



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0912112-9 B1



(22) Data do Depósito: 29/05/2009

(45) Data de Concessão: 22/12/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO COMPOSTO TENDO ATIVIDADE ANTAGONÍSTICA EM RECEPTOR DE ADENOSINA A2A ÚTIL EM SUPRIMIR TOLERÂNCIA ANALGÉSICA

(51) Int.Cl.: A61K 45/00; A61K 31/343; A61K 31/427; A61K 31/4439; A61K 31/506; (...).

(30) Prioridade Unionista: 27/11/2008 JP 2008-302783; 29/05/2008 JP 2008-141178.

(73) Titular(es): KYOWA KIRIN CO., LTD..

(72) Inventor(es): JUN OUCHI; SHUNJI KUNORI; YOZO KOJIMA; KATSUMI SHINODA; KATSUTOSHI SASAKI; SHIRO SHIRAKURA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009059845 de 29/05/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/145289 de 03/12/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 29/11/2010

(57) Resumo: AGENTE PARA SUPRIMIR UM EFEITO INDESEJÁVEL DE UM ANALGÉSICO DO TIPO OPIÓIDE, AGENTE TERAPÊUTICO E/OU PREVENTIVO PARA DOR, KIT, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, USO DE UM COMPOSTO E UM OPIÓIDE, COMPOSTO, E, COMBINAÇÃO É divulgado um agente para suprimir uma atividade indesejável de um agente analgésico do tipo opióide (opióide), que compreende um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A2A ou um sal farmacêuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo. A atividade indesejável do analgésico do tipo opióide (opióide) pode ser tolerância ou constipação analgésica; A atividade indesejada do agente analgésico do tipo opióide (opióide), pode ser tolerância analgésica.

COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO COMPOSTO TENDO ATIVIDADE ANTAGONÍSTICA EM RECEPTOR DE ADENOSINA A_{2A} ÚTIL EM SUPRIMIR TOLERÂNCIA ANALGÉSICA

Campo Técnico

[001] A presente invenção diz respeito a um agente for suprimir um efeito indesejável (por exemplo, tolerância analgésica, hiperalgesia, dependência, constipação, sonolência, etc.) de um analgésico do tipo opióide (opióide), que compreende um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmaceuticamente aceitável deste como um ingrediente ativo, e outros.

Fundamentos da Técnica

[002] Um opióide é amplamente usado para graves dores agudas e crônicas. É conhecido que um opióide apresenta um forte efeito analgésico e também apresenta um efeito indesejável, tal como tolerância analgésica, hiperalgesia, constipação, dependência, e sonolência (The Medical Clinics of North America, 2007, Vol. 91, p. 199). Convencionalmente, como um método principal para tratar e/ou prevenir a tolerância analgésica ou hiperalgesia causada por um opióide, um aumento na dose do opióide, rotação do opióide, mudança da via de administração, ou outros foram realizados. Contudo, o aumento na dose do opióide tem o problema que os efeitos colaterais do opióide por si, tais como constipação, náusea, sonolência, depressão respiratória, confusão, e imunossupressão também se tornam graves, e a eficácia crítica é diminuída a partir do ponto de vista geral. Além disso, como para a rotação do opióide ou mudança da via de administração, não há poucos casos onde a opção a ser tomada é limitada devido ao local da dor ou ao histórico passado de um paciente (por exemplo, nefropatia, hepatologia, etc.).

[003] Como um método para reduzir o efeito indesejável de um opióide, tal como a dependência, por exemplo, há informações como descrito abaixo: (1) Oxytrex (“The Journal of Pain”, 2005, Vol. 6, p. 392) ou Embeda

(“Annual Meeting of The American Society of Anesthesiologists”, 2007, Abstract A1370), ambas as quais são uma preparação misturada de um opióide e uma dose ultra-baixa de um antagonista opióide, reduzem a dependência física ao opióide se comparado com a administração simples de um opióide; (2) a metilnaltrexona melhora a constipação induzida pela administração de um opióide (“The Annals of Pharmacotherapy”, 2007, Vol. 41, p. 984); (3) a aminoguanidina inibe a tolerância analgésica e a dependência física da morfina (“European Journal of Pharmacology”, 2006, Vol. 540, pp. 60-66); (4) finasterida inibe a tolerância analgésica e a dependência física da morfina (“Hormones and Behavior”, 2007, Vol. 51, p. 605); (5) um antagonista do receptor do ácido N-metil-D-aspartico (NMDA) inibe a tolerância analgésica e a dependência do opióide (“Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology”, 2000, Vol. 361, p. 425; “The Clinical Journal of Pain”, 2000, Vol. 16, pp. S73-9); (6) um inibidor de gangliosídeo GM1 inibe a tolerância analgésica e dependência física da morfina e outros (US 2004-0087607); (7) 3,7-dimetil-1-propargilxantina (DMPX), que é um antagonista do receptor de adenosina, inibe a dependência fisiológica da morfina (ver o Documento não patente 1); (8) DMPX inibe a dependência fisiológica da heroína (ver Documento não patente 2 e Documento de Patente 1); (9) 8-(3-clorostiril) cafeína (CSC) inibe a dependência fisiológica da morfina (ver, Documento não patente 3); (10) ZM241385, que é um antagonista do receptor de adenosina, afeta uma corrente pós-sináptica excitatória induzida por DAMGO, que é um dos peptídeos opióides (ver, o Documento não patente 4); e (11) SCH59261 e CSC, ambos os quais são um antagonista do receptor de adenosina, inibem a dependência física da morfina (ver, Documento não patente 8).

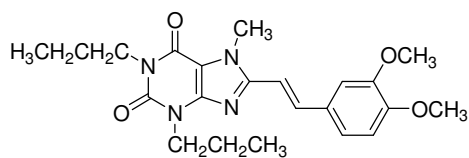
[004] Por outro lado, é conhecido que a adenosina é amplamente distribuída no corpo e apresentam vários efeitos fisiológicos no sistema nervoso central, músculo cardíaco, rim, músculo liso, e outros por intermédio

dos seus receptores (ver, Documento não patente 5).

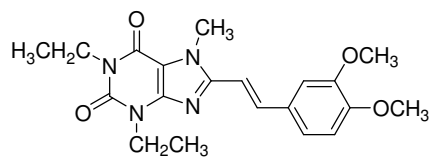
[005] Por exemplo, é conhecido que um antagonista de adenosina A_1 tem atividade que promove a defecação (ver, Documento não patente 6). Também é conhecido que os receptores de adenosina A_{2A} estão particularmente envolvidos no sistema nervoso central, e um antagonista do receptor de adenosina A_{2A} é conhecido ser útil como um agente terapêutico, por exemplo, para a doença de Parkinson e outros (ver, Documento não patente 7). Além disso, uma composição que compreende um antagonista do receptor de adenosina A_{2A} e um opióide para tratar a síndrome das pernas inquietas (RLS) e outros também são conhecidos (ver, Documentos de Patente 2 e 3). Além disso, um método para aliviar o consumo crônico do uso excessivo de medicamentos tal como etanol ou um opióide usando um antagonista do receptor de adenosina A_{2A} (ver os Documentos de Patente 1 e 4), um método para tratar uma doença com dor musculoesquelética crônica (ver, Documento de Patente 5) e outros são conhecidos. Além disso, também é conhecido que um antagonista do receptor de adenosina A_{2B} é útil como um agente terapêutico para a constipação (ver o Documento de Patente 6).

[006] Como um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} , por exemplo, os compostos representados pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), (VIII), e outros são conhecidos (ver os Documentos de Patente de 7 a 13, e os Documentos de não patente de 9 a 11).

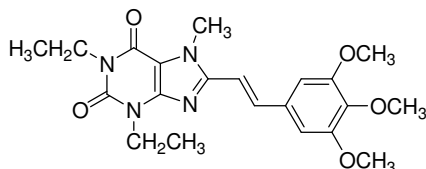
[não patente 1]



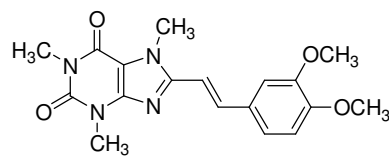
(IA)



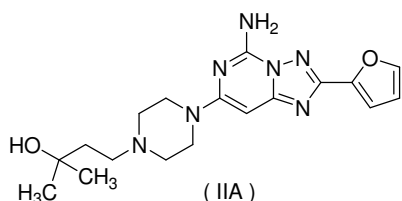
(IB)



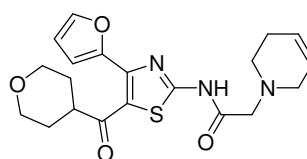
(IC)



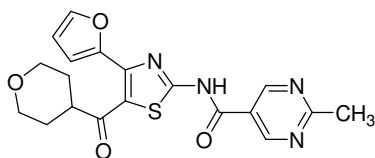
(ID)



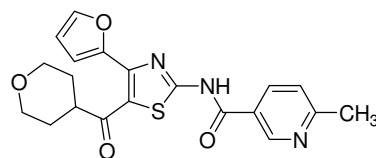
(IIA)



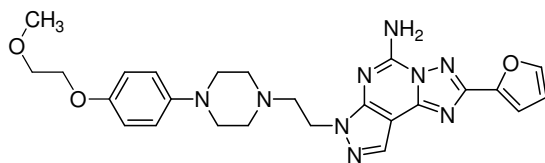
(IIIA)



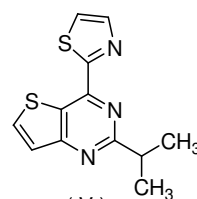
(IIIB)



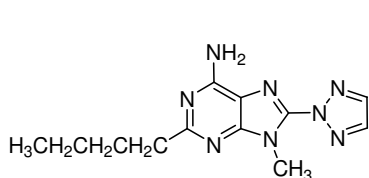
(IIIC)



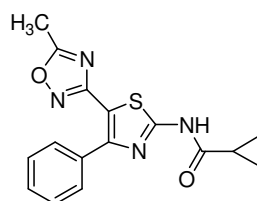
(IVA)



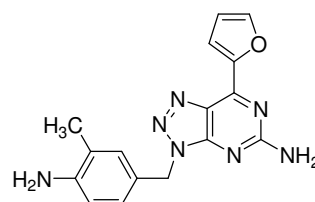
(V)



(VIA)



(VII)



(VIII)

Documentos da Técnica Anterior

Documentos de Patente

- [007] Documento de Patente 1: WO 2006/009698
 [008] Documento de Patente 2: WO 2007/047293
 [009] Documento de Patente 3: WO 2007/038212
 [0010] Documento de Patente 4: WO 2006/059713

- [0011] Documento de Patente 5: WO 2005/094885
- [0012] Documento de Patente 6: WO 01/080893
- [0013] Documento de Patente 7: Patente US Nº 5587378
- [0014] Documento de Patente 8: WO 00/17201
- [0015] Documento de Patente 9: WO 2005/063743
- [0016] Documento de Patente 10: WO 2002/055524
- [0017] Documento de Patente 11: WO 2003/011864
- [0018] Documento de Patente 12: WO 2006/032273
- [0019] Documento de Patente 13: WO 2002/055083
- [0020] Documentos de não patente
- [0021] Documento de não patente 1: “European Journal of Pharmacology”, 1999, Vol. 383, p. 107
- [0022] Documento de não patente 2: “Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America”, 2006, Vol. 103, p. 7877
- [0023] Documento de não patente 3: “Research Communications in Alcohol and Substances of Abuse”, 1997, Vol. 18, p. 141
- [0024] Documento de não patente 4: “Neuroscience Letters”, 2005, Vol. 376, p. 102
- [0025] Documento de não patente 5: “Nature Reviews Drug Discovery”, 2006, Vol. 5, p. 247
- [0026] Documento de não patente 6: “Jpn. J. Pharmacol.”, 1995, Vol. 68, p. 119
- [0027] Documento de não patente 7: “Progress in Neurobiology”, 2007, Vol. 83, p. 332
- [0028] Documento de não patente 8: “Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology”, 2003, Vol. 368, p. 113
- [0029] Documento de não patente 9: “European Journal of Pharmacology”, 1994, Vol. 267, p. 335

[0030] Documento de não patente 10: “Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters”, 2007, Vol. 17, p.1376

[0031] Documento de não patente 11: “Journal of Medicinal Chemistry”, 1993, Vol. 36, p. 1333

Sumário da Presente Invenção

Problemas que a presente invenção deve resolver

[0032] Um objetivo da presente invenção é fornecer um agente para suprimir um efeito indesejável (por exemplo, tolerância analgésica, hiperalgesia, constipação, dependência, sonolência, etc.) de um opióide, que compreende um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo, e outros.

Meios de Resolver os Problemas

[0033] A presente invenção diz respeito ao seguinte de (1) a (93).

[0034] (1) Um agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, que compreende um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo.

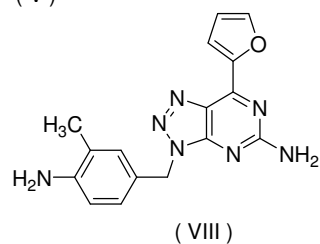
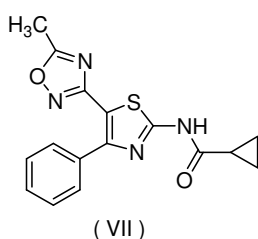
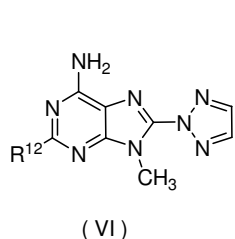
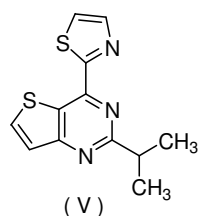
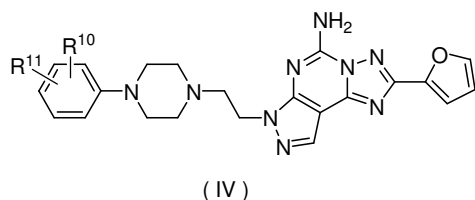
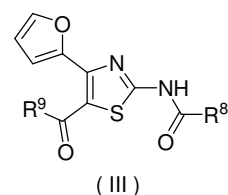
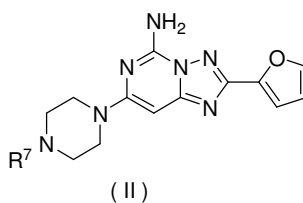
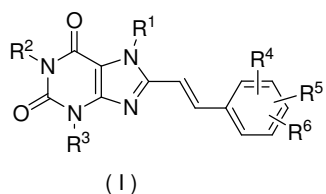
[0035] (2) O agente de acordo com (1), em que o efeito indesejável é tolerância analgésica, hiperalgesia, constipação, dependência, ou sonolência.

[0036] (3) O agente de acordo com (1), em que o efeito indesejável é tolerância ou constipação analgésica.

[0037] (4) O agente de acordo com (1), em que o efeito indesejável é tolerância analgésica.

[0038] (5) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

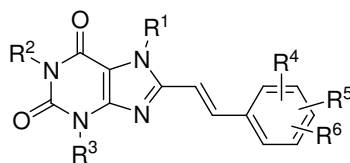
[Substância Química 2]



[0039] (Em que, R¹ representa um átomo de hidrogênio ou metila; R² e R³ podem ser os mesmos ou diferentes, e cada um representa metila, etila, propila, butila, ou isopropila; R⁴, R⁵, e R⁶ podem ser os mesmos ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, metila, etila, metóxi, etóxi, um átomo de flúor, um átomo de cloro, ou um átomo de bromo; R⁷ representa metila, etila, propila, butila, ou 3-metilbutila, ou qualquer um destes substituídos por hidróxi; R⁸ representa fenila, piridila, pirimidinila, ou 5,6-dihidro-2H-piridilmetila, ou qualquer um destes substituídos por de 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de cloro, metila, etila, metóxi, e etóxi; R⁹ representa piridila ou tetraidropirana; R¹⁰ e R¹¹ podem ser os mesmos ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, ou 2-metoxietóxi; e R¹² representa metila, etila, propila, ou butila.)

[0040] (6) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Substância Química 3]

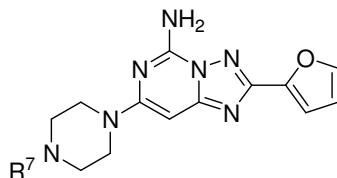


(I)

[0041] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0042] (7) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

[Substância Química 4]

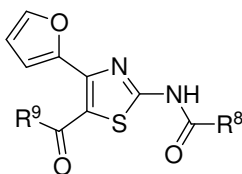


(II)

[0043] (Em que, R^7 tem a mesma definição como descrito acima.)

[0044] (8) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (III).

[Substância Química 5]

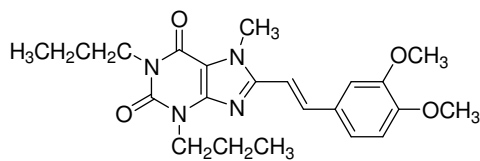


(III)

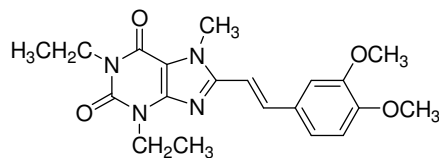
[0045] (Em que, R^8 e R^9 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0046] (9) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

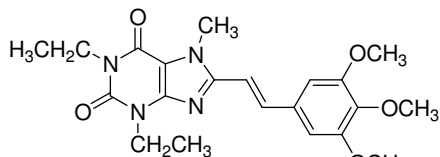
[Substância Química 6]



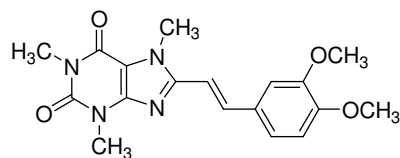
(IA)



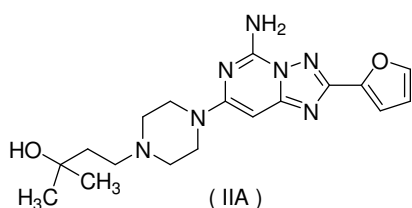
(IB)



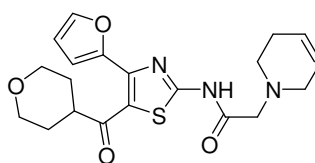
(IC)



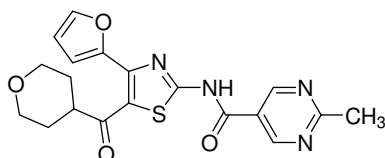
(ID)



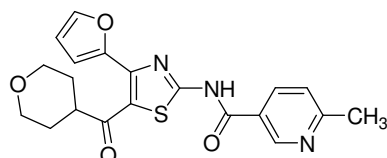
(IIA)



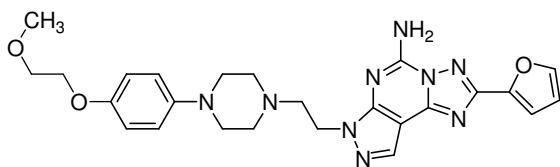
(IIIA)



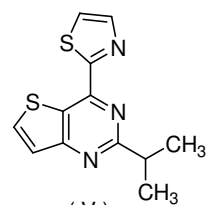
(IIIB)



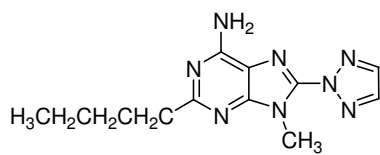
(IIIC)



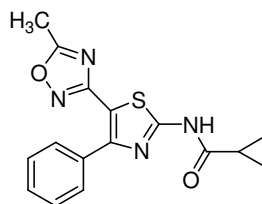
(IVA)



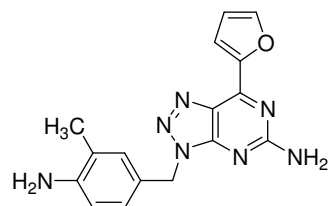
(V)



(VIA)



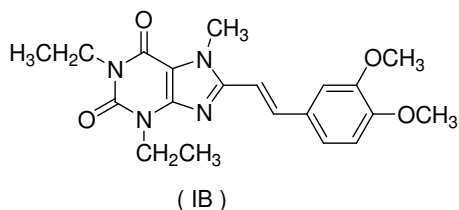
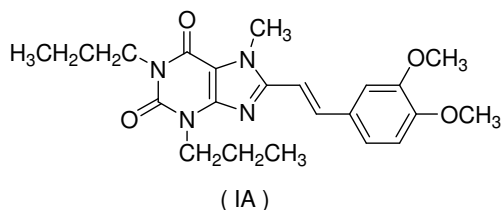
(VII)



(VIII)

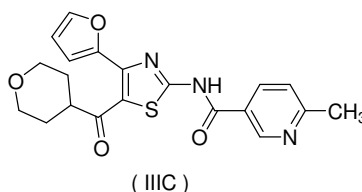
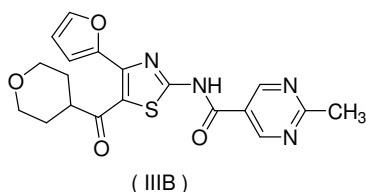
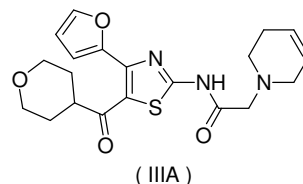
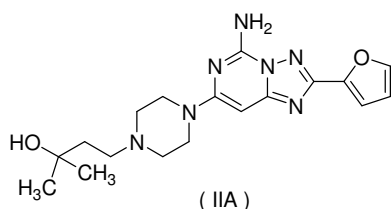
[0047] (10) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA) ou (IB).

[Substância Química 7]



[0048] (11) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (4), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IIA), (IIIA), (IIIB), ou (IIIC).

[Substância Química 8]



[0049] (12) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (11), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoep tazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol,

buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalo-fentanila, levorfanol, e remifentanila.

[0050] (13) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (11), em que o opióide é morfina, fentanila, ou oxicodona.

[0051] (14) O agente de acordo com qualquer um de (1) a (11), em que o opióide é morfina.

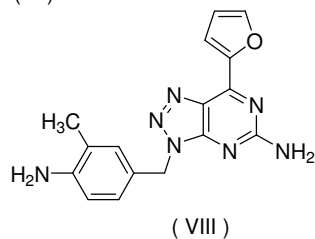
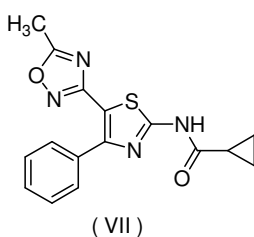
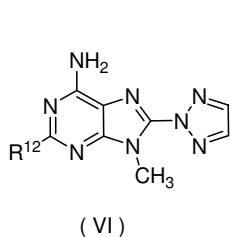
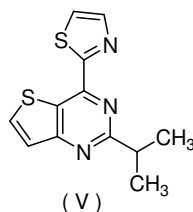
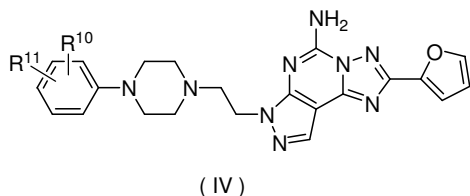
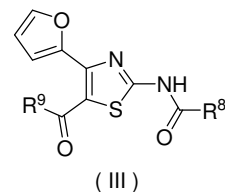
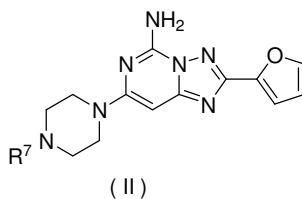
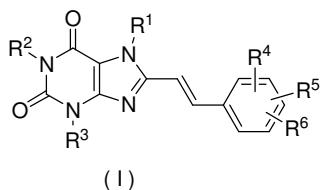
[0052] (15) Um agente terapêutico e/ou preventivo para dor, que compreende (a) um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e (b) um opióide em combinação.

[0053] (16) Um agente terapêutico e/ou preventivo para dor, que compreende o seguinte (a) e (b) como ingrediente ativos, ambos os quais devem ser administrados de modo simultâneo ou separado em um intervalo: (a) um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste; e (b) um opióide.

[0054] (17) O agente de acordo com (15) ou (16), em que a dor é selecionada do grupo que consiste de dor nociceptiva, dor do câncer, dor dorsolombar, dor pós-operativa, dor do hérpes zoster, dor osteoarticular, dor dorsolombar, dor reumática na junta, osteoartrite acompanhada de dor, fibromialgia, dor miofascial, dor visceral, dor inflamatória, dor neuropática, neuropatia de aprisionamento, neuralgia pós-herpética, dor diabética, dor neurológica da costas inferiores neurológicas, dor após infecção com vírus da AIDS, dor por dano no cordão pós-espinal, e neuralgia trigeminal.

[0055] (18) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

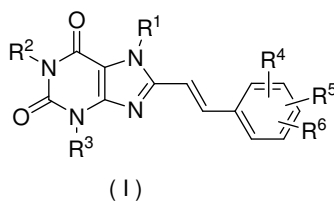
[Substância Química 9]



[0056] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0057] (19) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

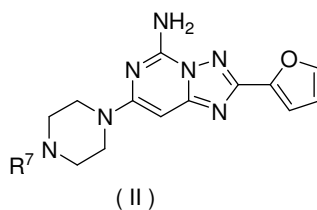
[Substância Química 10]



[0058] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0059] (20) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

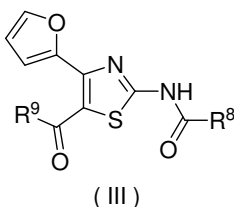
[Substância Química 11]



[0060] (Em que, R^7 tem a mesma definição como descrito acima.)

[0061] (21) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (III).

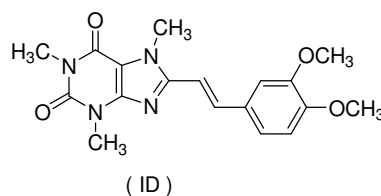
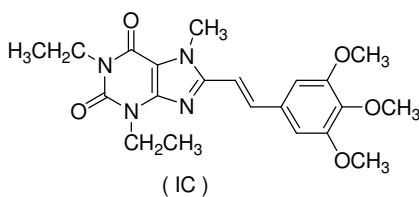
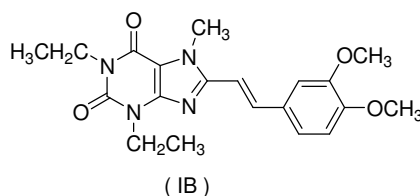
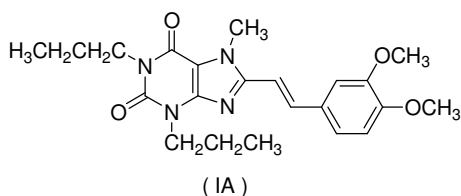
[Substância Química 12]

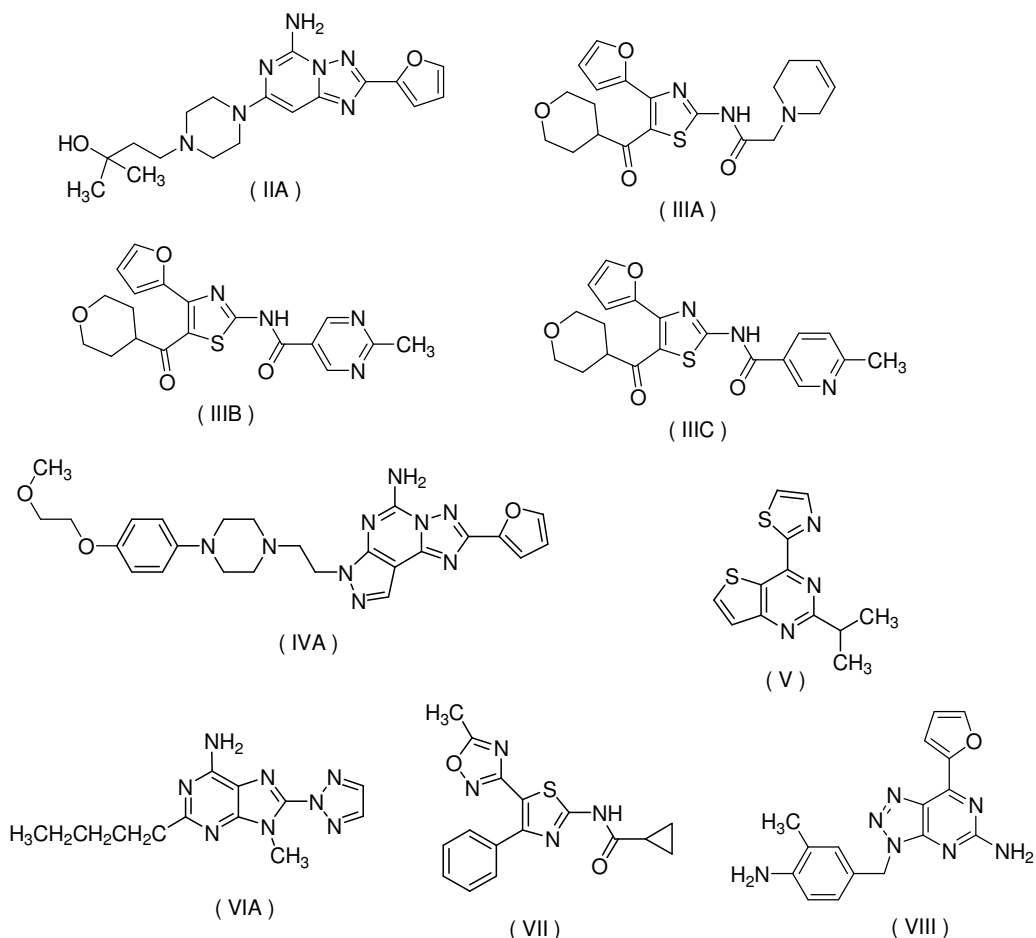


[0062] (Em que, R^8 e R^9 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0063] (22) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

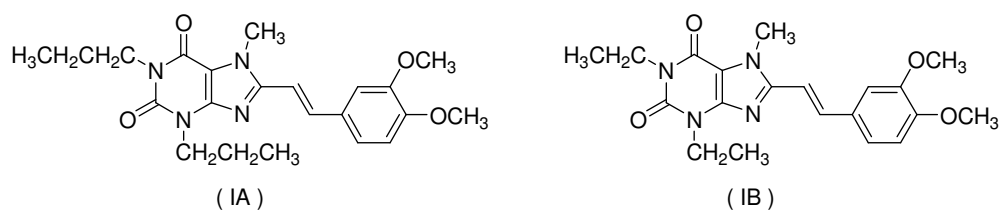
[Substância Química 13]





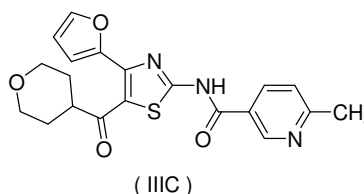
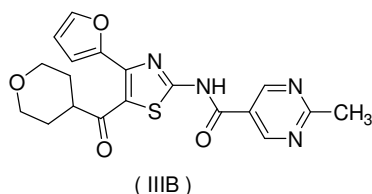
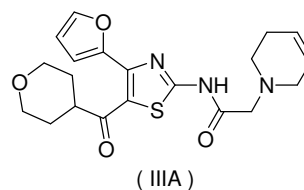
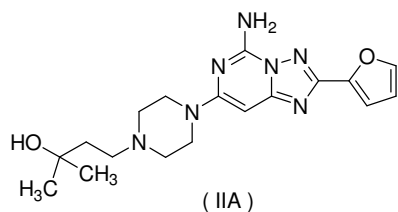
[0064] (23) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA) ou (IB).

[Substância Química 14]



[0065] (24) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (17), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IIA), (IIIA), (IIIB), ou (IIIC).

[Substância Química 15]



[0066] (25) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (24), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanila, levorfanol, e remifentanila.

[0067] (26) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (24), em que o opióide é morfina, fentanila, ou oxycodona.

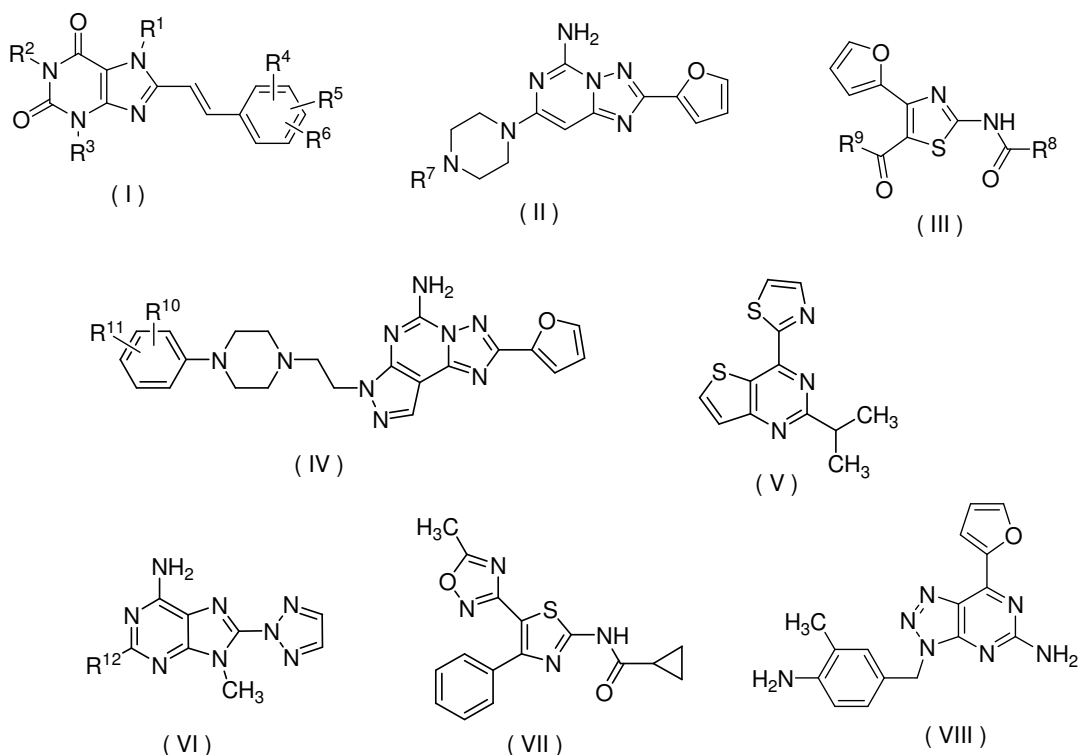
[0068] (27) O agente de acordo com qualquer um de (15) a (24), em que o opióide é morfina.

[0069] (28) Um kit, que compreende (a) um primeiro componente que

contém um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e (b) um segundo componente que contém um opioide.

[0070] (29) o kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

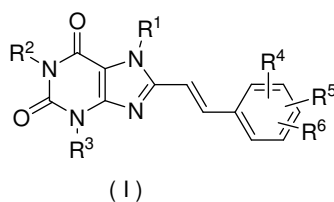
[Substância Química 16]



[0071] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, e R¹² têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0072] (30) O kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (I).

[Substância Química 17]

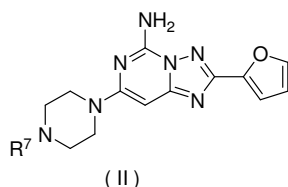


[0073] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, e R⁶ têm as mesmas definições

como as descritas acima, respectivamente.)

[0074] (31) O kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (II).

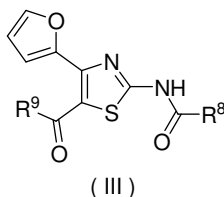
[Substância Química 18]



[0075] (Em que, R^7 tem a mesma definição como descrito acima.)

[0076] (32) O kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (III).

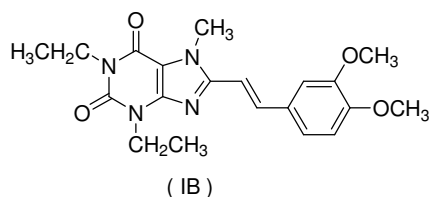
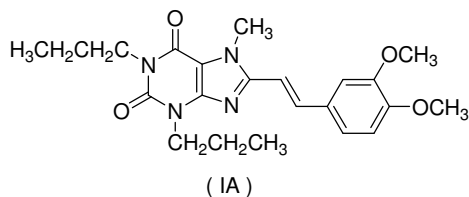
[Substância Química 19]

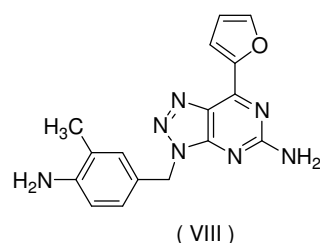
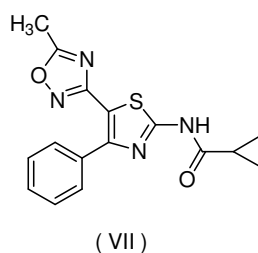
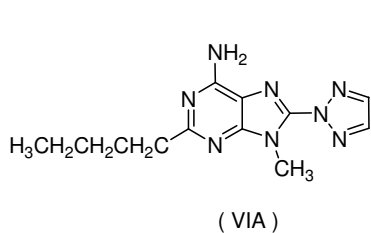
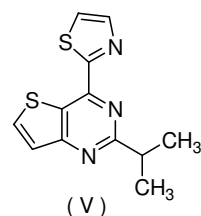
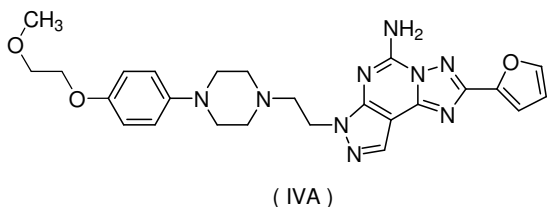
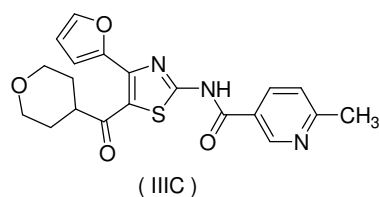
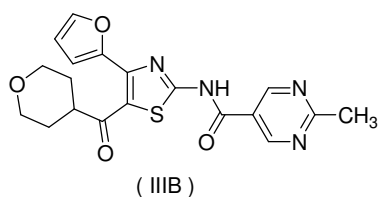
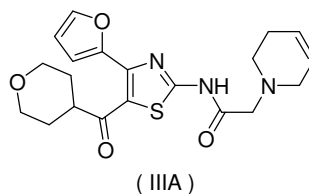
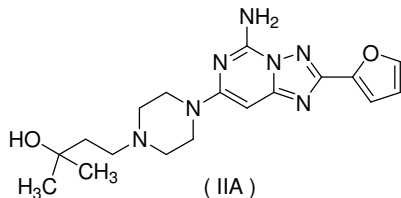
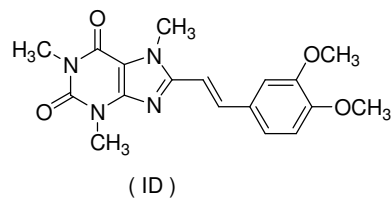
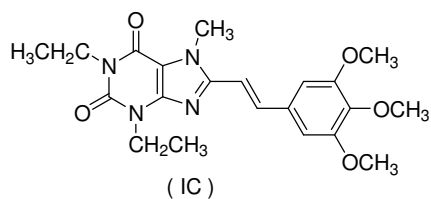


[0077] (Em que, R^8 e R^9 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0078] (33) O kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

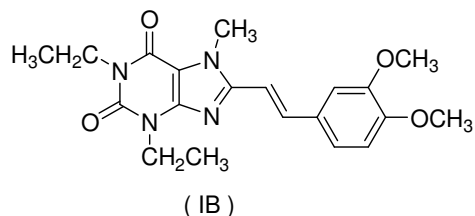
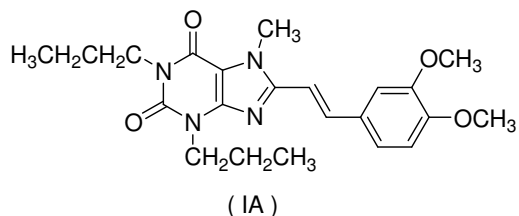
[Substância Química 20]





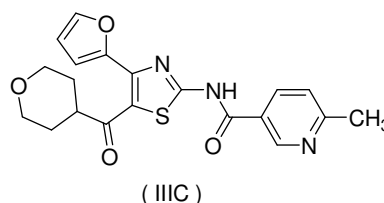
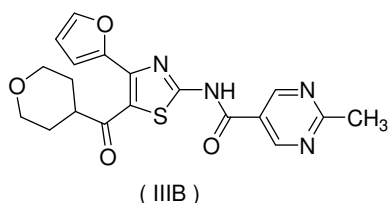
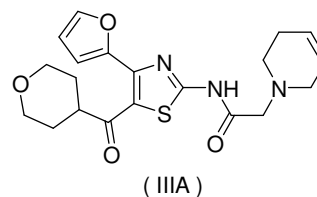
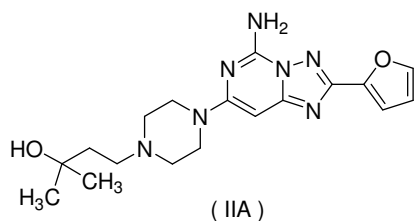
[0079] (34) O kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA) ou (IB).

[Substância Química 21]



[0080] (35) O kit de acordo com (28), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), ou (IIIC).

[Substância Química 22]



[0081] (36) O kit de acordo com qualquer um de (28) a (35), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxa-fenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalofentanila, levorfanol, e remifentanila.

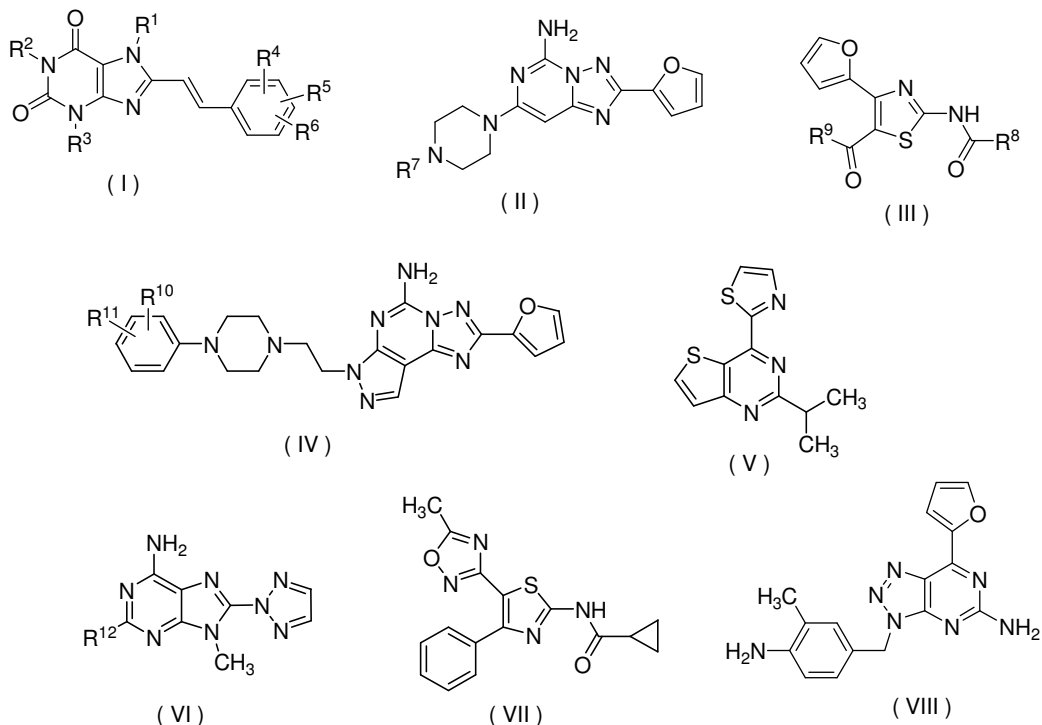
[0082] (37) O kit de acordo com qualquer um de (28) a (35), em que o opióide é morfina, fentanila, ou oxicodona.

[0083] (38) O kit de acordo com qualquer um de (28) a (35), em que o opióide é morfina.

[0084] (39) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um

composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

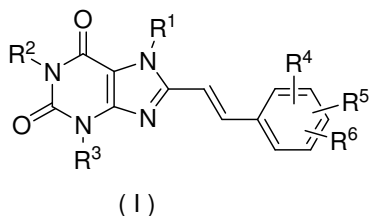
[Substância Química 23]



[0085] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0086] (40) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um composto representado pela seguinte fórmula (I) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

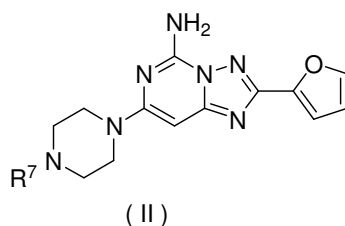
[Substância Química 24]



[0087] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , e R^6 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0088] (41) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um composto representado pela seguinte fórmula (II) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

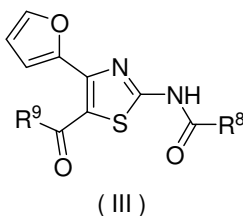
[Substância Química 25]



[0089] (Em que, R⁷ tem a mesma definição como descrito acima.)

[0090] (42) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um composto representado pela seguinte fórmula (III) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

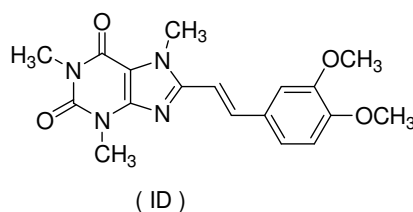
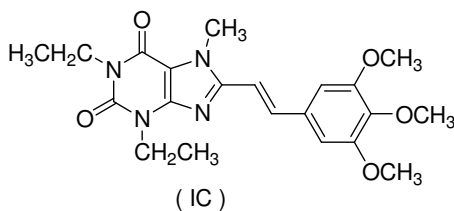
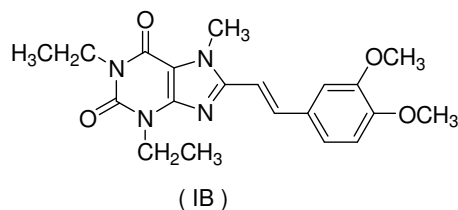
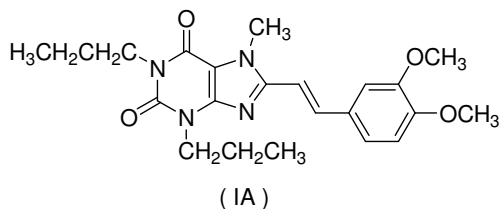
[Substância Química 26]

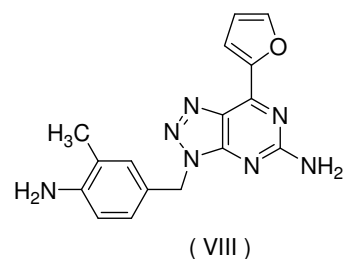
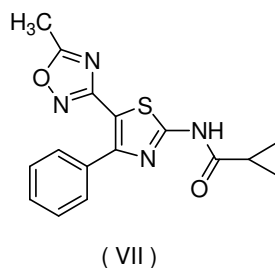
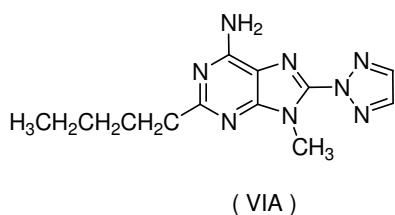
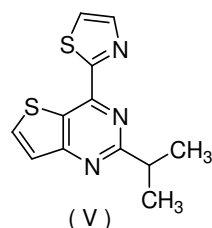
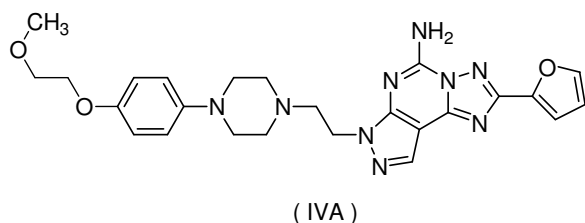
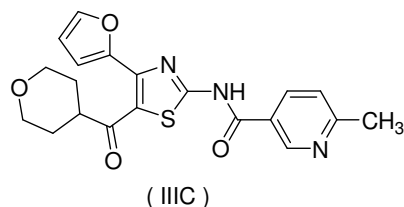
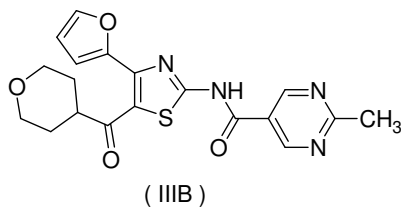
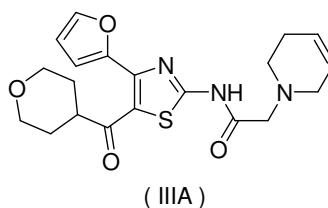
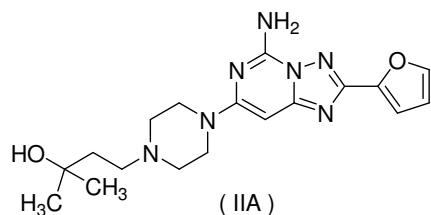


[0091] (Em que, R⁸ e R⁹ têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[0092] (43) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um composto representado pelas seguintes fórmula (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

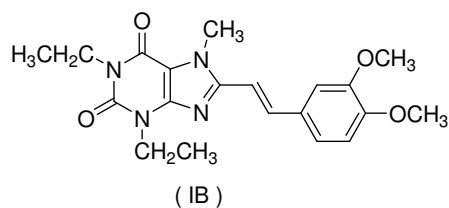
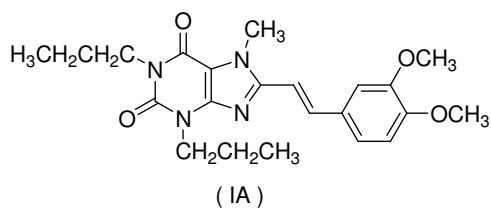
[Substância Química 27]





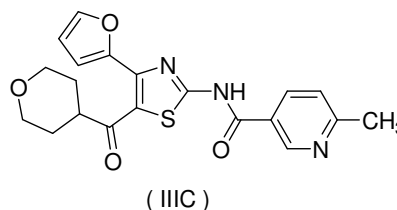
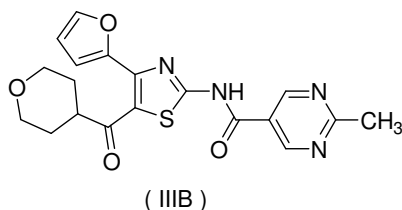
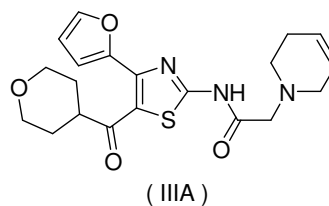
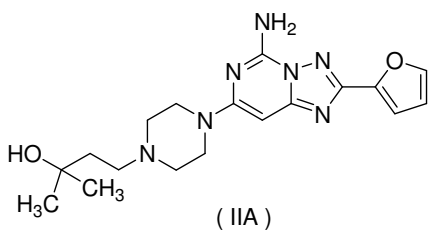
[0093] (44) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA) ou (IB) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

[Substância Química 28]



[0094] (45) Uma composição farmacêutica, que compreende (a) um composto representado pelas seguintes fórmulas (IIC), (IIIA), (IIIB), ou (IIIC) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide.

[Substância Química 29]



[0095] (46) A composição farmacêutica de acordo com qualquer um de (39) a (45), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalofentanila, levorfanol, e remifentanila.

[0096] (47) A composição farmacêutica de acordo com qualquer um de (39) a (45), em que o opióide é morfina, fentanila, ou oxycodona.

[0097] (48) A composição farmacêutica de acordo com qualquer um de (39) a (45), em que o opióide é morfina.

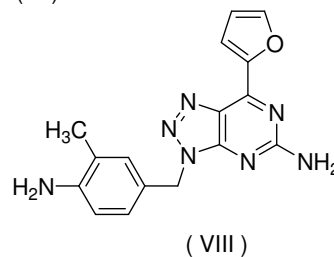
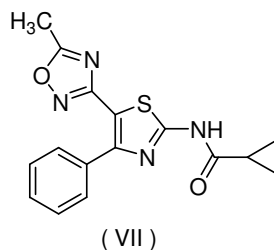
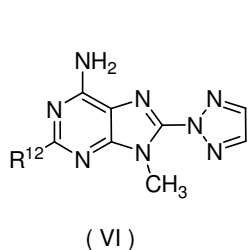
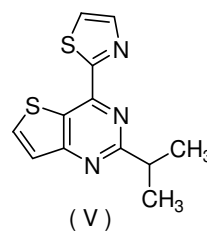
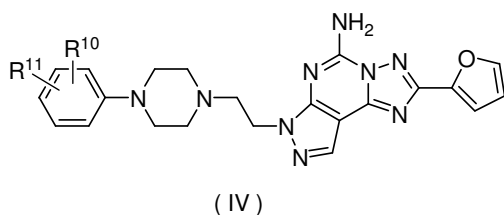
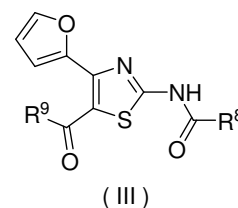
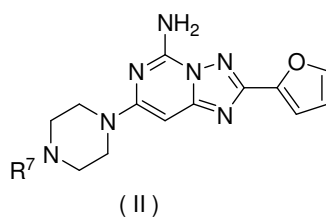
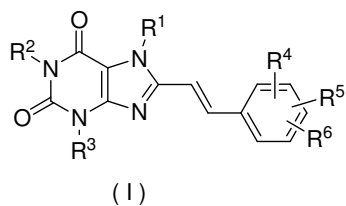
[0098] (49) Um método para **suprimir** um efeito indesejável de um opióide, que compreende administrar uma quantidade eficaz de um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

[0099] (50) O método de acordo com (49), em que o efeito indesejável é tolerância ou constipação analgésica.

[00100] (51) O método de acordo com (49), em que o efeito indesejável é tolerância analgésica.

[00101] (52) O método de acordo com qualquer um de (49) a (51), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

[Substância Química 30]

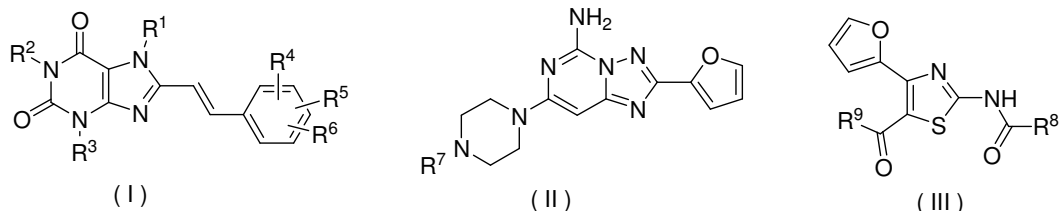


[00102] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, e R¹² têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00103] (53) O método de acordo com qualquer um de (49) a (51), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de

adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (I), (II), ou (III).

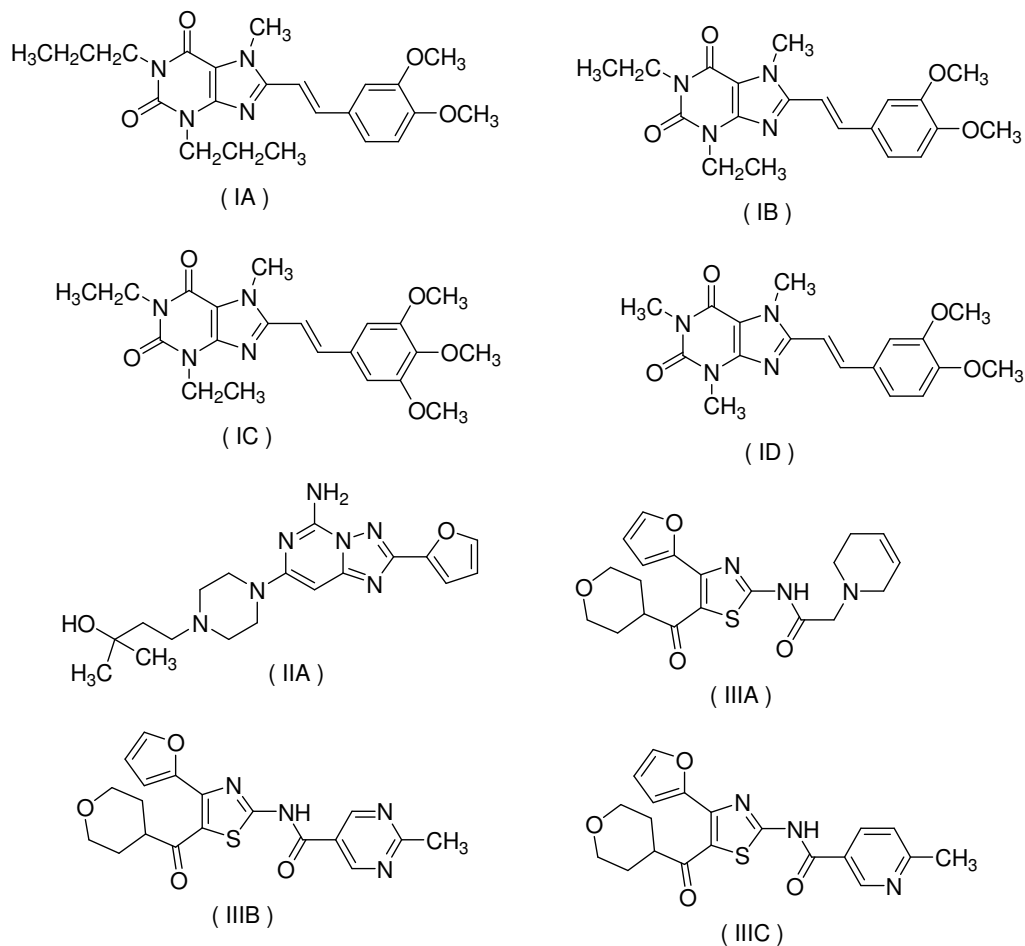
[Substância Química 31]

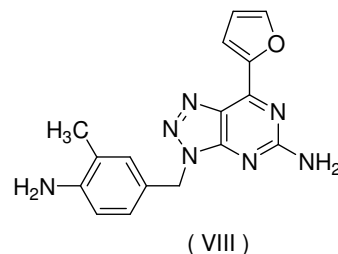
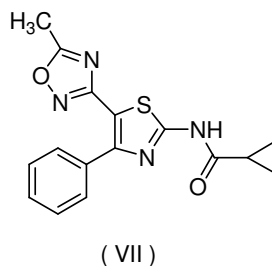
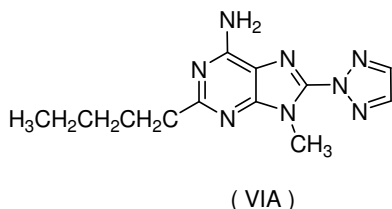
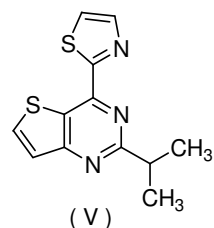
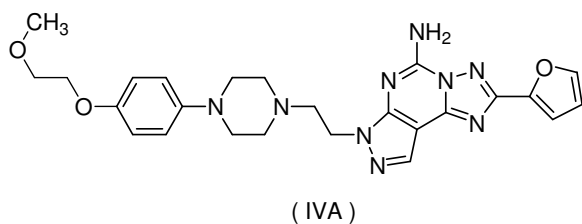


[00104] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00105] (54) O método de acordo com qualquer um de (49) a (51), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

[Substância Química 32]





[00106] (55) O método de acordo com qualquer um de (49) a (54), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxiconona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenil-butirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetil-tiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalofentanila, levorfanol, e remifentanila.

[00107] (56) O método de acordo com qualquer um de (49) a (54), em que o opióide é morfina.

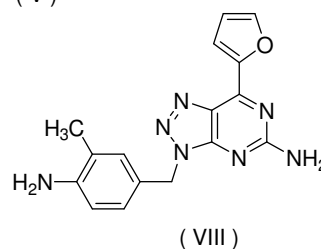
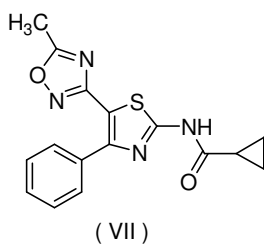
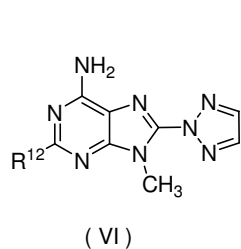
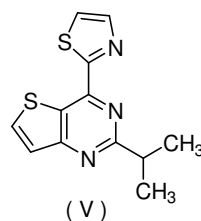
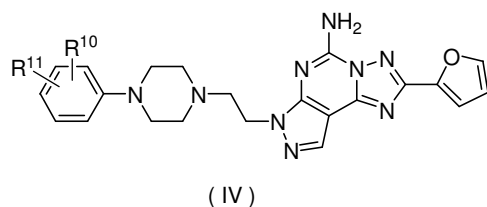
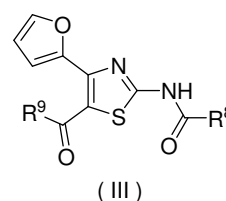
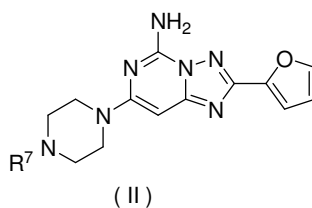
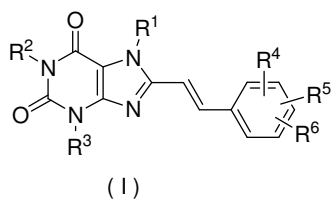
[00108] (57) Um método para tratar e/ou prevenir a dor, que compreende administrar uma quantidade eficaz de (a) um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal

farmaceuticamente aceitável deste e (b) uma quantidade eficaz de um opióide em combinação.

[00109] (58) Um método para tratar e/ou prevenir a dor, que compreende administrar uma quantidade eficaz de (a) um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e (b) uma quantidade eficaz de um opióide de modo simultâneo ou separado em um intervalo.

[00110] (59) O método de acordo com (57) ou (58), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

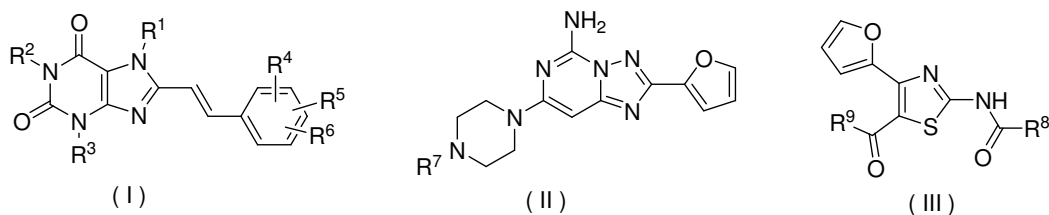
[Substância Química 33]



[00111] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, e R¹² têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00112] (60) O método de acordo com (57) ou (58), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (I), (II), ou (III).

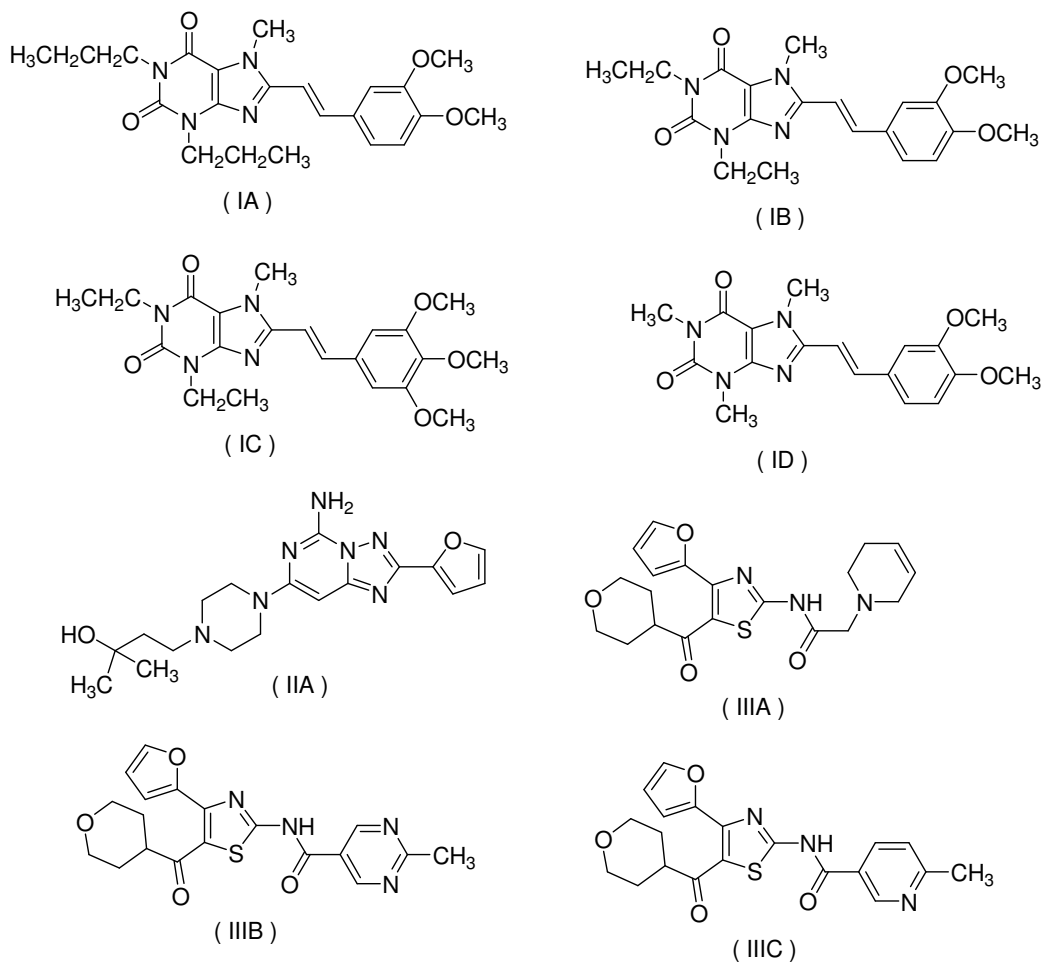
[Substância Química 34]

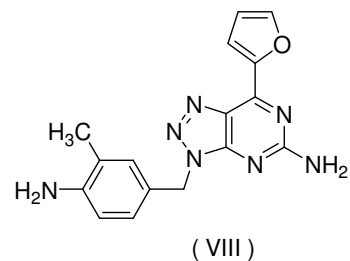
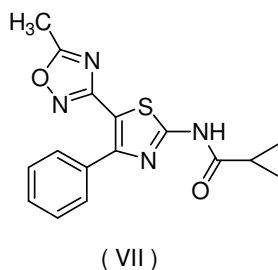
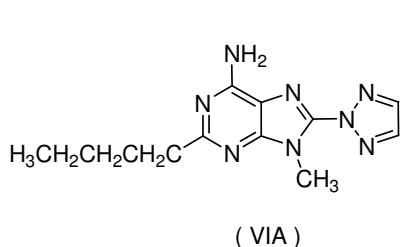
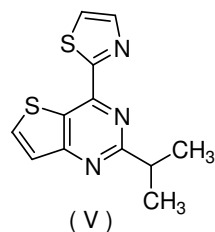
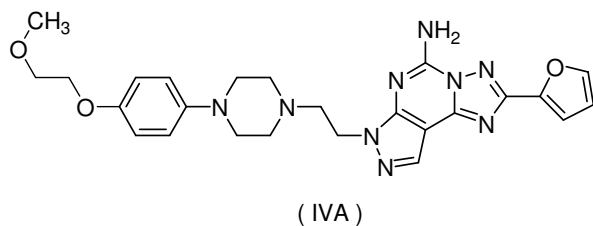


[00113] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , e R^9 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00114] (61) O método de acordo com (57) ou (58), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

[Substância Química 35]





[00115] (62) O método de acordo com qualquer um de (57) a (61), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenil-butirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetil-tiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfano, levofenalofentanila, levorfanol, e remifentanila.

[00116] (63) O método de acordo com qualquer um de (57) a (61), em que o opióide é morfina.

[00117] (64) Uso de um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste para a fabricação de um inibidor de um efeito indesejável de um

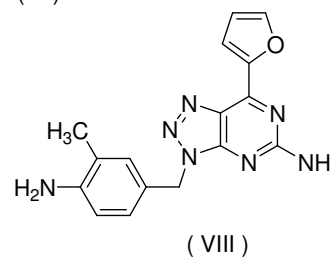
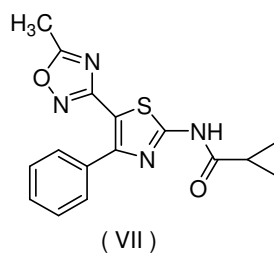
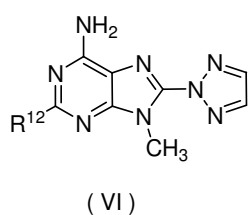
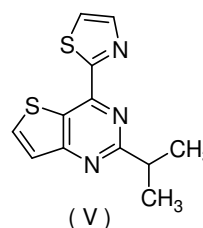
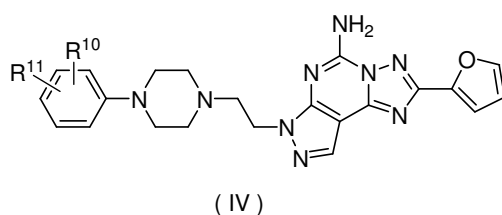
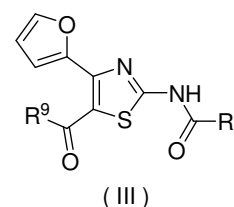
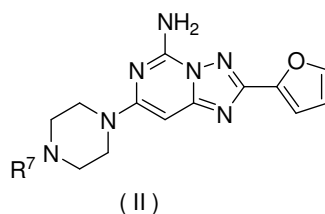
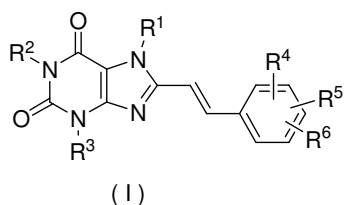
opióide.

[00118] (65) O uso de acordo com (64), em que o efeito indesejável é tolerância ou constipação analgésica.

[00119] (66) O uso de acordo com (64), em que o efeito indesejável é tolerância analgésica.

[00120] (67) O uso de acordo com qualquer um de (64) a (66), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

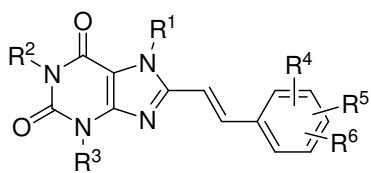
[Substância Química 36]



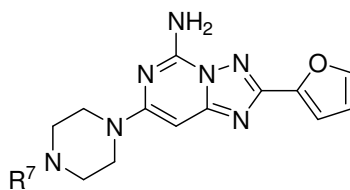
[00121] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00122] (68) O uso de acordo com qualquer um de (64) a (66), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmula (I), (II), ou (III).

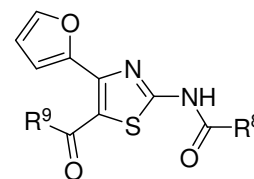
[Substância Química 37]



(I)



(II)

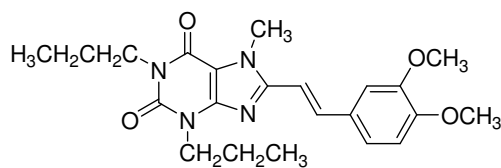


(III)

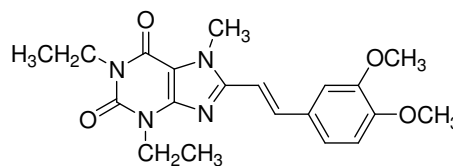
[00123] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00124] (69) O uso de acordo com qualquer um de (64) a (66), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

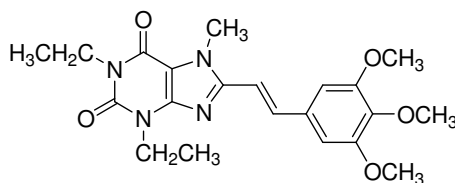
[Substância Química 38]



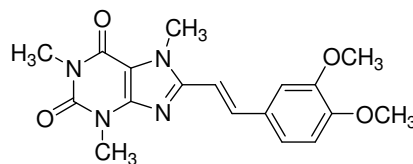
(IA)



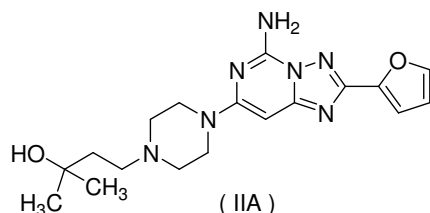
(IB)



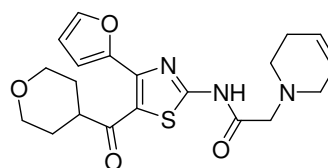
(IC)



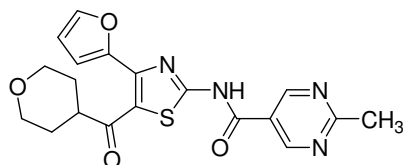
(ID)



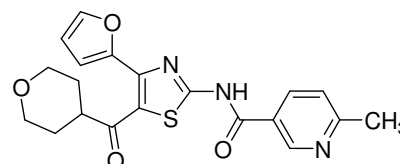
(IIA)



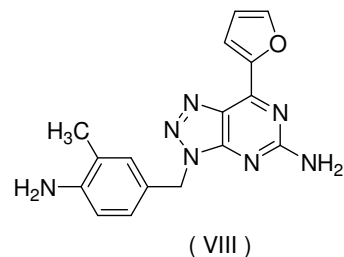
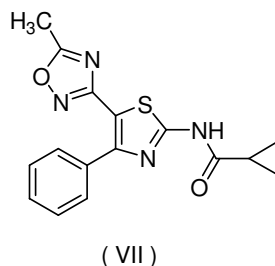
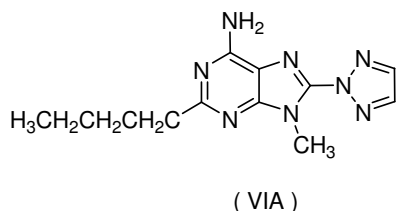
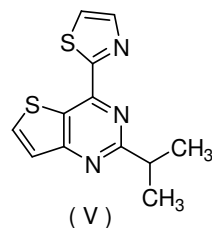
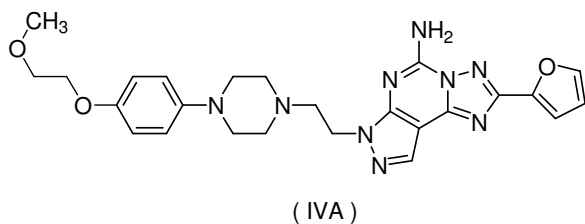
(IIIA)



(IIIB)



(IIIC)



[00125] (70) O uso de acordo com qualquer um de (64) a (69), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxiconona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfano, levofenalofentanila, levorfanol, e remifentanila.

[00126] (71) O uso de acordo com qualquer um de (64) a (69), em que o opióide é morfina.

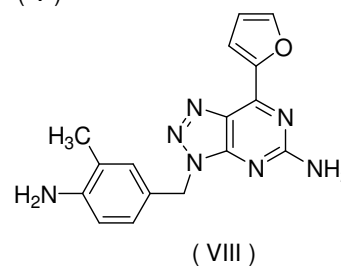
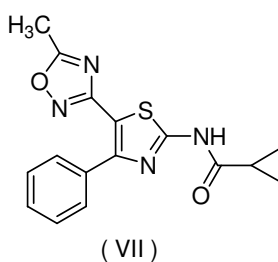
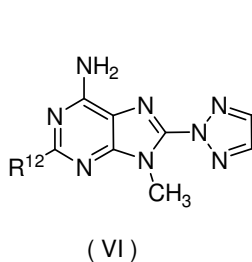
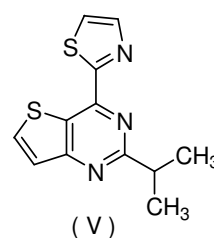
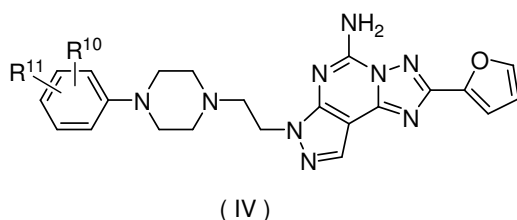
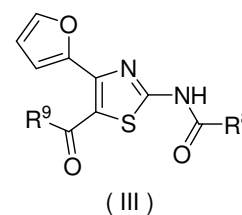
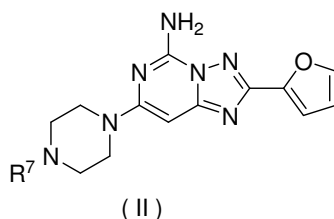
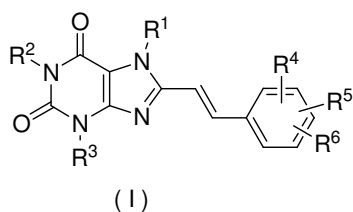
[00127] (72) Uso de (a) um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e (b) um opióide em combinação para a fabricação de um

agente terapêutico e/ou preventivo para dor.

[00128] (73) Uso do seguinte (a) e (b) para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para dor: (a) um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste; e (b) um opióide, ambos os quais devem ser administrados de modo simultâneo ou separado em um intervalo.

[00129] (74) O uso de acordo com (72) ou (73), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

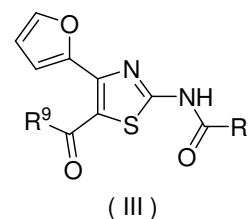
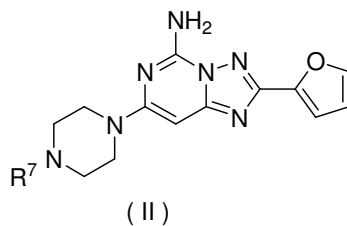
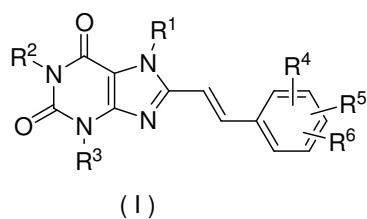
[Substância Química 39]



[00130] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00131] (75) O uso de acordo com (72) ou (73), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (I), (II), ou (III) ou um sal farmacologicamente aceitável deste.

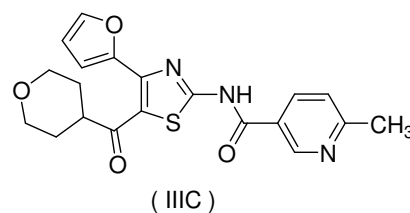
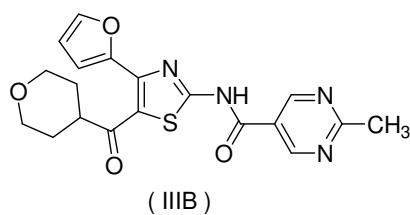
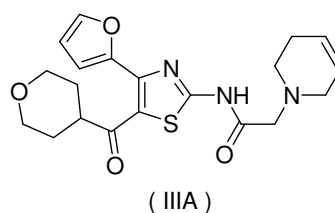
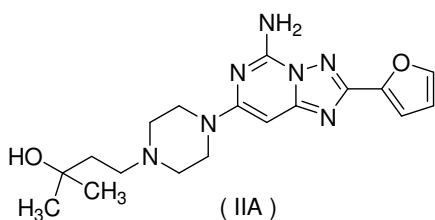
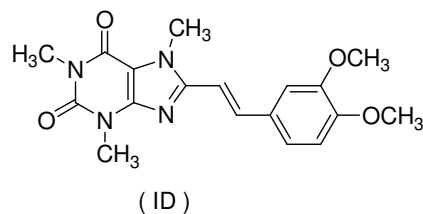
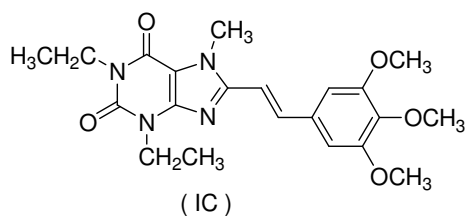
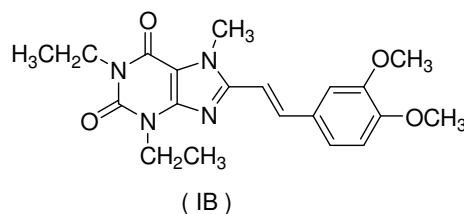
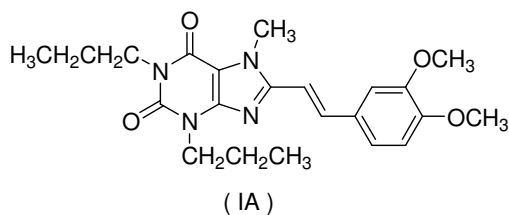
[Substância Química 40]

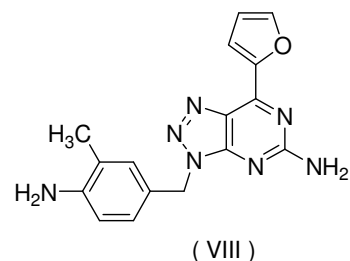
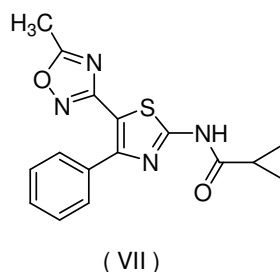
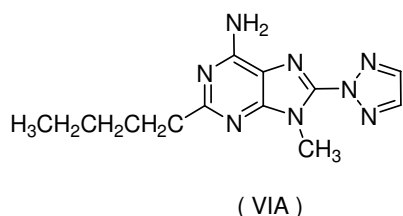
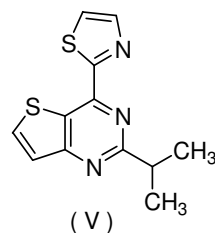
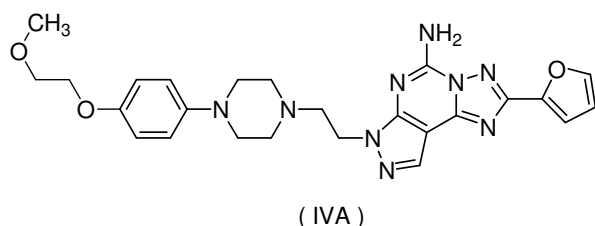


[00132] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , e R^9 têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00133] (76) O uso de acordo com (72) ou (73), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

[Substância Química 41]





[00134] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00135] (77) O uso de acordo com qualquer um de (72) a (76), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoep tazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanila, levorfanol, e remifentanila.

[00136] (78) O uso de acordo com qualquer um de (72) a (76), em que o opióide é morfina.

[00137] (79) Um composto tendo uma atividade antagonística em um

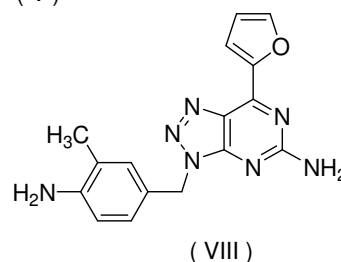
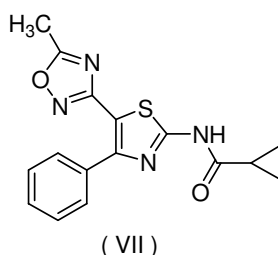
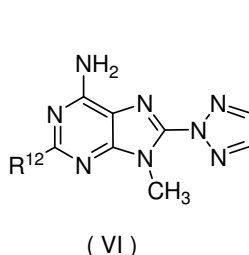
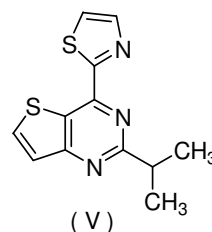
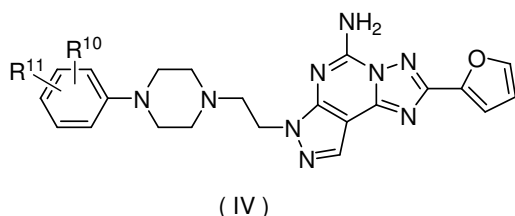
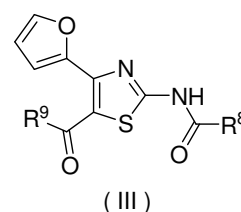
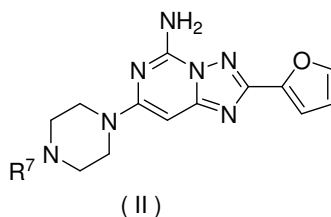
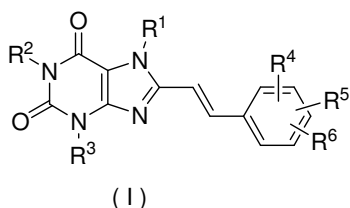
receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste para o uso na inibição de um efeito indesejável de um opióide.

[00138] (80) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com (79), em que o efeito indesejável é tolerância ou constipação analgésica.

[00139] (81) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com (79), em que o efeito indesejável é tolerância analgésica.

[00140] (82) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (79) a (81), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

[Substância Química 42]

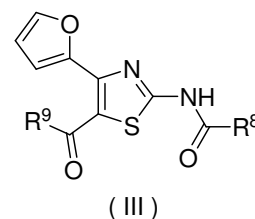
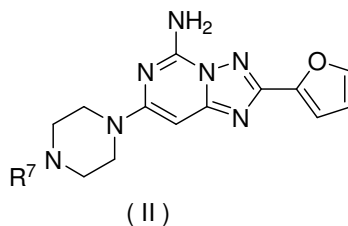
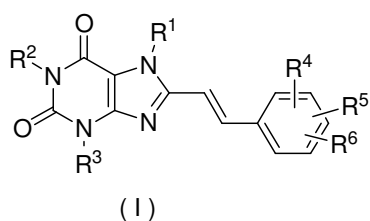


[00141] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00142] (83) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (79) a (81), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto

representado pela seguinte fórmula (I), (II), ou (III).

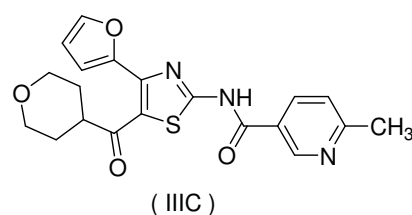
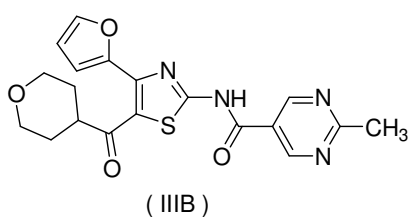
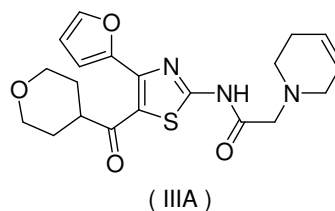
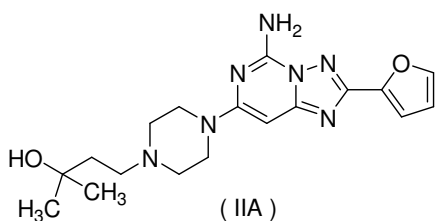
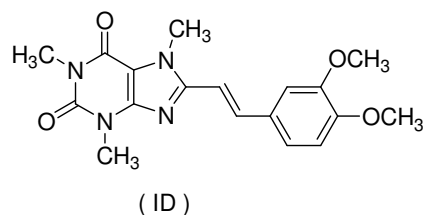
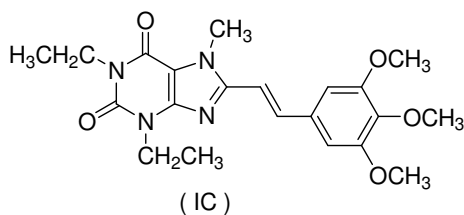
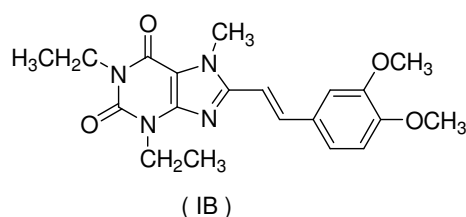
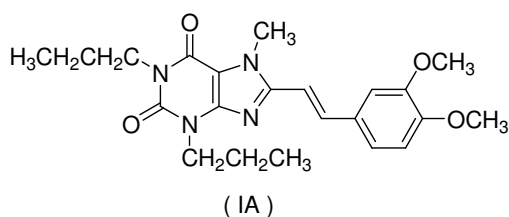
[Substância Química 43]

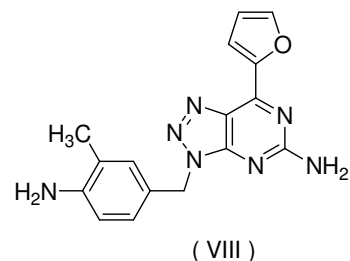
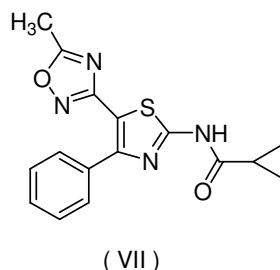
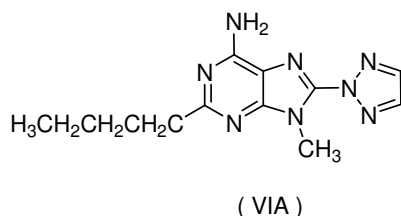
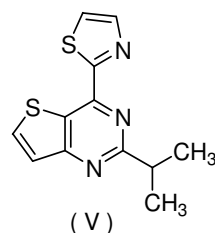
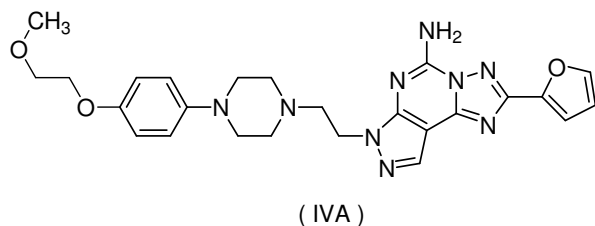


[00143] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00144] (84) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (79) a (81), em que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

[Substância Química 44]





[00145] (85) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (79) a (84), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalofentanila, levorfanol, e remifentanila.

[00146] (86) O composto ou um sal farmacologicamente aceitável deste de acordo com qualquer um de (79) a (84), em que o opióide é morfina.

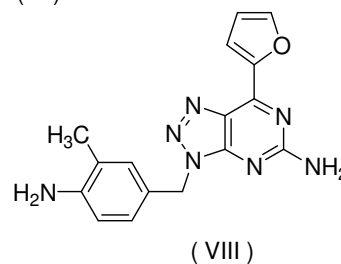
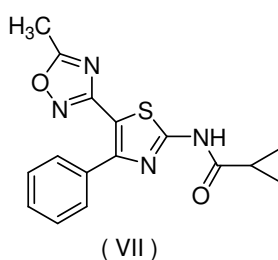
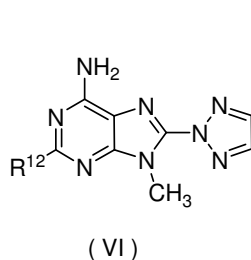
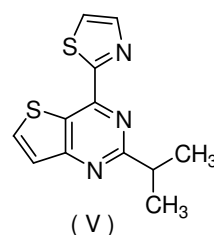
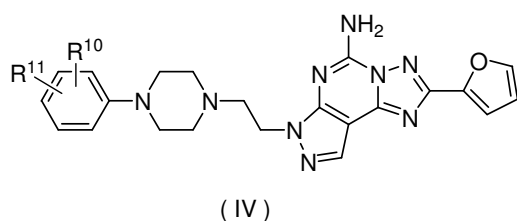
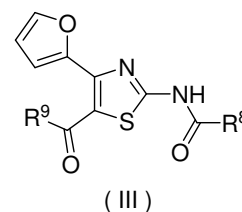
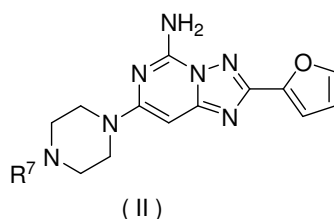
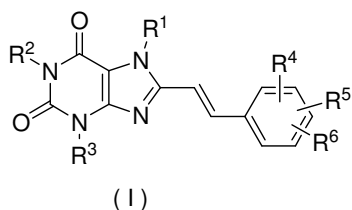
[00147] (87) Uma combinação de (a) um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e (b) um opióide para o uso no tratamento e/ou prevenção

da dor.

[00148] (88) Uma combinação de (a) um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e (b) um opióide para o uso simultâneo ou separado em um intervalo no tratamento e/ou prevenção da dor.

[00149] (89) A combinação de acordo com (87) ou (88), em que o composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII).

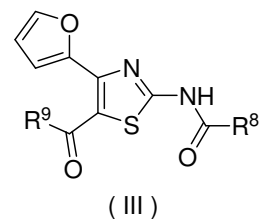
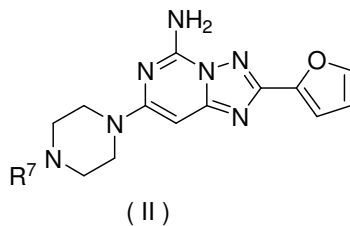
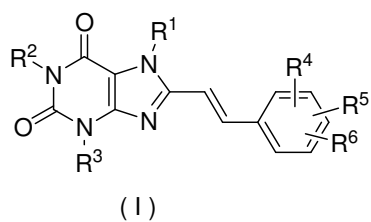
[Substância Química 45]



[00150] (Em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00151] (90) A combinação de acordo com (87) ou (88), em que o composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (I), (II), ou (III).

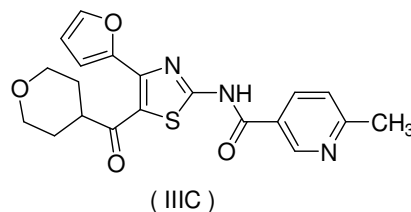
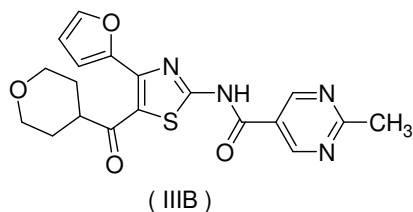
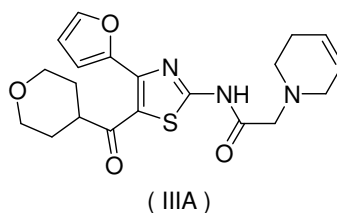
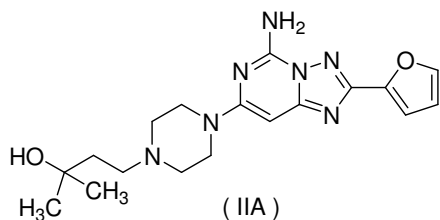
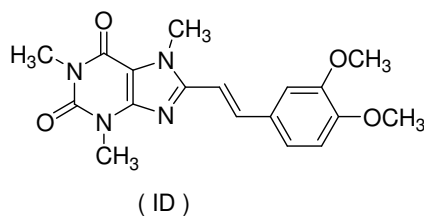
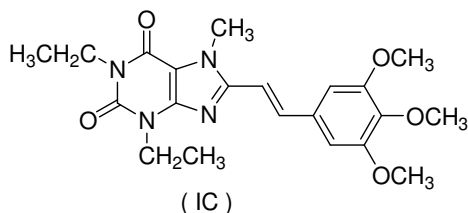
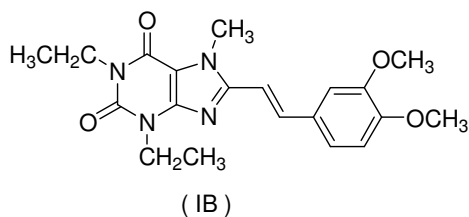
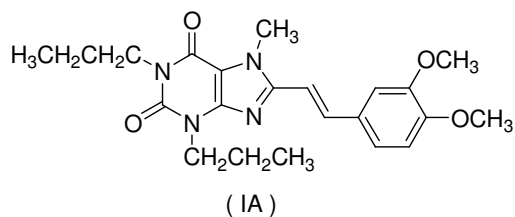
[Substância Química 46]

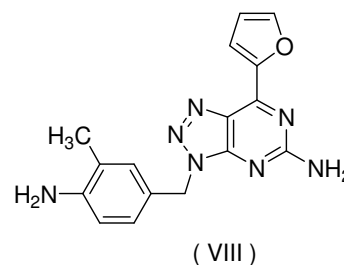
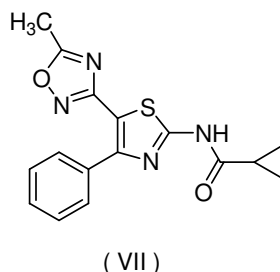
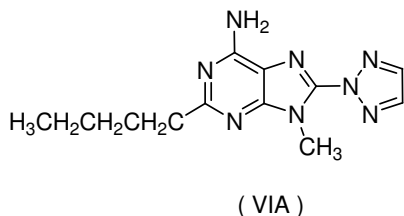
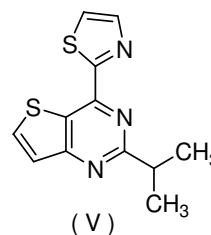
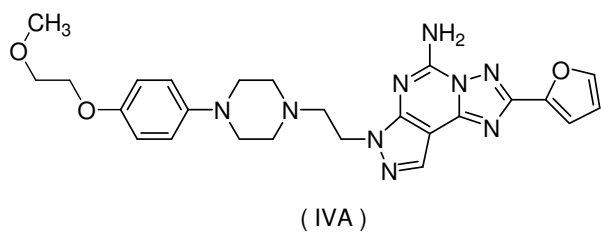


[00152] (Em que, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, e R⁹ têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.)

[00153] (91) A combinação de acordo com (87) ou (88), em que o composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IC), (ID), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII).

[Substância Química 47]





[00154] (92) A combinação de acordo com qualquer um de (87) a (91), em que o opióide é selecionado do grupo que consiste de anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoceptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfanol, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfanol, levofenalfentanila, levorfanol, e remifentanila.

[00155] (93) A combinação de acordo com qualquer um de (87) a (91), em que o opióide é morfina.

Efeitos da presente invenção

[00156] De acordo com a presente invenção, um agente para suprimir um efeito indesejável (por exemplo, tolerância analgésica, hiperalgesia,

constipação, dependência, sonolência, etc.) de um opióide, que compreende um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo, e outros podem ser fornecidos.

Descrição Resumida das Figuras

[00157] A Fig. 1 é um gráfico que apresenta o efeito do Composto (IA) na tolerância analgésica de morfina de acordo com o Exemplo de Teste 1 da presente invenção. O eixo vertical representa a latência de resposta (segundos) e o eixo horizontal representa o tempo (hora) após a administração.

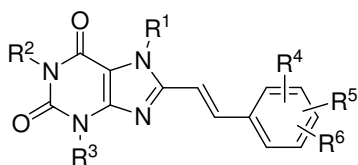
[00158] A Fig. 2 é um gráfico que apresenta o efeito do Composto (IA) na constipação induzida por morfina de acordo com o Exemplo de Teste 2 da presente invenção. O eixo vertical representa a quantidade (número) de fezes. As barras da esquerda para direita representam os resultados do grupo normal, grupo de administração de morfina, grupo de administração do Composto (IA), e grupo de administração por combinação, respectivamente.

Descrição das Formas de Realização

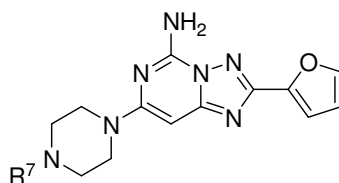
[00159] O composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção ou a ser usado na presente invenção não é particularmente limitado contanto que este seja um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} , contudo, os exemplos preferidos incluem os compostos tendo a atividade antagonística seletiva contra os receptores de adenosina A_{2A} .

[00160] Especificamente, por exemplo, um composto representado por qualquer uma das seguintes fórmulas de (I) a (VIII) ou um sal farmacologicamente aceitável deste são preferidos:

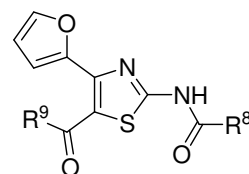
[Substância Química 48]



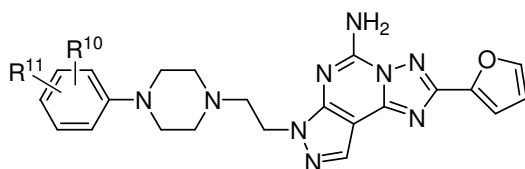
(I)



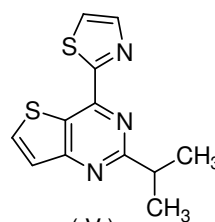
(II)



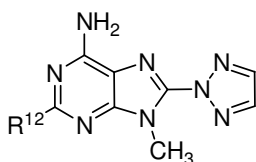
(III)



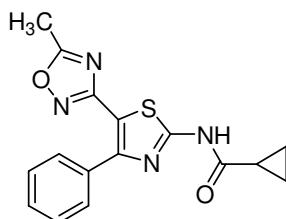
(IV)



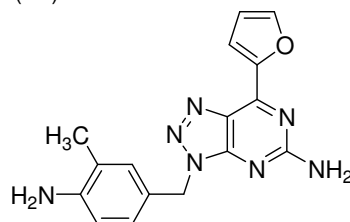
(V)



(VI)



(VII)

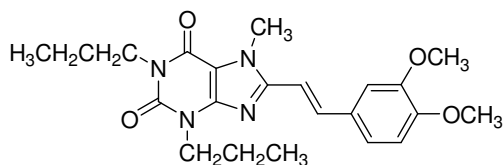


(VIII)

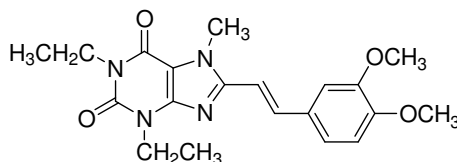
[00161] em que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , e R^{12} têm as mesmas definições como as descritas acima, respectivamente.

[00162] Mais especificamente, por exemplo, um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (V), (VIA), (VII), ou (VIII), ou um sal farmacologicamente aceitável deste são preferidos.

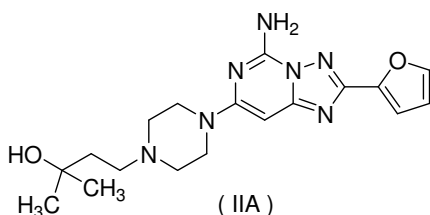
[Substância Química 49]



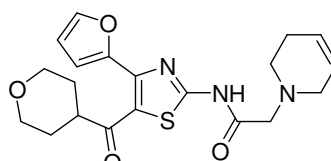
(IA)



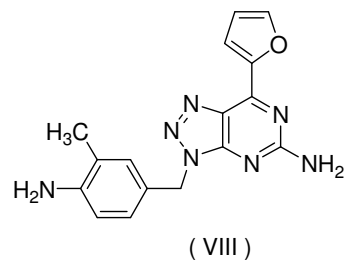
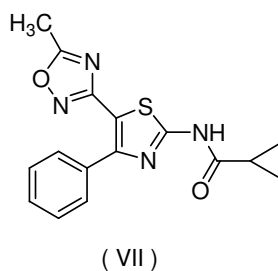
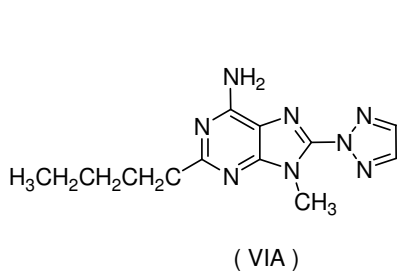
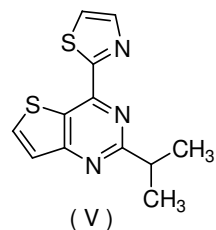
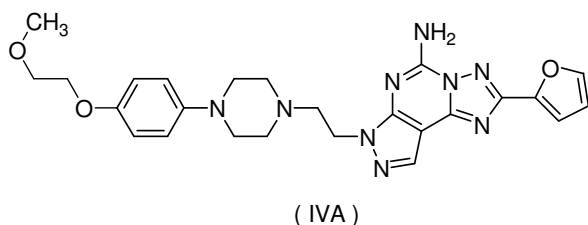
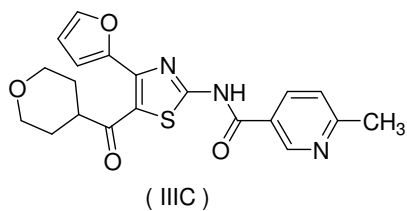
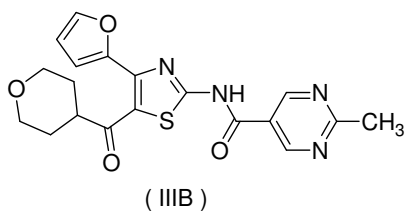
(IB)



(IIA)

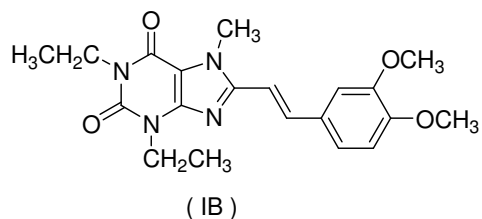
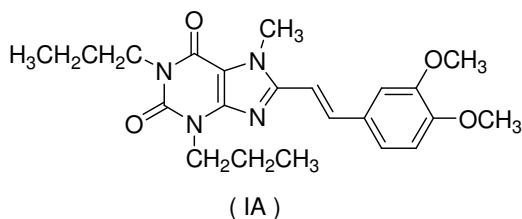


(IIIA)



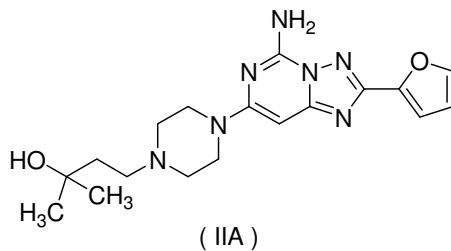
[00163] Ainda mais preferivelmente, por exemplo, um composto representado pelas seguintes fórmulas (IA) ou (IB), ou um sal farmacologicamente aceitável deste são ilustrados.

[Substância Química 50]



[00164] Além disso, por exemplo, um composto representado pela seguinte fórmula (IIA) ou um sal farmacologicamente aceitável deste também são preferidos.

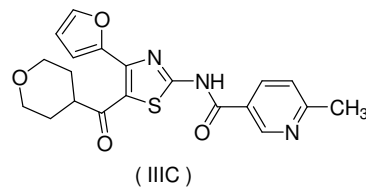
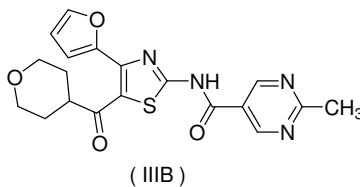
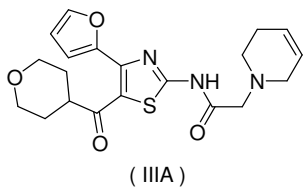
[Substância Química 51]



[00165] Ainda, por exemplo, um composto representado pelas

seguintes fórmulas (IIIA), (IIIB), ou (IIIC) ou um sal farmacologicamente aceitável deste são preferidos.

[Substância Química 52]



[00166] O composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste da presente invenção ou a ser usado na presente invenção incluem sais de adição de ácido, sais metálicos, sais de amônio, sais de adição de amina orgânica, sais de adição de ácido amínico farmacologicamente aceitáveis, e outros.

[00167] Os sais de adição de ácido do composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção ou a ser usado na presente invenção incluem, por exemplo, sais de ácido inorgânico tais como cloridreto, sulfato, hidrobromida, nitrato, e fosfato; e sais de ácido orgânico tais como acetato, mesilato, succinato, maleato, fumarato, citrato, e tartrato. Os sais metálicos farmacologicamente aceitáveis destes incluem, por exemplo, sais de metais alcalinos tais como sais de sódio e sais de potássio; sais de metal alcalino terroso tais como sais de magnésio e sais de cálcio; sais de alumínio, sais de zinco, e outros. Os sais de amônio farmacologicamente aceitáveis destes incluem, por exemplo, sais de amônio, tetrametilamônio, e outros. Os sais de adição de amina orgânica farmacologicamente aceitáveis destes incluem, por exemplo, sais de adição de morfolina, piperidina, e outros. Os sais de adição de ácido amínico farmacologicamente aceitáveis destes incluem, por exemplo, sais de adição de glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico, ácido glutâmico, e outros.

[00168] Os compostos tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou sal farmacologicamente aceitáveis destes da presente invenção ou a ser usados na presente invenção podem ser produzidos de

acordo com métodos convencionalmente conhecidos, respectivamente. Por exemplo, o Composto (I) pode ser produzido através do método descrito na WO 94/01114, US 5587378, J. Med. Chem. 1993, 36, 1333-1342, ou outros. O Composto (II) pode ser produzido através do método descrito na WO 00/17201 ou outros. O Composto (III) pode ser produzido através do método descrito na WO 2005/063743 ou outros. O Composto (IV) pode ser produzido através do método descrito na WO 2001/092264 ou outros. O Composto (V) pode ser produzido através do método descrito na WO 2002/055524 ou outros. O Composto (VI) pode ser produzido através do método descrito na WO 2003011864 ou outros. O Composto (VII) pode ser produzido através do método descrito na WO 2006/032273 ou outros. O Composto (VIII) pode ser produzido através do método descrito na WO 2002/055083 ou outros.

[00169] Alguns compostos tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção ou a ser usado na presente invenção podem existir na forma de estereoisômeros tais como isômeros geométricos e isômeros óticos, tautômeros, ou outros. No agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o agente terapêutico e/ou preventivo para dor, o kit, a composição farmacêutica, o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o método para tratar e/ou prevenir a dor, o uso para a fabricação de um agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o uso para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para dor, e a combinação da presente invenção, qualquer um de todos os isômeros possíveis incluindo os isômeros acima mencionados e misturas destes podem ser usados, e os compostos tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção incluem todos os isômeros possíveis incluindo os isômeros acima mencionados e misturas destes.

[00170] No caso onde o sal do composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção ou a ser

usado na presente invenção é desejado obter, quando os respectivos compostos são obtidos na forma de um sal, o compostos pode ser purificado como é, e quando os respectivos compostos são obtidos na forma livre, o sal pode ser obtido dissolvendo-se ou suspendendo-se cada composto em um solvente apropriado e adicionando-se um ácido ou uma base a este, seguido pelo isolamento e purificação.

[00171] Além disso, alguns compostos tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou sais farmacologicamente aceitáveis destes da presente invenção ou a ser usados na presente invenção podem existir na forma de um aduto com água ou qualquer um de vários solventes. Qualquer um destes adutos também podem ser usados no agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o agente terapêutico e/ou preventivo para dor, o kit, a composição farmacêutica, o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o método para tratar e/ou prevenir a dor, o uso para a fabricação de um agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o uso para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para dor, e a combinação da presente invenção.

[00172] Os exemplos do opióide a ser usado na presente invenção incluem os medicamentos que agem no receptor de opióide para apresentar atividade analgésica, e os exemplos específicos destes incluem anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiam-buteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxycodona, oximorfona, clonitazeno, cetobemidona, cocaína, codeína, cilmorfano, diamorfona, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiambuteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, desomorfina, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidrocodona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida,

fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfolano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, heroína, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfolano, levofenalo-fentanila, levorfanol, remifentanila, e outros. Os exemplos preferidos destes incluem morfina, fentanila, oxicodona, e outros, e os exemplos mais preferidos destes incluem morfina e outros. Estes podem ser usados sozinhos ou em combinação.

[00173] Alguns destes opióides podem existir na forma de um sal farmacologicamente aceitável (o sal farmacologicamente aceitável inclui os sais de adição de ácido, sais metálicos, sais de amônio, sais de adição de amina orgânica, sais de adição de ácido amínico farmacologicamente aceitáveis e outros, e os exemplos destes incluem os sais de ácido inorgânico tais como cloridreto, sulfato, hidrobromida, nitrato, e fosfato; os sais de ácido orgânico tais como acetato, mesilato, succinato, maleato, fumarato, citrato, e tartrato; os sais de metais alcalinos tais como sais de sódio e sais de potássio; sais de metal alcalino terroso tais como os sais de magnésio e sais de cálcio; sais metálicos tais como sais de alumínio e sais de zinco; sais de amônio tais como sais de amônio e sais de tetrametilamônio; sais de adição de amina orgânica de morfolina, piperidina, e outros; sais de adição de ácido amínico de glicina, fenilalanina, lisina, ácido aspártico, ácido glutâmico, e outros; e outros), um hidrato destes, ou outros. Qualquer um destes também pode ser usado no agente terapêutico e/ou preventivo para dor, o kit, a composição farmacêutica, o método para tratar e/ou prevenir a dor, o uso para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para dor, e a combinação da presente invenção.

[00174] Além disso, os opióides ilustrados acima podem ser obtidos como produtos comercialmente disponíveis ou produzindo-os de acordo com os métodos convencionalmente conhecidos.

[00175] O agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide e

um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} da presente invenção pode ser usado, por exemplo, em combinação com qualquer um dos opióides acima mencionados, e, além disso, o agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o kit, a composição farmacêutica, o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide, e a combinação da presente invenção podem ser usados, por exemplo, para o tratamento e/ou prevenção da dor. A dor para qual o agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o agente terapêutico e/ou preventivo para dor, o kit, a composição farmacêutica, o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide, o método para tratar e/ou prevenir a dor, o composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} , e a combinação da presente invenção podem ser usados não é particularmente limitada, contudo, os exemplos desta incluem a dor para a qual um opióide foi convencionalmente usado para o tratamento e/ou prevenção (por exemplo, dor crônica, etc.), e os exemplos específicos destes incluem dor nociceptiva, dor neuropática, e outros. Os exemplos mais específicos destes incluem dor nociceptiva, dor do câncer, dor dorsolombar, dor que acompanha a síndrome cervical traumática, dor traumática, dor pós-operativa, dor de queimadura, dor de entrega, dor do herpes zoster, dor de cabeça, enxaqueca, dor osteoarticular, dor dorsolombar, dor reumática na junta, osteoartrite acompanhada de dor, fibromialgia, dor miofascial, dor visceral, dor inflamatória, dor neuropática, neuropatia de aprisionamento, dor fantasma dos membros, dor pós-operativa persistente, dor pós-traumática persistente, neuralgia pós-herpética, dor diabética, dor neurológica das costas inferiores neurológicas, dor após infecção com o vírus da AIDS, dor talâmica após acidente vascular cerebral, dor por lesão do cordão pós-espinhal, neuralgia trigeminal, neuralgia glossofaríngeal, e outros, e os exemplos preferidos destas incluem dor nociceptiva, dor do câncer, dor dorsolombar, dor pós-operativa, dor do herpes zoster, dor osteoarticular, dor dorsolombar, dor reumática na junta,

osteoartrite acompanhada de dor, fibromialgia, dor miofascial, dor visceral, dor inflamatória, dor neuropática, neuropatia de aprisionamento, neuralgia pós-herpética, dor diabética, dor neurológica da costas inferiores neurológicas, dor após a infecção com o vírus da AIDS, dor por lesão do cordão pós-espinal, neuralgia trigeminal, e outros.

[00176] O efeito indesejável de um opióide da presente invenção se refere aos sintomas, efeitos colaterais, e outros, que são problemáticos quando um opióide tal como morfina, fentanila, ou oxicodona é administrado, e exemplos destes incluem sintomas causados pela administração de um opióide tal como tolerância analgésica, hiperalgesia, dependência, constipação, vômito, anorexia, sonolência, agitação, depressão respiratória, ansiedade, prurido, paralisia intestinal, bocejo, espirros, lacrimação, perspiração, náusea, dor de estômago, midríase, dor de cabeça, insônia, delírio, tremor, mialgia geral, dor geral das juntas, aflição respiratória, síndrome de retirada, brevidade da respiração, respiração lenta, respiração irregular, respiração anormal, confusão, atelectasia pulmonar, espasmo dos brônquios, edema na laringe, megacólon tóxico, arritmia, mudança na pressão sanguínea, rubor facial, vertigem, insônia, excitação, distúrbio de acomodação visual, boca seca, erupção de pele, distúrbio urinário, e hipertensão intracraniana. Através do agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide ou o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide da presente invenção, por exemplo, os sintomas acima mencionados ou outros causados pela administração de um opióide podem ser tratados e/ou prevenidos. Dentre estes, tolerância analgésica, hiperalgesia, dependência, constipação, vômito, anorexia, sonolência, agitação, depressão respiratória, ansiedade, prurido, paralisia intestinal, e outros, preferivelmente tolerância analgésica, hiperalgesia, dependência, constipação, vômito, anorexia, sonolência, e outros, mais preferivelmente tolerância analgésica, hiperalgesia, dependência, constipação, e outros, ainda mais preferivelmente, tolerância

analgésica, hiperalgesia, constipação, e outros, ainda mais preferivelmente, tolerância analgésica, constipação, e outros podem ser tratados e/ou prevenidos.

[00177] Como para o composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste a ser usado no agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide e o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide da presente invenção, o composto acima mencionado tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste podem ser administrados sozinhos como são, contudo, em general, são preferivelmente fornecidos como qualquer uma de várias preparações farmacêuticas. Além disso, tal preparação farmacêutica é usada para animais ou seres humanos.

[00178] As preparações farmacêuticas relacionadas ao agente para suprimir um efeito indesejável de um opióide e o método para suprimir um efeito indesejável de um opióide da presente invenção podem conter um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo sozinho ou como uma mistura com quaisquer outros ingredientes ativos para muitos outros tratamentos. Além disso, estas preparações farmacêuticas são produzidas misturando-se o ingrediente ativo com um ou mais carregadores farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, um diluente, um solvente, um excipiente, etc.) e depois submetendo a mistura a qualquer método bem conhecido no campo técnico dos produtos farmacêuticos.

[00179] Como por intermédio da administração, é preferido usar a via de administração mais eficaz para o tratamento, e os exemplos destas incluem administração oral e administração parenteral tal como administração intravenosa e administração transdérmica.

[00180] Os exemplos de forma de dosagem incluem tabletes, injeções,

supositórios, emplastos, e outros.

[00181] A forma de dosagem adequada para a administração oral, por exemplo, um tablete e outros pode ser produzida usando-se um excipiente tal como lactose, um desintegrador tal como amido, um lubrificante tal como estearato de magnésio, um aglutinante tal como hidroxipropil celulose, ou outros.

[00182] A forma de dosagem adequada para a administração parenteral, por exemplo, uma injeção e outros pode ser produzida usando-se um diluente, um solvente, etc. tal como uma solução salina, uma solução de glicose, ou uma solução misturada de salmoura e uma solução de glicose. Além disso, um supositório, um emplastro, e outros podem ser produzidos através de métodos convencionalmente conhecidos.

[00183] As doses e as frequências de administração do composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste podem variar dependendo da sua forma de dosagem; tipo; potência; dose e/ou forma de dosagem de um opióide usado; idade e peso corporal de um paciente; natureza ou gravidade do sintoma a ser tratado; e outros. Contudo, na administração oral, em geral, uma dose de 0,01 a 1000 mg, preferivelmente 0,05 a 100 mg é administrada a um paciente adulto uma vez ou várias vezes ao dia. Na administração parenteral tal como administração intravenosa, em geral, uma dose de 0,001 a 1000 mg, preferivelmente 0,01 a 100 mg é administrada a um paciente adulto uma vez ou várias vezes ao dia. Contudo, estas doses e frequências de administração variam dependendo das várias condições descritas acima.

[00184] O (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide a ser usado na composição farmacêutica, o agente terapêutico e/ou preventivo para dor, o método para tratar e/ou prevenir a dor, o uso para a fabricação de um agente terapêutico e/ou preventivo para dor, ou a

combinação da presente invenção podem ser usados ou administrados como uma preparação única (preparação de combinação) ou como uma combinação de uma pluralidade de preparações contanto que, por exemplo, a formulação seja realizada junto com um carregador farmacologicamente aceitável de modo que estes respectivos ingredientes ativos sejam neste incorporados. Em particular, uma combinação de duas ou mais preparações é preferida. Quando estes ingredientes ativos são usados ou administrados como uma combinação de uma pluralidade de preparações, estes ingrediente ativos podem ser usados ou administrados de modo simultâneo ou separados em um intervalo. Incidentalmente, estas preparações são preferivelmente usadas na forma de, por exemplo, um tablete, uma injeção, um supositório, um emplastro, ou outros.

[00185] A razão das doses (peso/peso) do (a) composto tendo antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} atividade ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide pode ser apropriadamente ajustada de acordo com a combinação do (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide usado, as respectivas potências do (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide, ou outros, não obstante, especificamente, a razão é entre 1/100000 ((a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste/(b) opióide) e 1000/1, preferivelmente entre 1/50000 e 500/1, mais preferivelmente entre 1/6000 e 100/1, ainda mais preferivelmente entre 1/4000 e 15/1, ainda mais preferivelmente entre 1/1000 e 10/1, e o mais preferivelmente, entre 1/100 e 10/1.

[00186] Quando estes ingrediente ativos são administrados como uma combinação de uma pluralidade de preparações, por exemplo, (a) um primeiro componente que contém um composto tendo a atividade antagonística em um

receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e (b) um segundo componente que contém um opióide são separadamente formulados em preparações e preparados como um kit, e os respectivos componentes podem ser administrados de modo simultâneo ou separado em um intervalo ao mesmo paciente através da mesma via de administração ou diferentes vias de administração usando este kit.

[00187] Como o kit, por exemplo, um kit que compreende os conteúdos e dois ou mais recipientes (por exemplo, frascos, bolsas, etc.) cujo material, forma, e assim por diante não são particularmente limitados contanto que os recipientes não causem degeneração dos componentes que são os teores devido à temperatura ou luz externas nem causam eluição dos componentes químicos dos recipientes durante o armazenamento, e tendo uma forma que permite a administração do primeiro e segundo componentes acima que são os componentes através de vias separadas (por exemplo, tubos, etc.) ou a mesma via é usada. Os exemplos específicos destes incluem kits de tabletes, kits de injeção, e outros.

[00188] Como descrito acima, a composição farmacêutica, o agente terapêutico e/ou preventivo para dor, ou a combinação da presente invenção podem ser usados, administrados, ou produzidos como uma preparação única ou uma combinação de uma pluralidade de preparações contanto que sejam obtidas através da formulação do (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e o (b) opióide em uma preparação de modo que os respectivos ingrediente ativos sejam nestes incorporados. O agente terapêutico e/ou preventivo para dor e outros preferivelmente estão em uma unidade de forma dosagem adequada para a administração oral tal como um tablete ou administração parenteral tal como uma injeção, um supositório, ou um emplastro.

[00189] Estas preparações são produzidas misturando-se os respectivos

ingrediente ativos com um ou mais carregadores farmacologicamente aceitáveis (por exemplo, um diluente, um solvente, um excipiente, etc.) outros que não os ingredientes ativos, e depois submetendo a mistura a qualquer método bem conhecido no campo técnico dos produtos farmacêuticos.

[00190] Adequados para a administração oral, por exemplo, tabletes e outros podem ser produzidos usando-se um excipiente tal como lactose, um desintegrante tal como amido, um lubrificante tal como estearato de magnésio, um aglutinante tal como hidroxipropil celulose, e outros.

[00191] Adequado para a administração parenteral, por exemplo, uma injeção e outros podem ser produzidos usando-se um diluente, um solvente, etc. tal como uma solução salina, uma solução de glicose, ou um líquido misturado de salmoura e uma solução de glicose. Além disso, um supositório, um emplastro, e outros podem ser produzidos através de métodos convencionalmente conhecidos.

[00192] No caso onde o (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide são usados ou administrados como uma combinação de uma pluralidade de preparações para o propósito acima mencionado, as doses e as frequências de administração dos respectivos ingredientes ativos podem variar dependendo da potência dos respectivos ingredientes ativos, forma de dosagem, idade, peso corporal, e sintoma de um paciente, e outros. Contudo, em geral, o (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide são preferivelmente administrados nas seguintes doses por dia, respectivamente.

[00193] No caso da administração oral na forma de, por exemplo, tabletes, o (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide são administrados em doses de 0,1 a 1000 mg e 0,1 a 10000 mg,

preferivelmente de 0,1 a 500 mg e de 0,1 a 5000 mg, mais preferivelmente de 0,5 a 500 mg e 1 a 3000 mg, ainda mais preferivelmente de 0,5 a 300 mg e 1 a 2000 mg, respectivamente, a um paciente adulto, geralmente uma ou várias vezes ao dia de modo simultâneo ou separado em um intervalo.

[00194] No caso da administração parenteral na forma de, por exemplo, uma injeção e outros, o (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide são administrados em doses de 0,1 a 1000 mg e 0,1 a 10000 mg, preferivelmente de 0,1 a 500 mg e 0,1 a 5000 mg, mais preferivelmente de 0,5 a 500 mg e de 1 a 3000 mg, ainda mais preferivelmente de 0,5 a 300 mg e 1 a 2000 mg, respectivamente, a um paciente adulto geralmente uma ou várias vezes ao dia de modo simultâneo ou separado em um intervalo.

[00195] Além disso, no caso onde o (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide são usados ou administrados como uma preparação única para o propósito acima mencionado, as doses e as frequências de administração podem variar dependendo das potências dos respectivos ingrediente ativos; forma de dosagem; idade, peso corporal, e sintoma de um paciente; e outros. Contudo, é preferido que os respectivos ingredientes ativos sejam formulados em uma preparação única nas mesmas doses como no caso acima mencionado onde os respectivos ingredientes ativos são usados e administrados como uma combinação de uma pluralidade de preparações e a preparação única resultante é usada ou administrada.

[00196] Contudo, estas doses e frequências de administração variam dependendo das várias condições acima mencionadas.

[00197] Em seguida, o efeito de inibição do composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste em um efeito indesejável de um opióide, e

o efeito da administração de (a) composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e o (b) opióide em combinação serão especificamente descritos nos Exemplos de Testes.

Exemplo de Teste 1: Atividade de Inibição do Composto (I) em Tolerância Analgésica à Morfina

Materiais e método experimentais

1. Animais Usados

[00198] Os camundongos ddY machos (3 de 4 semanas de idade, Japan SLC, Inc.) tendo um peso corporal de 19 a 25 g foram usados, e os animais foram mantidos sob as seguintes condições: temperatura ambiente de 19 a 25 °C, 30 a 70 % de umidade, e ciclos de luz e escuridão de 12 horas (período de luz: de 7 a.m. a 7 p.m., período de escuridão: de 7 p.m. a 7 a.m.) até serem submetidos aos experimentos. Comida e água foram fornecidas *ad libitum*.

2. Agentes Usados e Métodos de Preparação

[00199] Em seguida, o teste foi realizado sob as instruções de pesquisadores de narcóticos de acordo com o regulamento de manuseio de narcóticos cada vez que a morfina foi usada. A morfina foi dissolvida em solução salina fisiológica em uma concentração de 0,6 mg/ml e administrada subcutaneamente em uma dose de 6 mg/kg. O composto (IA) foi colocado em suspensão em metil celulose a 0,5 % (MC a 0,5 %) em uma concentração de 1 mg/ml e oralmente administrado em uma dose de 10 mg/kg.

3. Determinação da Atividade Analgésica

[00200] A dor nociceptiva foi determinada através de um método de placa quente. Cada camundongo foi colocado em um dispositivo de placa quente (35100, Ugo Basile, Comerio, VA, Itália) ajustado a 53° C, e o tempo (latência) até uma resposta de escape (lamber, morder ou agitar a pata, ou pular) ser evocada foi determinado a um limiar de dor. Na experiência, os animais tendo uma latência de resposta de 6 a 16 segundos antes da primeira

administração do medicamento foram usados. Além disso, de modo a minimizar o dano ao local de estímulo, o tempo de corte ajustado para 45 segundos. A atividade analgésica foi avaliada determinando-se a latência de resposta a 30, 60, e 120 minutos após a administração do medicamento no dia anterior da administração de medicamento repetida (no dia 7).

4. Processamento estatístico

[00201] Os resultados experimentais foram expressos como erro padrão \pm médio. A análise estatística foi realizada usando um software de análise estatística SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). A comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon. Um valor p de menos do que 0,05 foi considerado ser uma diferença significativa.

5. Resultados Experimentais

[00202] Os resultados são mostrados na Fig. 1. No grupo em que a morfina foi repetidamente administrada por 7 dias (grupo de administração de morfina repetido: duas vezes em um dia, administração de uma vez somente no dia 7), a latência de resposta foi notavelmente diminuída de maneira significativa se comparada com aquela do grupo de administração de morfina simples (solução salina fisiológica foi repetidamente administrada duas vezes por dia em 6 dias, e a morfina foi administrada somente no dia 7), e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi observado. No grupo de administração por combinação repetida em que o Composto (IA) foi oralmente administrado em 30 minutos antes da administração da morfina, uma diminuição na atividade analgésica não foi observada se comparado com o grupo de administração de morfina simples, e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi prevenido. Incidentalmente, no grupo em que o Composto (IA) foi repetidamente administrado sozinho (grupo de administração repetido do Composto (IA)), o efeito na latência de resposta não foi observado.

[00203] A partir do teste acima, foi confirmado que o Composto (IA) tem um efeito de inibição na tolerância analgésica à morfina. A partir disto, foi considerado que o desenvolvimento da tolerância analgésica após a administração opióide crônica pode ser prevenido usando-se o Composto (I) e um opióide em combinação.

Exemplo de Teste 2: Atividade de inibição do Composto (I) na Constipação Induzida por Morfina

Materiais e métodos experimentais

1. Animais usados

[00204] Camundongos ddY machos (5 semanas de idade, Japan SLC, Inc.) tendo um peso corporal de 23 a 27 g foram usados, e os animais foram mantidos sob as seguintes condições: temperatura ambiente de 19 a 25 °C, 30 a 70 % de umidade, e ciclos de luz e escuridão de 12 horas (período de luz: de 7 a.m. a 7 p.m., período de escuridão: de 7 p.m. a 7 a.m.) até serem submetidos à experiência. Comida e água foram fornecidas *ad libitum*. No tempo de coleta das pelotas fecais, comida e água não foram fornecidas.

2. Agentes Usados e Métodos de Preparação

[00205] A morfina foi dissolvida em solução salina fisiológica em uma concentração de 0,3 mg/ml e administrada subcutaneamente em uma dose de 3 mg/kg. O composto (IA) foi colocado em suspensão em MC a 0,5 % em uma concentração de 1 mg/ml e oralmente administrado em uma dose de 10 mg/kg.

3. Determinação da Atividade de Inibição na Constipação

[00206] No dia do teste, os rabos dos camundongos foram numerados para identificação, e o peso corporal de cada camundongo foi medido. Com base no peso corporal medido, MC a 0,5 % ou Composto (IA) foram oralmente administrados. Em 30 minutos após a administração de MC a 0,5 % ou Composto (IA), a solução salina fisiológica ou morfina foram administradas subcutaneamente, e a coleta das pelotas fecais foi iniciada. As

pelotas fecais foram coletadas 3 horas após a administração da morfina. A quantidade de fezes foi avaliada contando-se o número de pelotas fecais.

4. Processamento estatístico

[00207] Os resultados experimentais foram expressos como erro padrão \pm médio. A análise estatística foi realizada usando um software de análise estatística SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). A comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon. O valor p de menos do que 0,05 foi considerado ser uma diferença significativa.

5. Resultados Experimentais

[00208] Os resultados são mostrados na Fig. 2. No grupo de administração de morfina, o número de pelotas fecais foi significativamente diminuído se comparado com o grupo normal, e a constipação foi observada. No grupo de administração por combinação em que o Composto (IA) foi oralmente administrado 30 minutos antes da administração da morfina, o número de pelotas fecais foi significativamente aumentado se comparado com o grupo de administração de morfina, e uma atividade de inibição na constipação foi observada. Além disso, no composto (IA) o grupo de administração em que somente o Composto (IA) foi administrado e o grupo de administração por combinação em que a morfina e o Composto (IA) foram administrados, a diarreia não foi induzida.

[00209] A partir do teste acima, foi confirmado que o Composto (IA) tem um efeito de inibição na constipação induzida por morfina. Isto é, foi considerado que o Composto (I) melhora a constipação induzida por morfina e que a constipação causada pela administração de um opióide pode ser melhorada usando-se o Composto (I) e um opióide em combinação.

[00210] Exemplo de Teste 3: Atividade de Inibição do Composto (III) na Tolerância Analgésica à Morfina

Materiais e Métodos Experimentais

1. Animais usados

[00211] Camundongos ddY machos (3 a 4 semanas de idade, Japan SLC, Inc.) tendo um peso corporal de 19 a 25 g foram usados, e os animais foram mantidos sob as seguintes condições: temperatura ambiente de 19 a 25 °C, 30 a 70 % de umidade, e ciclos de luz e escuridão de 12 horas (período de luz: de 7 a.m. a 7 p.m., período de escuridão: de 7 p.m. a 7 a.m.) até serem submetidos à experiência. Comida e água foram fornecidas *ad libitum*.

2. Agentes Usados e Métodos de Preparação

[00212] Em seguida, o teste foi realizado sob as instruções de pesquisadores de narcóticos de acordo com o regulamento de manuseio de narcóticos cada vez que a morfina foi usada. A morfina foi dissolvida em uma solução salina fisiológica em uma concentração de 0,6 mg/ml e administrada subcutaneamente em uma dose de 6 mg/kg. O composto (IIIB) foi colocado em suspensão em MC a 0,5 % em uma concentração de 0,3 mg/ml e oralmente administrado em uma dose de 3 mg/kg. O composto (IIIC) foi colocado em suspensão em MC a 0,5 % em uma concentração de 0,1 mg/ml e oralmente administrado em uma dose de 1 mg/kg.

3. Determinação da Atividade Analgésica

[00213] A dor nociceptiva foi determinada através de um método de placa quente. Cada camundongo foi colocado em um dispositivo de placa quente (35100, Ugo Basile, Comerio, VA, Itália) ajustado a 53 °C, e o tempo (latência) até uma resposta de escape (lamber, morder ou agitar a pata, ou pular) ser evocada foi determinado ser um limiar da dor. Na experiência, os animais tendo uma latência de resposta de 6 a 16 segundos antes da primeira administração de medicamento foram usados. Além disso, de modo a minimizar o dano ao local de estímulo, o tempo de corte foi ajustado para 45 segundos. A atividade do analgésico foi avaliada determinando-se a latência de resposta antes da administração do medicamento, e a 30, 60, e 120 minutos após a administração do medicamento, no último dia da administração do

medicamento repetida (no dia 7).

4. Processamento estatístico

[00214] Os resultados experimentais foram expressos como erro padrão \pm médio. A análise estatística foi realizada usando um software de análise estatística SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA). A comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon. Um valor p de menos do que 0,05 foi considerado ser uma diferença significativa.

5. Resultados Experimentais

Os resultados são mostrados nas tabelas 1 e 2.

[Tabela 1]

Tabela 1: Efeito do Composto (IIB) na Tolerância Analgésica à Morfina (Latência de resposta (segundos))

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento no último dia)	Δ Mudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administração única de morfina	11,4 \pm 0,8	21,9 \pm 1,9	11,8 \pm 1,1	2,9 \pm 0,9
Grupo de administração repetida de morfina	9,3 \pm 0,6	11,4 \pm 1,3 **	8,5 \pm 0,8 *	3,4 \pm 0,7
Grupo de administração repetida por combinação	9,6 \pm 0,3	18,2 \pm 1,2 ##	13,5 \pm 0,8 ##	4,8 \pm 0,7
Grupo de administração do composto (IIB) repetido	10,7 \pm 0,7	0,1 \pm 0,5	-0,1 \pm 0,4	0,4 \pm 1,2

**P < 0,01, *P < 0,05 [Grupo de administração única de morfina vs. Grupo de administração repetida de morfina]

##P < 0,01 [Grupo de administração repetida de morfina vs. Grupo de administração repetida por combinação]

[Tabela 2]

Tabela 2: Efeito do Composto (IIC) na Tolerância Analgésica à morfina (Latência de resposta (segundos))

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento no último dia)	Δ Mudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administração única de morfina	10,7 \pm 0,7	20,2 \pm 1,9	6,3 \pm 1,7	2,3 \pm 0,5
Grupo de administração repetida de morfina	10,8 \pm 0,7	7,7 \pm 1,3 **	3,7 \pm 1,0	1,7 \pm 0,7
Grupo de administração repetida por combinação	10,9 \pm 0,7	16,1 \pm 2,4 #	9,3 \pm 1,6 #	1,9 \pm 0,9
Grupo de administração do Composto (IIC) repetido	12,4 \pm 1,0	-2,2 \pm 1,3	-1,0 \pm 0,7	-1,0 \pm 0,9

**P < 0,01 [Grupo de administração única de morfina vs. Grupo de administração repetida de morfina]

#P < 0,05 [Grupo de administração repetida de morfina vs. Grupo de administração repetida por

combinação]

[00215] No grupo em que a morfina foi repetidamente administrada por 7 dias (grupo de administração de morfina repetida: duas vezes ao dia, a administração de uma vez somente no dia 7), a latência de resposta foi diminuída de maneira significativa e notável se comparado com aquela do grupo de administração de morfina única (a solução salina fisiológica foi repetidamente administrada duas vezes ao dia por 6 dias, e a morfina foi administrada somente no dia 7), e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi observado. No Grupo de administração repetida por combinação em que os Compostos (IIB) ou (IIC) foram oralmente administrados em 30 minutos antes da administração de morfina (Grupo de administração repetida por combinação: Os Compostos (IIB) ou (IIC) foram administrados em 30 minutos antes de cada administração de morfina no grupo de administração de morfina repetida), uma diminuição na atividade analgésica não foi observada se comparado com o grupo de administração de morfina única, e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi prevenido. Incidentalmente, no grupo em que os Compostos (IIB) ou (IIC) foram repetidamente administrados sozinhos (grupo de administração repetida do Composto (IIB), grupo de administração repetida do Composto (IIC)), o efeito da latência de resposta não foi observado.

[00216] A partir do teste acima, foi confirmado que os Compostos (IIB) e (IIC) têm um efeito de inibição na tolerância analgésica à morfina. A partir disto, foi considerado que o desenvolvimento da tolerância analgésica após a administração opióide crônica pode ser prevenido usando-se o Composto (III) tal como os Compostos (IIB) ou (IIC) e um opióide em combinação.

Exemplo de Teste 4: Atividade da inibição dos Compostos (IC) e (ID) na Tolerância Analgésica à morfina

[00217] O efeito dos Compostos (IC) e (ID) na tolerância analgésica à morfina foi estudado. A experiência foi realizada da mesma maneira como no

Exemplo de Teste 3. Os compostos (IC) e (ID) foram usados em uma dose de 10 mg/kg, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 3. Na análise estatística, a comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon, e a comparação entre múltiplos grupos foi realizada usando um teste de Kruskal-Wallis.

[Tabela 3]

Tabela 3: Efeito dos Compostos (IC) e (ID) na Tolerância Analgésica à Morfina (Latência de resposta (segundos))

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento no último dia)	ΔMudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administração única de morfina	12,8 ± 1,5	19,5 ± 2,0	6,4 ± 1,5	-0,8 ± 1,5
Grupo de administração repetida de morfina	10,5 ± 1,4	7,5 ± 1,3 **	1,7 ± 1,5 **	1,2 ± 1,4
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (IC) e morfina)	11,4 ± 1,2	16,0 ± 1,8 ##	5,1 ± 1,7	0,9 ± 1,3
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (ID) e morfina)	12,2 ± 1,4	14,3 ± 1,7 ##	5,1 ± 1,3 #	-0,1 ± 1,4
Grupo de administração repetida do Composto (IC)	9,8 ± 0,8	1,0 ± 0,7	3,3 ± 1,2	1,7 ± 0,7
Grupo de administração repetida do Composto (ID)	9,5 ± 0,7	2,1 ± 0,8	2,3 ± 1,3	2,5 ± 0,9

**P < 0,01 [Grupo de administração única de morfina vs. Grupo de administração repetida de morfina]

##P < 0,01, #P < 0,05 [Grupo de administração repetida de morfina vs. Grupo de administração repetida por combinação]

[00218] No grupo em que a morfina foi repetidamente administrada por 7 dias (grupo de administração de morfina repetida: duas vezes ao dia, a administração de uma vez somente no dia 7), a latência de resposta foi diminuída de maneira significativa e notável se comparado com o grupo de administração de morfina única (solução salina fisiológica foi repetidamente administrada duas vezes ao dia por 6 dias, e a morfina foi administrada somente no dia 7), e o desenvolvimento de tolerância analgésica foi observado. No grupo de administração repetida por combinação em que os Compostos (IC) ou (ID) foram oralmente administrados em 30 minutos antes da administração da morfina (Grupo de administração repetida por combinação: Os Compostos (IC) ou (ID) foram administrados em 30 minutos antes de cada administração de morfina no grupo de administração de morfina

repetida), o grau da diminuição na latência de resposta foi menor se comparado com aquele do grupo de administração de morfina repetida, e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi prevenido. Incidentalmente, no grupo em que os Compostos (IC) ou (ID) foram repetidamente administrados sozinhos (grupo de administração repetida do Composto (IC), grupo de administração repetida do Composto (ID)), o efeito na latência de resposta não foi observado.

[00219] A partir do teste acima, foi confirmado que os Compostos (IC) e (ID) têm um efeito de inibição na tolerância analgésica à morfina. A partir dos resultados deste teste e Exemplo de Teste 1, foi considerado que o desenvolvimento da tolerância analgésica após a administração opióide crônica pode ser prevenido usando-se o Composto (I) tal como os Compostos (IA), (IB), (IC), ou (ID) e um opióide em combinação.

Exemplo de Teste 5: Atividade de inibição dos Compostos (IIA), (VIA), e (VII) na Tolerância analgésica à morfina

[00220] O efeito dos Compostos (IIA), (VIA), e (VII) na tolerância analgésica à morfina foi estudado. A experiência foi realizada da mesma maneira como no Exemplo de Teste 3. Os compostos (IIA), (VIA), e (VII) foram usados em doses de 100 mg/kg, 30 mg/kg, e 60 mg/kg, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 4. Na análise estatística, a comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon, e a comparação entre os múltiplos grupos foi realizada usando um teste de Kruskal-Wallis.

[Tabela 4]

Tabela 4: Efeito dos Compostos (IIA), (VIA), e (VII) na Tolerância analgésica à morfina (Latência de resposta (segundos))

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento no último dia)	ΔMudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administração única de morfina	8,8 ± 0,6	16,8 ± 2,7	10,4 ± 2,2	8,8 ± 0,6
Grupo de administração repetida de morfina	9,1 ± 0,9	7,3 ± 1,2 *	5,4 ± 1,3	2,7 ± 0,8

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento)	ΔMudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (IIA) e morfina)	8,2 ± 0,5	12,8 ± 1,9	6,4 ± 1,7	2,4 ± 1,2
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (VIA) e morfina)	8,6 ± 1,1	13,0 ± 2,4	7,6 ± 1,7	1,9 ± 1,3
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (VII) e morfina)	8,2 ± 0,5	12,8 ± 2,1	7,8 ± 1,3	1,8 ± 0,8
Grupo de administração repetida do Composto (VII)	9,9 ± 0,6	-0,8 ± 1,0	-0,7 ± 1,0	0,0 ± 0,6
Grupo de administração repetida do Composto (VIA)	9,7 ± 1,1	-0,8 ± 1,3	0,2 ± 2,1	-0,2 ± 1,1
Grupo de administração repetida do Composto (IIA)	9,0 ± 0,7	1,2 ± 1,5	1,7 ± 1,4	0,9 ± 1,1

*P < 0,05 [Grupo de administração única de morfina vs. Grupo de administração repetida de morfina]

[00221] No grupo em que a morfina foi repetidamente administrada por 7 dias (grupo de administração de morfina repetida: duas vezes ao dia, administração e uma vez somente no dia 7), a latência de resposta foi diminuída de maneira significativa e notável se comparado com aquela do grupo de administração de morfina única (solução salina fisiológica foi repetidamente administrada duas vezes ao dia por 6 dias, e a morfina foi administrada somente no dia 7), e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi observado. No grupo de administração repetida por combinação em que os Compostos (IIA), (VIA), ou (VII) foram oralmente administrados há 30 minutos antes da administração de morfina (Grupo de administração repetida por combinação: Compostos (IIA), (VIA), ou (VII) foram administrados em 30 minutos antes de cada administração de morfina no grupo de administração de morfina repetida), o grau de diminuição da latência de resposta foi menor se comparado com aquele do grupo de administração de morfina repetida, e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi prevenido. Incidentalmente, no grupo em que os Compostos (IIA), (VIA), ou (VII) foram repetidamente administrados sozinhos (grupo de administração do Composto (IIA) repetida, ou grupo de administração do Composto (VIA) repetida, grupo de administração do Composto (VII) repetida), o efeito na latência de resposta não foi observado.

[00222] A partir do teste acima, foi confirmado que os Compostos

(IIA), (VIA), e (VII) têm um efeito de inibição na tolerância analgésica à morfina. A partir dos resultados deste teste, foi considerado que o desenvolvimento da tolerância analgésica após a administração opióide crônica pode ser prevenido usando-se o Composto (II) tal como Composto (IIA), Composto (VI) tal como Composto (VIA), ou Composto (VII) e um opióide em combinação.

Exemplo de Teste 6: Atividade de inibição dos Compostos (IVA) e (VIII) na Tolerância Analgésica à Morfina

[00223] O efeito do Compostos (IVA) e (VIII) na tolerância analgésica à morfina foi estudado. A experiência foi realizada da mesma maneira como no Exemplo de Teste 3. Os compostos (IVA) e (VIII) foram usados em uma dose de 30 mg/kg, respectivamente. Os resultados são mostrados na Tabela 5. Na análise estatística, a comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon, e a comparação entre os múltiplos grupos foi realizada usando um teste de Kruskal-Wallis.

[Tabela 5]

Tabela 5: Efeito do Compostos (IVA) e (VIII) na Tolerância Analgésica à morfina (Latência de resposta (segundos))

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento no último dia)	ΔMudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administração única de morfina	12,4 ± 1,0	18,0 ± 2,2	6,8 ± 1,3	1,9 ± 1,0
Grupo de administração repetida de morfina	12,0 ± 1,1	6,8 ± 1,3 **	3,1 ± 1,0 **	0,4 ± 0,9
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (IVA) e morfina)	11,7 ± 0,9	14,9 ± 1,6 ##	8,3 ± 0,4 ##	0,7 ± 1,1
Grupo de administração repetida por combinação (Composto (VIII) e morfina)	12,3 ± 0,8	13,6 ± 1,6 ##	7,8 ± 0,8 ##	1,1 ± 0,8
grupo de administração do Composto (IVA) repetida	12,6 ± 1,2	0,5 ± 0,6	-0,4 ± 1,0	-0,5 ± 1,4
grupo de administração do Composto (VIII) repetida	12,1 ± 1,1	-0,5 ± 0,9	0,1 ± 0,9	-1,1 ± 1,1

**P < 0,01, *P < 0,05 [Grupo de administração única de morfina vs. Grupo de administração repetida de morfina]

##P < 0,01, #P < 0,05 [Grupo de administração repetida de morfina vs. Grupo de administração repetida por combinação]

[00224] No grupo em que a morfina foi repetidamente administrada por 7 dias (grupo de administração de morfina repetida: duas vezes ao dia,

administração de uma vez comente no dia 7), a latência de resposta foi diminuída de maneira significativa e notável se comparado com aquela do grupo de administração de morfina única (solução salina fisiológica foi repetidamente administrada duas vezes ao dia por 6 dias, e a morfina foi administrada somente no dia 7), e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi observado. No grupo de administração repetida por combinação em que os Compostos (IVA) ou (VIII) foram oralmente administrados em 30 minutos antes da administração de morfina (Grupo de administração repetida por combinação: Compostos (IVA) ou (VIII) foram administrados em 30 minutos antes de cada administração de morfina no grupo de administração de morfina repetida), o grau de diminuição da latência de resposta foi menor se comparado com aquela do grupo de administração de morfina repetida, e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi prevenido. Incidentalmente, no grupo em que o Composto (IVA) ou (VIII) foi repetidamente administrado sozinho (grupo de administração do Composto (IVA) repetida, ou grupo de administração do Composto (VIII) repetida), o efeito na latência de resposta não foi observado.

[00225] A partir do teste acima, foi confirmado que os Compostos (IVA) e (VIII) têm um efeito de inibição na tolerância analgésica à morfina. A partir dos resultados deste teste, foi considerado que o desenvolvimento da tolerância analgésica após a administração opióide crônica pode ser prevenido usando-se o Composto (IV) tal como o Composto (IVA) ou o Composto (VIII) e um opióide em combinação.

Exemplo de Teste 7: Atividade de inibição do Composto (IA) na Tolerância Analgésica à Oxidona

Materiais e métodos experimentais

1. Animais usados

[00226] Camundongos ddY machos (3 a 4 semanas de idade, Japan SLC, Inc.) tendo um peso corporal de 18 a 23 g foram usados e os animais

foram mantidos sob as seguintes condições: temperatura ambiente de 19 a 25 °C, 30 a 70 % de umidade, e ciclos de luz e escuridão de 12 horas (período de luz: de 7 a.m. a 7 p.m., período de escuridão: de 7 p.m. a 7 a.m.) até serem submetidos à experiência. Comida e água foram fornecidas *ad libitum*.

2. Agentes Usados e Métodos de Preparação

[00227] Em seguida, o teste foi realizado sob as instruções de pesquisadores de narcóticos de acordo com o regulamento de manuseio de narcóticos cada vez que a oxicodona foi usada. A oxicodona foi preparada em uma concentração de 2 mg/ml usando água destilada para a injeção e oralmente administrada em uma dose de 20 mg/kg. O composto (IA) foi colocado em suspensão em MC a 0,5 % em uma concentração de 1 mg/ml e oralmente administrada em uma dose de 10 mg/kg.

3. Determinação da Atividade Analgésico

[00228] A dor nociceptiva foi determinada através de um método de placa quente. Cada camundongo foi colocado em um dispositivo de placa quente (MK-350B, MUROMACHI KIKAI CO., LTD.) ajustado a 53°C, e o tempo (latência) até uma resposta de escape (lamber, morder ou agitar a pata, ou pular) ser evocada foi determinado ser um limiar da dor. Na experiência, os animais tendo uma latência de resposta de 6 a 16 segundos antes da primeira administração do medicamento foram usados. Além disso, de modo a minimizar o dano ao local de estímulo, o tempo de corte foi ajustado para 45 segundos. A atividade analgésica foi avaliada determinando-se a latência de resposta a 30, 60, e 120 minutos após o a administração do medicamento no último dia da administração de medicamento repetida (no dia 4).

4. Processamento estatístico

[00229] Os resultados experimentais foram expressos como erro padrão \pm médio. A análise estatística foi realizada usando um software de análise estatística SAS. A comparação entre os dois grupos foi realizada usando um teste de soma de postos de Wilcoxon. Um valor p de menos do que

0,05 foi considerado ser uma diferença significativa.

5. Resultados Experimentais

[00230] Os resultados são mostrados na Tabela 6.

[Tabela 6]

Tabela 6: Efeito do Composto (IA) na Tolerância Analgésica à Oxicodona (Latência de resposta (segundos))

Latência (segundos)	Pré valor (antes da administração do medicamento no último dia)	ΔMudança (Latência em cada ponto de tempo – Pré valor)		
		0,5 h	1 h	2 h
Grupo de administração de oxicodona única	11,7 ± 1,0	17,5 ± 4,2	11,8 ± 2,0	6,9 ± 2,4
Grupo de administração de oxicodona repetida	12,4 ± 1,1	5,9 ± 3,4 *	2,7 ± 2,3 **	0,1 ± 1,3 **
Grupo de administração repetida por combinação	11,9 ± 0,7	13,5 ± 2,6	6,0 ± 1,6	2,2 ± 1,6
Grupo de administração do composto repetida	11,9 ± 1,2	-0,2 ± 1,7	-0,4 ± 2,2	-0,1 ± 2,2

**P < 0,01, *P < 0,05 [grupo de administração de oxicodona única vs. Grupo de administração de oxicodona repetida]

[00231] No grupo em que a oxicodona foi repetidamente administrada por 4 dias (grupo de administração de oxicodona repetida: duas vezes ao dia, administração de uma vez somente no dia 4), a latência de resposta foi diminuída de maneira significativa e notável se comparado com aquela do grupo de administração de oxicodona única (água destilada para injeção foi repetidamente administrada duas vezes ao dia por 3 dias, e a oxicodona foi administrada somente no dia 4), e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi observado. No grupo de administração repetida por combinação em que o Composto (IA) foi oralmente administrado em 30 minutos antes da administração da oxicodona, o grau de diminuição da latência de resposta foi menor se comparado com aquele do grupo de administração de oxicodona repetida, e o desenvolvimento da tolerância analgésica foi prevenido. Incidentalmente, no grupo em que o Composto (IA) foi repetidamente administrado sozinho (grupo de administração repetida do Composto (IA)), o efeito na latência de resposta não foi observado.

[00232] A partir do teste acima, foi confirmado que o Composto (IA) tem um efeito de inibição na tolerância analgésica à oxicodona.

[00233] É conhecido que o Composto (IA) tem atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} potente e seletiva (Eur. J. Pharmacol., 1994, 267(3), 335). Também, é bem conhecido que os Compostos (I) a (VIII) cada um tem atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} (por exemplo, Nature Reviews 2006, 5, 247, J. Med. Chem., 1993, 36, 1333, US 5587378, WO 00/17201, WO 2005/063743, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17, 1376, WO 2002/055524, WO 2003/011864, WO 2006/032273, WO 2002/055083, etc.).

[00234] Portanto, a partir dos Exemplo de Testes 1 e 3 a 7, foi considerado que um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} (por exemplo, os Compostos de (I) a (VIII)) ou um sal farmacologicamente aceitável destes têm um efeito de inibição na tolerância analgésica à opióide.

[00235] Além disso, a partir do Exemplo de Teste 2 acima, foi considerado que um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} (por exemplo, os Compostos de (I) a (VIII)) ou um sal farmacologicamente aceitável destes melhoram a constipação induzida por um opióide tal como morfina, e cuja constipação causada através da administração de um opióide pode ser melhorada usando-se um composto tendo a atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} (por exemplo, os Compostos de (I) a (VIII)) ou um sal farmacologicamente aceitável destes e um opióide em combinação.

[00236] Isto é, a partir dos Exemplo de Testes de 1 a 7 acima, é considerado que o efeito indesejável (por exemplo, tolerância analgésica, constipação, etc.) de um opióide pode ser inibido usando-se um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} (por exemplo, os Compostos de (I) a (VIII)) ou um sal farmacologicamente aceitável destes e um opióide em combinação. Além disso, é esperado que um aumento na dose de um opióide pode ser prevenido usando-se um composto

tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} (por exemplo, Compostos de (I) a (VIII)) ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um opióide em combinação, e como um resultado, é considerado que o efeito indesejável (por exemplo, sonolência, agitação, depressão respiratória, alucinação, ansiedade, prurido, etc.) de um opióide devido a um aumento na dose do opióide pode ser inibido. Isto é, é considerado que o uso de um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste e um opióide em combinação é útil para o tratamento e/ou prevenção da dor em que um efeito indesejável de um opióide é reduzido. Portanto, o agente terapêutico e/ou preventivo para dor e o método para tratar e/ou prevenir a dor da presente invenção são particularmente eficazes em pacientes em que o efeito útil do um opióide pro si não pode ser suficientemente obtido devido ao efeito indesejável (por exemplo, tolerância analgésica, constipação, etc.) de um opióide tal como morfina.

[00237] Em seguida, os aspectos da presente invenção serão mais especificamente descritos com os Exemplos, contudo, o escopo da presente invenção não é limitado a estes Exemplos.

Exemplo 1

[00238] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados de acordo com a maneira convencional. O Composto (IA) (40 g), lactose (286,8 g), e amido de batata (60 g) são misturados, e depois uma solução aquosa a 10 % de hidroxipropil celulose (120 g) é adicionada a este. A mistura resultante é misturada, granulada, seca, e medida de acordo com a maneira convencional, por meio da qual os grânulos para tabletagem são preparados. Estearato de magnésio (1,2 g) é adicionado e misturado com este, e a mistura resultante é tableitada usando uma máquina de tabletagem (RT-15, fabricada pela Kikusui Seisakusho Ltd.) com uma perfuração tendo um diâmetro de 8 mm, por meio da qual os tabletes (que contêm 20 mg do ingrediente ativo por tablete) são

obtidos.

[Tabela 7]

Tabela 7

Formulação

Composto (IA)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 2

[00239] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 8]

Tabela 8

Formulação

Composto (IB)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 3

[00240] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 9]

Tabela 9

Formulação

Composto (IIA)	20 mg
----------------	-------

Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 4

[00241] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 10]

Tabela 10

Formulação

Composto (IIIA)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 5

[00242] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 11]

Tabela 11

Formulação

Composto (IIIB)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 6

[00243] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 12]

Tabela 12

Formulação

Composto (IIIC)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 7

[00244] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 13]

Tabela 13

Formulação

Composto (IVA)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 8

[00245] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 14]

Tabela 14

Formulação

Composto (V)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 9

[00246] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 15]

Tabela 15

Formulação

Composto (VIA)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 10

[00247] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 16]

Tabela 16

Formulação

Composto (VII)	20 mg
Lactose	143,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg

<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
------------------------------	---------------

200 mg

Exemplo 11

[00248] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 1.

[Tabela 17]

Tabela 17

Formulação

Morfina	20 mg
---------	-------

Lactose	143,4 mg
---------	----------

Amido de batata	30 mg
-----------------	-------

Hidroxipropil celulose	6 mg
------------------------	------

<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
------------------------------	---------------

200 mg

Exemplo 12

[00249] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados de acordo com a maneira convencional. O Composto (IA) (40 g), morfina (40 g), lactose (246,8 g), e amido de batata (60 g) são misturados, e depois uma solução aquosa a 10 % de hidroxipropil celulose (120 g) é adicionada a este. A mistura resultante é misturada, granulada, seca, e medida de acordo com a maneira convencional, por meio da qual os grânulos para tabletagem são preparados. Estearato de magnésio (1,2 g) é adicionado a esta e misturados, e a mistura resultante é tableitada usando uma máquina de tabletagem (RT-15, fabricada pela Kikusui Seisakusho Ltd.) com uma perfuração tendo um diâmetro de 8 mm, por meio do qual os tabletes (que contêm 20 mg de Composto (IA) e 20 mg de morfina por tablete) são obtidos.

[Tabela 18]

Tabela 18

Formulação

Composto (IA)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactose	123,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 13

[00250] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 12.

[Tabela 19]

Tabela 19

Formulação

Composto (IB)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactose	123,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 14

[00251] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 12.

[Tabela 20]

Tabela 20

Formulação

Composto (IIA)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactose	123,4 mg

Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 15

[00252] Os tabletes tendo a seguinte composição são preparados da mesma maneira como no Exemplo 12.

[Tabela 21]

Tabela 21

Formulação

Composto (III A)	20 mg
Morfina	20 mg
Lactose	123,4 mg
Amido de batata	30 mg
Hidroxipropil celulose	6 mg
<u>Estearato de magnésio</u>	<u>0,6 mg</u>
	200 mg

Exemplo 16

[00253] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada de acordo com a maneira convencional. O Composto (IB) (1 g) é adicionado à água por injeção e misturado com esta. Ácido clorídrico e uma solução aquosa de hidróxido de sódio são novamente adicionados a esta para ajustar o pH da mistura a 7, e a água destilada para injeção é adicionada a esta o para fazer a quantidade total de 1000 ml. O líquido misturado obtido é cheio de maneira asséptica em frascos de vidro em uma quantidade de 2 ml por frasco, por meio dos quais as injeções (que contêm 2 mg do ingrediente ativo per frasco) são obtidas.

[Tabela 22]

Tabela 22

Formulação

Composto (IB)	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada
<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Exemplo 17

[00254] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada da mesma maneira como no Exemplo 16.

[Tabela 23]

Tabela 23

Formulação

Composto (IVA)	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada
<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Exemplo 18

[00255] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada da mesma maneira como no Exemplo 16.

[Tabela 24]

Tabela 24

Formulação

Morfina	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada
<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Exemplo 19

[00256] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada de acordo com a maneira convencional. O Composto (IB) (1 g) e morfina (1 g) são adicionados à água destilada para injeção e misturados com esta. O ácido clorídrico e uma solução aquosa de hidróxido de sódio são novamente adicionados a esta para ajustar o pH da mistura a 7, e a água destilada para injeção é adicionada a esta para fazer a quantidade total de 1000 ml. O líquido misturado obtido é cheio de maneira asséptica em frascos de vidro em uma quantidade de 2 ml por frasco, por meio dos quais as injeções (que contêm 2 mg de Composto (IB) e 2 mg de morfina por frasco) são obtidas.

[Tabela 25]

Tabela 25

Formulação

Composto (IB)	2 mg
Morfina	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada
<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Exemplo 20

[00257] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada da mesma maneira como no Exemplo 19.

[Tabela 26]

Tabela 26

Formulação

Composto (IB)	2 mg
Heroína	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada

<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Exemplo 21

[00258] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada da mesma maneira como no Exemplo 19.

[Tabela 27]

Tabela 27

Formulação

Composto (IVA)	2 mg
Heroína	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada
<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Exemplo 22

[00259] Uma injeção tendo a seguinte composição é preparada da mesma maneira como no Exemplo 19.

[Tabela 28]

Tabela 28

Formulação

Composto (V)	2 mg
Heroína	2 mg
Ácido clorídrico	quantidade apropriada
Solução aquosa de hidróxido de sódio	quantidade apropriada
<u>Água destilada para injeção</u>	<u>quantidade apropriada</u>
	2,00 ml

Aplicabilidade Industrial

[00260] De acordo com a presente invenção, um agente para suprimir um efeito indesejável de um analgésico do tipo opióide (opióide), que

compreende um composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacologicamente aceitável deste como um ingrediente ativo, e outros podem ser fornecidos.

Descrição dos Numerais e sinais de referência

1. Fig. 1

-◆-: Grupo de administração única de morfina

-▲-: Grupo de administração repetida de morfina

-●-: Grupo de administração repetida por combinação

-■-: Grupo de administração repetida do Composto (IA)

** : $P < 0,01$ [Grupo de administração única de morfina vs. Grupo de administração repetida de morfina (teste de soma de postos de Wilcoxon)]

: $P < 0,01$ [Grupo de administração repetida de morfina vs. Grupo de administração repetida por combinação (teste de soma de postos de Wilcoxon)]

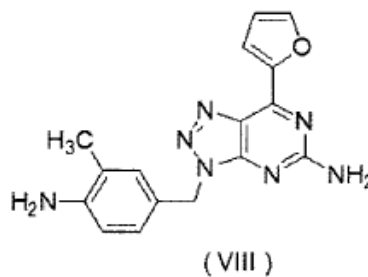
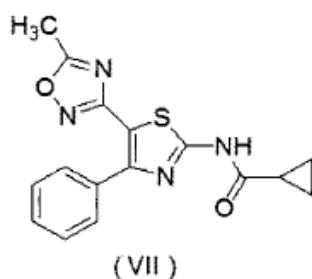
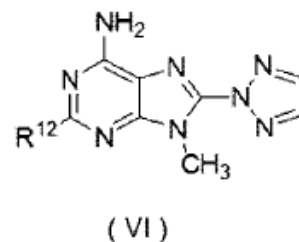
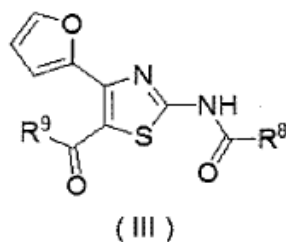
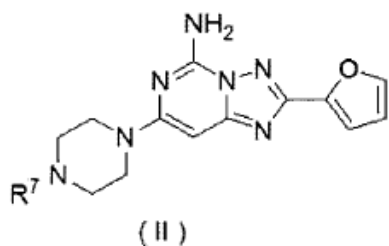
: $P < 0,05$ [Grupo de administração repetida de morfina vs. Grupo de administração repetida por combinação (teste de soma de postos de Wilcoxon)]

2. Fig. 2

** : $P < 0,01$ (teste de soma de postos de Wilcoxon)

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende (a) um composto representado pela seguinte fórmula (II), (III), (VI), (VII) ou (VIII) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste e (b) um opióide:

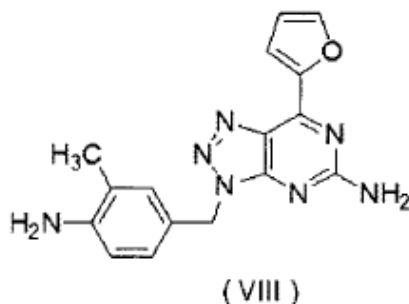
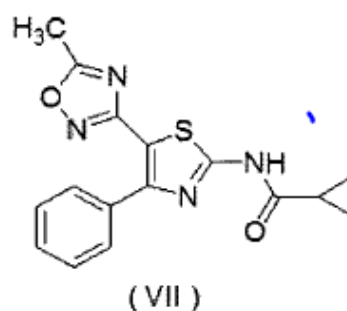
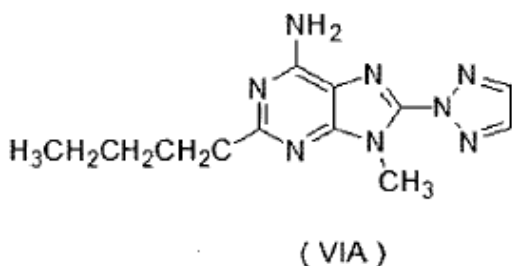
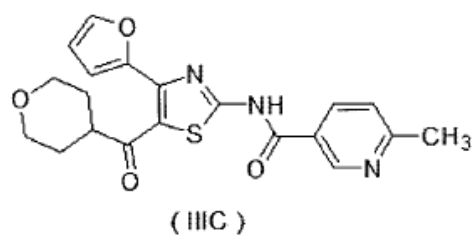
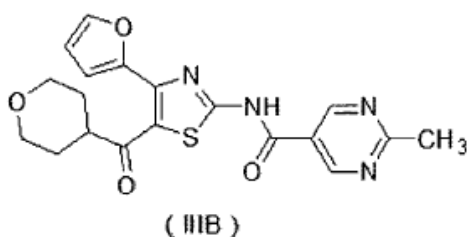
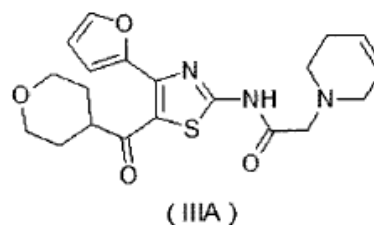
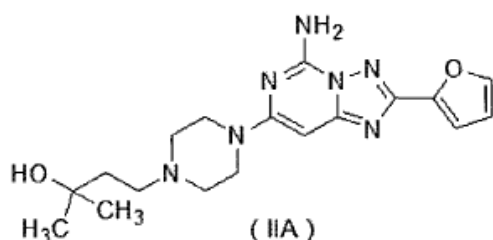


em que R^7 representa metila, etila, propila, butila, ou 3-metilbutila, ou qualquer um destes substituídos com hidróxi; R^8 representa fenila, piridila, pirimidinila, ou 5,6-diidro-2H-piridilmetila, ou qualquer um destes substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de cloro, metila, etila, metóxi, e etóxi; R^9 representa piridila ou tetraidropiranila; e R^{12} representa metila, etila, propila, ou butila, e

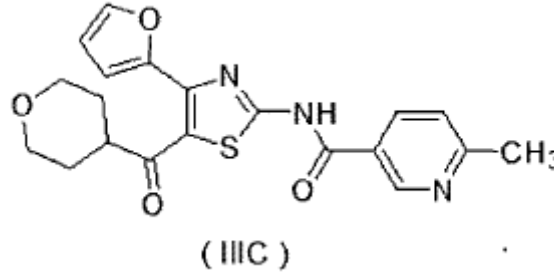
em que o opióide é selecionado do grupo que consiste em anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoeptazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxiconona, oximorfona, clonitazeno, codeína, cilmorfano, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiam-buteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidro-codona, hidroxipetidina, hidromorfona,

piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfolano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profeptazina, promedol, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina, metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfolano, levofenalfentanila, levorfolanol, e remifentanila.

2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que (a) é um composto representado pela seguinte fórmula (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (VIA), (VII), ou (VIII) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste:



3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que (a) é um composto representado pela fórmula (III C) ou um sal farmacêuticamente aceitável deste:

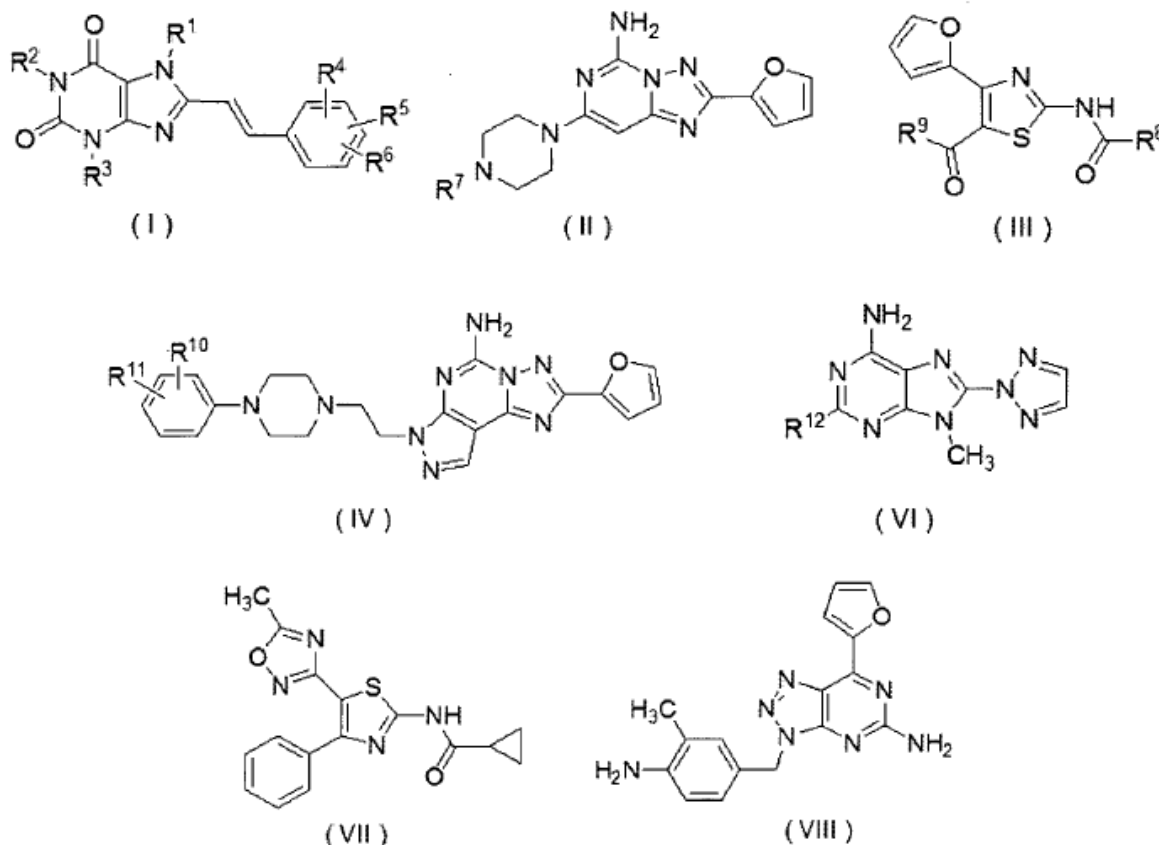


4. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, caracterizada pelo fato de que o opióide é morfina.

5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 4, caracterizada pelo fato de que está na forma de um kit.

6. Composição farmacêutica que compreende composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} ou um sal farmacêuticamente aceitável deste caracterizado pelo fato de ser para a inibição de um efeito indesejável de um opióide, em que o efeito indesejável é tolerância analgésica e o opioide é selecionado do grupo que consiste em anileridina, ópio, anpromida, alilprodina, alfaprodina, alfentanila, isometadona, etilmetiltiambuteno, etilmorfina, etoetazina, etonitazeno, eptazocina, endorfina, encefalina, oxicodona, oximorfona, clonitazeno, codeína, cilmorfano, dioxafenilbutirato, didezocina, dinorfina, diidrocodeína, diidromorfina, dipipanona, dimetiltiam-buteno, dimenoxadol, dimefeptanol, sufentanila, tilidino, dextromoramida, tramadol, narceína, nalorfina, nalbufeno, nicomorfina, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, papavereto, hidro-codona, hidroxipetidina, hidromorfona, piminodina, piritramida, fentanila, fenazocina, fenadoxona, fenoperidina, fenomorfano, butorfanol, buprenorfina, properidina, propoxifeno, profetazina, promedol, bezitramida, berzilmorfina, pentazocina, mirofina,

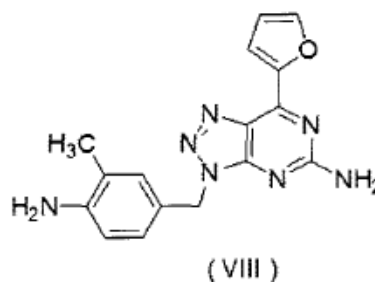
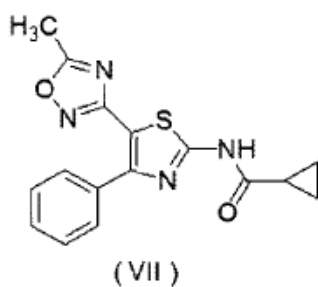
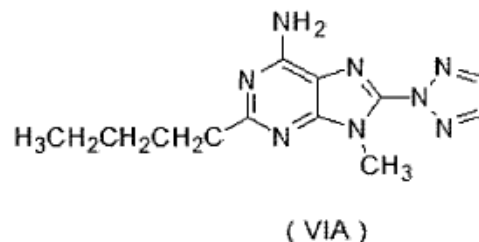
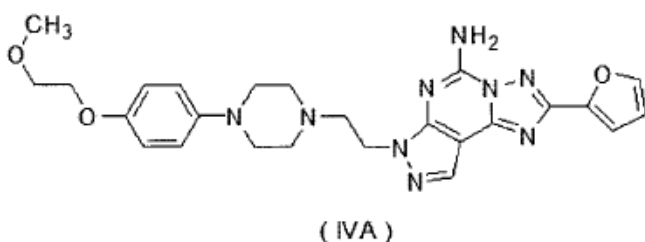
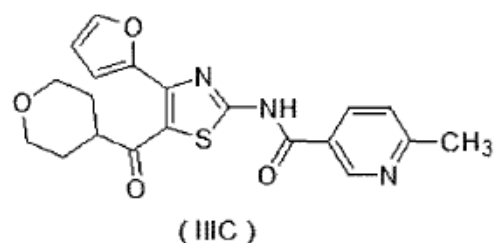
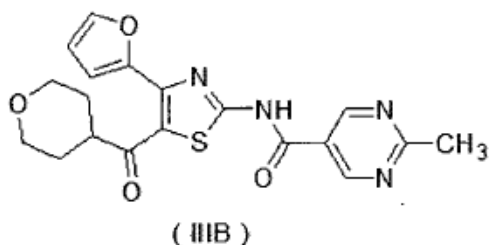
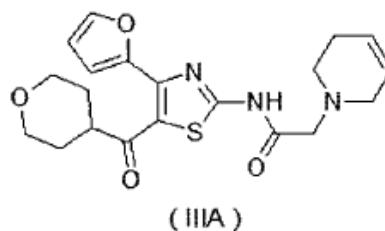
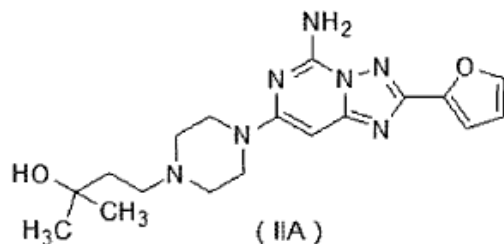
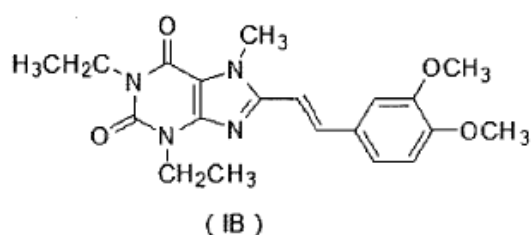
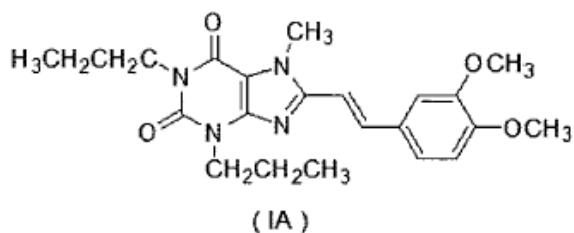
metadona, metazocina, metopon, meptazinol, meperidina, morfina, levalorfano, levofenalfentanila, levorfanol, e remifentanila, e o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (I), (II), (III), (IV), (VI), (VII) ou (VIII):



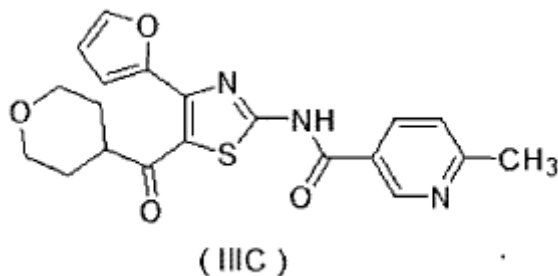
em que R^1 representa um átomo de hidrogênio ou metila; R^2 e R^3 podem ser os mesmos ou diferentes, e cada um representa metila, etila, propila, butila, ou isopropila; R^4 , R^5 , e R^6 podem ser os mesmos ou diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, metila, etila, metóxi, etóxi, um átomo de flúor, um átomo de cloro, ou um átomo de bromo; R^7 representa metila, etila, propila, butila, ou 3-metilbutila, ou qualquer um destes substituídos com hidróxi; R^8 representa fenila, piridila, pirimidinila, ou 5,6-diidro-2H-piridilmetila, ou qualquer um destes substituídos com 1 a 3 substituintes selecionados de um átomo de cloro, metila, etila, metóxi, e etóxi; R^9 representa piridila ou tetraidropiranila; R^{10} e R^{11} podem ser os mesmos ou

diferentes, e cada um representa um átomo de hidrogênio, um átomo de flúor, ou 2-metoxietóxi; e R¹² representa metila, etila, propila, ou butila.

7. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (IA), (IB), (IIA), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IVA), (VIA), (VII) ou (VIII):



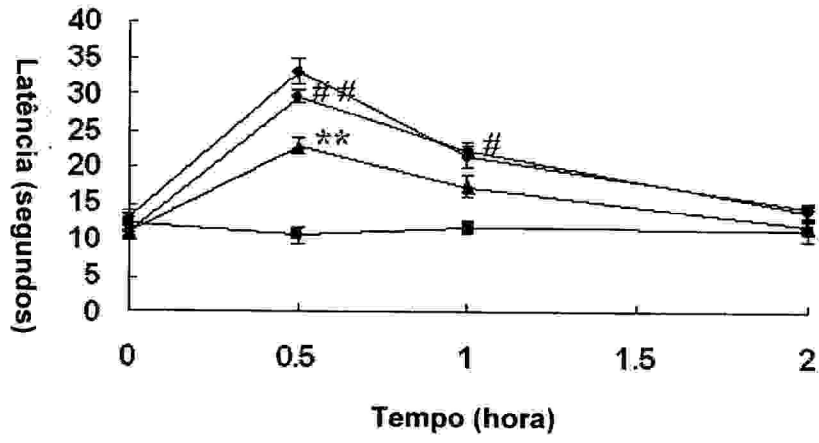
8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que o composto tendo uma atividade antagonística em um receptor de adenosina A_{2A} é um composto representado pela seguinte fórmula (III C):



(III C)

9. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações de 6 a 8, caracterizado pelo fato de que o opióide é morfina.

[Fig.1]



[Fig.2]

