



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

(21) **PI 0712744-8 A2**

(22) Data de Depósito: 30/03/2007
(43) Data da Publicação: 25/09/2012
(RPI 2177)



(51) *Int.Cl.:*
A61P 25/00
A61P 25/06

(54) Título: MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO DA DOR EM UM HUMANO

(30) Prioridade Unionista: 31/05/2006 US 60/809649

(73) Titular(es): Sepracor Inc.

(72) Inventor(es): Larry Busch, Luna Campbell, Paul Tarantino

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT US2007065585 de 30/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/143267 de 13/12/2007

(57) Resumo: MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO DA DOR EM UM HUMANO. É descrito o tratamento dos distúrbios da dor com (1R,4s)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina; e (1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraido-1-naftalenamina. Um processo para preparar 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraido-1-naftalenamina é também descrito. O processo inclui a preparação de todos os quatro isômeros de N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida, que são também úteis no tratamento de distúrbios da dor.

“MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRPIO DA DOR EM UM HUMANO”

REFERÊNCIA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade do pedido provisório US 60/809.649, depositado em 31 de maio de 2006, cuja inteira descrição é incorporada aqui por referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos de tratar a dor.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os clínicos distinguem entre diferentes tipos de dor, tais como dor nociceptiva, dor psicogênica e dor neuropática. A dor nociceptiva é uma resposta normal causada por uma lesão aguda aos tecidos corporais, tal como calor extremo (ou frio), pressão ou incisão (p. ex., alfinetada). A dor psicogênica é inteiramente ou na maior parte relacionada com um distúrbio psicológico. A dor neuropática pode ser um distúrbio crônico sem estímulo particular ou pode surgir de respostas desenvolvendo-se mais lentamente a lesão em nervos da periferia, cordão espinhal ou cérebro. Algumas formas de dor neuropática, tal como alodinia, envolve uma percepção de dor em resposta a estímulos normalmente não nocivos.

Os distúrbios neuropáticos da dor constituem um grande e variado grupo de distúrbios dolorosos crônicos, variando de severidade de moderados a severos e acredita-se envolver hiperexcitabilidade neuronal originando-se de algum tipo de avaria de nervo. A dor neuropática pode ser sentida como uma sensação de queimadura ou formigamento ou como hipersensibilidade ao toque ou frio. A dor neuropática inclui tais síndromes como dor de membro fantasma, neuralgia pós-herpética, distrofia simpática reflexa, neuropatia periférica diabética e causalgia.

Como argumentado acima, um distúrbio de dor neuropática é dor de membro fantasma. A dor de nervo fantasma é uma dor que é

aparentemente sentida em uma parte amputada do corpo, usualmente um membro. Ela difere da sensação de membro fantasma – a sensação de que a parte amputada está ainda lá – que é muito mais comum. A dor de nervo fantasma não pode ser causada por um problema no membro; sem dúvida, ela
5 deve ser causada por uma mudança no sistema nervoso acima do sítio em que o membro foi amputado. O cérebro interpreta errado os sinais do nervo como vindo do membro amputado. Usualmente, a dor é percebida como originando-se dos dedos dos pés, tornozelo e pé de uma perna amputada ou dos dedos e
10 mão de um braço amputado. A dor pode lembrar aperto, queimadura ou esmagamento, porém com frequência ela difere de qualquer sensação anteriormente experimentada. Para algumas pessoas, a dor de nervo fantasma ocorre menos frequentemente à medida que o tempo passa, porém para outros ela persiste.

Outro distúrbio de dor neuropática é neuralgia pós-herpética,
15 que resulta de herpes zoster (“shingles”), que provoca inflamação de tecido nervoso. A dor é sentida como um padecimento ou queimação profunda constante, como uma dor aguda e intermitente, ou como hipersensibilidade ao toque ou frio. A dor pode ser debilitante.

Alguns outros tipos de distúrbios de dor neuropática são
20 distrofia simpática reflexa (síndrome de dor regional complexa, tipo 1) e causalgia (síndrome de dor regional complexa, tipo 2). A distrofia simpática reflexa e causalgia são síndromes de dor crônica. Elas são definidas como dor ardente persistente, acompanhada por certas anomalias que ocorrem na mesma área da dor. As anormalidades incluem aumentada ou diminuída
25 sudorese, inchamento, mudanças da cor da pele e avaria da pele, cabelo, unhas, músculo e osso (incluindo perda muscular e perda óssea). Ambas as síndromes tipicamente ocorrem após uma lesão. A distrofia simpática reflexa resulta de lesão aos tecidos exceto tecido nervoso (como na síndrome de ombro-mão). A causalgia resulta de lesão ao tecido nervoso. Alguns tipos de

distrofia simpática reflexa e causalgia são tornados piores por atividade do sistema nervoso simpático, que normalmente prepara o corpo para situações estressantes ou emergenciais – para luta ou voo.

A neuropatia periférica diabética é uma complicação comum do diabetes melito. A neuropatia diabética pode manifestar-se em uma variedade de maneiras. Alguns pacientes com diabetes experimenta neuropatia diabética dolorosa (PDN), enquanto outros experimentam uma perda assintomática progressiva da função dos nervos periféricos. A neuropatia periférica diabética pode afetar os sistemas nervosos tanto autonômico como somático. Os sintomas autonômicos podem incluir disfunção sexual, anormalidades da bexiga, gastroparese, hipotensão ortostática e diarreia diabética. Entretanto, a neuropatia periférica diabética mais comumente afeta o sistema somático ou sensorimotor. O sistema sensorimotor comumente exibe sintomas periféricos em um padrão simétrico distal. Estes sintomas podem ser muito dolorosos e mesmo incapacitantes. Eles comumente apresentam-se como queimação, pontada, formigamento e alodinia. O paciente diabético pode descrever os sintomas como “uma dor nos ossos”, “caminhar sobre ossos quebrados”, “uma dor de dente nos pés” ou “pés sobre fogo”. Os pacientes podem também exibir fraqueza muscular, descoordenação e ataxia de seu distúrbio nervoso. A neuropatia periférica diabética apresenta-se como uma distribuição de “luva e meia”, com sintomas usualmente começando nas extremidades inferiores, primeiro afetando os dedos dos pés e em seguida progredindo para cima. O envolvimento das extremidades superiores começa distalmente com as pontas dos dedos, em seguida subsequente move-se proximalmente mãos e braços acima. Os pacientes podem perder sua capacidade de detectar sensações de dor e temperatura ou podem queixar-se de parestesias ou disestesias. A perda de sensação predispõe o paciente ao desenvolvimento de úlceras e infecção dos pés diabéticas. As infecções resultantes podem resultar em sérias seqüelas de

celulite, osteomielite ou gangrena, com amputação como a única cura possível em alguns exemplos. Os inibidores da reabsorção da monoamina mostraram alguma eficácia no tratamento de vários distúrbios neuropáticos da dor. Os antidepressivos tricíclicos que foram constatados serem mais eficazes (p. ex., imipramina e amitriptilina) possuem propriedades inibitórias de reabsorção tanto de serotonina (5- hidroxitriptamina; 5-HT) como de norepinefrina (NE). Tramadol, um inibidor da absorção mista de opióide/monoamina, também inibe a reabsorção de 5-HT como de NE. Bupropion, um duplo inibidor da reabsorção da NE e da dopamina (DA), mostrou ser eficaz no tratamento da dor neuropática (Semenchuk et al., *Neurology*, 13:57(9): 1583-1588 (2001)). Outra abordagem da arte anterior para dor neuropática de qualquer tipo inclui o uso de um inibidor seletivo de reabsorção de 5-HT (SSRI; p. ex., fluoxetina, paroxetina).

Entretanto, há toxicidades associadas com as terapias atualmente disponíveis, que poderiam potencialmente ser tratadas por um medicamento mais potente e seletivo. Por exemplo, mais do que 25 % dos pacientes tratados por até 90 dias com tramadol experimentaram tonteira/vertigem, disforia, náusea, constipação ou sonolência (ULTRAM[®], Current Product Label). A clonidina causa uma diminuição do débito cardíaco e tem sido associada com os sintomas de retirada de hipertensão de ricochete (CATAPRES[®] e CLORPRES, Current Product Labels). A bupropiona é associada com um risco de ataques apopléticos dependentes da dose (WELLBUTRIN, Current Product Label). A gabapentina imagina-se ter potencial tumorigênico e tem sido associada com numerosos eventos adversos neuropsiquiátricos (NEURONTIN[®], Current Product Label). Os antidepressivos tricíclicos (incluindo amitriptilina e imipramina) tem sido associados com ataques apopléticos, sedação, hipotensão e efeitos cardíacos (mais notavelmente arritmias) (Goodman e Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a Ed. 2001). Além disso, nenhum dos medicamentos

inibidores da reabsorção da monoamina da arte anterior, para tratamento de distúrbios de dor neuropática, são capazes de inibir a absorção de mais do que duas monoaminas ao mesmo tempo.

Outro distúrbio da dor é fibromialgia. O termo “fibromialgia”
5 descreve diversos distúrbios, todos caracterizados por dor dolorosa e rigidez dos tecidos moles, incluindo músculos, tendões e ligamentos. Vários termos alternativos para distúrbios de fibromialgia foram usados no passado, incluindo fibromialgia generalizada, síndrome de fibromialgia primária, síndrome de fibromialgia secundária, fibromialgia localizada e síndrome de
10 dor miofascial. Anteriormente estes distúrbios foram coletivamente chamados síndromes de fibrosite ou fibromiosite.

Na fibromialgia generalizada, que é cerca de sete vezes mais comum em mulheres do que em homens, a dor e dureza são muito difundidas, ocorrendo por todo o corpo. A síndrome da fibromialgia primária é a variação
15 mais comum de fibromialgia generalizada; ela usualmente ocorre em jovens ou mulheres de meia-idade, que não tem distúrbio subjacente associado ou contribuinte.

A síndrome da fibromialgia secundária é um tipo de fibromialgia generalizada e refere-se a sintomas de fibromialgia em uma
20 pessoa que tem outro distúrbio subjacente que está causando os sintomas de fibromialgia, tais como hipotireoidismo. Outros distúrbios, tais como lúpus eritematoso sistêmico ou artrite reumatóide, podem ser associados com a fibromialgia, porém não podem ser a causa subjacente.

Em fibromialgia localizada, a dor e rigidez ocorrem em uma
25 área particular, ou em alguns sítios, tais como o queixo, pescoço e/ou músculos do ombro. A fibromialgia localizada é um tanto mais provável ocorrer em homens, possivelmente porque eles são mais prováveis se empenhar em atividades mais fisicamente vigorosas em situações ocupacionais ou esportes. Às vezes a fibromialgia localizada espalha-se

gradualmente para tornar-se fibromialgia generalizada. A síndrome da dor miofascial é um tipo de fibromialgia localizada ou regional, que pode ocorrer em vários sítios. No tipo temporomandibular, os músculos da mastigação no lado da face estão comumente envolvidos e podem tornar-se doloridos e frágeis.

Usualmente, a causa da fibromialgia generalizada é desconhecida; na síndrome da fibromialgia primária, a causa é sempre desconhecida. Entretanto, a fibromialgia generalizada pode piorar por estresse físico ou mental, sono pobre, esforços repetitivos, uma lesão ou exposição crônica a umidade e frio. Na síndrome da fibromialgia secundária, uma causa subjacente é conhecida. A síndrome pode ocorrer como uma complicação de certas infecções (por exemplo, doença de Lyme), ou hipotireoidismo. Outro distúrbio associado, tal como artrite reumatóide ou lúpus sistêmico eritematoso, pode ser coincidente ou pode às vezes aumentar os sintomas da fibromialgia.

A fibromialgia localizada com frequência resulta de um esforço muscular ocupacional ou recreacional. O tipo temporomandibular da síndrome da dor miofascial pode ser causado pelo aperto e rangido dos dentes, especialmente enquanto a pessoa está adormecida.

A rigidez dolorosa e a dor usualmente desenvolvem-se gradualmente na fibromialgia generalizada. Na fibromialgia localizada, entretanto, a dor pode começar repentinamente após esforços musculares e ser aguda. Em ambas as síndromes, a dor usualmente piora com a fadiga, esforço ou uso excessivo. As áreas distintas específicas do músculo podem ser frágeis quando firme pressão da ponta dos dedos é aplicada, estas áreas sendo chamadas pontos frágeis ou de disparo (ambos os pontos são frágeis, porém os pontos de “disparo” irradiam a dor para um sítio distante). Durante acessos, rigidez muscular ou mesmo espasmos podem ocorrer. Qualquer tecido mole (músculos, tendões ou ligamentos) podem ser afetados. O tecido mole do

pescoço, ombros, peito e gaiola das costelas, costas inferior e coxas, bem como juntas, são especialmente prováveis serem dolorosas.

Na síndrome da fibromialgia primária, dor muito difundida tipicamente ocorre e é com frequência acompanhada por outros sintomas, tais como sono pobre, ansiedade, depressão, fadiga e síndrome do intestino irritável.

No tipo temporomandibular da síndrome da dor miofascial, a boca com frequência não pode ser totalmente aberta e o abrir a boca pode ser doloroso. O aperto ou ranger dos dentes durante o sono pode resultar em uma dor de cabeça ao acordar que melhora durante o curso do dia. Às vezes, o aperto ou ranger dos dentes continua por todo o dia.

A sertralina, cujo nome químico é (1S,4S)-cis 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftalenamina, é aprovada para o tratamento da depressão pela United States Food and Drug Administration e é disponível sob o nome comercial ZOLOFT[®] (Pfizer Inc., NY, NY, USA). Em humanos, a sertralina tem mostrado ser metabolizada em (1S,4S)-cis 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina, também conhecida como desmetilsertralina ou norsertralina. A desmetilsetralina foi descrita como “não contribuindo significativamente para a ação serotoninérgica da sertralina”, Ronfield e al., *Clinical Pharmacokinetics*, 32:22-30 (1997). Relatórios de Hamelin et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 60:512 (1996) e Serebruany et al., *Pharmacological Research*, 43:453-461 (2001), citaram que a desmetilsetralina é “neurologicamente inativa”. Estas declarações parecem ser baseadas em resultados observados na síndrome e ptose induzidas por 5-HT em modelos de camundongos in vivo, enquanto que os documentos de pesquisa da Pfizer sugerissem, com base em dados in vitro, que a desmetilsertralina era um inibidor seletivo da absorção de 5-HT. Koe et al., *JPET*, 226: 686-700 (1983). Sanchez et al., *Cellular e Molecular Neurobiology*, 19: 467 (1999), especularam que, apesar de sua mais baixa

potência, a desmetilsetralina poderia representar um papel nos efeitos terapêuticos da sertralina, porém não há atualmente evidência na literatura para suportar esta teoria.

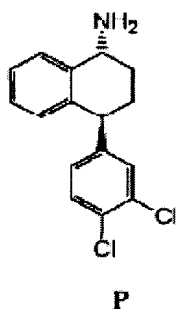
O uso clínico primário da sertralina é no tratamento da depressão. Além disso, a Patente U.S. No. 4.981.870 descreve e reivindica o uso de sertralina e norsertralina, bem como de {1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftalenamina e (1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftalenamina para o tratamento da psicose, psoríase, artrite reumatóide e inflamação. A farmacologia receptora dos enantiômeros individuais (1S,4R) e (1R,4S) de trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-N-metil-1-naftalenamina é descrita por Welch et al., J. Med. Chem., 27:1508-1515 (1984).

Além disso, métodos de tratar os distúrbios do sistema nervoso central empregando-se (1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina; (1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina e os quatro isômeros de N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida (um intermediário que pode ser usado na síntese de norsertralina) são descritos nas Publ. US. No. 2004-0092605 e WO 04/024669.

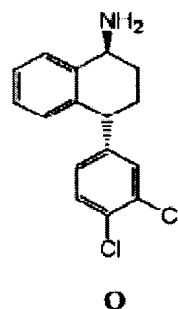
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a métodos de utilizar-se (1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P) e {1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q) no tratamento de distúrbios da dor, tais como distúrbios da dor neuropáticos e fibromialgia. Em um aspecto, os métodos de acordo com a presente invenção podem produzir diminuídos efeitos colaterais quando comparados com os atuais padrões de tratamento.

Os compostos P e Q são representados pelas fórmulas:

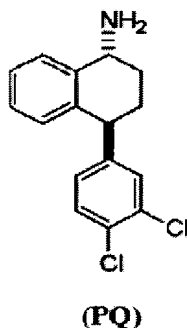


e



Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método para tratar distúrbios da dor, que envolvem a administração de uma quantidade terapeuticamente eficaz de P ou Q ou um sal farmaceuticamente aceitável de um ou de outro.

5 Em outro aspecto, a invenção refere-se a trans-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina de fórmula (PQ):



DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece diversas formas de realização de um método para tratar distúrbios da dor, tais como distúrbios da dor neuropática e fibromialgia. O método abrange administrar P enantiomericamente enriquecido ou Q enantiomericamente enriquecido, ou qualquer mistura ou seu sal farmaceuticamente aceitável. Assim, em uma forma de realização, a presente invenção é um método para tratar um distúrbio da dor em um humano, o método compreendendo administrar a uma

10

15

10 pessoa em necessidade de terapia para um distúrbio da dor uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto escolhido de (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P); (1S,4R)-4-(3,4-

diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q); misturas de P e Q; e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Quando o método abrange administrar uma quantidade terapêutica de P enantiomericamente enriquecido ou Q enantiomericamente enriquecido, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, a expressão “enantiomericamente enriquecido” refere-se a cerca de 80% a cerca de 100% de excesso enantiomérico de P ou Q, respectivamente. Assim, a presente invenção é também um método para tratar um distúrbio da dor em um humano, o método compreendendo administrar a uma pessoa em necessidade de terapia para um distúrbio da dor uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto escolhido de (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P); (1S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q); e seus sais farmaceuticamente aceitáveis; em que P ou Q está presente em cerca de 80% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em uma forma de realização preferida, P ou Q está presente em cerca de 90% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em outra forma de realização preferida, P ou Q está presente em cerca de 95% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em outra forma de realização preferida, P ou Q está presente em cerca de 95% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em ainda outra forma de realização preferida, P ou Q está presente em cerca de 99% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. O distúrbio da dor pode ser distúrbios da dor neuropáticos ou fibromialgia.

A expressão "excesso enantiomérico" é bem conhecida na arte e é definida por uma resolução de ab em a + b como

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

A expressão “excesso enantiomérico” é relacionada com a expressão mais antiga “pureza óptica” pelo fato de que ambas são medidas do mesmo fenômeno. O valor de ee será um número de 0 a 100, zero sendo

racêmico e 100 sendo puro, enantiômero único. Um composto que no passado poderia ter sido chamado de 98% opticamente puro é agora mais precisamente descrito como 96% ee.; em outras palavras, um 90% e.e. reflete a presença de 95% de um enantiômero e 5% do outro no material em questão.

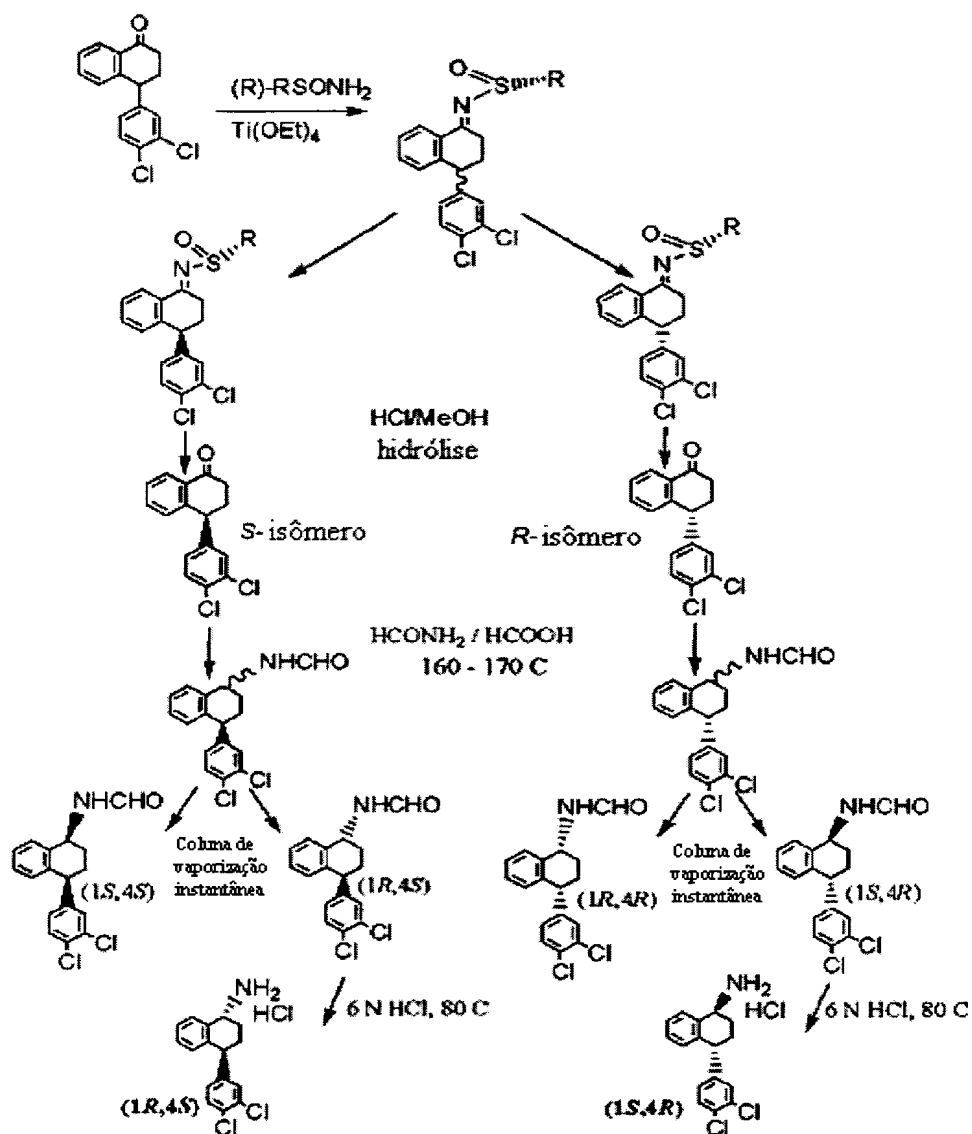
5 O termo “tratar” quando usado com relação a um ou mais distúrbios da dor significa melhoria, prevenção ou alívio de um ou mais dos sintomas e/ou efeitos associados com um distúrbio da dor e inclui a administração profilática de P ou Q, ou uma sua mistura, ou seu sal farmaceuticamente aceitável, para substancialmente diminuir a probabilidade
10 de seriedade da condição ou distúrbio.

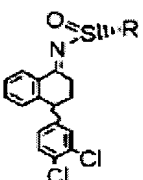
 A expressão “sal farmaceuticamente aceitável” refere-se a sais preparados de ácidos não-tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo ácidos inorgânicos e ácidos orgânicos. Ácidos exemplares que formam sais farmaceuticamente aceitáveis com as aminas da invenção e que podem ser
15 usados nas composições da presente invenção são ácido acético, ácido benzenossulfônico (besilato), ácido benzóico, ácido isetiônico, ácido canforsulfônico, ácido cítrico, ácido etenossulfônico, ácido fumárico, ácido glicônico, ácido glutâmico, ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido
20 mícico, ácido nítrico, ácido pamóico, ácido tantotênico, ácido fosfórico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenossulfônico e ácido tartárico. O sal do ácido clorídrico é particularmente preferido.

 A preparação dos compostos da presente invenção é ilustrada abaixo em Esquema 1 e sua narrativa acompanhante.

25

Esquema 1



No composto  do Esquema 1,

R é

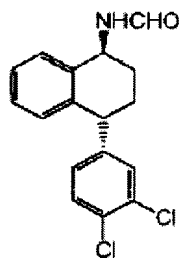


em que R^1 , R^2 e R^3 são cada um independentemente alquila.

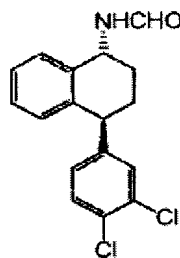
Em uma forma de realização preferida dos compostos, R é terc-butila.

N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]

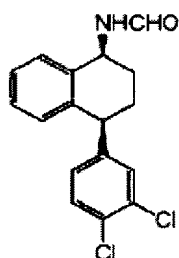
formamida, o intermediário da síntese mostrada no Esquema 1, existe em quatro formas estereoisoméricas.



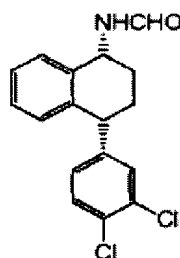
A (1S,4R)



B (1R,4S)



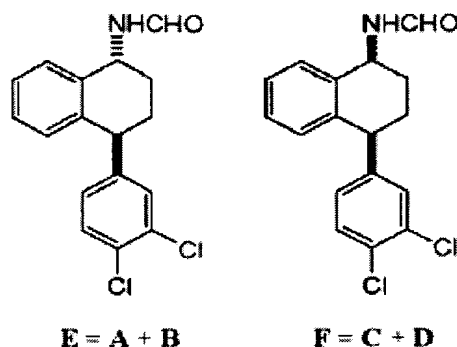
C (1S,4S)



D (1R,4R)

Quando N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida é sintetizado de materiais de partida aquirais via sínteses seletivas não-estéreo, todos quatro isômeros serão produzidos. A mistura pode ser prontamente separada em um diastereômero cis racêmico e um diastereômero trans racêmico por meios tais como recristalização ou cromatografia em meio aquiral, que baseiem-se nas diferenças químicas e físicas.

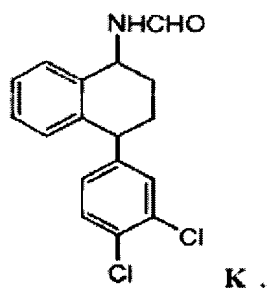
O diastereômero trans, representado como E abaixo, é uma mistura 1:1 de A e B. Quando E for hidrolisado, PQ é produzido, quando A for hidrolisado, P é produzido, quando B for hidrolisado, Q é produzido. O diastereômero cis, representado como F abaixo, é uma mistura 1 : 1 de C e D.



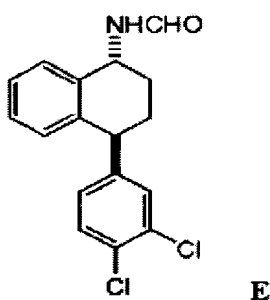
As representações gráficas de compostos racêmicos, ambiscalemicos e escalemicos ou compostos enantiomericamente puros usados aqui são retiradas de Maehr, J. Chem. Ed., 62: 114-120 (1985): As cunhas quebradas são usadas para indicar a configuração absoluta de um elemento quiral; as linhas onduladas indicam rejeição de qualquer implicação estereomérica que a ligação que ela representa poderia gerar; as linhas em negrito interrompidas são descritores geométricos indicando a configuração relativa mostrada, porém não implicando qualquer estereoquímica absoluta; e os esquemas em cunha e linhas pontilhadas ou interrompidas indicam compostos enantiomericamente puros de configuração absoluta indeterminada.

Assim, a fórmula PQ acima indica qualquer mistura dos isômeros individuais P e Q, que compartilham a configuração relativa trans. Obviamente, a mistura mais conveniente é o racemato 1:1.

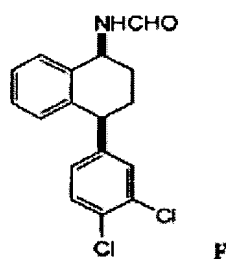
De acordo com a presente invenção, uma quantidade terapeuticamente eficaz de N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida, que pode ser um isômero puro ou uma mistura de qualquer ou de todos de A, B, C e D, pode também ser administrada a uma pessoa em necessidade de terapia. Portanto, a presente invenção abrange um método para tratar um distúrbio da dor em um humano, o método compreendendo administrar a uma pessoa em necessidade de tratamento para um distúrbio da dor uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto de fórmula K:



O composto de fórmula K inclui um composto de fórmula E:

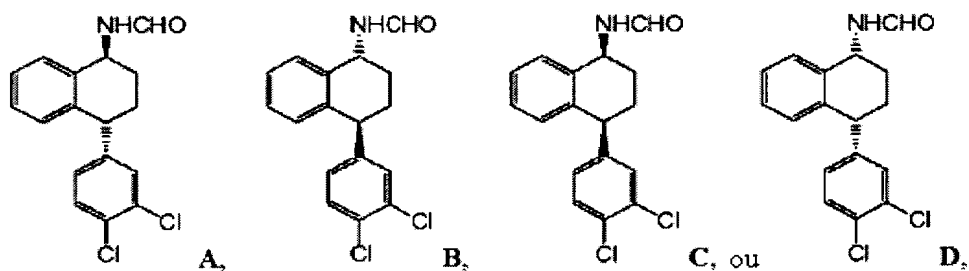


O composto de fórmula K pode também ser um composto de fórmula F:



O composto de fórmula K inclui compostos de fórmulas A, B,

5 C, ou D:



em que A, B, C, ou D está presente em cerca de 80% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em uma forma de realização, A, B, C, ou D está presente em cerca de 90% a cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em outra forma de realização, A, B, C, ou D está presente em cerca de 95% a

cerca de 100% de excesso enantiomérico. Em ainda outra forma de realização, A, B, C, ou D está presente em cerca de 99% a cerca de 100% de excesso enantiomérico.

Em uma forma de realização, o composto de fórmula K é uma
5 mistura de A e B. Em outra forma de realização, o composto de fórmula K é uma mistura de C e D.

Distúrbios da dor tratáveis com os compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a dor neuropática e fibromialgia.

Os distúrbios da dor neuropática tratáveis com os compostos
10 da presente invenção incluem mas não são limitados a: sensações de queimação e formigamento, hipersensibilidade ao toque e frio, dor de membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica diabética e síndrome da dor crônica. Em uma forma de realização particular, a síndrome da dor crônica é distrofia simpática reflexa ou causalgia.

15 Abordagens atuais para tratar distúrbios da dor neuropática em homens são a inibição seletiva de um único mecanismo de absorção de monoamina ou a dupla inibição de dois destes alvos moleculares. A inibição da absorção neuronal de todos os três de 5-HT, NE e DA, utilizando-se os métodos da presente invenção, provê o clínico com a capacidade de tratar os
20 distúrbios da dor neuropática mais eficazmente pela elevação de todos os níveis de monoamina no sistema nervoso simultaneamente e através da mesma faixa de dose, sem necessidade de titular medicamentos separados.

Os distúrbios da fibromialgia tratáveis com os compostos da presente invenção incluem mas não são limitados a: fibromialgia
25 generalizada, síndrome da fibromialgia primária, síndrome da fibromialgia secundária, fibromialgia localizada e síndrome da dor miofascial.

As atuais abordagens para tratar distúrbios da fibromialgia em homens são em níveis de aumento de 5-HT e NE pelo uso de inibidores da reabsorção. Uma vez que os compostos da presente invenção são inibidores

de reabsorção 5-HT e Ne potentes, eles são úteis no aumento dos níveis de 5-HT e Ne, o que tem um efeito benéfico sobre os sintomas associados com os distúrbios da fibromialgia. Além disso, os compostos da presente invenção exibem inibição seletiva eqüipolente de absorção neuronal de uma monoamina adicional, DA. A capacidade de seletivamente elevar todos os níveis da monoamina simultaneamente e através da mesma faixa de dose é uma qualidade vantajosa dos compostos usados nos métodos da presente invenção.

A administração dos compostos da presente invenção resulta em um largo perfil terapêutico. Devido à capacidade dos compostos da presente invenção inibirem a absorção da monoamina sem afetar outros receptores ou canais de íon, sua administração pode evitar ou melhorar os efeitos colaterais que são associados com um desequilíbrio da distribuição da atividade entre os receptores 5-HT, NE e DA. Tais efeitos colaterais podem incluir sintomas extrapiramidais, elevados níveis de prolactina no soro, disfunção sexual (libido diminuída, anorgasmia, disfunção ejaculatória), dor da mama, ganho de peso e insônia.

A magnitude de uma dose profilática ou terapêutica de um composto de fórmula A-F, P ou Q variará com a natureza e severidade da condição a ser tratada e a via de administração. A dose também variará de acordo com a idade, peso corporal e resposta do paciente individual. Em geral, as faixas de dose diária total dos compostos da presente invenção serão de cerca de 0,5 mg por dia a cerca de 100 mg por dia, preferivelmente cerca de 1 mg por dia a cerca de 25 mg por dia, em doses únicas ou divididas. Pode ser necessário utilizarem-se dosagens fora destas faixas em alguns casos, como será evidente para aqueles da arte. Além disso, observamos que o clínico ou médico tratando sabe como e quanto interromper, ajustar ou terminar a terapia em conjunto com uma resposta do paciente individual.

Qualquer via adequada de administração pode ser empregada.

Por exemplo, vias oral, retal, intranasal e parenteral (incluindo trans ou subcutânea, intramuscular e intravenosa) podem ser empregadas. As formas de dosagem podem incluir tabletes, trociscos, dispersões, suspensões, soluções, cápsulas e emplastos.

5 As composições farmacêuticas da presente invenção incluem, como ingrediente ativo, um único composto ou uma mistura de compostos de fórmula A-F, P ou Q ou um sal farmaceuticamente aceitável de P ou Q, junto com uma veículo farmaceuticamente aceitável e, opcionalmente, com outros ingredientes terapêuticos.

10 Composições adequadas pra administração oral, retal e parenteral são abrangidas pela presente invenção. Uma via preferida de administração é oral. As composições podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e preparadas por qualquer dos métodos bem conhecidos na arte de farmácia. Formulações de dosagem
15 unitária preferidas são aquelas contendo uma dose terapeuticamente eficaz ou uma sua fração apropriada do(s) ingrediente(s) ativo(s).

 As composições da presente invenção também incluirão uma veículo farmaceuticamente aceitável. O veículo pode tomar uma larga variedade de formas, dependendo da via desejada para administração, por
20 exemplo, oral ou parenteral (incluindo intravenosa). No preparo da composição para forma de dosagem oral, qualquer dos meios farmacêuticos usuais pode ser empregado, tais como água, glicóis, óleos, álcoois, agentes aromatizantes, preservativos e agentes colorantes, no caso de preparação líquida oral, incluindo suspensão, elixires e soluções. Veículos tais como
25 amidos, açúcares, celulose microcristalina, diluentes, agentes de granulação, lubrificantes, aglutinantes e agentes desintegrastes podem ser usados no caso de preparações sólidas orais, tais como pós, cápsulas e cápsulas em forma de tablete, com a preparação oral sólida sendo preferida em relação às preparações líquidas. Preparações orais sólidas preferidas são tabletes ou

cápsulas, pro causa de sua facilidade de administração. Se desejado, os tabletes podem ser revestidos por uma técnica padrão aquosa ou não aquosa. As formas de dosagem de liberação sustentada parenterais podem também ser usadas.

5 Os xaropes orais, bem como outras formulações líquidas são bem conhecidas daqueles hábeis na arte e métodos gerais para prepará-las são encontrados em qualquer livro didático escolar de farmácia padrão, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Chapter 86 da 19a. edição da Remington intitulado "Solutions, Emulsions, Suspensions and
10 Extracts" descreve com detalhes completos a preparação de xaropes (páginas 1503 – 1505) e outros líquidos orais.

Similarmente, a formulação de liberação sustentada é bem conhecida na arte e o Capítulo 94 da mesma referência, intitulado "Sustained-Release Drug Delivery Systems," descreve os tipos mais comuns de formas
15 de dosagem de liberação sustentada orais e parenterais (páginas 1660 – 1675). A descrição pertinente de cada um destes capítulos é incorporada aqui por referência. Em razão delas reduzirem as concentrações de plasma pico, em comparação com as formas de dosagem oral convencionais, as formas de dosagem de liberação controlada são particularmente úteis para prover
20 concentrações de plasma terapêuticas, enquanto evitando os efeitos colaterais associados com as concentrações de plasma pico que ocorrem com as formas de dosagem convencionais.

Exemplo 1: Síntese de Compostos enantiomericamente enriquecidos P e Q

1.1 Síntese de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-amida
25 (tetralona t-butano sulfinimina) do ácido 2-metil-propano-2-sulfinico:

Em uma solução de 4-((3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona (12 g) em THF (40 mL) foi adicionado (R)-t-butanossulfinamida (5.2 g) e Ti(OEt)₄ (85 mL 20%) in EtOH. A mistura de reação foi aquecida a 60 °C por 13 h. A mistura de reação foi esfriada a rt e vertida em uma solução

de salmoura (100 mL) com agitação. A suspensão foi então adicionada a EtOAc (300 mL) e agitada por 10 min. A suspensão foi filtrada e o filtrado foi concentrado a ca. de 50ml. Cem mililitros de EtoAc foram adicionados e a fase orgânica foi separada e concentrada para fornecer uma mistura de reação
 5 bruta. Os produtos finais foram isolados dos produtos brutos por cuidadosa cromatografia de coluna de vaporização instantânea, empregando-se EtOAc e hexano (3:7 a 1:1) para fornecer ca. de 3 g de cetona de partida e (1R,4S)- 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona terc-butanossulfinimina (2,5 g, primeiro produto) como um óleo que se solidificou em repouso. ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,33 (s, 9H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H) 2,88-2,98 (m, 1H), 3,34-3,44 (m 1H), 4,12-4,24 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 8,22-8,28 (m, 1H). O outro produto (1R,4R)-4-(3,4-dicloro
 10 fenil)-3-4-diidro-1-naftalenona terc-butanossulfinimina (3,0 g, produto secundário, R_f inferior) foi isolado também como um óleo, que se solidificou em repouso. H NMR (CDCl₃) δ 1,34 (s, 9H), 2,05-2,18 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 2H), 4,16-4,22 (m, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H), 8,22-8,28 (m, 1H).

1.2 Síntese de (R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona:

(1R,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona t-
 20 butanossulfinimina (3,0 g, segundo produto do Exemplo 1.1 acima) foi dissolvido em MeOH (20 ml) e HCl concentrado (4 ml) em rt. A mistura de reação foi agitada em rt para fornecer uma suspensão. Ela foi filtrada e os sólidos foram lavados com hexano para fornecer 1,2 g do produto. A pureza enantiomérica foi determinada ser >99,3% por análise HPLC com uma
 25 ChiralPak AS 10:μm, 4,6 x 250 mm, Hexano/IPA (90:10), UV 220 nm, isômero-R 8,23 min. Isômero-S 12,25 min. ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,20-2,32 (m, 1H), 2,42-2,53 (m, 1H) 2,57-2,78 (m, 2H), 4,28 (dd = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=2,1, 7,6 Hz, 2H), 7,23 (d J = 2,0 Hz, 1H), 7,37-50 (m, 3H), 8,13 (d, J=7,6 Hz, 1H). [α] = -66E (c = 1, acetona).

1.3 Síntese de (S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona:

O procedimento anterior do Exemplo 1.2 foi usado, exceto que o material de partida foi o produto (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona terc-butanossulfinimina do Exemplo 1.1. 1,7 g do produto (>99% ee) foi obtido. $[\alpha] = + 62$ (c = 1, acetona). O espectro H NMR do produto é o mesmo que aquele de seu enantiômero.

1.4 Síntese de (1S,4R) e (1R,4R)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-naftalen-1-il]-formamida:

(R)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-diidro-1-naftalenona (1,2 g) foi adicionado ácido fórmico (3 mL) e formamida (3 mL). A mistura de reação foi aquecida a 160-165° C por 15 h sob atmosfera de nitrogênio. A mistura de reação foi esfriada à temperatura ambiente e decantado o solvente. O sólido residual foi passado através de coluna de vaporização instantânea usando-se EtOAc:Hexano (3:7 a 1:1) para fornecer a (1R,4R)-formamida (400 mg, primeiro ponto) e a (1S,4R)-formamida (360 mg). H NMR do primeiro produto [(1R,4R)-isômero]: (CDCl₃) δ 1,80-2,10 (m, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 4,00-4,10 (m, 1H), 5,22-5,30 (m, 1H), 6,10-6,20 (m, 1H), 6,80-6,90 (M, 1H), 6,90-6,96 (m, 1H), 7,10-7,40 (m, 5H), 8,22 (s, 1H). M+320. ¹H NMR do segundo produto [(1S,4R)-isômero: δ 1,64-1,90 (m, 2H), 2,10-2,28 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 5,38-5,42 (m, 1H), 5,82-6,05 (m, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 7,10-40 (m, 5H), 8,28 (s, 1H). Espec. Massa M⁺ 320.

1.5 Síntese de (1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina HCl:

(1S,4R) formamida (ca 300 mg) do Exemplo 1.4 acima) foi dissolvido em MeOH (5 mL) seguido pela adição de HCl 6N (6 ml). A mistura de reação foi aquecida a 80 °C por 2 h. A mistura de reação foi esfriada a rt por 1 h e filtrada para coletar o sólido. Foi lavada com acetona (3 ml) e secada para fornecer o produto (280 mg). A pureza enantiomérica foi determinada ser >99,8% por análise HPLC com uma ChiralPak AD 10 μ m,

4,6 x 250 mm, Hexano/IPA/DEA (99:1:0,1), UV 220 nm, (1R,4S)-isômero, 11,00 min (1S,4R)-isômero 11,70 min $[\alpha] = -51^\circ$ (C = 1, MeOH). ^1H NMR (CD₃OD) δ 1,86-1,97 (m, 2H), 2,20-2,42 (m, 2H), 4,30 (amplo s, 1H), 4,67 (amplo s, 1H), 4,87 (s, 3H), 6,95-6,99 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,28-7,50 (m, m, 4H). M^+ 293.

1.6 Síntese de (1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina HCl:

(1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina HCl foi obtido similarmente de (1R,4S) formamida com hidrólise HCl. O ee do produto é >99,8% com base em análise HPLC com uma ChiralPak Ad 10:m, 4,6 x 250 mm, Hexano/IPA/DEA (99: 1:0,1), UV 220 nm, (1R,4s)-isômero 11,00 min. (1S,4R)-isômero 11,70 min.

Os dados experimentais apresentados abaixo demonstram que o composto P e o composto Q são inibidores potentes da reabsorção de Ne, DA e 5-Ht. As propriedades inibitórias de reabsorção da monoamina dos compostos P e Q tornam-nos úteis no tratamento de distúrbios da dor e reduzem os efeitos colaterais associados com o desequilíbrio dos níveis de monoamina. As propriedades de inibição da reabsorção da monoamina tripla dos compostos P e Q dão-lhe vantagem no tratamento de vários distúrbios da dor.

Além disso, os presentes estudos demonstraram que o composto P tem potencial para rápido início de ação e longa duração de ação. O composto P mostrou ser um inibidor específico da reabsorção da monoamina com pouca atividade farmacológica adicional. A falta de atividade adicional melhora significativamente seu perfil de efeitos colaterais em relação aos atuais compostos usados no tratamento da dor neuropática, tais como antidepressivos tricíclicos. Os presentes experimentos não demonstraram qualquer efeito sobre o ECG, frequência cardíaca ou pressão sanguínea em doses até aquelas maximamente toleradas em cães. Isto mostra

um melhorado perfil de efeito cardiovascular em relação a outros agentes usados para tratar a dor neuropática.

Exemplo 2. Ensaios de Ligação de Radioligando

Foram realizados estudos para obter e comparar valores K_i (constante de inibição) de (1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Composto P) e sertralina (ZOLOFT®) em ensaios de ligação radiorrotulados.

Os ensaios mediram a afinidade dos dois compostos para transportadores das monoaminas 5-HT, NE e DA. O ensaio quanto a afinidade com o transportador 5-HT foi realizada essencialmente como resumido em Tatsumi M. et al., Eur. J. Pharmacol. 340 : 249 (1997). O ensaio quanto à afinidade com o transportador NE foi realizado essencialmente como resumido em Andersen P.H., J. Neurochem, 48: 1887 (1987). Os transportadores eram proteínas recombinantes humanas expressas em células de mamíferos. A ligação ao transportador 5-HT foi estimada avaliando-se o deslocamento de [3 H]paroxetina (0,1 nM). A ligação ao transportador DA foi estimada avaliando-se o deslocamento de [3 H]GBR 12935 (0,5 nM). A ligação ao transportador NE foi estimada avaliando-se o deslocamento de [3 H]nisoxetina (0,3 nM). Os resultados do ensaio são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Valores K_i (nM) em Ensaios de Ligação de Radioligando

	Transportador		
	Serotonina (5-HT)	Noropinefrina (NE)	Dopamina (DA)
Composto P	23	20	16
Sertralina (DA)	<3,0	1.200	57

Como pôde ser visto na Tabela 1, a (1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (composto P) tem elevada afinidade com os transportadores 5-HT, NE e Da recombinantes. Diferente da setralina, um inibidor da reabsorção específico 5-HT, composto P, tem afinidade elevada e aproximadamente igual à dos três transportadores.

Exemplo 3. Ensaios de Absorção Funcional

(1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Composto P), (1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Composto Q) e uma mistura dos dois foram testadas quanto a sua capacidade em inibir a absorção funcional de 5-HT, NE e DA radiorrotulados para dentro dos sinaptossomas preparados de cérebro integral de rato, hipotálamo ou corpo estriado, respectivamente. Os ensaios de 5-HT e NE foram realizados essencialmente como resumido em Perovic S. & Müller W.E.G., *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 45: 1145 (1995). O ensaio DA foi realizado essencialmente como resumido em Janowsky A. et al., *Neurochem.*, 46: 1272 (1986).

Os valores IC_{50} (atividade de controle inibidora da concentração em 50%) para os Compostos P, Q, uma mistura dos dois e alguns inibidores da reabsorção da monoamina conhecidos são mostrados na Tabela 2, os valores IC_{50} da Fluoxetina (PROZAC®) foram retirados de Wong et al., *Neuropsychopharmacology*, 8 de junho (4): 337 - 44 (1993).

Tabela 2 Valores IC_{50} (nM) em Ensaios de Absorção Funcionais

	Serotonina (5-HT)	Norepinefrina (NE)	Dopamina (DA)
Composto P	7,7	9,6	6,4
Composto Q	88	35	19
Mistura 1:1 dos Compostos P & Q	4,1	8,8	7,1
Sertralina (ZOLOFT®)	1,6	310	48
Fluxetina (PROZAC®)	34	1.230	2.886
Citalopramo (CELEXA™)	3,2	7.900	17.000
Venlafaxina (EFFEXOR®)	60	360	5.000
Bupropiona (WELLBUTRIN)	NM	611	294

NM = não biologicamente significativo

Diferente dos inibidores da reabsorção específicos de 5-HT (sertralina, fluoxetina e citalopram) e dos inibidores “duplos” de reabsorção

(venlafaxina e bupropiona), os Compostos P e Q inibem potencialmente a absorção de todas as três monoaminas. O Composto P é aproximadamente equipotente na inibição da absorção de todas as três monoaminas. O Composto Q é aproximadamente dez vezes menos potente na inibição da reabsorção de 5-HT e três a quatro vezes menos potente na inibição da reabsorção de NE e Da, quando comparado com o Composto P.

Exemplo 4. Ensaios de Absorção Funcional dos Compostos da Invenção e Inibidores da Reabsorção da Monoamina Conhecidos, empregando-se Transportadores Humanos Recombinantes.

(1R,4S)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Composto P) e (1S,4R)-trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Composto Q) foram também testados quanto a sua capacidade de inibir a absorção funcional de 5-HT, NE, e DA radiorrotulados dentro de células expressando transportadores humanos recombinantes. As células expressando os transportadores humanos recombinantes foram obtidas seguindo-se os protocolos de Gu H. et al., J. Biol. Chem., 269 (10): 7124 (1994). O teste da inibição da absorção foi realizado seguindo-se os protocolos descritos por Galli A. et al., J. Exp. Biol., 198: 2197 (1995), Giros B. et al., Mol. Pharmacol., 42: 383 (1992), Pristupa Z.B. et al., Mol. Pharmacol., 45: 125 (1994), e Gu H. et al., J. Biol. Chem., 269 (10): 7124 (1994).

Tabela 3. Valores IC₅₀ (nM) para inibição da absorção funcional em transportadores humanos

	Serotonina (5-HT)	Norepinefrina (NE)	Dopamina (DA)
Composto P	18,4	15,6	12,9
Composto Q	47,8	16,5	14,4
Sertralina (ZOLOFT®)	1,2	718	158
Venlafaxina (EFFEXOR®)	6,6	181	3.580
Referência	3,3 Fluoxetina	1,1 Desipramina	14,2 Nomifensina

Consistente com os resultados obtidos usando-se cérebro de

rato como material fonte, tanto o Composto P como o Composto Q potencialmente inibiram a absorção funcional de 5-HT, NE e DA.

Exemplo 5. Ensaios de Ligação de Receptor In Vitro

5 O composto P e sertralina foram comparados em uma ampla tela in vitro de ensaios de ligação de radioligando, que incluiu 68 receptores. Em uma concentração de 10 μ M, menos do que 50% de inibição de ligação específica foi observado na maioria destes receptores e os ensaios em que isto foi visto são listados na Tabela 4 abaixo.

Tabela 4

Adenosina (A ₁)	CGRP	GAL ₁	Neurocinina	TXA ₂ /PGH ₂ P2X
Adenosina (A _{2A})	CB ₁	GAL ₂	(NK ₂) Neurocinina (NK ₂)	
Adenosine (A ₃)	CCK ₁	PDGF	Neuropeptídeo Y (Y ₁)	P2Y
α_1 adrenérgico (não seletivo)	CCK2	IL-8 _B	Neuropeptídeo Y (Y ₂)	5-HT ₆
α_2 adrenérgico (não seletivo)	Dopamina (D ₂)	TNF- α	NT ₁	5-HT ₇
β_1 adrenérgico	Dopamina (D ₃)	CCR ₁	δ (opióide)	γ (não seletiva)
Angiotensina (AT ₁)	Dopamina (D _{4.4})	Histamina (H ₁)	κ (opióide)	Sst (não seletiva)
Angiotensina (AT ₂)	Dopamina (D ₅)	MC ₄	μ (opióide)	VIP ₁
Benzodiazepina (central)	Endotelina (ETA)	ML ₁	ORL1	Vla
Benzodiazepina (periférica)	Endotelina (ETB)	Muscarínico (M ₄)	PACAP ₁	Canal K ⁺
Bombesina	GABA (não seletiva)	Neurocinina (NK ₁)	PCP	Canal Cl ⁻

10 Em treze ensaios, mais do que 50% de inibição de ligação específica foram vistos em uma concentração de 10 μ M. Com exceção do receptor muscarínico (M₃), todos os valores K_i foram 1 μ M ou superior e/ou comparáveis a sertralina. Os resultados são resumidos na Tabela 5. A K_i em M₃ é de aproximadamente 10 vezes mais superior que os valores de K_i nos transportadores da monoamina (vide Tabela 1) e 25 a 50 vezes mais elevada
15 do que as concentrações efetivas dos ensaios funcionais (vide Tabela 2).

Tabela 5. Valores K_i (μM) para o Composto P, sertralina e três compostos de referência em ensaios de ligação de radioligando in vitro.

B2	Composto P	Sertralina	Desipramina	Venlafaxina	Citalopramo
	1,5	4,5	1,5	N.C.	>100
H2	4,0	4,5	5,2	89	8,9
D1	6,8	1,6	0,91	N.C.	3,1
M ₁	1,0	0,70	0,11	>100	4,0
M2	5,0	3,7	0,83	N.C.	3,9
M3	0,17	1,8	0,07	33	3,9
M5	8,4	2,0	0,47	>100	29
5-HT _{1A}	1,1	2,4	7,0	N.C.	15
5-HT _{1B}	1,0	8,5	2,7	N.C.	N.C.
5-HT _{2A}	0,72	0,61	0,24	>100	3,9
5-HT _{2C}	5,1	5,6	0,43	N.C.	1,8
Sítio Verapamila Canal de Ca^{2+}	1,0	0,4	0,31	4,8	0,73
Sítio Canal Na^+ 2	1,0	0,83	0,91	12	2,3

Exemplo 6. Ensaio de Inibição de Contração Induzida por Carbacol do Íleo de Porquinho da Índia pelo Composto P e Sertralina.

- 5 Para determinar se o Composto P é um agonista ou antagonista muscarínico, seus efeitos no íleo de porquinho da índia isolado foram avaliados e comparados com aqueles da sertralina. Os ensaios foram realizados seguindo-se os protocolos descritos por Clague et al., Brit. J. Pharmacol., 86: 163 (1985). Para avaliar quanto a possíveis efeitos agonistas,
- 10 concentrações graduadas do Composto P ou sertalina apenas foram testadas. Para avaliar possíveis efeitos antagonistas, a capacidade de antagonizar contração induzida por carbacol foi examinada em diferentes concentrações do artigo de teste (adicionadas antes da reprovocação com carbacol). Os experimentos demonstraram que o Composto P não é um agonista M_3 . Os
- 15 resultados dos experimentos examinando o antagonismo de M_3 são apresentados na tabela 6 abaixo.

Tabela 6. Valores IC_{50} para inibição de contração induzida por carbacol do íleo do Porquinho da Índia pelo Composto P e sertralina.

Composto P	Sertralina
9 μM	7,6 μM
Os valores são IC_{50} (amostras duplicata) 4-DAMP IC_{50} = 33 Nm; pA_2 = 9,2	

Tanto o Composto P e sertralina inibiram as contrações induzidas por carbacol e com potências aproximadamente iguais. Os resultados demonstram que, embora o Composto P tenha uma mais elevada afinidade para o receptor M_3 , sua atividade antimuscarínica M_3 funcional é comparável com aquela de Sertralina.

Exemplo 7. Atividade Farmacológica In Vivo – Teste de Natação Forçada Porsolt

O desempenho no teste de natação forçada Porsolt foi avaliado para sertralina e Composto P, seguindo-se protocolos resumidos em Porsolt R.D. et al, Arch. Int. Pharmacodyn., 229: 327 (1997).

O teste de natação forçada Porsolt é um modelo de “desespero comportamental”, que foi usado como um modelo in vivo para estimar atividade semelhante a antidepressiva potencial. Ambos os artigos de teste foram dissolvidos em solução salina fisiológica (veículo) e administrados intraperitonealmente. As doses para o Composto P foram 1,25, 2,5 e 5,0 mg/kg (N = 3-6/dose/grupo). As doses para sertralina foram 2,5, 5,0 e 10 mg/kg (N = 2 – 6 / grupo). Ratos derivados de Long-Evans foram usados. A Tabela 7 mostra os resultados do teste de natação Porsolt em que o Composto P foi administrado duas vezes diariamente, começando 2 dias antes do teste (para um total de 3 administrações) ou 4 dias antes do teste (para um total de 7 administrações).

Tabela 7 Teste de Natação Forçada Porsolt em Ratos

Tratamento	Dose (mg/kg)	Tempo médio de imobilidade (% do Total)± SEM			
		N	Estudo Dia 2	N	Estudo Dia 4
Veículo	---	10	84 ± 2	5	77 ± 2
Composto P	1,25	6	77 ± 3	3	69 ± 4
	2,5	6	48 ± 6*	6	46 ± 8*
	5,0	6	49 ± 5*	6	19 ± 6*
Sertralina	2,5	6	86 ± 3	6	78 ± 3
	5,0	6	77 ± 2	6	64 ± 2*
	10,0	6	72 ± 3*	2	70 ± 44 [#]

significativamente diferente vs. veículo por teste de Dunnett (p<0,05)

Valor do erro é desv. padrão uma vez que $N = 2$;

O Composto P era ativo e significativamente diferente dos controles a 2,5 e 5,0 mg/kg (i.p.) e ambos os testes de natação forçada Porsolt de dois-dias e quatro-dias. É digno de nota que um protocolo subcrônico, pelo qual os animais recebem numerosas administrações de medicamento durante um período de pelo menos 4 dias, deve ser usado para apresentar atividade semelhante a antidepressiva para SSRIs (isto é, fluoxetina, como mostrado em Vazquez-Palacios et al. *Pharmacol Biochem Behav* 78: 165 (2004) e Lifschytz et al. *Eur Neuropsychopharmacol* 16: 115 (2006)), enquanto antidepressivos atípicos (isto é, desipramina, dados não mostrados) demonstram atividade após somente 3 administrações de medicamento durante 2 dias. Portanto, a tripla atividade de absorção do Composto P fornece aspectos de ambos antidepressivos típico e atípico e pode ter um início mais rápido de ação do que os SSRIs. Embora não um modelo de dor neuropática, a eficácia deste modelo demonstra que o Composto P cruza a barreira cerebral sanguínea e tem os efeitos antecipados na reabsorção da monoamina in vivo. Além disso, o rápido início dos efeitos sugere que o Composto P exercerá efeitos benéficos semi-agudamente.

Exemplo 8. Atividade Farmacológica In Vivo – Estudo da Atividade Locomotora

Os efeitos sobre a atividade locomotora foram estudados em ratos derivados de Long-Evans, seguindo-se o protocolo resumido em Dews P., *Br. J. Pharmacol.*, 8: 46 (1953).

A Tabela 8 mostra os resultados do estudo da atividade locomotora. Tanto a sertralina como o Composto P aumentaram a atividade locomotora espontânea acima dos controles, em seguida a uma dose intraperitoneal única de 2,5 mg/kg (medições iniciadas 10 minutos em seguida à dosagem). Este efeito era ainda evidente 2 horas em seguida à administração do medicamento. Com base nestes estudos, os efeitos no CNS e

a longa duração de ação podem ser antecipados em doses clínicas suficientes.

Tabela 8 Contagens da Atividade Total em uma Atividade Locomotora Espontânea em Ratos

	Dose (mg/kg)	N	Total 1ª Hora	71-80 minutos	91-100 minutos	111-120 minutos	Total 2ª Hora
Veículo	0	10	396 ± 36	12 ± 4	12 ± 8	9 ± 4	68 ± 28
Composto P	2,5	6	577 ± 54 ¹	49 ± 6	54 ± 9	34 ± 9	257 ± 36*
	5,0	6	444 ± 91	38 ± 3	26 ± 26	23 ± 14	160 ± 32
Sertralina	2,5	6	559 ± 57 ²	34 ± 9	25 ± 9	30 ± 10	211 ± 60*
	5,0	6	327 ± 55	32 ± 11	14 ± 9	16 ± 11	95 ± 41

Os valores mostrados são médias ± SEM

- 5 * Significativamente diferente vs. veículo por ANOVA de uma direção, seguido por testes pós-hoc ($p < 0,05$);

¹ $p < 0,056$;

² $p < 0,085$ vs. veículo

Exemplo 9. Estudo da Atividade Farmacológica In Vitro – Estudo da Corrente de Canal hERG

10

Os estudos foram conduzidos para determinar os efeitos em I_{Kr} , a corrente de potássio cardíaca retificadora retardada rapidamente ativante do coração humano. A fim de determinar os efeitos do Composto P em I_{Kr} , seu efeito na corrente de canal hERG em células HEK293 estavelmente transfectadas foi avaliado. Neste sistema de ensaio, a corrente de canal hERG serve como um substituto para I_{Kr} . Os resultados para o Composto P são resumidos e comparados com aqueles dos antidepressivos conhecidos da Tabela 9 abaixo. Os resultados para citalopramo são de Witchel et al, FEBS Lett, 512 (1-3): 59 (2002).

15

20

Tabela 9. Efeitos da Sertralina, Fluoxetina, Citalopramo e Composto P na Corrente de Canal hERG

Composto	IC_{50} (μM)
Composto P	0,8
Sertralina	1,1
fluoxetina	0,5
Citalopram	4,0

Em estudos avaliando o efeito do Composto P sobre a corrente de canal hERG em células HEK293 estavelmente transfectadas, o Composto P foi constatado inibir a corrente de canal hERG em uma maneira dependente da concentração, com uma IC_{50} entre 0,7 e 0,8 μM . A sertralina, como um controle comparador, também inibiu a corrente de canal hERG com uma IC_{50} DE 1,1 μM . Seus efeitos sobre a corrente de canal hERG são similares àqueles da fluxetina e citalopramo.

Exemplo 10. Estudo da Atividade Farmacológica In Vivo – Estudo de Segurança Cardiovascular

Um estudo de segurança cardiovascular foi conduzido com o Composto P em cães conscientes. A finalidade foi avaliar quaisquer efeitos do Composto P na frequência cardíaca, pressão sanguínea e parâmetros ECG em doses toleradas e comparar quaisquer efeitos com aqueles da sertralina.

Em cães Beagle telemetrados, conscientes, foram oralmente administradas doses únicas do Composto P ou sertralina a 0,5, 1,5 e 5 mg/kg. Houve quatro animais/composto e cada animal dentro do grupo de tratamento foi exposto às três doses (mais um controle de cápsula vazia) em uma maneira de dose ascendente com um mínimo de 72 horas entre doses.

Tanto o Composto P como a sertralina não tiveram efeito sobre os parâmetros de frequência cardíaca, pressão sanguínea ou BCG (incluindo QTc) nas doses avaliadas.

Estes resultados demonstram que os efeitos do Composto P sobre a corrente de canal hERG (uma substituta para I_{Kr}) não se traduziram em um efeito sobre QTc in vivo em doses até aquelas maximamente toleradas em cães, e que não têm efeitos sobre a frequência cardíaca ou pressão sanguínea, problemas compartilhados pelos antidepressivos tricíclicos.

Exemplo 11. Teste In Vivo em um Modelo SNL de Dor Neuropática

Modelo de Ligação de Nervo Espinhal (SNL) [Kim e Chung, Pain 50, 355-363 (1992)] foi usado para induzir dor neuropática crônica. Os

animais foram anestesiados com isoflurano, o processo transversal L5 esquerdo foi removido e os nervos espinhais L5 e L6 foram apertadamente ligados com sutura de seda 6-0. O ferimento foi então fechado com suturas internas e grampos externos. Os cliques foram removidos 10 – dias em seguida à cirurgia.

Teste de alodinia mecânica: Os valores de linha de referência, pós lesão e pós tratamento para sensibilidade mecânica não-nociva foram avaliados utilizando-se 8 filamentos Semmes-Weinstein (Stoelting, Wood Dale, IL, USA) com durezas variáveis (0,4, 0,7, 1,2, 2,0, 3,6, 5,5, 8,5, e 15 g) de acordo com o método de cabeça para baixo (Chaplan et al., 1994). Os animais foram colocados em uma plataforma metálica perfurada e permitidos aclimatarem-se a seus ambientes por um mínimo de 30 minutos antes do teste. A média e erro padrão da média (SEM) foram determinados para cada animal em cada grupo de tratamento. Uma vez que este estímulo é normalmente não considerados dolorosos, os aumentos significativos induzidos por lesão na responsividade neste teste são interpretados como uma medida da alodinia mecânica. A alodinia mecânica foi avaliada 14 dias pós-cirurgia.

Teste de hiperalgesia mecânica: Os valores de linha de referência, pós lesão e pós tratamento para sensibilidade mecânica não-nociva foram avaliados utilizando-se um Analgesímetro de Pressão de Pata (7200, Ugo Basile, Comerio, Itália) que gera uma força mecânica linearmente crescente. O estímulo nociceptivo mecânico foi aplicado na superfície plantar das patas traseiras por uma ponta plástica com formato de domo, colocada entre o 3o. e 4o. metatarsos. Para evitar avaria, uma pressão de corte foi fixada a 390 g. Os limiares mecânicos foram definidos como a força em gramas no primeiro comportamento da dor, que inclui retirada da pata, esforço e/ou vocalização. O teste de pressão da pata foi realizado em cada pata traseira para cada animal. A média e erro padrão da média (SEM) foram avaliados 24 dias pós-cirurgia.

Dez ratos foram estudados por grupo e os testes foram realizados cegos. (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P) foi avaliada a 3 doses (5, 10 e 15 mg/kg), administradas oralmente, e comparada com um grupo de controle veículo. Gabapentina (100 mg/kg) e duloxetina (30 mg/kg) administradas oralmente sob as mesmas condições experimentais foram usadas como substâncias comparadoras. O teste de alodinia e hiperalgesia mecânicas foram conduzidos na linha de referência e 1,2 e 4 horas pós administração do artigo de teste.

Resultados. Os resultados para P na alodinia mecânica e hiperalgesia mecânica são resumidos nas Tabelas 10 e 11, respectivamente. Os resultados da alodinia mecânica mostrou que P reduziu a alodinia no nível mais elevado de dose testado (15 mg/kg) durante o período de teste de 4 horas. A eficácia de P pareceu ser similar à da gabapentina. A duloxetina mostrou modestos efeitos anti-alodínânicos; entretanto, os efeitos não foram estatisticamente significativos. Os resultados da hiperalgesia mecânica mostraram que P reduziu significativamente a hiperalgesia mecânica em todos os níveis de dose. A gabapentina e Duloxetina também produziram efeitos anti-hiperalgésicos robustos e sustentados em todos os pontos do tempo testados.

Tabela 10: Efeitos de P, Duloxetina e Gabapentina na Alodinia Mecânica (isto é, Limiares de RETirada de Pata Média $\pm$ SEM) no Modelo SNL de Rato.

Tratamento	Tempo de Teste (Horas após Administração Artigo de Teste)			
	Linha de referência	1	2	4
Veículo (PO)				
O	2,9 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,3	5,4 $\pm$ 0,5	3,8 $\pm$ 0,4
P (mg/kg, PO)				
5	3,1 $\pm$ 0,2	3,7 $\pm$ 0,3	3,2 $\pm$ 0,2	3,9 $\pm$ 0,2
10	2,8 $\pm$ 0,2	5,0 $\pm$ 0,3	5,7 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,4
15	2,9 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,6	7,5 $\pm$ 0,5	13,6 $\pm$ 0,3*
Duloxetina (mg/kg, PO)				
30	2,6 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,6	8,1 $\pm$ 0,6
Gabapentina (mg/kg, PO)				
100	2,7 $\pm$ 0,1	6,6 $\pm$ 0,4	9,8 $\pm$ 0,5 *	6,2 $\pm$ 0,4

ANOVA: *P < 0,05

Tabela 11: Efeitos de P, Duloxetina e Gabapentina na Hiperalgesia Mecânica (isto é, Limiares de Pressão de Pata Média $\pm$ SEM) no Modelo SNL de Rato

Tratamento	Tempo de Teste (Horas após Administração Artigo de Teste)			
	Linha de referência	1	2	4
Veículo (PO)				
0	125 $\pm$ 17	101 $\pm$ 15	104 $\pm$ 35	99 $\pm$ 26
P (mg/kg, PO)				
5	147+17	183+35	240+32	257+37*
10	152+18	213+32*	309+27*	282+30*
15	164 + 22	281 + 37*	251 + 37 *	269 + 37 *
Duloxetina (mg/kg, PO)				
30	153 + 9	306 + 30*	345 + 22 *	330 + 25 *
Gabapentina (mg/kg, PO)				
100	135 + 20	219 + 32*	236 $\pm$ 29 *	255 $\pm$ 29 *

Exemplo 12. Teste In Vivo em um Modelo de Teste de Pata de Formalina – Dor Persistente de Rato (fase tardia)

5 Estudos adicionais foram conduzidos para testar o Composto P (mesmas doses que aquelas do modelo SNL descrito acima de estudo de dor neuropática) em um modelo de formalina de dor persistente. O método, que detecta atividade analgésica / antiinflamatória, seguiu aquele descrito por Wheller-Aceto et al (Psychopharmacology, 104, 35 – 44, 1991). Os ratos

10 receberam uma injeção intraplantar de 5% de formalina (50 μ l) dentro da pata esquerda posterior. Este tratamento induziu uma resposta de recuo reconhecível nos animais de controle. O número de recuos foi contado por 15 minutos, começando 20 minutos após injeção de formalina. Oito ratos foram estudados pro grupo. O teste foi realizado cego. O Composto P foi avaliado a

15 3 doses (5, 10 e 15 mg/kg) administradas oralmente 60 minutos antes do teste (isto é, 40 minutos antes da formalina) e comparado com um grupo de controle veículo. Morfina (128 mg/kg) e duloxetina (30 mg/kg) administrados oralmente sob as mesmas condições experimentais foram usadas como substâncias comparadoras. Os dados foram analisados comparando-se os

20 grupos tratados com o controle veículo, usando-se testes U de Mann-Whitney não-pareados.

Resultados. Os resultados para P são resumidos na Tabela 12. Em resumo, P dependentemente da dose reduziu o número de recuos observados durante a fase tardia (20 – 25 minutos após injeção da formalina) do teste de formalina. A morfina também significativamente reduziu o comportamento de recuo; entretanto, a duloxetina não teve efeito sob as condições de teste.

Tabela 12: Efeitos de P e morfina sobre o comportamento de recuo na fase tardia do teste de recuo de formalina em ratos.

tratamento (mg/kg)	Número de recuos (20 a 35 min após formalina)		
	média $\pm$ s,e,m,	Valor P	% mudança do controle
Tratamento, p.o, 60 min antes do teste (isto é, 40 min antes da formalina)			
Veículo	89,4 $\pm$ 14,2	-	-
P (5)	89,0 $\pm$ 18,4 NS	0,8336	0%
P (10)	76,4 $\pm$ 15,2 NS	0,5632	-15%
P (15)	44,6 $\pm$ 13,6 *	0,0357	-50%
Duloxetina (30)	71,4 $\pm$ 17,2 NS	0,3717	-20%
Morfina (128)	0,0 $\pm$ 0,0 ***	0,0003	-100%

Teste U Mann-Whitney: NS = Não significativo; * = $p < 0,05$; *** = $p < 0,001$

Artigos de teste/controle administrados 60 minutos antes da injeção de formalina (30 minutos para o grupo 5).

Em um segundo teste, os comportamentos de recuo foram medidos por 90 minutos após injeção de formalina, empregando-se um sistema de detecção automatizado. os animais foram testados quanto a respostas de movimento da pata a injeção de uma solução de 5% de formalina (50 μ l em solução salina) usando-se o Analisador de Nocicepção Automatizado (Yaksh et al. J Appl Physiol 90:2386-402, 2001). Este dispositivo empregava um sistema de detecção magnética para medir os movimentos da pata, chamados “recuos”. Pequenas tiras metálicas foram

fixadas à pata traseira esquerda dos ratos logo antes da colocação nas câmaras de teste circulares individuais 30 minutos antes da injeção de formalina. Os ratos foram injetados com P (5, 10 e 15 mg/kg), duloxetina (30 mg/kg) ou veículo 60 minutos antes da injeção de formalina. Além de duloxetina, foi usada morfina (6 mg/kg, subcutaneamente) como uma substância comparadora. Os animais foram tratados com morfina 30 minutos antes da injeção de formalina. para iniciar o experimento, os ratos foram injetados com formalina subcutaneamente na superfície dorsal da pata traseira esquerda e colocados nas câmaras de teste. O instrumento subsequente registrou rápidos movimentos do pé, contados em épocas de 1 minuto.

Os resultados para P neste segundo teste são resumidos na Tabela 13. Em resumo, P pareceu dependentemente da dose aumentar o número de recuos observados durante a fase tardia (10 – 60 minutos após injeção de formalina) do teste de formalina. A morfina reduziu significativamente o comportamento de recuo; entretanto, a duloxetina não tinha efeito no comportamento de recuo da fase tardia. P e duloxetina não tinham efeito na fase aguda do teste de formalina (0 – 10 minutos após injeção de formalina). Ao contrário, a morfina reduziu significativamente a fase de comportamento de recuo.

Tabela 13: Efeitos de P, duloxetina e morfina no comportamento de recuo (Média $\pm$ SEM) nas fases aguda e tardia do teste de formalina em ratos.

tratamento	Número de Recuos	
	Fase Aguda	Fase Tardia
Veículo (PO)		
0	187 $\pm$ 30	1041 $\pm$ 156
P (mg/kg, PO)		
5	194 $\pm$ 33	1263 $\pm$ 181
10	143 $\pm$ 27	1679 $\pm$ 163
15	212 $\pm$ 40	2236 $\pm$ 153
Duloxetina (mg/kg, PO)		
30	168 $\pm$ 24	803 $\pm$ 112
Morfina (mg/kg, SC)		
100	36 $\pm$ 9*	32 $\pm$ 13*

* $p < 0,05$

Conclusão para testes de formalina: Embora P dependentemente da dose reduzisse o comportamento de recuo em um experimento, aumentos dependentes da dose em recuo foram observados em um segundo experimento. A razão para a discrepância é provável relacionar-se com as diferentes técnicas de classificação usadas em cada experimento. No estudo que observou aumentos no comportamento de recuo, P dependentemente da dose aumentou a atividade locomotora da linha de referência. Além disso, um aparelho de recuo automatizado foi usado para registrar recuo e o aumento das respostas de recuo que pareceram estar correlacionados com os aumentos dependentes da dose na atividade locomotora. O aparelho de detecção automatizado não é capaz de distinguir entre comportamento de recuo e atividade locomotora aumentada total. No experimento em que P exibiu uma supressão dependente da dose do comportamento de recuo de formalina de fase tardia, uma técnica de classificação manual foi usada para registrar o recuo. Tomados juntos, os achados apóiam a eficácia de P no teste de recuo de formalina.

Exemplo 13. Formulações

O composto P (ou outro composto da invenção) e bióxido de silício são misturados secos, a primeira parte de croscarmelose é adicionada e a mistura é ainda misturada seca. O estearato de magnésio é adicionado, misturado seco e a mistura é realizada através de um compactador e moinho de rolo. O granulado seco resultante é misturado com os restantes três ingredientes e comprimidos em tabletes.

Cápsulas enchidas com pó – Composição por dosagem unitária	
Composto P	5 mg
Lactose	250 mg
Amido de milho	60 mg
Estearato de magnésio	5 mg
Total	320 mg

O Composto P, lactose e amido de milho, nas proporções mostradas acima, são misturados até uniformes e então o estearato de magnésio ser misturado dentro do pó resultante, que é peneirado e carregado

dentro de cápsulas de gelatina dura de duas peças, adequadamente dimensionadas, empregando-se maquinaria convencional. Outras doses podem ser preparadas alterando-se o peso de enchimento e, se necessário, mudando-se o tamanho da cápsula para adequar-se.

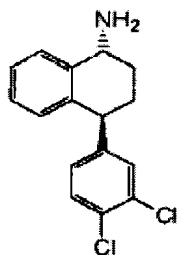
5 Formulações farmacêuticas das formamidas A-F podem ser preparadas de modo similar.

10 A presente invenção foi descrita com respeito a formas de realização preferidas. Entretanto, será óbvio para pessoas hábeis na arte que numerosas variações e modificações podem ser feitas sem desvio do escopo da invenção, como descrito nas reivindicações a seguir.

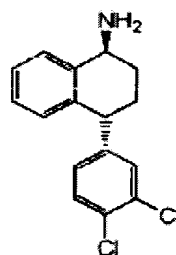
Todas as patentes, publicações ou outras referências que sejam listadas aqui são por este meio incorporadas por referência.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar um distúrbio da dor em um humano, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar a uma pessoa em necessidade de terapia para um distúrbio de dor uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto escolhido de (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P); (1S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q);



P



Q,

misturas de P e Q; e seus sais farmacologicamente aceitáveis.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor ser um distúrbio de dor neuropática.

3. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor ser fibromialgia.

4. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser (1S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

6. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de o composto ser uma mistura de (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P) e (1S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

7. Método de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo

fato de o composto ser administrado em uma composição farmacêutica, em que a composição farmacêutica compreende o composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

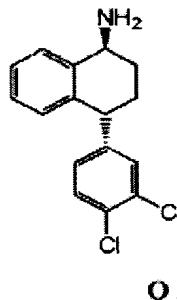
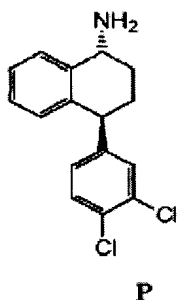
8. Método de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de a composição farmacêutica ser administrada na forma de um tablete ou uma cápsula.

9. Método de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de o distúrbio de dor neuropática ser escolhido de sensações de queimação, sensações de formigamento, hipersensibilidade ao toque, hipersensibilidade ao frio, dor de membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica diabética e síndrome da dor crônica.

10. Método de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de a síndrome da dor crônica ser escolhida de distrofia simpática reflexa e causalgia.

11. Método de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de o distúrbio de fibromialgia ser escolhido de fibromialgia generalizada, síndrome da fibromialgia primária, síndrome da fibromialgia secundária, fibromialgia localizada e síndrome da dor miofascial.

12. Método para tratar um distúrbio da dor em um humano, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar a uma pessoa em necessidade de terapia para um distúrbio da dor uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto escolhido de (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P); (1S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q);



e seus sais farmacologicamente aceitáveis; em que P ou Q está presente em cerca de 80% a cerca de 100% de excesso enantiomérico.

13. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor ser um distúrbio da dor neuropático.

5 14. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor ser fibromialgia.

15. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de P ou Q estar presente em cerca de 90% a cerca de 100% de excesso enantiomérico.

10 16. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de P ou Q estar presente em cerca de 95% a cerca de 100% de excesso enantiomérico.

15 17. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de P ou Q estar presente em cerca de 99 % a cerca de 100% de excesso enantiomérico.

18. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de o composto ser (1R,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (P) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

20 19. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de o composto ser (1S,4R)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina (Q) ou um seu sal farmacologicamente aceitável.

20. Método de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de o composto ser administrado em uma composição farmacêutica

que compreende o composto ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e um veículo farmaceuticamente aceitável.

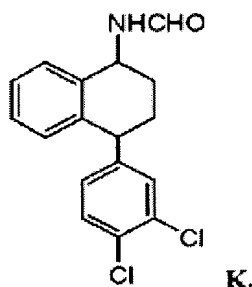
21. Método de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de a composição farmacêutica ser administrada na forma de um tablete ou uma cápsula.

22. Método de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor neuropática ser escolhido de sensações de queimação, sensações de formigamento, hipersensibilidade ao toque, hipersensibilidade ao frio, dor de membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica diabética e síndrome da dor crônica.

23. Método de acordo com a reivindicação 22, caracterizado pelo fato de a síndrome da dor crônica ser escolhida de distrofia simpática reflexa e causalgia.

24. Método de acordo com a reivindicação 14, caracterizado pelo fato de o distúrbio de fibromialgia ser escolhido de fibromialgia generalizada, síndrome da fibromialgia primária, síndrome da fibromialgia secundária, fibromialgia localizada e síndrome da dor miofascial.

25. Método para tratar um distúrbio da dor em um humano, dito método caracterizado pelo fato de compreender administrar a uma pessoa em necessidade de tratamento para um distúrbio da dor uma quantidade terapêuticamente eficaz de um composto de fórmula K:

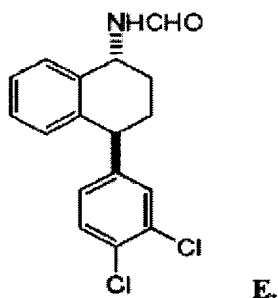


26. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor ser um distúrbio da dor neuropática.

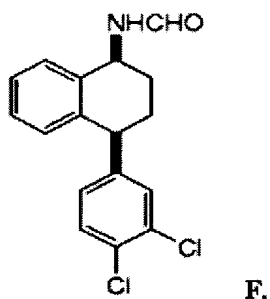
27. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado

pelo fato de o distúrbio da dor ser fibromialgia.

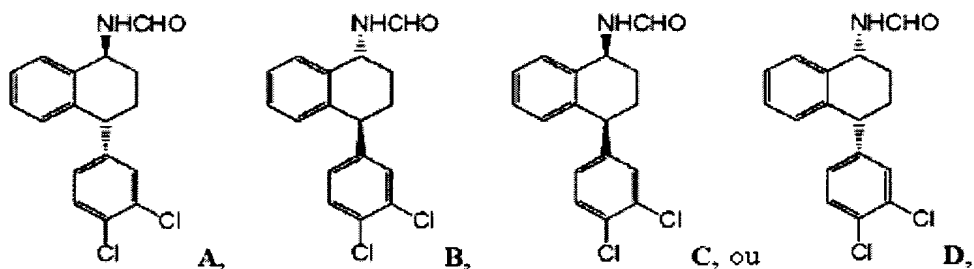
28. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula K ser um composto de fórmula E:



29. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula K ser um composto de fórmula F:



30. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula K ser um composto de fórmula A, B, C ou D:



em que A, B, C ou D está presente em cerca de 80% a cerca de 100% de excesso enantiomérico.

31. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de A, B, C ou D estar presente em cerca de 90% a cerca de 100 % de excesso enantiomérico.

32. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de A, B, C ou D estar presente em cerca de 95 % a cerca de 100 % de excesso enantiomérico.

5 33. Método de acordo com a reivindicação 30, caracterizado pelo fato de A, B, C ou D estar presente em cerca de 99 % a 100 % de excesso enantiomérico.

34. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula K ser uma mistura de

10 (1S,4R)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida (A) e (1R,4S)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida (B).

35. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula K ser uma mistura de (1S,4S)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida (C) e (1R,4R)-N-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida (D).

36. Método de acordo com a reivindicação 25, caracterizado pelo fato de o composto de fórmula K ser administrado em uma composição farmacêutica, em que a composição farmacêutica compreende o composto de fórmula K e um veículo farmacêuticamente aceitável.

20 37. Método de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de a composição farmacêutica ser administrada na forma de um tablete ou uma cápsula.

38. Método de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de o distúrbio da dor neuropática ser escolhido de sensações de queimação, sensações de formigamento, hipersensibilidade ao toque, hipersensibilidade ao frio, dor de membro fantasma, neuralgia pós-herpética, neuropatia periférica diabética e síndrome da dor crônica.

39. Método de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de a síndrome da dor crônica ser escolhida de distrofia simpática

reflexa e causalgia.

40. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de o distúrbio da fibromialgia ser escolhido de fibromialgia generalizada, síndrome da fibromialgia primária, síndrome da fibromialgia secundária, fibromialgia localizada e síndrome da dor miofascial.
- 5

RESUMO

“MÉTODO PARA TRATAR UM DISTÚRBIO DA DOR EM UM HUMANO”

É descrito o tratamento dos distúrbios da dor com (1R,4S)-
5 trans 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina; e (1S,4R)-trans 4-
(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina. Um processo para
preparar 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidro-1-naftalenamina é também
descrito. O processo inclui a preparação de todos os quatro isômeros de N-[4-
(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetraidronaftalen-1-il]formamida, que são também
10 úteis no tratamento de distúrbios da dor.