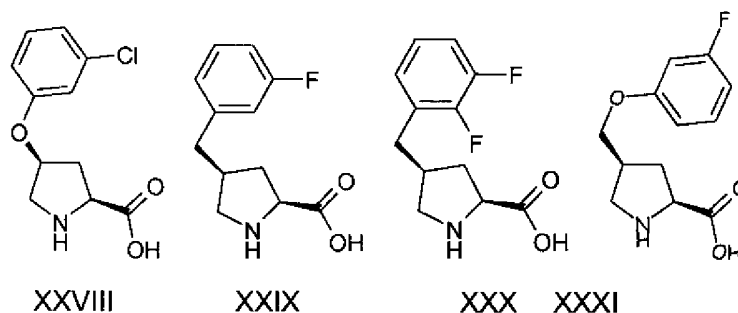


Mais recentemente, o Pedido de Patente Internacional Número W002/085839, descreve os ligandos alfa-2-delta com a fórmula seguinte, para o tratamento de um número de indicações, incluindo dor:

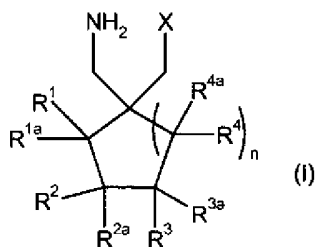


onde R^1 e R^2 são seleccionados independentemente de H, alquilo linear ou ramificado de 1-6 átomos de carbonos, cicloalquilo com desde 3-6 átomos de carbono, fenilo e benzilo, com a condição de, excepto nos casos em de um composto tricilo-octano de fórmula (XVIII), R^1 e R^2 não são simultaneamente hidrogénio.

Os exemplos adicionais de ligandos alfa-2-delta são os compostos descritos abaixo:



Os ligandos alfa-2-delta cíclicos úteis da presente invenção são ilustrados pela seguinte fórmula (I):



onde X é um ácido carboxílico ou um bioisoster do ácido carboxílico;

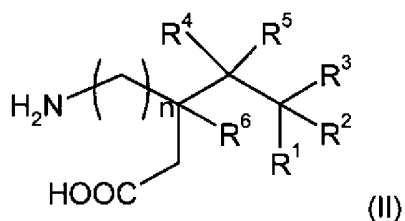
n é 0, 1 ou 2 e

R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} , R^3 , R^{3a} , R^4 e R^{4a} são H e R^2 e R^3 são seleccionados independentemente de H e metilo, ou R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} e R^{4a} são H e R^1 e R^2 ou R^2 e R^3 são escolhidos juntamente para formar um anel de cicloalquilo C_3-C_7 , que é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes

metilo. Um bioisoster do ácido carboxílico é seleccionado de tetrazolilo e oxadiazolonilo. X é preferencialmente um ácido carboxílico.

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

Os ligandos alfa-2-delta acíclicos úteis da presente invenção são ilustrados pela seguinte fórmula (II):



onde:

n é 0 ou 1, R^1 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo, R^2 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo; R^3 é hidrogénio ou (C_1-C_6) -

alquilo; R^4 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo; R^5 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo e R^2 é hidrogénio ou (C_1-C_6) alquilo, ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

De acordo com a fórmula (II), o R^1 adequado é C_1-C_6 alquilo, R^2 é metilo, R^3-R^6 são hidrogénio e n é 0 ou 1. Mais adequadamente R^1 é metilo, etilo, n -propilo ou n -butilo, R^2 é metilo, R^3-R^6 são hidrogénio e n é 0 ou 1. Quando R^2 é metilo, R^3-R^6 são hidrogénio e n é 0, R^1 é adequadamente etilo, n -propilo ou n -butilo. Quando R^2 é metilo, R^3-R^6 são hidrogénio e n é 1, R^1 é adequadamente metilo ou n -propilo. Os compostos de fórmula (II) são adequados na configuração 3S,5R.

Os exemplos de ligandos alfa-2-delta para utilização com a presente invenção são aqueles compostos geralmente ou especificamente descritos em US4024175, particularmente gabapentina, EP 641330, particularmente pregalina, US5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularmente ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, WO9931075, particularmente 3-(1-aminometil-ciclo-hexil-metil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona e C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-ciclo-heptil]metilamina, WO9921824, particularmente ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, WO0190052, WO0128978, particularmente ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularmente ácido

(3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, PCT/IB03/00976, particularmente ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico e (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 e WO0228881 ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os ligandos alfa-2-delta preferidos da presente invenção incluem: gabapentina, pregalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-aminometil)bicilo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclo-hexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5il-metil)-ciclo-heptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)acético, ácido (1 α , 3 α , 5 α)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanóico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico, (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico e ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis. Os ligandos alfa-2-delta particularmente preferidos da presente invenção são selecionados de gabapentina, pregalina, ácido (1 α , 3 α , 5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

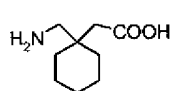
WO 00/01135 descreve a utilização de análogos do ácido glutâmico e ácido gama-aminobutírico como sendo úteis no tratamento de incontinência.

Surpreendentemente, verificou-se que os ligandos alfa-2-delta, tais como os descritos acima, são úteis no tratamento de LUTS, que não incontinência urinária, associada com OAB e/ou BPH. Mais particularmente, verificou-se que os ligandos alfa-2-delta são úteis no tratamento do aspecto frequência de LUTS associado com OAB e/ou BPH. Esta descoberta é surpreendente porque não estava previsto que um composto conhecido como útil no tratamento de incontinência urinária (*i.e.* o indesejado e frequente escape inconsciente de urina devido a problemas com o controle muscular) seja capaz de reduzir a frequência dos sintomas suportados pelos sofrendores de OAB e BPH.

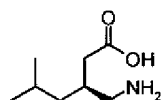
Assim, de acordo com a presente invenção é proporcionada a utilização de ligandos alfa-2-delta, ou seus sais farmacologicamente aceitáveis ou seus solvatos, para o tratamento de LUTS, que não incontinência urinária, associada com OAB e/ou BPH.

Preferencialmente, os LUTS são frequência. Preferencialmente, os LUTS estão associados com BPH. Preferencialmente, quando LUTS estão associados com OAB, a OAB é OAB seca.

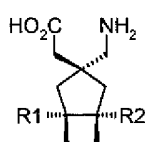
Preferencialmente o ligando alfa-2-delta é selecionado de:



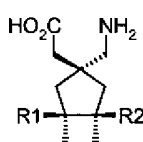
(I)



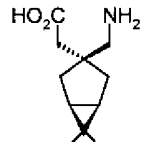
(II)



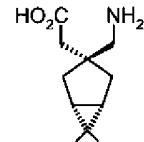
(III)



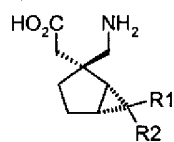
(IV)



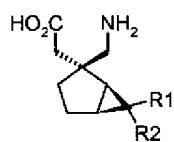
(V)



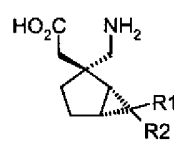
(VI)



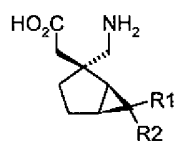
(VII)



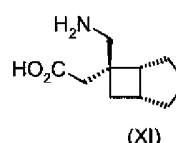
(VIII)



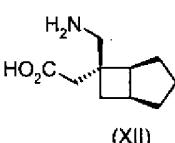
(IX)



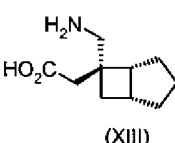
(X)



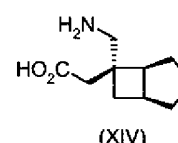
(XI)



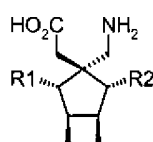
(XII)



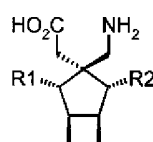
(XIII)



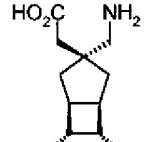
(XIV)



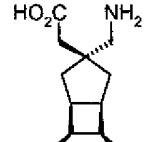
(XV)



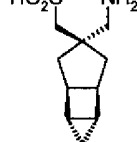
(XVI)



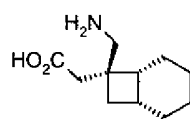
(XVII)



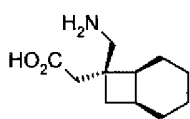
(XVIII)



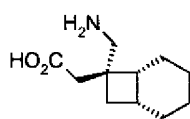
(XIX)



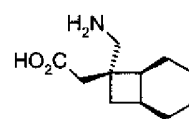
XX



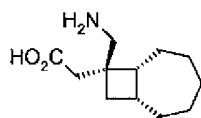
XXI



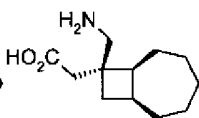
XXII



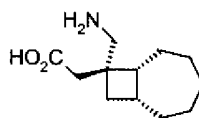
XXIII



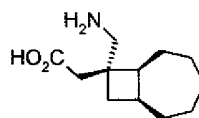
XXIV



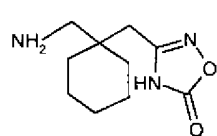
XXV



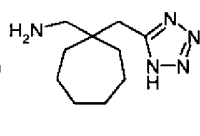
XXVI



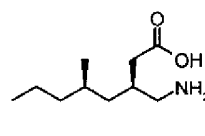
XXVII



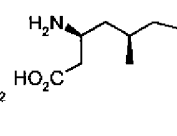
(XXVIII)



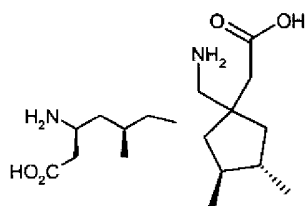
(XXIX)



(XXX)

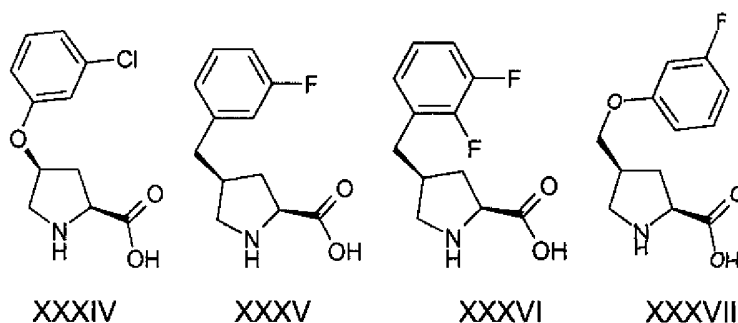


(XXXI)



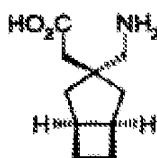
(XXXII) (XXXIII) ;

ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, onde R^1 e R^2 são seleccionados independentemente de H, alquilo de cadeia linear ou ramificada de 1-6 átomos de carbono, ciclo-alquilo desde 3-6 átomos de carbono, fenilo e benzilo, sujeitos à condição de, excepto no caso de um composto triciclooctano de fórmula (XVIII), R^1 e R^2 não são simultaneamente hidrogénio, ou é seleccionado de



ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

Mais preferencialmente o ligando alfa-2-delta é gabapentina (i), pregalina (II) ou ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-bicilo[3.2.0]hept-3-il)acético (III')



(III')

ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável.

O ligando alfa-2-delta, ou seu derivado farmacologicamente aceitável, pode ser administrado sozinho ou em qualquer preparação farmacêutica conveniente. A administração oral é preferida. Na presente indicação, uma dosagem adequada de ligando alfa-2-delta, ou da unidade activa num seu derivado farmacologicamente aceitável, é desde 5 até 50 mg/kg de peso corporal, e preferencialmente cerca de 0,1 a 200 mg/kg.

A invenção diz respeito a um método de tratamento de LUTS, que não incontinência urinária, associada com OAB e/ou BPH compreendendo a administração de um ligando alfa-2-delta, ou um seu sal ou solvato farmacologicamente aceitável, a um paciente com necessidade de tal tratamento.

Os ligandos alfa-2-delta particularmente os compostos descritos acima, podem ser utilizados em combinação com outros compostos. Por exemplo, estes podem ser utilizados em combinação com antagonistas α_1 -adrenérgicos.

Os LUTS são outros que não incontinência urinária. Mais preferencialmente, os LUTS são frequência. Preferencialmente os LUTS estão associados com BPH. Preferencialmente, quando os LUTS estão associados com OAB, é OAB seca.

Os antagonistas receptores α_1 -adrenérgicos úteis para combinar com ligandos alfa-2-delta incluem, mas não se limitam a,

- (i) terazosina (Patente US N° 4026894);
- (ii) doxazosina (Patente US N°4188390);
- (iii) prazosina (Patente US N° 3511836),
- (iv) bunazosina (Patente US N°3920636);
- (v) alfuzosina (Patente US N°4315007);
- (vi) naftopidil (Patente US N°3997666);
- (vii) tamsulosina (Patente US N°4703063);
- (viii) silodosina (Patente US N°5387603); ou

(ix) os compostos descritos no Pedido de Patente Internacional N° WO98/30560 (particularmente o exemplo 19 e seu sal mesilato).

Os compostos com actividade NRI e/ou SRI que são úteis em combinação com ligando alfa-2-delta no tratamento de LUTS associados com OAB e/ou BPH incluem, mas não de modo limitativo, os compostos abaixo:

(i) Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertalina, citalopram, vanlafaxina, nefazodona, trazodona, duloxetina e reboxetina (em ambas as formas racémica e enantiomericamente pura, e.g. S,S-reboxetina); e

(ii) os compostos descritos no Pedido de Patente Europeia N° 1220831 e 1154984, Patente US N° 4018830, Pedido de Patente Internacional N° WO 97/17325, patente US N° 5190965, 5430063, 4161529 e Pedido Provisório de Patente US N° 60/121313.

Os inibidores HMG Co-A redutase úteis em combinação com ligando alfa-2-delta no tratamento de LUTS associados com OAB e/ou BPH incluem, mas não de modo limitativo, os compostos abaixo:

(i) Fluvastatina de sódio, sal monossódico do ácido $[R^*, S^*, -(E)] (+) - 7 - [3 - (4\text{-fluorofenil}) - 1 - (1\text{-metiletil}) - H\text{-indol-2-il}] - 3, 5\text{-di-hidroxi-6-heptenóico}$;

(ii) Cerivastatina de sódio, $[S - [R^*, S^*, -(E)] - 7 - [4 - (4\text{-fluorofenil}) - 5 - (\text{metoximetil}) - 2, 6\text{-bis}(1\text{-metiletil}) - 3\text{-piridinil}] - 3, 5\text{-di-hidroxi-6-heptenoato}$;

(iii) Atorvastatina de cálcio, sal de cálcio (2:1) tri-hidratado do ácido $[R - (R^*, R^*)] - 2 - (4\text{-fluorofenil}) - \text{beta}, \text{delta-di-hidroxi-5-(1-metiletil)-3-fenil-4-[(fenil-amino)carbonil]} - 1H\text{-pirrole-1-heptanóico}$

(iv) Lovastatina, $\{S - [1\text{-alfa}(R^*), 3\text{-alfa}, 7\text{-beta}, 8\text{-beta} (2S^*, 4S^*), 8a \text{ beta}]\} - 1, 2, 3, 7, 8, 8a\text{-hexa-hidro-3, 7-dimetil-8-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)etil]} - 1\text{-naftalenil-2-metilbutanoato}$.

(v) Pravastatina de sódio, ácido 1-naftaleno-heptanóico, 1,2,6,7,8,8a-hexa-hidro-beta, delta,6-tri-hidroxi-2-metil-8-(2-metil-1-oxobutoxi)sal de monosódio, {1S-[1 alfa(betas*,deltas*),2 alfa, 6 alfa, 8 beta (R*), 8a alfa]}; e

(vi) Simvastatina, éster 2,2-dimetil-1,2,3,7,8,8a-hexa-hidro-3,7-dimetil-8-[2-(tetra-hidro-4-hidroxi-6-oxo-2H-piran-2-il)-etil]-1-naftalenilo do ácido butanóico, {1S-[1 alfa, 3 alfa, 7 beta, 8 beta (2S*, 4S*),-8a beta]}

Os inibidores PDEV úteis em combinação com ligando alfa-2-delta no tratamento de LUTS associados com OAB e/ou BPH incluem, mas não de modo limitativo:

(i) os inibidores PDE5 mencionados nos Pedido de Patente Internacional nos. WO03/000691; WO02/64590; WO02/28865, WO02/28859, WO02/38563, WO02/36593, WO02/28858, WO02/00657; WO02/00656; WO02/10166; WO02/00658; WO01/94347; WO01/94345; WO00/15639 e WO00/15228;

(ii) Os inibidores PDE5 mencionados nas patentes US 6143746; 6143747 e 6043252;

(iii) as pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas em EP-A-0463756; o pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritos em EP-A-0526004; o pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

onas descritas no Pedido de Patente Internacional WO93/06104; os pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas isoméricos descritos no Pedido de Patente Internacional publicado WO 93/07149; as quinazolin-4-onas descritas no pedido de patente internacional publicado WO 93/12095; as pirido[3,2-d]pirimidin-4-onas descritos no Pedido de Patente Internacional publicado WO 94/05661; as purin-6-onas descritas no pedido de patente Internacional publicado WO 94/00453; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descritos no Pedido de Patente Internacional WO 98/49166; o pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descrito no Pedido de Patente Internacional WO 99/54333; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-4-onas descritos na EP-A-0995751; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descritos no Pedido de Patente Internacional WO 00/24745; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descritos na EP-A-0995750; o hexa-hidropirazino [2',1':6,1]pirido[3,4-b]índole-1,4-dionas descritos no Pedido de Patente Internacional WO95/19978; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descritos na WO 00/27848; o imidazo[5,1-f][1,2,4]-triazinonas descritos em EP-A-1092719 e no Pedido de Patente Internacional WO 99/24433 e os compostos bicíclicos descritos no Pedido de Patente Internacional publicado WO 93/07124; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descritos no Pedido de Patente Internacional WO 01/27112; os pirazolo [4,3-d]pirimidin-7-onas descritos no Pedido de Patente Internacional WO 01/27113; os compostos descritos em EP-A-1092718 e os compostos descritos em EP-A-1092719; os compostos tricíclicos descritos em EP-A-1241170; os compostos alquilsulfonas descritos no Pedido de Patente Internacional

WO 02/074774; os compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/072586; os compostos descritos no Pedido de Patente Internacional WO 02/079203 e os compostos descritos em WO 02/074312.

(iv) Preferencialmente 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperizinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil, e.g. vendido como Viagra®) também conhecido como 1[[3-(6,7-di-hidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperizina (ver EP-A-0463756); 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver EP-A-0526004); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 98/49166); 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas (ver WO 99/54333); (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]2-metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, também conhecido como 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-([(1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi)piridin-3-il}-2-metil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 99/54333); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, também conhecido como 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-di-hidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etil-

piperazina (ver WO 01/27113, Exemplo 8); 5-[2-*iso*-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-(1-metilpiperidin-4-il)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27113, Exemplo 15); 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27113, Exemplo 66; 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidil)-2,6-di-hidro)-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27112, Exemplo 124); 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidil)-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver WO 01/27112, Exemplo 132); (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-6-(3,4-metilenodioxifenil)pirazino-[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indole-1,4-diona (taladafil, IC-351, Cialis®), *i.e.* o composto dos Exemplos 78 e 95 do Pedido de patente Internacional WO 95/19978, assim como o composto dos exemplos 1, 3, 7 e 8; 2-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafil, LEVITRA ®) também conhecido como 1-[[3-(3,4-di-hidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, *i.e.* o composto dos exemplos 20,19, 337 e 336 publicados no Pedido de Patente Internacional WO 99/24433; o composto do exemplo 11 do Pedido de Patente Internacional publicado WO 93/07124 (EISAI); compostos 3 e 14 de Rotella D. P., *J. Med. Chem.*, 2000, 43, 1257; 4-(4-clorobenzil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina; N-[[3-(4,7-di-hidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidina-

propanamida ["DA-8159" (Exemplo 68 de WO 00/27848)]; e 7,8-di-hidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina e 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-di-hidro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida.

(v) 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3(2H)piridazinona; sal monosódico do ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidina-carboxílico; (+)-cis-5,6a,7,9,9,9a-hexa-hidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopentil-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)ona; furazlocilina, cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octa-hidrociclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobenzil)-2-propilindole-6-carboxilato; 3-Acetil-1-(2-clorobenzil)-2-propilindole-6-carboxilato, 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi)-3-(2H)piridazinona; I-metil-5(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-di-hidro-7H-pirazolo(4,3-d)pirimidin-7-ona; sal monosódico do ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidinacarboxílico; Pharmaprojects N° 4516 (Glaxo Weelcome); Pharmaprojects N°5051 (Bayer); Pharmaprojects N° 5064 (Kyowa Hakko; ver WO 96/26940); Pharmaprojects N° 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 e E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 e FR226807 (Fujisawa); e Sch-51866.

Preferencialmente o inibidor PDEV é seleccionado

de sildenafil, taladafil, vardenafil, DA-8159 e 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-di-hidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

Mais preferencialmente ainda o inibidor PDEV é sildenafil, e seus sais farmaceuticamente aceitáveis. O citrato de sildenafil é o sal preferido.

Os antagonistas muscarínicos úteis em combinação com ligando alfa-2-delta no tratamento de LUTS associados com OAB e/ou BPH incluem, mas não se limitam a:

(i) Atropina, fluvoxate, hioscina, oxibutina, tolterodina e os compostos descritos na Patente Internacional N° WO 89/06644, propantelina, propiverina, trospium, e compostos descritos na Patente Internacional N° WO 98/05641, juntamente com os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

(ii) Especialmente preferidos são darifenacina, oxibutinina, tolterodina e os compostos descritos na Patente Internacional N° WO 89/06644, e os compostos descritos na Patente Internacional N° WO 98/05641, juntamente com os seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Os antagonistas muscarínicos podem ser selectivos para receptores M_3 ou podem ser não selectivos, exibindo antagonismo a M_1 , M_2 e M_3 . Os antagonistas selectivos para o receptor M_3 são preferidos.

Em particular a tolterodina é de interesse.

Os inibidores COX úteis em combinação com ligando alfa-2-delta no tratamento de LUTS associados com OAB e/ou BPH incluem, mas não se limitam a:

(i) ibuprofen, naproxen, benoxaprofen, flurbiprofen, fenoprofen, fenbufen, cetoprofen, indoprofen, piroprofen, carprofen, oxaprozin, prapoprofen, mioprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, ácido tiaprofénico, fluprofen, ácido buclórico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, diclofenac, fenclofenec, alclofenac, ibufenac, isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacina, ácido acetilsalicílico, indometacina, piroxicam, tenoxicam, nabumetona, cetorolac, azapropazona, ácido mefenâmico, ácido tolfenâmico, diflunisal, derivados de podofilotoxina, acemetacina, droxicam, floctafenina, oxifenbutazona, fenilbutazona, proglumetacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxipinac, ácido mefenâmico, ácido flufenâmico, ácido niflúmico, flufenisal, sudoxicam, etodolac, piroprofen, ácido salicílico, trisalicilato magnésio de colina, benorilato, fentiazac, clopinac, feprazona, isoxicam e ácido 2-fluoro-a-metil[1,1'-bifenil]acético, 4-(nitro-oxi)butiléster (Ver Wenk *et. al.*, Eur. J. Pharmacol. 453: 324 (2002));

(ii) meloxicam, (número de registo CAS 71125-38-7; descrito na Patente U.S. N° 4233299), ou um seu sal ou pró-droga farmacêuticamente aceitável

(iii) derivados de benzopiranos substituídos que são descritos na Patente U.S. N° 6271253. Também os derivados de benzopiranos substituídos descritos nas Patentes U.S. N° 6034256 e 6077850 juntamente com as Publicações Internacionais WO 98/47890 e WO 00/23433;

(iv) inibidores selectivos cromeno COX2 descritos na Patente U.S. N° 6077850 e Patente U.S. N° 6034256;

(v) Os compostos descritos nos Pedidos de Patente Internacional números WO 95/30656, WO 95/30652, WO 96/38418 e WO 96/38442, e os compostos descritos no Pedido de Patente Europeia N° 799823, juntamente com os seus derivados farmaceuticamente aceitáveis;

(vi) celecoxib (Patente US N° 5466823), valdecoxib (Patente US N° 5633272), deracoxib (Patente US N° 5521207), rofecoxib (Patente US N° 5474995), etoricoxib (Pedido de Patente Internacional WO 98/03484), JTE-522 (Pedido de Patente Japonesa N° 9052882), ou um seu sal ou pró-droga farmaceuticamente aceitável;

(vii) parecoxib (descrito na Patente U.S. N° 5932598), que é uma pró-droga terapeuticamente eficaz do inibidor selectivo triciclico COX-2 valdecoxib (descrito na Patente U.S. N° 5633272), em particular parecoxib de sódio;

(viii) ABT-963 (descrito no Pedido de Patente Internacional N° WO 00/24719).

(ix) Nimesulide (descrito na Patente U.S. N° 3840597), flosulide (discutido em J. Carter, Exp. Opin. Ther. Patents, 8(1), 21-29 (1997)), NS-398 (descrito na Patente U.S. N° 4885367), SD 8381 (descrito na Patente U.S. N° 6034256), BMS-347070 (descrito na patente U.S. N° 6180651), S-2474 (descrito No Pedido de Patente Europeia N° 5968974);

(x) Os compostos e derivados farmacêuticamente aceitáveis descritos na Patente U.S. N° 6395724, Patente U.S. N° 6077868, Patente U.S. N° 5994381, Patente U.S. N° 6362209, Patente U.S. N° 6080876, Patente U.S. N° 6133292, Patente U.S. N° 6369275, Patente U.S. N° 6127545, Patente U.S. N° 6130334, Patente U.S. N° 6204387, Patente U.S. N° 6071936, Patente U.S. N° 6001843, Patente U.S. N° 6040450, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/03392, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/24585, Patente U.S. N° 6340694, Patente U.S. N° 6376519, Patente U.S. N° 6153787, Patente U.S. N° 6046217, Patente U.S. N° 6329421, Patente U.S. N° 6239137, Patente U.S. N° 6136831, Patente U.S. N° 6297282, Patente U.S. N° 6239173, Patente U.S. N° 6303628, Patente U.S. N° 6310079, Patente U.S. N° 6300363, Patente U.S. N° 6077869, Patente U.S. N° 6140515, Patente U.S. N° 5994379, Patente U.S. N° 6028202, Patente U.S. N° 6040320, Patente U.S. N° 6083969, Patente U.S. N° 6306890, Patente U.S. N° 6127545, Patente U.S. N° 6307047, Patente U.S. N° 6004948, Patente U.S. N° 6169188, Patente U.S. N° 6020343, Patente U.S. N° 5981576, Patente U.S. N° 6222048, Patente

U.S. N° 6057319, Patente U.S. N° 6046236, Patente U.S. N° 6002014, Patente U.S. N° 5945539, Patente U.S. N° 6359182, Pedido de Patente Internacional N° WO 97/13755, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/25928, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/374679, Pedido de Patente Internacional N° WO 95/15316, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/15315, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/03385, Pedido de Patente Internacional N° WO 95/00501, Pedido de Patente Internacional N° WO 94/15932, Pedido de Patente Internacional N° WO 95/00501, Pedido de Patente Internacional N° WO 94/27980, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/25405, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/03388, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/03387, Patente U.S. N° 5344991, Pedido de Patente Internacional N° WO 95/00501, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/16934, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/03392, Pedido de Patente Internacional N° WO 96/09304, Pedido de Patente Internacional N° WO 98/47890 e Pedido de Patente Internacional N° WO 00/24719.

Quando se trata BPH, os ligandos alfa-2-delta podem ser combinados com um composto que atenua o crescimento da glândula próstata. Por exemplo, uma formulação considerada é a que combina um ligando alfa-2-delta com um composto inibitório da 5 α -redutase humana [ver Pedido de Patente Internacional N° WO 95/28397].

A utilização de compostos aqui descritos podem ter a vantagem de maior potência, maior duração de acção,

poucos efeitos secundários, melhor selectividade, ou são conseguidas outras propriedades mais úteis comparado com as utilizações antecedentes na arte quando se trata LUTS associada com OAB e/ou BPH, em particular quando LUTS é frequência.

Os compostos da presente invenção são preparados por métodos bem conhecidos pelos especialistas no assunto. Especificamente, as patentes, pedidos de patentes e publicações, mencionadas anteriormente, os compostos exemplificativos podem ser utilizados em combinações, composições farmacêuticas, métodos e estojos ("kits") de acordo com a presente invenção, e referem-se a métodos de preparar esses compostos.

Os sais farmacêuticamente aceitáveis de compostos adequados para utilização na presente invenção incluem os seus sais de adição de ácido e de bases.

Os sais de adição de ácidos adequados são formados a partir de ácidos que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem o acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bissulfito/sulfato, borato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, cloridrato/cloreto, brometo/bromidrato, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metil-sulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogeno-

fosfato/di-hidrogenofosfato, sacarato, estearato, succinato, tartarato, tosilato e sais trifluoroacetato.

Os sais de bases adequadas são formados a partir de bases que formam sais não tóxicos. Os exemplos incluem sais de alumínio, arginina, benzatina, cálcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnésio, meglumina, olamina, potássio, sódio, trometamina e sais de zinco.

Para uma revisão sobre sais adequados, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" por Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Um sal farmaceuticamente aceitável de um composto adequado para utilização na presente invenção pode ser prontamente preparado por mistura de soluções do composto e do ácido ou base desejado, quando apropriada. O sal pode precipitar na solução e ser recolhido por filtração ou pode ser recuperado por evaporação do solvente. O grau de ionização no sal pode variar desde completamente ionizado até quase não ionizado.

Os compostos adequados para utilização na presente invenção podem existir nas formas solvatado ou não solvatado. O termo "solvato" é aqui utilizado para descrever um complexo molecular compreendendo o composto da invenção e uma ou mais moléculas de solvente farmaceuti-

camente aceitável, por exemplo, etanol. O termo "hidrato" é empregue quando o dito solvente é água.

Incluídos no âmbito da invenção estão complexos tais como clatratos, complexos de inclusão droga-hospedeiro onde, em contraste com os solvatos anteriormente mencionados, a droga e o hospedeiro estão presente em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Também incluídos estão os complexos da droga contendo um ou mais componentes orgânicos e/ou inorgânicos os quais podem estar em quantidades estequiométricas ou não estequiométricas. Os complexos resultantes podem ser ionizados, parcialmente ionizados ou não ionizados. Para uma revisão destes complexos, ver J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto 1975).

Em seguida todas as referências a compostos adequados para utilização na presente invenção incluem referências a sais, solvatos e seus complexos e a solvatos e complexos dos seus sais.

Os compostos adequados para utilização na presente invenção incluem compostos como os anteriormente definidos, seus polimorfos, e isómeros (incluindo isómeros ópticos, geométricos e tautómeros) como definidos a seguir e compostos marcados isotopicamente.

Como mencionado, a invenção inclui todos os polimorfos dos compostos adequados para utilização na presente invenção como anteriormente definidos.

Os compostos adequados para utilização na presente invenção contendo um ou mais átomos de carbono assimétrico podem existir como um ou mais estereoisómeros. Quando um composto contém um grupo alcenilo ou alcenileno, são possíveis isómeros geométricos *cis/trans* (ou *Z/E*). Quando os compostos contém, por exemplo, um grupo ceto ou oxima ou uma unidade aromática, pode ocorrer isomerismo tautomérico ("tautomerismo"). Segue que um composto simples pode exibir mais do que um tipo de isomerismo.

Incluídos no âmbito da presente invenção estão todos os estereoisómeros, isómeros geométricos e formas tautoméricas dos compostos adequados para utilização na presente invenção como descrito anteriormente, incluindo compostos que exibem mais do que um tipo de isomerismo, e suas misturas de um ou mais tipo de isomerismo. Também incluídos estão os sais de adição de ácido ou base onde o contra-íão é opticamente activo, por exemplo, D-lactato ou L-lisina, ou racémico, por exemplo DL-tartarato ou DL-arginina.

A presente invenção inclui todos os compostos isotopicamente marcados farmacêuticamente aceitáveis para utilização na presente invenção como descrito anteriormente onde um ou mais átomos são substituídos por átomos com o mesmo número atómico, mas com uma massa atómica ou número de massa diferente da massa atómica ou número de massa encontrado na natureza.

Os exemplos de isótopos adequados para inclusão nos compostos da invenção incluem isótopos do hidrogénio tais como ^2H e ^3H , carbono tal como ^{11}C , ^{13}C e ^{14}C , cloro, tal como ^{36}Cl , flúor tal como ^{18}F , iodo, tal como ^{123}I e ^{125}I , azoto, tal como ^{13}N e ^{15}N , oxigénio, tal como ^{15}O , ^{17}O e ^{18}O , fósforo, tal como ^{32}P , enxofre, tal como ^{35}S .

Os solvatos farmacêuticamente aceitáveis de acordo com a invenção incluem aqueles onde os solventes de cristalização podem ser substituídos isotopicamente, e.g. D_2O , d_6 -acetona, d_6 -DMSO.

Os compostos da invenção planeados para utilização farmacêutica podem ser administrados como produtos cristalinos ou produtos amorfos. Estes podem ser administrados sozinhos ou em combinação com um ou mais outros compostos da invenção. Normalmente, estes podem ser administrados como uma formulação em associação com um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis. O termo "excipiente" é aqui utilizado para descrever qualquer componente que não o(s) da invenção. A escolha do excipiente depende em larga escala de factores como do modo particular de administração, do efeito do excipiente na solubilidade e estabilidade, e da natureza da forma de dosagem.

As composições farmacêuticas adequadas para libertação de compostos da presente invenção e métodos para

a sua preparação serão prontamente claras para os especialistas no assunto. Tais composições e métodos para a sua preparação podem ser encontrados, por exemplo, em "Remington's Pharmaceutical Sciences", 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Os compostos da invenção podem ser administrados oralmente. A administração oral pode envolver o engolir, de modo a que o composto entre no tracto gastrointestinal, ou que a administração bucal ou sublingual possa ser empregue através da qual os compostos entram no fluxo sanguíneo a partir da boca.

As formulações adequadas para administração oral incluem formulações sólidas tais como comprimidos, cápsulas contendo partículas, líquidos, ou pós, drageias (incluindo as cheias-líquido), pastilhas, multi- e nano-partículas, géis, soluções sólidas, lipossoma, filmes (incluindo muco-adesivo), óvulos, vaporizadores e formulações líquidas.

As formulações líquidas incluem suspensões, soluções, xaropes e elixires. Estas formulações podem ser empregues como enchimento em cápsulas de gelatina mole ou dura e normalmente compreendem um veículo, por exemplo, água, etanol, polietilenoglicol, propileno glicol, metilcelulose, ou um óleo adequado, e um ou mais agentes emulsionantes e/ou agentes de suspensão. As formulações líquidas podem também ser preparadas por reconstituição de um sólido, por exemplo, a partir de saquetas.

Os compostos da invenção podem ser também utilizados em formas de dosagem de dissolução rápida, desintegração rápida tais como as descritas em Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 por Liang e Chen (2001).

Para as formas de dosagem em comprimidos, dependendo da dose, a droga pode perfazer desde 1% peso até 80% da forma de dosagem, mais tipicamente desde 5% peso até 60% peso da forma de dosagem. Em adição à droga, os comprimidos normalmente contém um desintegrado. Os exemplos de desintegradores incluem amidoglicolato de sódio, carboximetilcelulose de sódio, carboximetilcelulose de cálcio, croscarmelose de sódio, crospovidona, polivinilpirrolidina, metilcelulose, celulose microcristalina, hidroxipropilcelulose substituída por alquilo inferior, amido, amido pré-gelatinizado e alginato de sódio. Normalmente, o desintegrante deve compreender desde 1% peso até 25% peso, preferencialmente desde 5% até 20% peso da forma de dosagem.

Os ligantes são normalmente utilizados para conceder qualidades de coesão à formulação de comprimidos. Os ligantes adequados incluem celulose microcristalina, gelatina, açúcares, polietilenoglicol, gomas sintéticas ou naturais, polivinilpirrolidona, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose e hidroxipropil metilcelulose. Os comprimidos podem conter diluentes, tais como lactose

(mono-hidrato, mono-hidrato seco por pulverização, anidro ou semelhante), manitol, xilitol, dextrose, sacarose, sorbitol, celulose microcristalina, amido e fosfato di-hidratado de cálcio dibásico.

Os comprimidos também podem conter agentes tensioactivos, tais como laurilsulfato de sódio e poli-sorbato 80, e agentes de deslizamento tais como dióxido de silício ou talco. Quando presentes, os agentes tensio-activos podem compreender cerca de 0,2% peso até 5% peso do comprimido, e agentes de deslizamento compreendem cerca de 0,2% peso até 1% peso do comprimido.

Os comprimidos normalmente contém também lubrificantes tais como estearato de magnésio, estearato de cálcio, estearato de zinco, estearilo fumarato de sódio, e misturas de estearato de magnésio com laurilsulfato de sódio. Os agentes lubrificantes normalmente compreendem cerca de 0,25% peso até 10% peso do comprimido, preferencialmente desde 0,5% peso até 3% peso do comprimido.

Outros componentes possíveis incluem antioxidantes, corantes, agentes aromatizantes, conservantes e agentes que mascaram o sabor.

Os comprimidos exemplares contém até cerca de 80% da droga, desde cerca de 10% peso até cerca de 90% peso de ligante, desde cerca de 0% peso até cerca de 85% peso diluente, desde cerca de 2% peso até cerca de 10% peso

desintegrante, e desde cerca de 0,25% peso até cerca de 10% peso de lubrificante.

As misturas de comprimidos podem ser comprimidas directamente ou por rolos para formar comprimidos. As misturas para os comprimidos ou porções de misturas podem ser alternativamente granuladas por via húmida, por via seca, ou granuladas fundidas, ou congeladas-fundidas, ou extrudidas antes da aglomeração em comprimidos. A formulação final pode compreender uma ou mais camadas e pode ser revestida ou não; pode mesmo ser encapsulada.

A formulação dos comprimidos é discutida em "Pharmaceutical Dosage Forms: tablets, Vol. 1", por H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

As formulações sólidas para administração oral podem ser formuladas para serem de libertação imediata e/ou modificada. As formulações de libertação modificada incluem libertação alvo e programada de um maneira retardada, sustida, pulsada e controlada.

As formulações de libertação modificada adequadas para os fins da presente invenção são descritas na patente U.S. Nº 6106864. Os detalhes de outras tecnologias de libertação adequadas tais como dispersão de elevada energia e partículas osmóticas e revestidas são encontrados em Verma *et. al.*, Pharmaceutical Technology On-line, 25 (2),

1-14 (2001). A utilização de pastilhas elásticas para se conseguir a libertação controlada é descrita em WO 00/35298.

Os compostos da invenção podem também ser administrados directamente na corrente sanguínea, nos músculos ou em qualquer órgão interno. As vias adequadas para administração parentérica incluem via intravenosa, intra-arterial, intra-peritoneal, intratecal, intra-ventricular, intra-uretral, intra-esternal, intra-cranial, intramuscular e subcutânea. Os sistemas adequados para administração parentérica incluem agulha (incluindo micro-agulha), injectores sem de agulha e técnicas de infusão.

As formulações parentéricas são normalmente soluções aquosas que podem conter excipientes tais como sais, carbo-hidratos e agentes tamponizantes (preferencialmente para um pH de desde 3 a 9), mas, para algumas aplicações, estas podem ser mais adequadas formuladas como uma solução não aquosa esterilizada ou como uma forma seca a ser utilizada em conjunção com um veículo adequado tal como água apirógena esterilizada.

A preparação de formulações parentéricas sob condições estéreis, por exemplo, por liofilização, podem ser prontamente acompanhadas utilizando técnicas farmacêuticas padrão bem conhecidas pelos especialistas no assunto.

A solubilidade de compostos da presente invenção

utilizados na preparação de soluções parentéricas pode ser aumentada pela utilização de técnicas de formulação apropriadas, tais como a de incorporação de agentes que aumentam a solubilidade.

As formulações para administração parentérica podem ser formuladas para serem de libertação imediata e/ou modificada. As formulações de libertação modificada incluem libertação alvo e programada de maneira retardada, sustida, pulsada, controlada. Deste modo os compostos da invenção podem ser formuladas como um sólido, semi-sólido, ou líquido tixotrópico para administração como um depósito implantado proporcionando uma libertação modificada do composto activo. Os exemplos destas formulações incluem *stents* revestidos com droga e microesferas de PGLA.

Os compostos da invenção podem também ser administrados topicamente na pele ou mucosa, que é, administração dérmica ou transdérmica. As formulações tópicas para este fim incluem géis, hidrogéis, loções, soluções, cremes, ungentos, pós de povilhar, pensos, espumas, filmes, emplastos para a pele, hóstias, implantes, esponjas, fibras, ligaduras e micro-emulsões. Também podem ser utilizados lipossomas. Os veículos típicos incluem álcool, água, óleo mineral, petrolato líquido, glicerina, polietilenoglicol e propilenoglicol. Pode ser incorporado um facilitador de penetração - ver, por exemplo, J. Pharm. Sci, 88 810), 955-958 por Finnin and Morgan (Outubro 1999).

Outros meios de administração tópica incluem libertação por electroporação, iontoforese, fonoforese, sonoforese e injeção com micro-agulhas ou sem agulhas (e.g. PowderjectTM, BiojectTM, etc.)

As formulações para administração tópica, podem ser formuladas para serem de libertação imediata e/ou modificada. As formulações de libertação modificada incluem libertação retardada, sustida, pulsada, controlada, direccionada e programada.

Os compostos da invenção podem ser administrados por administração intranasal ou por inalação, normalmente na forma de pó seco (sozinho, como uma mistura, por exemplo, numa mistura seca com lactose, ou como uma mistura de partículas do componente, por exemplo, misturados com fosfolípidos, tais como fosfatidilcolina) a partir de um inalador de pó seco ou como um vaporizador de aerossóis a partir de um contentor pressurizado, bomba, vaporizador, atomizador (preferencialmente um atomizador utilizando electro-hidrodinâmica para produzir um nevoeiro fino), ou nebulizador, com ou sem a utilização de um propulsor adequado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano ou 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.

Para utilização intranasal, o pó pode compreender um agente bioadesivo, por exemplo, chitosano ou ciclodextrina.

O contentor pressurizado, bomba, vaporizador, atomizador, ou nebulizador contem uma solução ou suspensão do(s) composto(s) da invenção compreendendo, por exemplo, etanol, etanol aquoso, ou um agente alternativo adequado para dispersão, solubilização, ou para estender a libertação do activo, um propulsor(s) como solvente e um tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitan, ácido oleico, ou um ácido oligoláctico.

Antes da utilização de um pó seco ou formulação em suspensão, o produto é micronizado a um tamanho adequado para libertação por inalação (normalmente menos de 5 microns). Este pode ser conseguido por qualquer método de cominuição apropriado, tal como jacto helicoidal de moagem, jacto de moagem de leiteo fluidizado, tratamento com fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogenização em alta pressão, ou secagem por vaporização.

As cápsulas (feitas, por exemplo, a partir de gelatina ou HPMC), de bolha e cartuchos para utilização num inalador ou insuflador podem ser formuladas para conter uma mistura em pó do composto da invenção, uma base de pó adequado tal como lactose ou amido e um modificador de desempenho tal como *l*-leucina, manitol ou estearato de magnésio. A lactose pode ser anidra ou na forma de um monohidrato, preferencialmente este último. Outros excipientes adequados incluem dextrano, glucose, maltose, sorbitol, xilitol, frutose, sacarose e trealose.

Uma formulação em solução adequada para utilização num atomizador utilizando electro-hidrodinâmica para produzir um nevoeiro fino pode conter desde 1µg até 20 mg do composto da invenção por actuação e o volume de actuação pode variar desde 1µL até 100 µL. Uma formulação típica pode compreender um composto da invenção, propileno glicol, água esterilizada, etanol e cloreto de sódio. Os solventes alternativos que podem ser utilizados em vez de polipropileno glicol incluem glicerol e polietileno glicol.

Os aromatizantes adequados, tais como mentol e levomentol ou adoçantes tais como sacarina ou sacarina de sódio, podem ser adicionados aquelas formulações da invenção planeadas para administração por inalação/intranasal.

As formulações para administração por inalação/intranasal podem ser formuladas para libertação imediata e/ou modificada utilizando, por exemplo, ácido poli(DL-lactico-glicólico (PGLA)).

As formulações de libertação modificada incluem libertação alvo e programada de maneira retardada, sustida, pulsada, controlada.

Os compostos da invenção podem ser administrados rectalmente ou vaginalmente, por exemplo, na forma de um supositório, pessário, ou enema. A manteiga de cacau é uma

base tradicional do supositório, mas várias alternativas podem ser utilizadas como apropriadas.

As formulações para administração rectal/vaginal podem ser formuladas para libertação imediata e/ou modificada. As formulações de libertação modificada incluem libertação alvo e programada de maneira retardada, sustida, pulsada, controlada.

Os compostos da invenção podem também ser administrados directamente no olho ou ouvido, normalmente na forma de gotas de uma suspensão micronizada ou solução isotónica, pH ajustado, soro fisiológico esterilizado. Outras formulações adequadas para administração ocular e auricular incluem ungentos, implantes biodegradáveis (e.g. esponjas de gel absorvível, colagénio) e não biodegradáveis (e.g., silicone), hóstias, lentes e sistemas de particulados ou sistemas vesiculares, tais como niossomas ou lipossomas. Um polímero tal como ácido poliacrílico de ligação cruzada, polivinilalcool, ácido hialurónico, um polímero celulósico, por exemplo, hidroxipropilmetilcelulose, hidroxietilcelulose, ou metilcelulose, ou um polímero heteropolisacárido, por exemplo, goma de gelano, pode ser incorporado juntamente com um conservante, tal como um cloreto de benzalcónio. Tais formulações podem também ser libertadas por iontoforese.

As formulações para administração ocular/aural

podem ser formuladas para libertação imediata e/ou modificada. As formulações de libertação modificada incluem libertação alvo e programada de maneira retardada, sustida, pulsada, controlada.

Os compostos da presente invenção podem ser combinados com entidades macromoléculares, tais como ciclodextrinas e seus derivados adequados ou polímeros contendo polietileno glicol, no sentido de se melhorar a sua solubilidade, razão de dissolução, mascarar o sabor, biodisponibilidade e/ou estabilidade para utilização em qualquer dos modos de administração anteriormente mencionados.

Os complexos droga-ciclodextrina, por exemplo, são encontrados como sendo úteis para a maior parte de formas de dosagem e vias de administração. Podem ser utilizados complexos de inclusão e não inclusão. Como uma alternativa à complexação directa com a droga, a ciclodextrina pode ser utilizada como aditivo auxiliar, *i.e.*, como um veículo, diluente, ou solubilizante. Mais frequentemente utilizados para estes fins são alfa-, beta- e gama-ciclodextrinas, exemplo das quais podem ser encontrados nos Pedidos de Patentes Internacional Nos. WO 91/11172, WO 94/02518 e WO 98/55148.

Já que é desejável administrar uma combinação de compostos activos, por exemplo, para fins de tratamento de uma doença ou estado patológico particular, está no âmbito

da presente invenção que duas ou mais composições farmacêuticas, pelo menos uma destas contem um composto de acordo com a invenção, pode convenientemente ser combinado na forma de um estojo ("kit") adequado para co-administração de composições.

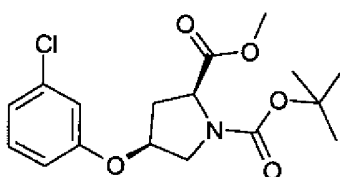
Deste modo o estojo ("kit") da invenção compreende duas ou mais composições farmacêuticas separadas, pelo menos uma delas contendo um composto anteriormente descrito de acordo com a invenção, e meios para conservar separadamente as ditas composições, tais como contentor, garrafa dividida, ou pacote de folha dividido. Um exemplo destes estojos ("kits") é o do familiar pacote de bolha utilizado para embalar comprimidos, cápsulas e semelhantes.

O estojo ("kit") da invenção é particularmente adequado para administração em diferentes formas de dosagem, por exemplo, administração oral e parentérica, para administração de composições separadas em diferentes intervalos de dosagem, ou para titular as composições separadas uma em relação à outra. Para auxiliar, o estojo ("kit") compreende tipicamente instruções de administração e podem ser proporcionadas com o denominado auxiliar de memória.

Para evitar dúvidas, as referências relativamente a "tratamento" incluem referências a tratamento curativo, paliativo e profilático.

EXEMPLOS QUÍMICOS:**EXEMPLO 1**

Éster 1-terc-butilíco éster 2-metílico do ácido (2S, 4S)-4-(3-cloro-fenoxi)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico.

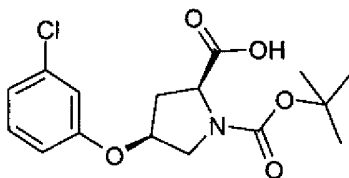


A uma solução com agitação de éster 1-terc-butilíco éster 2-metílico do ácido (2S,4R)-4-hidroxi-pirrolidino-1,2-dicarboxílico (CAS Reg 74844-91-0) (6,1 kg, 24,87 mol), 3-clorofenol (3,52 kg, 27,39 mol) & trifenilfosfina (7,18 kg, 27,37 mol) a 0°C adicionou-se gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (5,53 kg, 27,53 mol) em éter terc-butilmetílico (15L). A mistura foi agitada de um dia para o outro a 20°C. a reacção foi filtrada e os licores lavados com hidróxido de sódio 0,5M (aq) (2 x 12,5 L) & água (12,2 L). O solvente, éter terc-butilmetílico foi substituído por *n*-heptano (4,7 L) por destilação à pressão atmosférica e arrefecido para cristalizar o produto bruto, o qual foi recolhido por filtração (11.1 kg, 125% contaminado com ca 35% dicarboxilato de diisopropilo reduzido & óxido de trifenilfosfina - rendimento corrigido = 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,46, 1,49 (2 x s, 9H), 2,47 (2H, m), 3,71 (5H, m), 4,42 (1H, m), 4,42, 4,54 (1H, 2 x m), 4,87 (1H, m), 6,68 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,92 (1H, m), 7,18 (1H, m).

LRMS ("electropulverização"): m/z 378 (MNa^+).

Éster 1-terc-butilico do ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico.

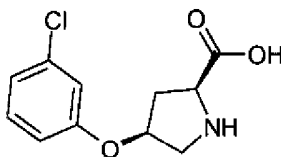


A éster 1-terc-butilico éster 2-metílico do ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)pirrolidino-1,2-dicarboxílico (11,1 kg, 20,28 mol) em THF (26,6 L) adicionou-se uma solução de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (4,86 kg, 115,4 mol) em água (55,5 L). A mistura foi agitada de um dia para o outro a 25°C. O THF foi removido por destilação & a solução aquosa resultante foi extraída com diclorometano (33,3 L & 16,7 L). As fases de diclorometano combinadas foram extraídas com água (33 L & 16,7 L). O pH das fases aquosas foi ajustado a 3-3,5 com ácido clorídrico (aq) 1M & extraído com diclorometano (2 x 22,2 L). As fases de diclorometano combinadas foram substituídas por tolueno (33,3 L), que foi arrefecido para cristalizar o produto, o qual foi recolhido por filtração (6,1 kg, 98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,42, 1,48 (2 x s, 9H), 2,30-2,70 (m, 2H), 3,60-3,80 (m, 2H), 4,40-4,60 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,16 (m, 1H).

LRMS ("electropulverização"): m/z $[\text{MNa}^+]$.364, 340 $[\text{M}-1]$ 340.

Ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)-pirrolidino-2-carboxílico (XXVIII)



XXVIII

Uma solução de éster 1-terc-butílico do ácido (2S,4S)-4-(3-cloro-fenoxi)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico (29,25 mol) foi dissolvido em THF (20 L) & filtrado. A esta solução adicionou-se HCl 4M em dioxano (30 L) & agitou-se de um dia para o outro. Adicionou-se éter terc-butilmetílico à suspensão resultante & o produto foi recolhido por filtração (7,06 kg, 86,7%).

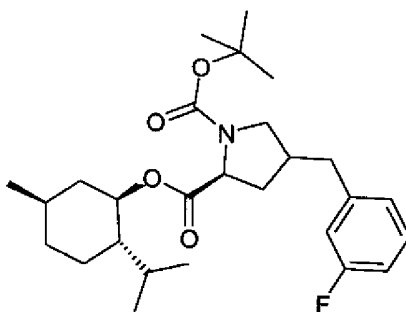
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 2,65 (m, 2H), 3,60 (dd, 1H), 3,70 (d, 1H), 4,60 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,29 (dd, 1H).

LRMS ("electropulverização"): $[\text{MH}^+]$ 242, $[\text{M}-1]$ 240.

Microanálise: encontrado: C, 46,97; H, 4,70; N, 4,90.
 $C_{11}H_{12}ClNO_3 \cdot HCl \cdot 0,1H_2O$ requer C, 47,20; H, 4,75; N, 5,00.

EXEMPLO 2:

Éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil)-5-metil-ciclo-hexílico) do ácido 4-(3-fluoro-benzil)pirrolidino-1,2-dicarboxílico



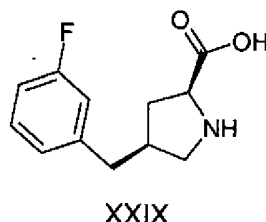
Dissolveu-se éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil)-5-metil-ciclo-hexílico) do ácido 4-(3-fluoro-benzilideno)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico (1,20 g, 2,61 mmol) em acetato de etilo:tolueno (1:1, 12 mL). A solução foi submetida a hidrogenação sobre óxido de platina (120 mg, 10% em peso) a 25°C e a 15 psi durante 1 hora. A mistura reaccional foi filtrada através de arcobel e o filtrado reduzido sob pressão. O resíduo foi purificado por cromatografia de "flash" eluindo com heptano:acetato de etilo (15.1) para dar o composto em epígrafe como um óleo incolor (1,11 g, 91%).

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ = 0,72-1,37 (m, 13H), 1,44 (d, 9H), 1,43-1,75 (m, 4H), 1,87-2,01 (m, 2H), 2,31-2,58 (m,

2H), 2,83 (d, 2H), 3,07 (t, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 4,13-4,30 (dt, 1H), 4,71 (td, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,30 (q, 1H).

LRMS (APCI): m/z [MH-BOC]⁺ 362.

Monocloridrato do ácido (2S, 4S)-4-(3-fluoro-benzil)-pirrolidino-2-carboxílico (XXIX)



Dissolveu-se éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) do ácido 4-(3-fluoro-benzil)pirrolidino-1,2-dicarboxílico (0,91 g, 1,96 mmol) em tolueno (2 mL). Adicionou-se ácido clorídrico 6N (50 mL) e agitou-se a refluxo durante 18 horas. A mistura reaccional foi arrefecida à temperatura ambiente e extraiu-se com acetato de etilo (3 x 20 mL). A fase aquosa foi concentrada por evaporação a pressão reduzida para dar o composto em epígrafe (417 mg, 81%) como um sólido branco. O ¹H-NMR mostrou uma razão de 7:1 de diastereoisómeros *cis:trans* tendo o produto sido recristalizado de álcool isopropílico para dar o composto em epígrafe (170 mg, 65%) numa razão de 14:1 *cis:trans* determinada por NMR.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): (mistura de diastereoisómeros

2*S*,4*S*:2*S*,4*R* (14:1): δ = 1,85 (q, 1H), 2,51 (quin, 1H), 2,69-2,85 (m, 3H), 3,07 (t, 1H), 3,41 (dd, 1H), 4,38 e 4,48 (t, 1H), 6,90-7,04 (m, 3H), 7,32 (q, 1H).

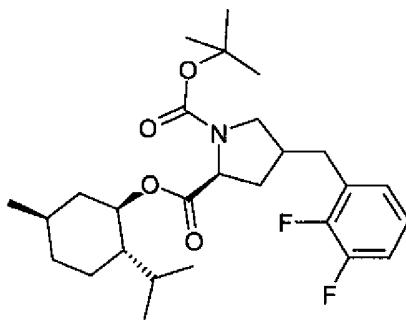
LRMS (APCI): m/z [MH]⁺ 224.

$[\alpha]_D^{25}$ = 1,27° (c = 9,00 em metanol)

Microanálise: encontrado: C, 55,56; H, 5,81; N, 5,34.
C₁₂H₁₄FNO₂.HCl requer C, 55,50; H, 5,82; N, 5,39%.

EXEMLO 3

Éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclo-hexílico) do ácido 4-(3-fluoro-benzil)pirrolidino-1,2-dicarboxílico

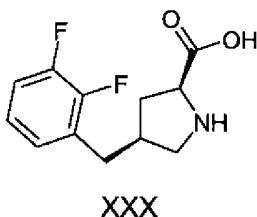


Preparou-se éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclo-hexílico) do ácido 4-(3-fluoro-benzil)pirrolidino-1,2-dicarboxílico por um método análogo ao da preparação do éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclo-hexílico) do ácido 4-(3-fluoro-benzil)pirrolidino-1,2-dicarboxílico, utilizando o éter mentol alcénico apropriado; [MH] 480

Microanálise: (mistura de diastereoisómeros *cis* (maioritário) e *trans*): encontrado: C, 67,74; H, 8,30; N, 2,90%. $C_{27}H_{39}F_2NO_4$ requer C, 67,62; H, 8,20; N, 2,92%.

$[\alpha]_D^{25} = 71,92^\circ$ (c = 3,26 em metanol).

Monocloridrato do ácido (2S,4S)-4-(2,3-difluoro-benzil)pirrolidino-2-carboxílico (XXX)



O composto em epígrafe foi sintetizado pelo método do exemplo 2 a partir de éster 1-terc-butílico éster 2-(2-isopropil-5-metil-ciclohexílico) do ácido 4-(3-fluorobenzil)pirrolidino-1,2-dicarboxílico, e purificado por recristalização com acetona/éter para dar o composto em epígrafe como uma mistura de diastereoisómeros (2S,4S:2S,4R (12:1) determinado por 1H -NMR (500 mg, 60%) como um sólido branco.

1H NMR (400 MHz, CD_3OD): (mistura de diastereoisómeros *cis:trans* (12:1): $\delta = 0,80-1,90$ (m, 0.92H), 2,12-2.20 (m, 0,08H), 2,28-2,36 (m, 0,08H), 2,49-2,58 (q, 0,92H), 2,66-2,81 (m, 1H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,02-3,13 (t, 1H), 3,46

(dd, 1H), 4,40 (dd, 0,92H), 4,48-4,54 (m, 0,08H), 7,03-7,20 (m, 3H).

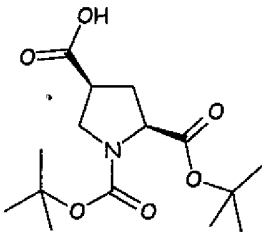
LRMS ("electropulverização"): m/z [M+H]⁺ 242.

Microanálise: encontrado: C, 51,42; H, 5,08; N, 5,01.

C₁₂H₁₃FNO₂F₂.HCl requer C, 51,90; H, 5,08; N, 5,04%.

EXEMPLO 4

Éster 1,2-di-terc-butílico do ácido (2S,4S)-pirrolidina-1,2,4-tricarboxílico



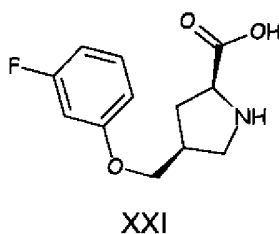
A uma mistura de éster di-terc-butílico do ácido 4-fenil-pirrolidino-1,2-dicarboxílico (CAS Reg. N° 344 286-69-7; *J. Org. Chem.*, 2001, 3593-3596) 80,78g, 2,24 mmol) e periodato de sódio (5,77 g, 27 mmol) agitada a 0°C sob atmosfera de azoto em acetato de etilo (5,5 mL), acetoni-trilo (5,5 mL) e água (8,5 mL) adicionou-se tricloreto de ruténio (10 mg, 0,05 mmol) e agitou-se á temperatura ambiente durante 18 horas. O éter dietílico (20 mL) foi adicionado e agitado durante mais 1 hora. Adicionou-se ácido clorídrico 1M (5 mL) e a mistura foi extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL). Os extractos orgânicos foram combinados, secos (MgSO₄), filtrados e evaporados sob

pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel, eluindo com 50:50.1 acetato de etilo: heptano:ácido acético glacial para dar o composto em epígrafe como uma goma incolor (501 mg, 78%9.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,40-1,49 (m, 18H), 2,26-2.40 (m, 1H), 2,42-2,56 (m, 1H), 3,02-3,12 (m, 1H), 3,65-3,80 (m, 1,4H) & 3,80-3,88 (m, 0,6H) [rotâmeros]; 4,09-4,20 (m, 0,7H) & 4,20-4,26 (m, 0,3H) [rotâmeros]

LRMS ("electropulverização"): [M-1] 314.

Ácido (2S,4S)-4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidino-2-carboxílico (XXI)



Dissolveu-se o éster di-terc-butílico do ácido 4-(3-fluoro-fenoximetil)-pirrolidino-1,2-dicarboxílico (475 mg, 1,2 mmol) numa solução de cloreto de hidrogénio anidro em dioxano (4M, 15 mL) e agitou-se a 50°C sob atmosfera de azoto durante 1 hora. O solvente foi removido sob pressão reduzida e o semi-sólido resultante triturado com acetato de etilo para dar um sólido branco o qual foi recristalizado de acetato de etilo/álcool isopropílico para dar o composto em epígrafe como uma mistura de diastereoisómeros

(~5:1 2*S*,4*S*:2*S*,4*R*) como um sal de cloridrato de cor branca (90 mg, 35%9.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2,04-2,09 (m, 0,8H), 2,33-2,47 (m, 0,4H), 2,65-2,75 (m, 0,8H), 2,88-3,00 (m, 1H), 3,33-3,4 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 0,8H); 3,60-3,68 (0,2H); 3,96-4,04 (m, 1H); 4,04-4,12 (m, 1H); 4,42-4,51 (m, 0,8H); 4,40-4,56 (m, 0,2H); 6,65-6,80 (m, 3H), 7,21-7,30 (m, 1H).

LRMS ("electropulverização"): [M+1] 240; [M+23] 262; [M-1]238.

EXEMPLO 5

Cloridrato do ácido (3*S*,5*R*)-3-amino-5-metil-octanóico (R) - 2,6-dimetil-non-2-eno.

A brometo de (S)-citronelilo (50 g, 0,228 mol) em THF (800 mL) a 0°C adicionou-se LiCl (4,3 g) seguido de CuCl₂ (6,8 g). Após 30 minutos adicionou-se cloreto de metilmagnésio (152 mL de uma solução 3M em THF, Aldrich) e a solução aqueceu à temperatura ambiente. Após 10 horas a solução foi arrefecida a 0°C e adicionou-se cuidadosamente uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio. As duas fases resultantes foram separadas e a fase aquosa extraída com éter. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO₄) e concentradas para dar (R)-2,6-dimetil-non-2-eno. 32,6 g, 93%. Utilizado sem purificação adicional. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 5,1 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,6 (3H), 1,3 (m, 4H), 1,2 (m, 2H), 0,8 (s, 6H).

Ácido (R)-4-metil-heptanóico

A (R)-2,6-dimetil-non-2-eno (20 g, 0,13 mol) em acetona (433 mL) adicionou-se uma solução de CrO_3 (39 g, 0,39 mol) em H_2SO_4 (33 mL/ H_2O (146 mL) durante 50 minutos. Após 6 horas adicionou-se mais uma quantidade de CrO_3 (26 g, 0,26 mol) em H_2SO_4 (22 mL/ H_2O (100 mL). Após 12 horas a solução foi diluída com solução saturada de cloreto de sódio e a solução extraída com éter. As fases orgânicas combinadas foram secas (MgSO_4) e concentradas. A cromatografia de "flash" (gradiente de 6:1 até 2:1 hexano/ EtOAc) deu o ácido (R)-4-metil-heptanóico como um óleo. 12,1 g; 65%. MS, m/z (intensidade relativa): 143 [$\text{M}-\text{H}$, 100%].

(4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona

A ácido (R)-4-metil-heptanóico (19 g, 0,132 mol) e trietilamina (49,9 g, 0,494 mol) em THF (500 mL) a 0°C adicionou-se cloreto de trimetilacetilo (20 g, 0,17 mol). Após 1 hora adicionou-se LiCl (7,1 g, 0,17 mol) seguido de (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona) **3** (30 g, 0,17 mol). A mistura foi aquecida à temperatura ambiente e após 16 horas o filtrado foi removido por filtração e a solução concentrada sob pressão reduzida. A cromatografia de "flash" (7:1 hexano/ EtOAc) deu (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metilheptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona como um óleo. 31,5 g; 79%. $[\alpha]_{\text{D}} = +5,5$ (C 1 em CHCl_3). MS, m/z (intensidade relativa): 304 [$\text{M}+\text{H}$, 100%].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico.

A (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 mol) em THF (200 mL) a -50°C adicionou-se bis(trimetilsilil)amida de sódio (48 mL de uma solução em THF). Após 30 min. adicionou-se t-butilbromoacetato (15,6 g, 0,08 mol). A solução foi agitada durante 4 horas a -50°C e em seguida aquecida à temperatura ambiente. Após 16 horas adicionou-se uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio e as duas fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída com éter e as fases orgânicas combinadas secas (MgSO₄) e concentradas. A cromatografia de "flash" (9:1 hexano/EtOAc) deu éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico como um sólido branco 12 g; 72%. $[\alpha]_D = +30,2$ (c 1 em CHCl₃). ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,13, 14,50, 14,28.

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil-succínico.

Ao éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)-octanóico (10,8 g, 0,025 mol) em H₂O (73 mL) e THF (244 mL) a 0°C adicionou-se uma solução pré-misturada de LiOH (51,2

mL de uma solução a 0,8 M) e H_2O_2 (14,6 mL de uma solução a 30%). Ao fim de 4 horas adicionou-se mais 12,8 mL de LiOH (solução 0,8 M) e 3,65 mL de H_2O_2 (solução a 30%). Ao fim de 30 minutos adicionou-se bissulfito de sódio (7 g), sulfito de sódio (13 g), e água (60 mL) seguido de hexano (100 mL) e éter (100 mL). As duas fases foram separadas e a fase aquosa foi extraída com éter. As fases orgânicas combinadas foram concentradas num óleo que foi dissolvido em heptano (300 mL). O sólido resultante foi filtrado e o filtrado seco (MgSO_4) e concentrado para dar éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)succínico (6 g, 93%), que foi utilizado imediatamente sem purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 257 [M+H, 100%].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxi-carbonilamino-5-metil-octanóico

Uma solução de éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-(8R)-2-metil-pentil)-succínico (6,0 g, 23,22 mmol) e trietilamina (3,64 mL, 26,19 mmol) em tolueno (200 mL) foi tratada com difenilfosforil azida (5,0 mL, 23,22 mL) e agitada à temperatura ambiente durante 0,5 horas. Ao fim deste tempo a mistura reaccional foi aquecida a refluxo durante 3 horas e arrefecida rapidamente, adicionou-se álcool benzílico (7,2 mL, 68,7 mmol) e a solução foi aquecida por mais 3 horas. Depois de arrefecida a mistura reaccional, foi diluída com éter etílico (200 mL) e a fase orgânica combinada foi lavada sucessivamente com solução saturada de NaHCO_3 e solução saturada de cloreto de sódio e seca (MgSO_4). O componente orgânico concentrado foi

purificado por cromatografia (MPLC) eluindo com 8:1 hexanos: acetato de etilo para proporcionar o éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxycarbonilamino-5-metil-octanóico (6,4 g, 75,8%). MS: M+1: 364,2, 308,2.

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico

Uma solução de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxycarbonilamio-5-metil-octanóico (2,14 g, 5,88 mmol) em THF (50 mL) foi tratada com Pd/C (0,2 g) e H₂ a 50 psi durante 2 horas. A mistura reaccional foi então filtrada e concentrada num óleo no vácuo para dar éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico com um rendimento quantitativo. MS: M+1: 230,2, 174,1.

Cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico

Uma suspensão de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico 82,59 g, 11,3 mmol) em HCl 6N (100 mL) foi aquecida a refluxo durante 18 horas, arrefecida, e filtrada sobre Celite. O filtrado foi concentrado no vácuo a 25 mL e os cristais resultantes foram recolhidos e secos para dar cloridrato ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico, p.f. 142,5-142,7°C (1,2 g, 50,56%). Uns segundos cristais (0,91 g) foram obtidos do filtrado. Análise calculada para C₉H₁₉NO₂.HCl: C: 51,55, H: 9,61, N: 6,68, Cl: 16,91. encontrado: C: 51,69, H: 9,72, N: 6,56, Cl: 16,63.

Sal cloridrato ácido do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanóico

Fez-se reagir à temperatura ambiente 5,3 g de éster 4-terc-butílico do ácido 2S-(2R-metil-pentil)-succínico contido em 30 ml de éter metil-terc-butílico com 3,5 mL de trietilamina seguido de 6,4 fg de difenilfosforil azida. Depois de deixar a reacção exotérmica decorrer até 45°C e agitando durante pelo menos 4 horas, a mistura reaccional foi deixada arrefecer à temperatura ambiente e deixada em repouso enquanto se dá a separação de fases. A fase inferior foi despejada e a fase superior foi lavada com água, seguida de solução diluída de HCl aquoso. A fase superior é então combinada com 10 mL de HCl 6N aquoso, e agitada a 45-65°C. A mistura reaccional é concentrada por destilação no vácuo até cerca de 10-14 mL e deixada para cristalizar enquanto arrefece até cerca de 5°C. depois de recolhido o produto por filtração, o produto é lavado com tolueno e ressuspenso em tolueno. O produto é seco por aquecimento sob vácuo resultando em 2,9 g (67%) de um produto branco cristalino. O produto pode ser recristalizado de HCl aquoso. p.f. 137°C.

EXEMPLO 6:

Éster (S)-3,7-dimetil-oct-6-enílico do ácido metanosulfónico.

A S(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) e trietilamina (91 mL, 0,657 mol) em CH₂Cl₂ (800 mL) a 0°C

adicionou-se cloreto de metanossulfonilo (26 ml, 0,329 mol) em CH_2Cl_2 (200 mL). Ao fim de 2 horas a 0°C a solução foi lavada com HCl 1N e em seguida solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada para dar o composto em epígrafe como um óleo (60,5 g, 94%) o qual foi utilizado sem purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 139 [100%], 143 [100%].

(R)-2,6-dimetil-oct-2-eno.

O éster (S)-3,7-dimetil-oct-6-enil do ácido metanossulfónico (60g, 0,256 mol) em THF (1 L) a 0°C adicionou-se hidreto de alumínio e lítio (3,8 g, 0,128 mol). Ao fim de 7 horas adicionou-se mais 3,8 g de hidreto de alumínio e lítio e a solução foi aquecida à temperatura ambiente. Ao fim de 18 horas, adicionou-se mais 3,8 g de hidreto de alumínio e lítio. Ao fim de mais 21 horas, a reacção foi cuidadosamente desactivada com ácido cítrico 1N e a solução diluída adicionalmente com solução saturada de cloreto de sódio. As duas fases resultantes foram separadas e a fase orgânica foi seca (MgSO_4) e concentrada para dar o composto em epígrafe como um óleo o qual foi utilizado sem qualquer purificação adicional. MS, m/z (intensidade relativa): 139 [M+H, 100%].

Ácido (R)-metil-hexanóico

Um procedimento semelhante ao da síntese do ácido (R)-4-metil-heptanóico foi utilizado dando o ácido como um

óleo (9,3 g, 56%). MS, m/z (intensidade relativa): 129 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-hexanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona

Um procedimento semelhante ao da síntese de (4R,5S)-4-metil-3-(R)-4-metil-heptanoil-5-fenil-oxazolidin-2-ona foi utilizado dando o composto em epígrafe como um óleo (37,7 g, 95%).

MS, m/z (intensidade relativa): 290 [M+H, 100%].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-metanoil]-heptanóico

Um procedimento semelhante ao da preparação de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)octanóico foi seguido dando o composto em epígrafe como um óleo (7,48 g, 31%). MS, m/z (intensidade relativa): 178 [100%], 169 [100%];

$[\alpha]_D = +21,6$ (c 1 em CHCl_3).

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-butil)succínico

Ao éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)metanoil]-heptanóico (7,26 g, 0,018 mol) em H_2O (53 mL) e THF

(176 mL) a 0°C adicionou-se uma solução pré-misturada de LiOH (37 mL de uma solução 0,8 M) e H₂O₂ (10,57 mL de uma solução a 30%) e a solução foi aquecida à temperatura ambiente. Após 2 horas adicionou-se bissulfito de sódio (7 g), sulfito de sódio (13 g), e água (60 mL) e as duas fases foram separadas e a fase aquosa extraída com éter. As fases orgânicas combinadas foram concentradas num óleo que foi dissolvido em heptano (200 mL). O sólido resultante foi filtrado e o filtrado seco (MgSO₄) e concentrado para dar o composto em epígrafe como um óleo (4,4 g) que foi utilizado sem purificação adicional. MS, *m/z* (intensidade relativa): 243 [100%].

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxicarbonil-amino-5-metil-heptanóico

Este composto foi preparado como descrito acima começando com estes terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-butil)succínico para dar éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxicarbonilamino-5-metil-heptanóico como um óleo (73,3% de rendimento). ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0,84 (t, 3H, *J*=7,33 Hz), 0,89 (d, 3H, *J*=6,60 Hz), 1,12-1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,07 (t, 2H *J*= 12,95 Hz), e 7,28-7,34 (m, 5H).

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico

Este composto foi preparado como descrito acima

começando com éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxicarbonilamino-5-metil-heptanóico em vez de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxicarbonilamino-5-metil-octanóico para dar o composto em epígrafe. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0,84 (sobreposição t e d, 6H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (sl, 2H), 2,15 (dd, 1H, $J=8,54$ e $15,62$ Hz), 2,29 (dd, 1H, $J=4,15$ e $15,37$ Hz), e 3,20 (sl, 2H).

Cloridrato do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico

Uma suspensão de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanóico (1,44 g, 6,69 mmol) em HCl 3N foi aquecida a refluxo durante 3 horas, filtrada a quente sobre Celite, e concentrada até à secura. A trituração do sólido resultante com éter etílico deu cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanóico (0,95 g, 85%) p.f. 126,3-128,3°C.

EXEMPLO 7:

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

Ácido (R)-metil-octanóico. Combinou-se cloreto de lítio (0,39 g, 9,12 mmol) e cloreto de cobre (II) (0,61 g, 4,56 mmol) em 45 mL de THF à temperatura ambiente e agitou-se 15 minutos, em seguida arrefeceu-se a 0°C altura em que se adicionou brometo de etilmagnésio (solução 1M em THF, 45 mL, 45 mmol). Adicionou-se gota a gota brometo de (S)-citronelilo (5,0g, 22,8 mmol) e a solução foi deixada aquecer lentamente até à temperatura ambiente com agitação

de um dia para o outro. A reacção foi desactivada por adição cuidadosa de solução saturada de NH_4Cl (aq), e agitada com Et_2O e solução saturada de NH_4Cl (aq) durante 30 minutos. As fases foram separadas e a fase orgânica seca (MgSO_4) e concentrada. O (R)-2,6-dimetil-dec-2-eno bruto foi utilizado sem purificação. A uma solução de (R)-2,6-dimetil-dec-2-eno (3,8 g, 22,8 mmol) em 50 mL acetona a 0°C adicionou-se reagente de Jones (2,7 M em H_2SO_4 (aq), 40 mL, 108 mmol) e a solução foi deixada aquecer lentamente à temperatura ambiente com agitação de um dia para o outro. A mistura foi partilhada entre Et_2O e H_2O , as fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca (MgSO_4), e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia "flash" (8:1 hexanos:EtOAc) para dar 2,14 g (59% do composto em epígrafe como um óleo incolor: LRMS: m/z 156,9 (M^+). O reagente de Jones foi preparado como uma solução 2,7 M por combinação de 26,7 g CrO_3 , 23 mL de H_2SO_4 , e diluído até 100 mL com H_2O .

(4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona.

A ácido (R)-4-metil-octanóico (2,14 g, 13,5 mmol) em 25 mL CH_2Cl_2 a 0°C adicionaram-se três gotas de DMF, seguido de cloreto de oxalilo (1,42 mL, 16,2 mmol) resultando na evolução de gás vigoroso. A solução foi aquecida directamente à temperatura ambiente, agitada 30 minutos, e concentrada. Entretanto, a uma solução de

oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) em 40 mL THF a -78°C adicionou-se gota a gota *n*-butil lítio (1,6 M em hexanos, 9,3 mL, 14,9 mmol). A mistura foi agitada durante 10 minutos altura em que se adicionou gota a gota ácido clorídrico em 10 mL de THF. A reacção foi agitada durante 30 minutos a -78°C , em seguida aquecida directamente à temperatura ambiente e desactivada com solução saturada de cloreto de amónio. A mistura foi partilhada entre Et_2O e solução saturada de cloreto de amónio (aq), as fases foram separadas, e a fase orgânica seca (MgSO_4), e concentrada para dar 3,2 g do composto em epígrafe como um óleo incolor. LRMS: m/z 318,2 (M^+).

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonil)nonanóico.

A uma solução de diisopropilamina (1,8 mL, 12,6 mmol) em 30 mL THF a -78°C adicionou-se *n*-butil lítio (1,6 M solução em hexanos, 7,6 mL, 12,1 mmol), e a mistura foi agitada 10 minutos altura em que foi adicionado gota a gota (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) em 10 mL THF. A solução foi agitada durante 30 minutos e adicionou-se rapidamente gota a gota *t*-butil bromoacetato (1,8 mL, 12,1 mmol) a -50°C , e a mistura foi deixada aquecer lentamente a 10°C durante 3 horas. A mistura foi partilhada entre Et_2O e solução saturada de NH_4Cl (aq), as fases foram separadas, e a fase orgânica seca (MgSO_4), e concentrada. O resíduo foi purificado por cromatografia de flash (16.1 a 8:1

hexanos:EtOAc) para dar 2,65 g (615) do composto em epígrafe como um sólido cristalino incolor, p.f.= 84-86°C. $[\alpha]_D^{23} +17,1$ (c = 1,00, CHCl₃).

Éster 4-terc-butílico do ácido (S)-2-((R)-2-metil-hexil)-succínico

A uma solução de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidina-3-carbonilo)-nonanóico (2,65 g, 6,14 mmol) em 20 mL THF a 0°C foi adicionada uma solução pré-arrefecida a (0°C) de LiOH mono-hidrato (1,0 g, 23,8 mmol) e peróxido de hidrogénio (sol. aquosa a 30 %peso, 5,0 mL) em 10 mL H₂O. A mistura foi agitada vigorosamente durante 90 minutos, em seguida aquecida à temperatura ambiente e agitada 90 minutos. A reacção foi desactivada a 0°C por adição de 100 mL de NaHSO₃ (aq) a 10%, e em seguida extraída com et2O. As fases foram separadas, e a fase orgânica lavada com solução saturada de cloreto de sódio (MgSO₄), e concentrada. O composto em epígrafe foi utilizado sem purificação.

Éster terc-butílico do ácido (3s,5R)-3-benzioxycarbonil-amino-5-metilnonanóico

Este composto foi preparado de modo semelhante ao descrito acima começando com éster 4-terc-butílico ácido (S)-2-((R)-2-metil-hexil)succínico, em vez de 4-terc-butílico ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)succínico, para dar o composto em epígrafe como um óleo (rendimento 71,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,81 (t, 3H, $J=4,40$ Hz), 0,85 (d, 3H, $J=6,55$ Hz), 1,06-1,20 (m, 7H), 1,39 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 5,02 (m+s, 3H), e 7,28-7,28 (m, 5H).

Éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico

Este composto foi preparado como descrito acima começando com éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-benzioxycarbonilamino-5-metil-nonanóico em vez de éster terc-butílico do ácido (3S,5R)-3-benzioxycarbonilamino-5-metil-octanóico. Rendimento = 97%. ^1H -NMR /400 MHz, CDCl_3) d 0,82 (sobreposição d e t, 6H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,09-1,36 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,47 (sl, 1H), 1,80 (s, 2H), 2,13 (dd, 1H, $J=8,54$ e $15,61$ Hz), e 2,27 (dd, 1H, $J=4,15$ e $15,38$ Hz).

Cloridrato do ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanóico

Uma mistura de (éster terc-butílico do ácido 3S,5R)-3-amino-5-metil-ninanóico (1,50 g, 6,16 mmol) em HCl 3N (100 mL) foi aquecida a refluxo durante 3 horas, filtrada a quente sobre celite, e concentrada até 30 mL no vácuo. Os cristais resultantes foram recolhidos, lavados com mais HCl 3N, e seco para dar o composto em epígrafe, p.f. 142,5-143,3°C. Adicionalmente foram obtidos cristais a partir do filtrado para dar 1,03 g (70,4%). Anal. Calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$: C: 53,68; H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85. Encontrado: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13. MS: $M+1$: 188,1.

EXEMPLOS BIOLÓGICOS

A actividade biológica dos compostos adequados para utilização na invenção como ligandos alfa-2-delta pode ser medida num ensaio de ligação de radioligandos utilizando [3H]gabapentina e a subunidade α -2- δ derivada de tecidos de cérebro de suíno (Gee N. S., Brown J. P. Dissanayake V. U. K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G. N., *J. Biol. Chem.*, 1996, 271: 5879-5776).

Exemplo 1: investigação dos efeitos de um ligando alfa-2-delta no reflexo de micção em ratos anestesiados.**1.0 Material e métodos:***Animais*

Quatro ratazanas derivadas de cesariana (CD) pesando aproximadamente 225 g foram anestesiadas utilizando uretano e efectuada cistometria contínua.

Os animais foram anestesiados utilizando uretano (1,2 g/kg, i.p.) A profundidade da anestesia foi avaliada pela estabilidade da pressão arterial e batimento cardíaco, e pela ausência de retracção do membro posterior em resposta à constrição com um gancho.

A traqueia foi intubada para manter uma via

respiratória, e introduziu-se uma cânula na veia jugular externa para administração da droga, e introduziu-se uma cânula numa artéria carótida vulgar com uma cânula heparinizada (20 unidades/mL de heparina em 0,9% p/v de soro fisiológico) para medição da pressão arterial sanguínea.

A pressão arterial foi medida utilizando um transdutor de pressão e a frequência cardíaca (HR) derivada electronicamente em linha a partir da pressão sanguínea utilizando PoneMah (Linton PtY Ltd UK). A temperatura do corpo foi monitorizada com um termómetro de temperatura rectal e mantida entre 36 - 38°C utilizando um sistema de cobertor homeotérmico (Harvard, UK). Os animais foram deixados respirar ao ar espontaneamente ao longo a duração da experiência.

A bexiga urinária foi exposta por incisão na linha média abdominal. A cânula (c. 0,52 mm de diâmetro interno e 1,2 mm de diâmetro externo) foi inserida na cúpula da bexiga como um meio de infusão da bexiga enquanto simultaneamente se regista a pressão intravesical da bexiga. A bexiga foi posta em infusão com soro fisiológico (0,9%) com um caudal de 0,046 mL/min, para estimular a máxima taxa de diurese por hora na ratazana (Klevmark B [1974] - Motility of the bladder in cats during filling at physiological rates. I. intravesical pressure patterns studied by method of cystometry. Acta Physiol Scan 90(3): 565-77).

A seguir ao o procedimento cirúrgico os animais foram deixados a estabilizar durante c. 30 minutos. Após este período de estabilização, foi efectuada a cistometria e monitorizada a função da bexiga (intervalo entre micção) em resposta a gabapentina-HCl (0,3, 1, 3 e 10 mg/kg administração intravenosa).

Análise estatística

As diferenças entre grupos tratados foram examinadas utilizando ANOVA.

Composto

Gabapentina-HCl (Tocris, UK) foi dissolvida em soro fisiológico.

2.0 Resultados:

Intervalo de tempo entre episódios de micção

O intervalo de tempo entre acontecimentos de micção foi aumentando em resposta à gabapentina (ver Fig 1) relativamente aos correspondentes períodos de controlo. Observou-se do estudo que a gabapentina estendia significativamente o intervalo entre acontecimentos de micção de uma maneira dependente da dose. Se facto, 10 mg/kg de gabapentina administrados intravenosamente prolonga significa-

tivamente o intervalo de micção relativamente aos correspondentes animais de controlo ($3,1 \pm 0,29$ v $9,89 \pm 2,72$ min $P < 0,05$). Como uma consequência de melhoramento do intervalo entre os acontecimentos de micção a capacidade da bexiga aumentou significativamente em 200% em resposta à gabapentina. É interessante verificar que a gabapentina, quando administrada a 10 mg/kg, não tem qualquer efeito adverso na eficiência da micção, retenção urinária ou contracção da bexiga após-micção.

Assim é demonstrado que administrando um ligando alfa-2-delta aumenta a capacidade da bexiga e reduz a LUTS em animais fêmeas, indicando a utilidade de tal estratégia no tratamento de LUTS associada com OAB.

Exemplo 2: Efeito de um ligando alfa-2-delta na frequência de micção e pressão na bexiga numa ratazana macho espontaneamente hipertensa (SHR).

1.0 Materiais e Métodos

Oito (8) ratazanas macho espontaneamente hipertensas foram preparados cirurgicamente com transmissores de telemetria (TL11M2-C50-PXT) Data Science International (DSI). A pressão da bexiga foi monitorizada continuamente com a ajuda de um cateter de pressão colocado via cúpula da bexiga.

Os parâmetros da bexiga (pressão da bexiga,

pressão de micção e número de micções) foram registados em resposta ao placebo ou tratamento com 60 mg/kg gabapentina administrada subcutaneamente (s/c).

2.0 Resultados:

Como indicado na Figura 2, gabapentina a 60 mg/kg s/c diminui significativamente ($P < 0,05$) o intervalo de micção e assim aumenta a capacidade da bexiga. Mais ainda, e muito importante para o sistema do tracto urinário inferior (LUTS), a média da pressão da bexiga durante os passos de encher do ciclo de micção diminuíram significativamente ($P < 0,05$) em resposta a gabapentina relativamente aos correspondentes períodos de controlo (ver Figura 3).

Assim, fica demonstrado que a administração de um ligando alfa-2-delta aumenta a capacidade da bexiga e reduz os LUTS em animais macho, indicando a utilidade de tal estratégia no tratamento de LUTS associada a BPH.

Lisboa, 4 de Maio de 2010

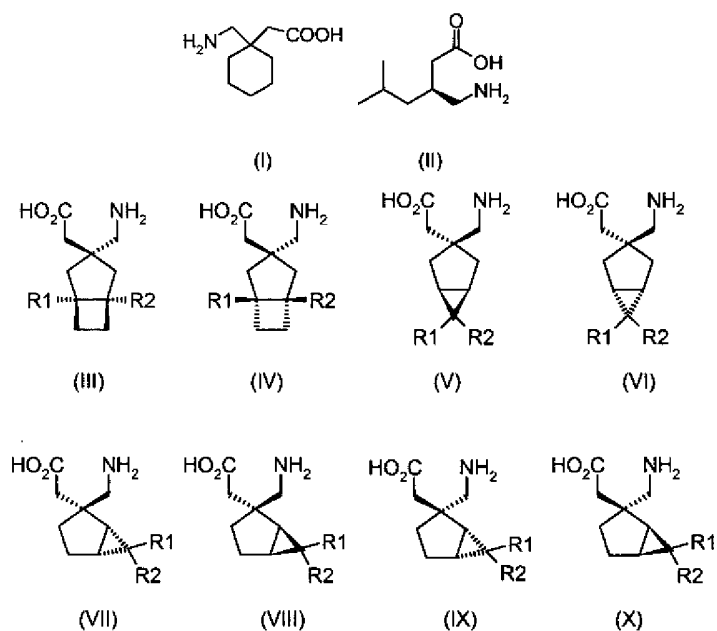
REIVINDICAÇÕES

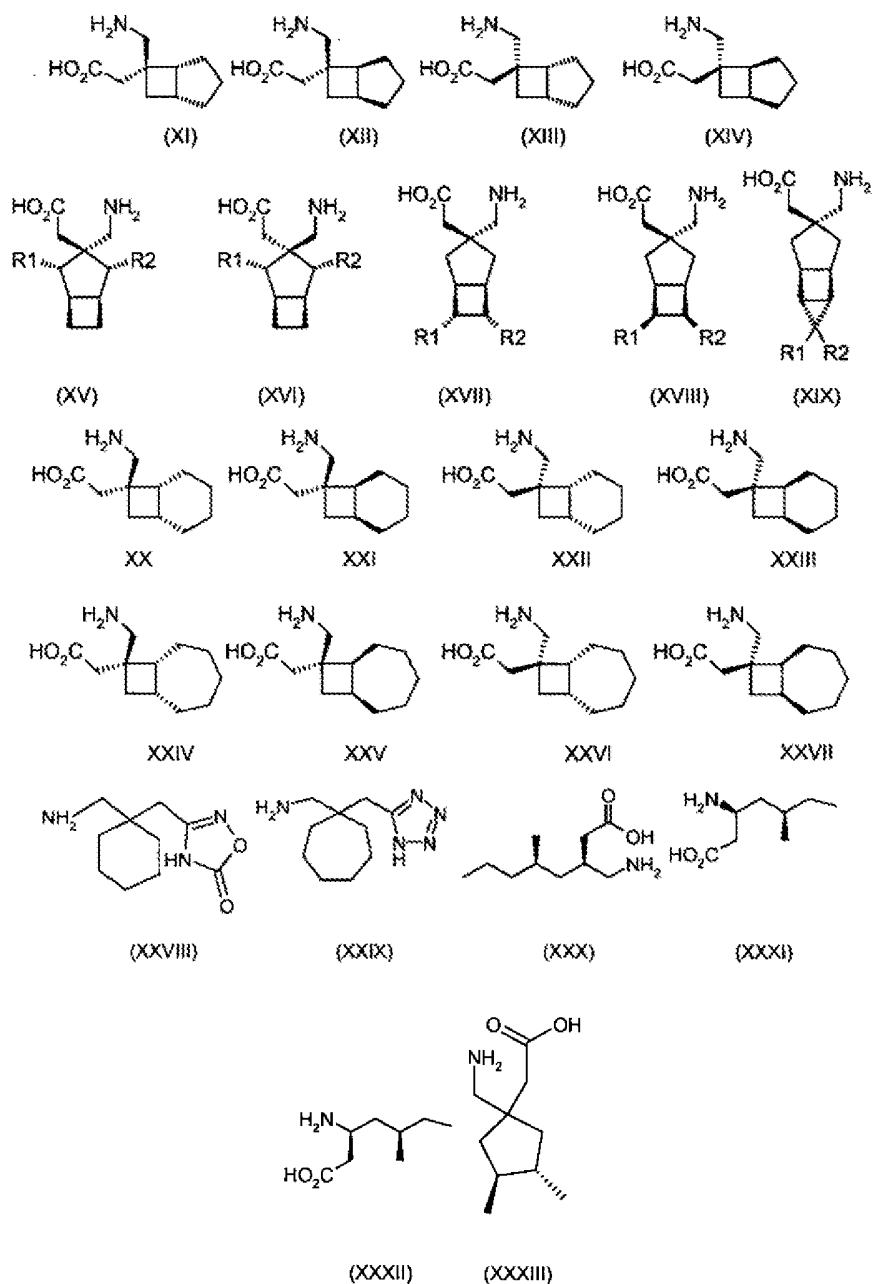
1. Utilização de um ligando alfa-2-delta, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, para a manufatura de um medicamento para o tratamento de LUTS, outros que não incontinência urinária, associados com OAB e/ou BPH.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que os LUTS estão associados com BPH.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que os LUTS estão associados com OAB.

4. Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que o ligando alfa-2-delta é seleccionado de:

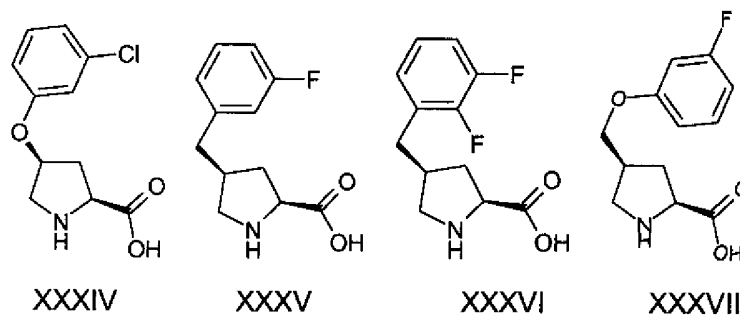




ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável;

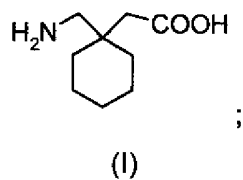
em que R^1 e R^2 são seleccionados independentemente de H, cadeia alquilo linear ou ramificada de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de desde 3-6 átomos de carbono, fenilo e benzilo, sujeito à condição de, excepto no caso de

um composto triciclo-octano de fórmula (XVIII), R^1 e R^2 não serem simultaneamente hidrogénio; ou é seleccionado de



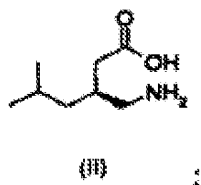
ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o ligando alfa-2-delta é gabapentina (I)



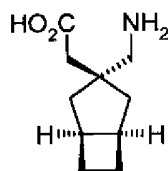
ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o ligando alfa-2-delta é pregabalina (II)



ou um seu sal ou solvato farmacêuticamente aceitável.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o ligando alfa-2-delta é ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético (III')



(III')

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o ligando alfa-2-delta é ácido 4-(3-fluorobenzil)-pirrolidino-2-carboxílico (XXXV)



(XXXV)

ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 4, em que o ligando alfa-2-delta é um composto da fórmula (XXX), tal como definido na reivindicação 4, ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável.

Figura 1: Intervalo entre episódios de micção para controlo e animais tratados com gabapentina.
[*Denota diferenças significativas estatisticamente em relação ao controlo n=4 ($P < 0,05$)]

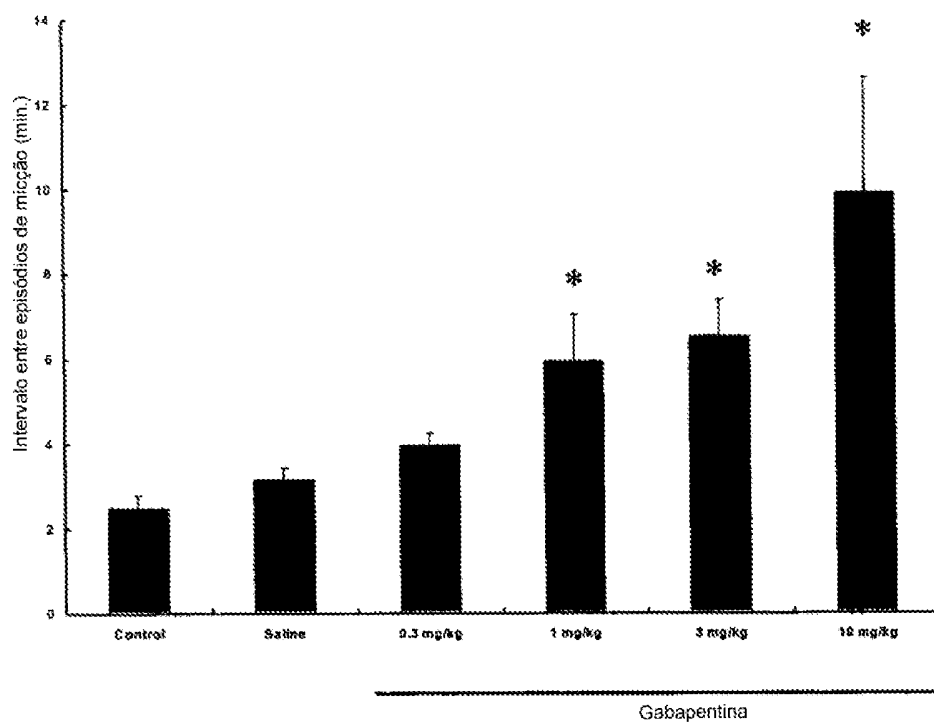


Figura 2: Número de micções por hora para animais tratados com gabapentina e o controlo.

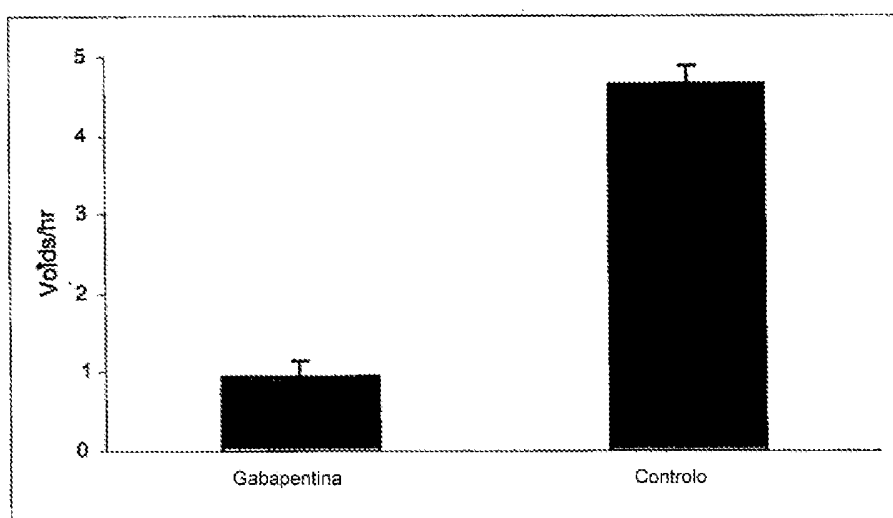
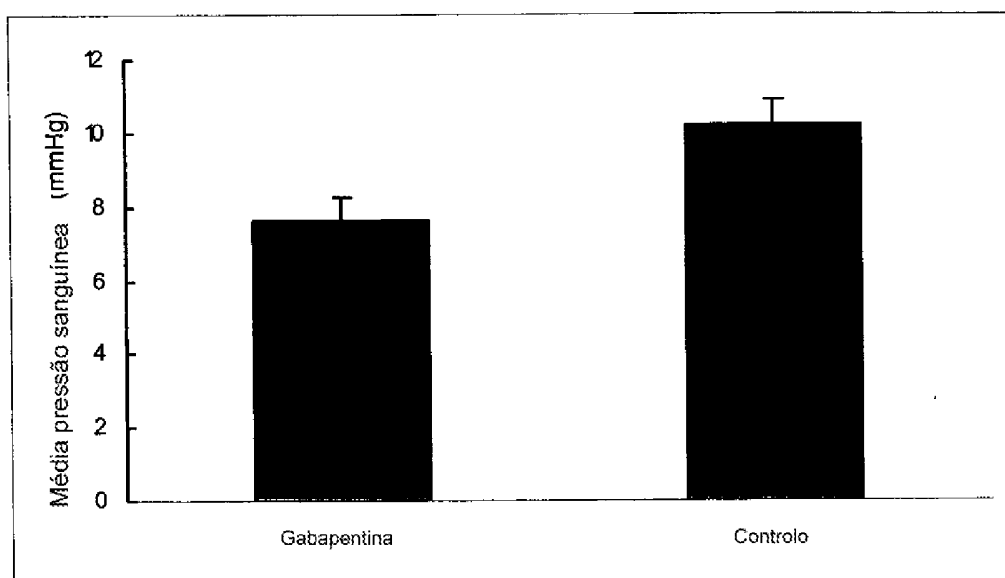


Figura 3: Média pressão sanguínea durante filling ciclo de micção em animais tratados gabapentina (60 mg/kgs/c) e animais de controlo.



REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

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

Documentos de patentes citadas na Descrição

- | | |
|-----------------|-----------------|
| * US 4024175 A | * WO 02288 A |
| * EP 641330 A | * WO 0238563 A |
| * EP 0934061 A | * WO 0236593 A |
| * WO 02085838 A | * WO 0228658 A |
| * US 5563175 A | * WO 0200657 A |
| * WO 9733858 A | * WO 0200656 A |
| * WO 9733859 A | * WO 021016 A |
| * WO 9931057 A | * WO 0200658 A |
| * WO 9931074 A | * WO 0194347 A |
| * WO 9729101 A | * WO 0194345 A |
| * WO 9931075 A | * WO 0015839 A |
| * WO 9921824 A | * WO 0015228 A |
| * WO 0190052 A | * US 6143748 A |
| * WO 0128978 A | * US 6143747 A |
| * EP 0641330 A | * US 6043252 A |
| * WO 9817627 A | * EP 0483756 A |
| * WO 0076858 A | * EP 0526004 A |
| * EP 1178034 A | * WO 9306104 A |
| * EP 1201240 A | * WO 9307149 A |
| * WO 03000642 A | * WO 9312095 A |
| * WO 0222568 A | * WO 9405661 A |
| * WO 0230871 A | * WO 9400453 A |
| * WO 0230881 A | * WO 9849166 A |
| * WO 02100392 A | * WO 9954333 A |
| * WO 02100347 A | * EP 0995751 A |
| * WO 0242414 A | * WO 0024745 A |
| * WO 0232736 A | * EP 0995750 A |
| * WO 0228881 A | * WO 9519976 A |
| * WO 0001135 A | * WO 0027848 A |
| * US 4026884 A | * EP 1092719 A |
| * US 4188390 A | * WO 9924433 A |
| * US 3511836 A | * WO 9307124 A |
| * US 3920836 A | * WO 0127112 A |
| * US 4315007 A | * WO 0127113 A |
| * US 3997866 A | * EP 1092718 A |
| * US 4703063 A | * EP 1241170 A |
| * US 5387603 A | * WO 02074774 A |
| * WO 9830560 A | * WO 02072588 A |
| * EP 1220831 A | * WO 02079203 A |
| * EP 1154984 A | * WO 02074312 A |
| * US 4018830 A | * WO 9826940 A |
| * WO 9717325 A | * FR 229834 |
| * US 5190965 A | * FR 228807 |
| * US 5430063 A | * WO 9906644 A |
| * US 4161529 A | * WO 9805641 A |
| * US 121313 P | * US 4233299 A |
| * WO 03000691 A | * US 6271253 B |
| * WO 0264590 A | * US 6034258 A |
| * WO 0228865 A | * US 6077850 A |

- WO 9847890 A
- WO 0023433 A
- WO 9530856 A
- WO 9530852 A
- WO 9638418 A
- WO 9638442 A
- EP 798823 A
- US 5468823 A
- US 5633272 A
- US 5521207 A
- US 5474895 A
- WO 9803484 A
- JP 9052882 B
- US 5932598 A
- WO 0024719 A
- US 3840597 A
- US 4885367 A
- US 6180651 B
- EP 595546 A
- US 5968874 A
- US 6395724 B
- US 6077868 A
- US 5994381 A
- US 6362209 B
- US 6080876 A
- US 6133292 A
- US 6389275 B
- US 6127545 A
- US 6130334 A
- US 6204387 B
- US 6071938 A
- US 6001843 A
- US 6040450 A
- WO 9603392 A
- WO 9624585 A
- US 6340894 B
- US 6376519 B
- US 6153787 A
- US 6046217 A
- US 6329421 B
- US 6239137 B
- US 6136831 A
- US 6297282 B
- US 6239173 B
- US 6303628 B
- US 6310079 B
- US 6300363 B
- US 6077869 A
- US 6140515 A
- US 5994379 A
- US 6028202 A
- US 6040320 A
- US 6063969 A
- US 6306890 B
- US 6307047 B
- US 6004948 A
- US 6169188 B
- US 6020343 A
- US 5981578 A
- US 6222048 B
- US 6057319 A
- US 6046236 A
- US 6002014 A
- US 5945539 A
- US 6359182 B
- WO 9713755 A
- WO 9625928 A
- WO 96374879 A
- WO 9515316 A
- WO 9515315 A
- WO 9803385 A
- WO 9600501 A
- WO 9415932 A
- WO 9427980 A
- WO 9625405 A
- WO 9603388 A
- WO 9603387 A
- US 5344991 A
- WO 9616934 A
- WO 9609304 A
- WO 9528397 A
- US 6106864 A
- WO 0035298 A
- WO 9111172 A
- WO 9402518 A
- WO 9855148 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- Abrams et al. *Neurourology and Urodynamics*, 2002, vol. 21, 167-178
- Stewart et al. Prevalence of Overactive Bladder in the United States: Results from the NDBLE Program. *Abstract Presented at the 2nd International Consultation on Incontinence*, July 2001
- Liberman et al. Health Related Quality of Life Among Adults with Symptoms of Overactive Bladder. Results From A US Community-Based Survey. *Urology*, 2001, vol. 57 (6), 1044-1050
- Rotella D P. *J. Med. Chem.*, 2000, vol. 43, 1257
- Wenk et al. *Europ. J. Pharmacol.*, 2002, vol. 453, 319-324
- J. Carter. *Exp.Opin.Ther.Patents*, 1997, vol. 8 (1), 21-29
- Stahl ; Wermuth. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*. Wiley-VCH, 2002
- Halebian. *J Pharm Sci*, August 1975, vol. 64 (8), 1289-1288

- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1995
- Liang ; Chen. *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 2001, vol. 11 (6), 961-966
- H. Lieberman ; L. Lachman. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. Marcel Dekker, 1980, vol. 1
- Verma et al. *Pharmaceutical Technology On-line*, 2001, vol. 25 (2), 1-14
- Finnin ; Morgan. *J Pharm Sci*, October 1999, vol. 88 (10), 955-958
- *J. Org. Chem.*, 2001, 3583-3596
- Gee N.S. ; Brown J.P. ; Dissanayake V.U.K. ; Offord J. ; Thurlow R. ; Woodruff G.N. *J. Biol. Chem.*, 1996, vol. 271, 5673-5776
- Klevmark B. Motility of the urinary bladder in cats during filling at physiological rates. I. Intravesical pressure patterns studied by a new method of cystometry. *Acta Physiol Scand*, 1974, vol. 90 (3), 565-77