



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

(21) PI 0719203-7 A2



(22) Data de Depósito: 04/10/2007
(43) Data da Publicação: 04/02/2014
(RPI 2248)

(51) Int.Cl.:
A61K 31/05
A61K 31/121
A61K 31/122
A61K 31/16
A61K 31/165
A61K 31/19
A61K 31/327
A61K 31/4545
A61K 31/519
A61K 31/69
A61K 38/16
A61P 9/10

(54) Título: USO DE FÁRMACOS INDUTORES DE
HIPOTERMIA

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 04/10/2006 DK PA 2006 01289,
06/03/2007 DK PA 2007 00335

(73) Titular(es): Neurokey A/S

(72) Inventor(es): Jacob Gotfredsen, Uno Jakob Weber

(74) Procurador(es): Isabella Cardozo

(86) Pedido Internacional: PCT DK2007050137 de
04/10/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/040360de
10/04/2008

“USO DE FÁRMACOS INDUTORES DE HIPOTERMIA”

Campo da Invenção

A presente invenção se refere ao uso de compostos para a indução de hipotermia para a profilaxia e o tratamento da isquemia. Isquemia é a falta de fluxo sanguíneo oxigenado a várias partes do corpo e pode ser consequência de apoplexia, parada cardíaca e asfixia.

Antecedentes da Invenção

Isquemia é a falta de fluxo sanguíneo oxigenado a várias partes do corpo e órgãos.

Isquemia cerebral é uma condição isquêmica onde o cérebro ou partes do cérebro não recebe suficiente fluxo sanguíneo para manter a função neurológica normal. Isquemia cerebral pode ser o resultado de diversas doenças graves tais como derrame e parada cardíaca, ou o resultado de obstrução arterial tal como estrangulação. Isquemia cerebral grave ou prolongada resultará em falta de consciência, dano cerebral ou morte.

A eficácia neuroprotetora de hipotermia induzida em seguida de ou durante isquemia do cérebro é evidente em modelos de derrame em animais experimentais [1-11]. Em seres humanos, duas experiências conduzidas em pacientes de parada cardíaca mostraram resultados neurológicos aprimorados de indução de hipotermia [12; 13]. A hipotermia terapêutica não aumenta o coeficiente de complicação nas referidas duas experiências e o uso de hipotermia induzida em sobreviventes de coma de parada cardíaca é agora recomendado internacionalmente [14].

A hipotermia contrabalança o dano cerebral isquêmico por meio de diversos mecanismos:

1. A isquemia induz a abertura da barreira de sangue cerebral, um processo que parece ser bastante sensível à temperatura cerebral [15]. Isto é evidente a partir de estudos de traçadores e da migração dos mesmos através da barreira sanguínea cerebral, na qual a hipotermia atenua o extravasamento diversas horas após a isquemia [16] e evita o edema vasogênico [17].

2. A reperfusão após isquemia cerebral resulta na produção de radicais livres, o que ocasiona peroxidação e destruição da membrana de lipídeos [18]. A hipotermia evita a produção de radicais livres tais como hidroxila e óxido nítrico durante a reperfusão após isquemia cerebral [19; 20; 24].

3. Amino ácidos, tais como glutamato, aspartato, e glicina, atuam como neurotransmissores excitotóxicos sobre a estimulação de neurônios nas vizinhanças do dano isquêmico, o que ocasiona dano adicional. A hipotermia reduz a liberação e pode mesmo ocasionar um re-captção mais rápida dos referidos transmissores [21 - 23]. A liberação de neurotransmissores excitotóxicos pode também ocasionar a progressiva morte neuronal na penumbra em pacientes de derrame [22], e a hipotermia após isquemia cerebral pode ate-

nuar o referido processo.

4. Durante a isquemia, o metabolismo celular na penumbra sofre mudanças significativas. Na medida em que os neurônios continuam a ser acionados, os íons de potássio fluem para dentro do espaço extra celular, os íons de cálcio fluem para dentro dos neurônios o que conduz a degradação citoesquelética, e as concentrações de ATP caem na medida em que prossegue a depleção energética [25]. A hipotermia reduz o influxo de cálcio e a subsequente ruptura das estruturas intracelulares [26], aprimora a hemóstase dos íons de potássio [27], e ajuda nas funções metabólicas tais como a recuperação de cálcio ou de proteína quinase dependente de calmodulina [28; 29].

5. Ao se reduzir a ativação de neutrófilos e microgliais após isquemia, a hipotermia apresenta ainda um efeito antiinflamatório [30; 31].

6. A apoptose e as mudanças de DNA são estágios cruciais no retardamento da morte neuronal após isquemia cerebral transitória [32]. A hipotermia inibe diretamente a apoptose [33] e pode também aumentar a produção endógena de proteína anti-apoptótica Bcl-2 [34]. A hipotermia pode também ser dotada de efeitos a nível de DNA: uma relativa redução na temperatura cerebral resulta em menos fragmentação de DNA [35] e menos apoptose [36].

A indução de hipotermia por redução da temperatura nuclear do corpo tem sido testada por dispositivos de resfriamento mecânico tais como resfriamento de superfície e resfriamento usando cateteres dispostos em um vaso de maior calibre. Entretanto, os referidos indutores mecânicos de hipotermia mostraram ser dotados de consideráveis efeitos colaterais indesejáveis. Os referidos efeitos colaterais incluem tremor, infecções graves e punção do pulmão. Tremor ocasiona um aumento do trabalho do coração do paciente, e isto irá, em alguns casos, resultar em isquemia do coração e deste modo aumentar a morbidade e mortalidade.

A regulação da temperatura nuclear do corpo por uma composição farmacêutica que compreende um composto capaz de indução de hipotermia não só resolveria o problema de reduzir ou evitar os efeitos da isquemia, tais como os efeitos de danos aos tecidos, mas também seria relevante como uma alternativa mais segura e mais econômica com relação aos métodos mecânicos atualmente empregados.

Sumário da Invenção

A presente invenção se refere à indução de hipotermia em seres humanos de um modo previsível e dose responsivo pelo uso de uma composição farmacêutica que compreende um composto capaz de indução de hipotermia, deste modo beneficiando os pacientes que sofrem de doenças caracterizadas por anoxia de tecido. Os inventores observaram que os referidos efeitos hipotérmicos podem ser obtidos em seres humanos como um resultado de compostos tais como os agonistas receptores de vanilóide, capsaicinóides, ou agonistas

como capsaicinóides alcançando e se ligando aos receptores vanilóides.

Assim a presente invenção descreve o uso de um composto para a indução de hipotermia para a preparação de um medicamento para o tratamento de isquemia em um indivíduo.

5 É também um aspecto da presente invenção proporcionar um medicamento que compreende um composto capaz de indução de hipotermia em um indivíduo.

Um kit de partes que compreendo medicamento como aqui descrito é ainda um aspecto da presente invenção.

10 Adicionalmente, o uso de um composto de acordo para a preparação de um medicamento para remover a indução de hipotermia em um indivíduo, é um aspecto da presente invenção.

Descrição Detalhada da Invenção

Definições

Agonista: Um agonista receptor de vanilóide é um composto vanilóide.

15 Antagonista: um antagonista receptor de vanilóide é uma substância capaz de inibir o efeito de um agonista receptor de vanilóide.

Álcool: Uma classe de compostos orgânicos contendo um ou mais grupos hidroxila (OH). Neste contexto um grupo hidrocarboneto saturado ou insaturado, ramificado ou não ramificado disposto como um substituinte em uma molécula maior.

20 Grupo alicíclico: o termo “grupo alicíclico” significa um grupo de hidrocarboneto cíclico dotado de propriedades que se assemelham às daquelas dos grupos alifáticos.

Grupo alifático: no contexto da presente invenção, o termo “grupo alifático” significa um grupo hidrocarboneto saturado ou insaturado linear ou ramificado. O referido termo é usado para englobar os grupos alquila, alquenila, e grupo alquinilas, por exemplo.

25 Grupo alcoxila: o termo grupo alcoxila ou alcóxi cobre uma alquila ligada a uma fração maior por oxigênio.

Grupo alquila: o termo “grupo alquila” significa um grupo de hidrocarboneto saturado linear ou ramificado incluindo, por exemplo, metila, etila, isopropila, t-butila, heptila, dodecila, octadecila, amila, 2-etilexila, e semelhante.

30 Grupo alquenila: o termo “grupo alquenila” significa um grupo hidrocarboneto insaturado, linear ou ramificado com uma ou mais ligações duplas carbono-carbono, tal como um grupo vinila.

Grupo alquinila: o termo “grupo alquinila” significa um grupo hidrocarboneto insaturado, linear ou ramificado com uma ou mais ligações triplas carbono-carbono.

35 Anfífil: substância contendo grupos tanto polares, solúveis em água como não polares, insolúveis em água.

Grupos aromáticos: o termo “grupo aromático” ou “grupo arila” significa um grupo

hidrocarboneto aromático mono- ou policíclico.

Capsaicinóide: Composto capaz de se ligar a um receptor de capsaicinóide / receptor de vanilóide e isolado a partir de ou idêntico a um composto isolado a partir de um organismo tal como um vegetal ou animal. No presente contexto qualquer composto capaz de se ligar a um receptor de capsaicinóide / receptor de vanilóide. Um capsaicinóide pode ainda ser referido como um agonista receptor de vanilóide.

Similar a capsaicinóide: Composto capaz de se ligar a um receptor de capsaicinóide / receptor de vanilóide e produzido ou quimicamente sintetizado por técnicas padrão conhecidas na técnica. No presente contexto qualquer composto capaz de ligação a um receptor de capsaicinóide / receptor de vanilóide. Um composto similar a capsaicinóide pode ainda ser referido como um agonista receptor de vanilóide.

Composto: uma substância química formada a partir de dois ou mais elementos, mantidos juntos por ligações químicas, com uma proporção fixa determinando a composição. Os elementos perdem suas propriedades químicas individuais e o composto apresenta novas propriedades. Aqui, um termo que cobre todos os a seguir: capsaicinóide, similar a capsaicinóide e agonista receptor de vanilóide.

Grupo cíclico: o termo “grupo cíclico” significa um grupo hidrocarboneto de anel fechado que é classificado como um grupo alicíclico, grupo aromático, ou grupo heterocíclico.

Cicloalquenila: significa um radical carbocíclico monovalente insaturado que consiste em um, dois ou três anéis, de três a oito carbonos por anel, o qual pode opcionalmente ser substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, ciano, alquenila inferior, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, alqueniltio, halo, haloalquenila, hidróxialquenila, nitro, alcóxicarbonila, amino, alquenilamino, alquenilsulfonila, arilsulfonila, alquenilaminosulfonila, arilaminosulfonila, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquenilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquenilacarbonilamino e arilcarbonilamino.

Cicloalquila: significa um radical carbocíclico monovalente saturado que consiste em um, dois ou três anéis, de três a oito carbonos por anel, o qual pode opcionalmente ser substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, ciano, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, alquiltio, halo, haloalquila, hidróxialquila, nitro, alcóxicarbonila, amino, alquilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilaminosulfonila, arilaminosulfonila, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquilcarbonilamino e arilcarbonilamino.

Grupo catiônico: Um grupo químico capaz de funcionar como um doador de próton quando um composto que compreendo grupo químico é dissolvido em um solvente, preferivelmente quando dissolvido em água.

Forma um anel: significa que os átomos mencionados são conectados através de uma ligação quando a estrutura de anel é formada.

Grupo: (Fração / substituição) como é bem entendido na referida área técnica, um grande grau de substituição não é só tolerado, mas é com freqüência conveniente. A substituição é antecipada nos materiais da presente invenção. Como um meio de simplificar a discussão e a narração de terminada terminologia usada através do presente pedido, os termos “grupo” e “fração” são usados para diferenciar entre espécies químicas que permitem a substituição ou aquelas que podem ser substituídas e aquelas que não permitem ou não podem ser substituídas. Assim, quando o termo “grupo” é usado para descrever um substituinte químico, o material químico descrito inclui o grupo de insubstituídos e aqueles grupos com átomos O, N, ou S, por exemplo, na cadeia assim como grupos carbonila ou outra substituição convencional. Onde o termo “fração” é usado para descrever um composto químico ou substituinte, apenas um material químico insubstituído pretende ser incluído. Por exemplo, a frase “grupo alquila” pretende incluir não só os substituintes alquila de hidrocarboneto saturado de cadeia aberta puros, tais como metila, etila, propila, t-butila, e semelhante, mas também os substituintes alquila que comportam substituintes adicionais conhecidos na técnica, tais como hidróxi, alcóxi, alquilsulfonila, átomos de halogênio, ciano, nitro, amino, carboxila, etc. Assim, “grupo alquila” inclui grupos éter, haloalquilas, nitroalquilas, carbóxi-alquilas, hidróxi-alquilas, sulfoalquilas, etc. Por outro lado, a frase “fração alquila” é limitada à inclusão apenas dos substituintes alquila de hidrocarboneto saturado de cadeia aberta e puros, tais como metila, etila, propila, t-butila, e semelhante. As mesmas definições se aplicam ao “grupo alquenila” e “fração alquenila”; para “grupo alquinila” e “fração alquinila”; para “grupo cíclico” e “fração cíclica”; para “grupo alicíclico” e “fração alicíclica”; para “grupo aromático” ou “grupo arila” e para “fração aromática” ou “fração arila”; assim como para “grupo heterocíclico” e “fração heterocíclica”.

Grupo heterocíclico: o termo “grupo heterocíclico” significa um hidrocarboneto de anel fechado no qual um ou mais dos átomos no anel é um elemento diferente de carbono (por exemplo, nitrogênio, oxigênio, enxofre, etc.).

Heterociclila significa um radical cíclico saturado monovalente, que consiste em um a dois anéis, de três a oito átomos por anel, incorporando um ou dois heteroátomos no anel (selecionados a partir de N, O ou S(O)₀₋₂, e o qual pode opcionalmente ser substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila, oxo, ciano, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, alquiltio, halo, haloalquila, hidróxi-alquila, nitro, alcóxicarbonila, amino, alquilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilaminosulfonila, arilaminosulfonila, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminofarbonila, arilaminocarbonila, alquilcarbonilamino, ou arilcarbonilamino.

Heteroarila significa um radical cíclico aromático monovalente dotado de um a três anéis, de quatro a oito átomos por anel, incorporando um ou dois heteroátomos (selecionados a partir de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre) dentro do anel o qual pode opcionalmente

ser substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em hidróxi, ciano, alquila inferior, alcóxi inferior, haloalcóxi inferior, alquiltio, halo, haloalquila, hidróxialquila, nitro, alcóxicarbonila, amino, alquilamino, alquilsulfonila, arilsulfonila, alquilaminosulfonila, arilaminosulfonila, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonila, arilaminocarbonila, alquilcarbonilamino e arilcarbonilamino.

Hipotermia: Redução da temperatura do corpo abaixo do nível normal.

Isquemia: Restrição no fornecimento de sangue com resultante disfunção ou dano do tecido.

Frações de um grupo(s) de cobertura de um composto particular ou parte(s) do referido composto particular composto.

Composição farmacêutica: ou fármaco, medicamento ou agente se refere a qualquer material químico ou biológico, composto, ou composição capaz de induzir um efeito terapêutico desejado quando adequadamente administrado a um paciente. Alguns fármacos são vendidos na forma inativa que é convertida in vivo em um metabólito com atividade farmacêutica. Para os objetivos da presente invenção, os termos “composição farmacêutica” e “medicamento” englobam tanto o fármaco inativo como o metabólito ativo.

Alquila inferior substituída significa um alquila inferior dotada de um a três substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em hidroxila, alcóxi, amino, amido, carboxila, acila, halogênio, ciano, nitro e tiol.

Agonista receptor de vanilóide: um capsaicinóide ou composto similar a capsaicinóide capaz de se ligar a um receptor de vanilóide / receptor de capsaicinóide.

O princípio da presente invenção é o uso de agonistas receptores de vanilóide para a indução de hipotermia para aliviar os efeitos de isquemia, tais como os efeitos da isquemia de danos aos tecidos.

Isquemia

Isquemia é a redução ou abolição do fornecimento de sangue ao tecido. A deficiência associada de oxigênio e nutrientes pode conduzir à morte celular (necrose) nas áreas do tecido afetado. O dano induzido pela falta de sangue oxigenado no cérebro ocorre em dois estágios. Primeiro, o metabolismo celular é interrompido em virtude de falta de oxigênio e algumas células e tecido morrerão dentro de minutos como uma consequência disto. Segundo, uma cascata de processos tais como apoptose, são iniciados e continuam até 12 horas após o evento que inicialmente induziu o estado isquêmico ter sido abolido. O dano ao tecido pela segunda cascata pode ser crucial e ocasionar um dano maior ao indivíduo do que o dano primário que ocorre nos primeiros minutos de isquemia.

A presente invenção tem o objetivo de corrigir a isquemia do cérebro deste modo minimizando os danos ao sistema nervoso central. A presente invenção realize isto ao administrar um fármaco para induzir hipotermia em pacientes. É presumido que o efeito hipo-

térmico neutralize o dano isquêmico por meio de diversos mecanismos no cérebro: Prevenção do rompimento da barreira sangue cérebro que ocorre logo após a instalação isquêmica que permite a formação de edema em função do extravasamento; redução da produção de radicais livres com base em oxigênio; Redução da liberação de neurotransmissores excitotóxicos que super estimula a liberação de neurônios vizinhos; Redução do coeficiente metabólico e subsequente depleção de energia; e ação antiinflamatória. Indução de hipotermia apresenta um efeito neuroprotetor.

É um objetivo da presente invenção proporcionar um composto capaz de indução de hipotermia em um indivíduo e adicionalmente proporcionar o uso do referido composto para a produção de um medicamento para o tratamento de isquemia em um indivíduo.

Isquemia pode ocorrer sob diversas circunstâncias; de especial relevância para a presente invenção são as circunstâncias relacionadas às doenças cardiovasculares, asfixia e danos cerebrais traumáticos.

Está assim inserido no âmbito da presente invenção proporcionar meios para reduzir o risco de isquemia assim como tratar isquemia em um indivíduo, sob circunstâncias onde isquemia é ocasionada, por exemplo, por: doenças cardiovasculares, asfixia e danos cerebrais traumáticos.

É um aspecto da presente invenção tratar os efeitos de danos aos tecidos da isquemia.

Doenças cardiovasculares

Doença cardiovascular é a causa de morte mais comum e de danos tanto físicos como mentais no mundo desenvolvido. Um desenvolvimento similar é observado no resto do mundo na medida em que o mesmo tenta igualar o estilo de vida do hemisfério ocidental com suas dietas ricas em gorduras, falta de exercício e maior expectativa de vida.

A causa principal de morte e de incapacidade dentre as doenças cardiovasculares estão infarto do miocárdio, síndrome coronariana aguda, parada cardíaca e derrame, mas muitas doenças cardiovasculares menos comuns podem ser igualmente prejudiciais ao indivíduo afetado. As referidas doenças menos comuns incluem dentre outras aneurisma arterial, hemorragia sub-aracnóide, arteriosclerose, angina pectoris, hipertensão, hipercolesterolemia, arritmia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatia, regurgitação da válvula cardíaca e estenose de válvula cardíaca.

Cada uma das doenças acima mencionadas segue um curso de eventos que conduzem a isquemia, e são assim todos os quais de interesse em relação a presente invenção. O infarto do miocárdio (ataque do coração) é um resultado de uma placa aterosclerótica que lentamente se acumula no revestimento interno da artéria coronária a qual então subitamente se rompe, parcial ou totalmente, entupindo a artéria e interrompendo o fluxo sanguíneo. Parada cardíaca é a interrupção abrupta da circulação normal do sangue em virtude de falha

da contração eficaz do coração. Dano cerebral é passível de ocorrer após 3 minutos - 4 minutos sem intervenção médica, exceto em casos de hipotermia. Derrame é um dano neurológico agudo, que dura mais de 24 horas, no qual o fornecimento de sangue para uma parte do cérebro é interrompida, seja por um coágulo na artéria ou se a artéria se rompe. Aneurisma arterial é um intumescimento localizado de uma artéria em mais de 50% do diâmetro do vaso. Aneurismas ocorrem com mais frequência nas artérias na base do cérebro e na aorta. O referido intumescimento em uma artéria traz o risco de rompimento e conduzindo a hemorragia interna. Quanto maior se torna um aneurisma, mais propenso está a se romper. Hemorragia subaracnóide (SAH) é um sangramento no espaço que circunda o cérebro, isto é, a área entre a aracnóide e a pia mater. O mesmo pode surgir em virtude de trauma ou espontaneamente, e é uma emergência médica, que pode conduzir à morte ou incapacidade grave mesmo se reconhecida e tratada no estágio precoce. A arteriosclerose é uma doença na qual as paredes arteriais endurecem com os anos ou décadas em consequência de formação de colágeno e depósitos de cálcio. Hipertensão ou pressão sanguínea alta é uma condição médica onde a pressão sanguínea é cronicamente elevada. Hipercolesterolemia é a presença de altos níveis de colesterol no sangue. É uma desordem que contribui para muitas formas de doenças, mais notavelmente doença cardiovascular. Arritmia é um grupo de condições na qual a contração muscular do coração é irregular ou é mais rápida ou lenta do que o normal. Algumas arritmias são emergências médicas prejudiciais à vida que podem ocasionar parada cardíaca e morte súbita. Cardiomegalia é uma condição médica onde o coração é aumentado. A mesma pode estar com frequência associada a outras condições médicas sérias. Cardiomiopatia é a deterioração da função do miocárdio (isto é, o músculo do coração). Pessoas com cardiomiopatia estão em risco de arritmia e/ou morte cardíaca súbita. Regurgitação da válvula cardíaca, também conhecida como insuficiência da válvula cardíaca, é o escoamento anormal de sangue através das válvulas do coração. Estenose de válvula cardíaca é uma condição cardíaca ocasionada pela abertura incompleta da válvula cardíaca, tipicamente a válvula aorta ou a válvula mitral, prejudicando o fluxo sanguíneo através do coração.

Cada uma das doenças cardiovasculares mencionadas, assim como outras não mencionadas, pode ocasionar isquemia dos órgãos. A referida isquemia, seja do cérebro, do coração ou de outros órgãos, pode conduzir a morte ou dano se não tratada rapidamente.

É um objetivo da presente invenção proporcionar um composto para a produção de um medicamento para o tratamento ou profilaxia de um indivíduo que sofre de ou em risco de sofrer de isquemia em virtude de doenças cardiovasculares tais como, mas não limitadas a: infarto do miocárdio, parada cardíaca, derrame, aneurisma arterial, hemorragia subaracnóide, arteriosclerose, angina pectoris, hipertensão, hipercolesterolemia, arritmia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatia, regurgitação da válvula cardíaca e estenose de válvula

cardíaca.

Preferivelmente, o medicamento é para o tratamento ou profilaxia de isquemia em virtude de parada cardíaca, infarto do miocárdio, derrame, aneurisma arterial, hemorragia subaracnóide ou angina pectoris.

5 Todas as doenças cardiovasculares acima mencionadas necessitam de testes diagnósticos e tratamentos específicos. Os referidos testes e tratamentos, conforme especificado para uma parada cardíaca súbito, derrame e ataque cardíaco no mencionado abaixo, podem ser realizados em conjunto com o tratamento dos agonistas receptores de vanilóide definidos na presente patente.

10 As vítimas de parada cardíaca súbita podem ser submetidas a CPR precoce, desfibrilação precoce e cuidados avançados precoces. Testes e tratamentos adicionais podem incluir cateterização cardíaca, testes eletrofisiológicos, cirurgia de bypass da artéria coronária, angioplastia de balão ou PTCA, medicamento antiarrítmico, cardioversor / desfibrilador implantável, marca-passo implantável e transplante cardíaco.

15 Dependendo de se o paciente sofrer de um derrame isquêmico ou hemorrágico, tratamento agudo pode incluir caçadores de coágulos (por exemplo, tPA) ou intervenção cirúrgica (por exemplo, pinçamento de aneurisma e procedimentos endovasculares tais como a inserção de “molas”). O tratamento preventivo inclui a administração de anticoagulantes / anti-plaquetários. Pode adicionalmente incluir endarterectomia carótida e angioplastia e/ou
20 stents.

Os pacientes que sofreram um ataque do coração (infarto do miocárdio) pode ter um ou diversos tratamentos e procedimentos realizados para sobreviver e diagnosticar a condição: os referidos incluem ressuscitação (CPR precoce, desfibrilação precoce, e cuidados avançados precoces), trombólise, angioplastia coronária (também conhecida como An-
25 gioplastia coronária transluminal percutânea [PCTA], intervenções coronárias percutâneas [PCI], angioplastia de balão e dilatação por balão da artéria coronária), e cirurgia de enxerto de bypass da artéria coronária (CABG).

Asfixia

30 Asfixia (sufocação) é uma causa de morte comum e de danos físicos assim como mentais em neonatos, crianças e adultos de todas as idades.

A asfixia pode ser dividida em asfixia perinatal e asfixia não perinatal: Asfixia perinatal é a condição médica que resulta a partir da privação de oxigênio para uma criança neonata longa o suficiente para ocasionar perigo aparente. A mesma resulta mais comu-
35 nmente da queda da pressão sanguínea materna ou interferência durante o parto com fluxo sangüíneo ao cérebro do bebê. Isto pode ocorrer em virtude de circulação inadequada ou perfusão, esforço respiratório prejudicado, ou ventilação inadequada. Graus extremos podem ocasionar parada cardíaca e morte. Danos por hipóxia podem ocorrer na maior parte

dos órgãos da criança, mas dano cerebral é o de maior preocupação e talvez o menos provável de curar rápida e completamente. Em casos graves, uma criança pode sobreviver, mas com danos ao cérebro manifestados como um retardo de desenvolvimento e convulsividade; a asfixia não perinatal é uma condição de fornecimento de oxigênio bastante deficiente ao corpo decorrente de ser incapaz de respirar normalmente. As causas comuns aqui incluem afogamento, estrangulamento e exposição a gases tóxicos. A asfixia ocasiona hipóxia generalizada, a qual principalmente afeta primeiro os tecidos e órgãos mais sensíveis à hipóxia, tais como o cérebro, resultando conseqüentemente em hipóxia cerebral. A ausência de ação curativa eficaz irá conduzir muito rapidamente à falta de consciência, dano cerebral e morte.

Cada tipo de asfixia mencionados, assim como outros não mencionados, podem ocasionar isquemia dos órgãos e é assim um objetivo da presente invenção.

É um aspecto da presente invenção proporcionar um composto para o tratamento de um indivíduo que sofre de isquemia em virtude de asfixia tais como: asfixia perinatal e/ou asfixia não perinatal.

O tratamento por administração de agonistas receptores de vanilóide definidos na presente patente podem ser realizados em conjunto com o teste e os tratamentos das doenças e acidentes incluindo asfixia (asfixia perinatal, e asfixia não perinatal incluindo mas não são limitados a, afogamento, estrangulamento e exposição a gases tóxicos). As referidas doenças e danos podem necessitar de CPR precoce, desfibrilação precoce e tanto cuidados precoces e avançados assim como outros testes e tratamentos não especificados.

Dano cerebral traumático

Dano cerebral traumático (TBI) é uma causa de morte comum e de danos físicos assim como mentais através do mundo. TBI pode ser decorrente de acidentes, decorrente em virtude de violência ou ser infligido.

Dano cerebral traumático, também chamado de dano intracraniano, ou simplesmente dano à cabeça, ocorre quando um trauma súbito ocasiona dano cerebral. TBI pode ser decorrente de um dano fechado à cabeça ou um dano penetrante na cabeça. Partes do cérebro que podem ser danificadas incluem os hemisférios cerebrais, cerebelo, e tronco do cérebro. Os sintomas de uma TBI podem ser suaves, moderados, ou graves, dependendo da extensão do dano ao cérebro. O resultado pode ir de completa recuperação a incapacidade permanente ou morte. Isquemia é um fator significativo que contribui a danos neurológicos com freqüência observados em pacientes que sofrem de TBI.

É um aspecto da presente invenção proporcionar um composto para o tratamento de um indivíduo que sofre de isquemia em virtude de dano cerebral traumático.

O tratamento por administração dos agonistas receptores de vanilóide definido na presente patente pode também ser realizado em conjunto com o teste e os tratamentos em

relação ao dano traumático de cabeça (dano de cabeça fechada ou dano de cabeça penetrante). So referidos danos podem necessitar de CPR precoce, desfibrilação precoce e não só cuidados avançados precoces mas também continuados assim como de outros testes e tratamentos não especificados.

5 Hipotermia

Hipotermia é a redução da temperatura nuclear do corpo abaixo do nível normal. A temperatura normal do corpo em um ser humano adulto medida por via retal por 24 horas é 37 graus Celsius +/- 0.6 graus Celsius e é assim variável entre indivíduos, e com o tempo no próprio indivíduo. A hipotermia como uma condição médica é em geral definida como o efeito observado no corpo uma vez que a temperatura nuclear cai abaixo de 35 graus Celsius. Isto pode se tornar crítico se a temperatura do corpo cair abaixo de 32 °C. No presente pedido a hipotermia é definida como a redução da temperatura nuclear do corpo abaixo dos níveis normais. Isto implica em que qualquer temperatura abaixo da temperatura nuclear normal do corpo de um indivíduo específico com suas variações naturais em um determinado ponto no tempo do dia, ou período, é aqui definida como sendo hipotérmica. Em particular, hipotermia é a temperatura abaixo de 35.5 °C, tal como abaixo de 35 °C, tal como abaixo de 34.5 °C, tal como abaixo de 34.0 °C.

A temperatura do corpo pode ser medida por uma variedade de meios por mercúrio, termômetros eletrônicos ou tiras de plástico em diferentes áreas do corpo tais como a testa, boca, axila, orelha ou reto. É atualmente entendido, que a temperatura referida no presente pedido é a temperatura nuclear do corpo, e que alguns dos métodos de medição acima indicarão uma temperatura diferente da temperatura nuclear.

É de importância, que a indução de hipotermia em um indivíduo pode seguir um curso previsto e pode responder à dose na qual o composto capaz de indução de hipotermia é administrado. A indução da condição hipotérmica pode ser rápida ou lenta dependendo da situação do indivíduo em necessidade de tratamento. Ainda dependendo da gravidade da condição isquêmica, é de interesse proporcionar um medicamento para reter o indivíduo no estado hipotérmico por variáveis durações de tempo. Um único composto pode ser usado dependendo da dosagem dentro de uma faixa de temperaturas ou para a indução de hipotermia para uma temperatura específica. Uma combinação de compostos pode adicionalmente ser usada para uma redução rápida inicial na temperatura nuclear do corpo, e a subsequente manutenção da temperatura alcançada por um período prolongado. É adicionalmente benéfico que o estado hipotérmico possa ser revertido de um modo controlado seja lenta ou rapidamente dependendo do estado do indivíduo.

É assim um objetivo da presente invenção proporcionar um composto para a produção de um medicamento para a indução de hipotermia em um indivíduo que sofre de isquemia, onde o composto é capaz de indução de hipotermia a qualquer faixa de temperatu-

ras entre 37 graus Celsius e 31 graus Celsius, tal como entre 36.5 e 31.5 graus Celsius, tal como entre 36 graus Celsius e 32 graus Celsius, tal como entre 35.5 graus Celsius e 32.5 graus Celsius, tal como entre 35 graus Celsius e 33 graus Celsius, tal como entre 34.5 graus Celsius e 33.5 graus Celsius. As faixas podem adicionalmente estar entre 37 graus Celsius e 34 graus Celsius, tal como entre 36.5 graus Celsius e 34.5 graus, tal como 36 graus e 35 graus, alternativamente entre 34 e 31 graus, tal como entre 33.5 e 31.5 graus, tal como 33 graus Celsius e 32 graus Celsius, alternativamente entre 36 graus 33 graus ou 35 graus Celsius e 32 graus Celsius. Preferivelmente, o composto da presente invenção é capaz de indução de hipotermia na faixa entre 36 graus Celsius a 32 graus Celsius, mais preferivelmente entre 35 graus Celsius e 33 graus Celsius e mais preferivelmente entre 34 e 32 graus Celsius.

É também um objetivo da presente invenção proporcionar um composto capaz de indução de hipotermia para uma temperatura específica tal como 37 graus Celsius, 36.5 graus Celsius, 36 graus Celsius, 35.5 graus Celsius, 35 graus Celsius, 34.5 graus Celsius, 34 graus Celsius, 33.5 graus Celsius, 33 graus Celsius, 32.5 graus Celsius, 32 graus Celsius, 31.5 graus Celsius ou 31 graus Celsius ou mais preferivelmente, o composto da presente invenção é capaz de indução de hipotermia a qualquer uma das temperaturas específicas acima em uma faixa de ± 0.5 graus Celsius, a faixa estando assim entre ± 0.4 graus Celsius, tal como entre ± 0.3 graus Celsius, tal como entre ± 0.2 graus Celsius, ou tal como entre ± 0.1 graus Celsius. A faixa de temperatura ou temperatura específica na qual um determinado composto é capaz de induzir é aqui referido também como a temperatura alvo do composto e/ou o medicamento que compreende o composto.

Agonistas receptores de vanilóide

Os agonistas receptores de vanilóide são um grupo de produtos químicos que são capazes de se ligar ao receptor de vanilóide 1 (VR1) também conhecido como a subfamília de canal de cátion potencial receptor transitório V (TRPV1). O termo agonista receptor de vanilóide cobre diversos grupos de compostos incluindo os capsaicinóides e compostos similares a capsaicinóides tais como resinferanóides e dealdeídos insaturados. Antes de outros tipos terem sido descobertos ou sintetizados, o termo capsaicinóides se referiu a um grupo de metabólitos secundários produzidos por plantas que pertencem ao gênero *Capsicum*, tal como pimenta malagueta. Os referidos compostos são componentes ativos de pimenta malagueta que produzem a sensação de queimação na boca, quando ingerido. Os agonistas receptores de vanilóide podem ser divididos em duas classes com base na origem e na composição química:

1. agonistas receptores de vanilóide clássicos, um grupo que inclui os compostos de ocorrência natural de pimentas malagueta e outros derivados de vanilamida.

2. agonistas receptores de vanilóide não clássicos, um grupo onde os membros em

geral não compreendem a fração vanilamida.

Os agonistas receptores de vanilóide são irritantes para os mamíferos, mas não fazem efeito nos pássaros, indicando que os compostos podem ter se desenvolvido como um dissuasor para os herbívoros. Os diversos agonistas receptores de vanilóide apresentam diferentes pungências como medido na escala de Scoville, com a capsaicina e a diidrocap-

saicina sendo os mais potentes dos agonistas receptores de vanilóide clássicos.

O uso de capsaicina como um medicamento é conhecido não só anedoticamente mas também cientificamente e atualmente é grandemente usado para tratar ou aliviar diversas doenças. O uso clínico principal da capsaicina é na forma de um ungüento tópico para tratar com sucesso a dor de neuralgia tal como a ocasionada por uma infecção com herpes zoster (cobreiro), neuropatia diabética, reumatismo, fibromialgia, diversos tipos de artrite, tais como osteoartrite ou artrite reumatóide, e outras formas de dores crônicas. A capsaicina dessensibiliza os nervos da dor ao eliminar as células nervosas não necessárias através da morte necrótica e ajuda aqueles que sofrem de artrite ao reduzir os níveis da Substância Decapeptídeo P (DSP) no fluido sinovial das juntas. A capsaicina rompe a DSP, que pode destruir a cartilagem e ainda aumenta a sensação da dor. Estudos recentes demonstraram que a capsaicina é um potente agente anti-câncer. A capsaicina induz a apoptose em células de câncer pancreático e de próstata sem dano significativo às células saudáveis circunvizinhas. A capsaicina é conhecida por afetar NF-kB, e acredita-se que seja através da referida proteína, que a capsaicina ativa as proteínas apoptóticas, levando à morte celular. Em uma outra aplicação relacionada a câncer, balas contendo capsaicina proporcionam um alívio da dor de úlceras na boca o que com frequência se desenvolve em pacientes em quimioterapia. Pastas e bálsamos de capsaicina são usados como agentes antiinflamatórios na medida em que os produtos químicos fazem com que os vasos se dilatem. A capsaicina foi adicionalmente mencionada como um remédio para reduzir os níveis de colesterol no soro, alívio da psoríase e tratamento de dores de cabeça, enxaquecas e infecções crônicas dos sinus. Os agonistas receptores de vanilóide receberam adicionalmente interesse como substâncias putativamente neuroprotetoras.

O efeito neuroprotetor é pelo menos em parte mediado pela indução de hipotermia, como descrito abaixo.

Qualquer composto que pode ser definido como um agonista receptor de vanilóide, capsaicinóide ou composto similar a capsaicinóide, os mesmos sendo agonista receptor de vanilóide clássico ou não clássico ou compostos que de outro modo se ligam aos receptores de vanilóide se encontram inserido no âmbito da presente invenção. Os termos agonista receptor de vanilóide, capsaicinóide ou composto similar a capsaicinóide são usados intercambiavelmente aqui.

Receptores

A sensação de dor que queima suscitada pelos agonistas receptores de vanilóide ocorre pela ativação seletiva dos neurônios sensores que transportam a informação sobre os estímulos nocivos do sistema nervoso central. A seletividade se baseia principalmente na presença do receptor VR1/TRPV1, um canal de cátion não seletivo ao qual os agonistas receptores de vanilóide, capsaicinóides e compostos similares a capsaicinóides se ligam como agonistas. TRPV1 é também ativado por prótons extracelulares, e temperaturas na faixa nociva, sugerindo que os mesmos funcionam como um tradutor do estímulo térmico doloroso in vivo. Ao se ligar ao receptor TRPV1, ao agonistas receptores de vanilóide produzem o mesmo efeito que o calor excessivo ou dano abrasivo ocasionariam, explicando por que o efeito picante da capsaicina, sem ocasionar a queimação química de fato, é descrita como suscitando sensação de queimação.

Uma série de diferentes mecanismos foi proposta para explicar os diversos efeitos dos agonistas receptores de vanilóide. Os receptores de vanilóide, que são prováveis ser canais de cátion não seletivos multiméricos, compostos de 6 domínios de transmembrana, irão por ativação induzir a entrada de Ca^{2+} e a subsequente liberação de neuropeptídeos sensórios, tal como o peptídeo gene relacionado calcitonina (CGRP) e as taquiquininas (por exemplo, substância P) além da somatostatina. Isto por sua vez, induz a uma gama de ações, que podem variar dependendo dos tipos de tecido, e incluem vasodilatação, extravasamento de proteína plasmática e acúmulo de célula imune na área inervada assim como ações antiinflamatórias sistêmicas e analgésicas. Até o presente não é sabido exatamente que mecanismos são responsáveis pelo efeito hipotérmico dos agonistas receptores de vanilóide, mas se especula que as reações acima mencionadas podem desempenhar um papel no mesmo.

O receptor TRPV1 foi originalmente denominado o Receptor Vanilóide 1 (VR1), na medida em que a fração vanilóide constitui um componente essencial dos agonistas receptores de vanilóide clássicos, mas desde então mudou de nome para TRPV1 em virtude da homologia estendida dos receptores com outros membros da família TRP. TRPV1 é um membro da subfamília dos receptores TRPV, que incluem TRPV1-6. Diversos outros receptores tornam as células que os expressam sensíveis a calor em diferentes intervalos, pressões mecânicas e diversos compostos, tais como os agonistas receptores de vanilóide, canfora e outros. Combinações dos subtipos e de diversos oligômeros de receptores de vanilóide podem ser responsáveis pelas variações no resultado fisiológico observado em seguida da ativação dos receptores por diferentes agonistas receptores de vanilóide. A estrutura oligomérica dos receptores aumenta a probabilidade de descobrir as substâncias ativas com especificidade para determinados dos muitos órgãos que acolhem os agonistas receptores de vanilóide, deste modo ativando apenas partes do sistema receptor de vanilóide.

Os receptores de vanilóide são abundantes em muitos órgãos do corpo incluindo o

tecido neuronal da área pré-ótica, locus ceruleus, hipotálamo medial, formação reticular e tálamo ventral. Os receptores de vanilóide foram adicionalmente encontrados na “porta de entrada” dos tecidos não neuronais (por exemplo, pele, intestinos, vias aéreas, conjuntiva), nos diversos tipos de células que revestem os referidos tecidos (isto é, ceratinócitos, epitélio, endotélio, etc.), e ainda nos diversos tecidos não neuronais periféricos de roedores e seres humanos (por exemplo, rins, pulmões, testículos, pâncreas, baço, fígado, estômago, pele, musculatura lisa vascular, placenta, córnea, útero, e bexiga). O hipotálamo, com a sua abundância de receptores de vanilóide, é de interesse particular para a presente invenção. É um provável componente no receptor de vanilóide para mediar a hipotermia no sentido de que o mesmo contém os centros reguladores de temperatura do SNC.

Receptores diferentes de TRPV1 foram implicados por causar hipotermia ao ligar os agonistas aos mesmos. Embora alguns dos referidos dados sugiram que a capsaicina ocasiona hipotermia por um mecanismo independente receptor de canabinóide (CB1 e CB2), há agonistas receptores de vanilóide indutores de hipotermia que são capazes de interagir não só com TRPV1 mas também e especialmente CB2. Diferente de TRPV3 acima mencionado como um modulador para a atividade TRPV1, os receptores de proquineticina 1 e 2 (PKR1 e PKR2) foram mostrados interagir com TRPV1 e modular a sua atividade/ os receptores aos quais os agonistas receptores de vanilóide, capsaicinóides e compostos similares a capsaicinóides da presente invenção podem se ligar incluem, além do TRPV1 e os outros membros da subfamília TRPV, TRPV2, -3, -4, -5 e -6, CB1, CB2 e um terceiro receptor CB, aqui denominado CB3, PKR1 e PKR2, receptores GABA (ácido gama-aminobutírico), o receptor NMDA (N-metila-D-aspartato) receptor, o receptor 5-HT(1A), também conhecido como o receptor da serotonina, o receptor Delta opióide (DOR). Está adicionalmente inserido no âmbito da presente invenção que os compostos da presente invenção podem se ligar a co-receptores de TRPV1. Os compostos capazes de ligação a qualquer um dos receptores acima mencionados se encontram inseridos no âmbito da presente invenção.

Preferivelmente, um composto da presente invenção liga TRPV1 e/ou a um receptor associado a TRPV1. A importância do receptor para a indução da hipotermia em mamíferos é a resposta hipotérmica dramática que é suscitada pela administração sistêmica da capsaicina, uma resposta que está ausente em camundongos desprovidos do gene TRPV1.

Estrutura

Os agonistas receptores de vanilóide do presente pedido são, amplamente baseados na estrutura dos mesmos, categorizados como a seguir: agonistas receptores de vanilóide clássicos, agonistas receptores de vanilóide não clássicos. Os compostos que pertencem a qualquer uma das referidas categorias se encontram inseridos no âmbito da presente invenção.

Está inserido no âmbito da presente invenção que os compostos da presente in-

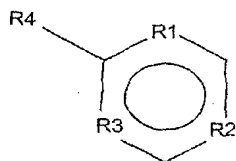
venção são capazes de indução de hipotermia em um indivíduo.

Está adicionalmente inserido no âmbito da presente invenção que os compostos da presente invenção são capazes de ligação a um receptor de TRPV1 e/ou receptor associado com o mesmo.

5 Assim, em um aspecto mais amplo a presente invenção se refere ao uso de um composto que compreende uma estrutura de uma das fórmulas ilustradas abaixo. Nas referidas ilustrações R é uma ligação química ou uma fração química como definida acima. R pode ser qualquer fração substituída qualquer quantidade de vezes de acordo com a lista não limitante a seguir, onde R é: C, H, S, N, O, opcionalmente substituído uma ou mais vezes com C, H, S, N, O, B, P, OH, CHO, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, fenila, 10 difenila, benzila, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída, alquenila, arila, grupo heterocíclico, heterocicloalquila, heteroarila, arila-alquila (C_{1-4}), heteroarila-alquila (C_{1-4}), heterociclila-alquila (C_{1-4}), cicloalquilalquila, cicloalquila, cicloalquenila ou fosfato, opcionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, H, fenila, amina (NH), halogênio, 15 alcóxi, alquila inferior substituída ou alquila, alquenila ou alquinila tal como (C_1-C_v), acetila, sulfonila, fenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila ou grupo heterocíclico, qualquer uma das quais pode ou não ser adicionalmente substituída uma ou mais vezes com C, O, P, metila, dimetila, alquila ou alquenila tais como (C_1-C_v), alcóxi, fenila, sulfato, fosfato, halogênio ou adicionalmente substituída por fluoreto, sulfato, fosfato, metila, dimetila, arila, heterociclila, heteroarila, arila-alquila (C_{1-4}), heteroarila-alquila (C_{1-4}), heterociclila-alquila (C_{1-4}), cicloalquilalquila, dicicloalquila, tricicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi, halogênio, trifluorometila, ciano, amino, nitro, halogênio ou álcool, e adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila adicionalmente substituída com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila e onde v é um número inteiro a partir de 1 a 30, e dos quais, qualquer um dos substituintes mencionados capazes dos mesmos, pode formar um anel com outro R. R pode adicionalmente ser uma ligação química, ou um sal de adição farmacologicamente aceitável ou hidrato de qualquer um dos acima.

20 Para cada fórmula geral, uma escolha mais específica do substituinte para um determinado R é relacionado junto com uma lista de grupos substituintes preferidos e uma de mais preferidos

A presente invenção se refere ao uso de um composto tal como um agonista receptor de vanilóide clássico ou não clássico que compreende a fórmula geral (I):



- onde R1 é selecionado a partir do grupo de: C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreende substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquini-
 5 la, sulfonila, ou fenila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreende substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila, ou fenila e preferivelmente é C substituída com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, qualquer uma das quais pode
 10 ser ($C_1 - C_v$) ou fenila, qualquer uma das quais pode ser substituída com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, fenila, alcóxi ou fosfato, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com metila, etila, ou fenila e mais preferivelmente é C substituído com alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser ($C_4 - C_w$), qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com O, OH, metóxi,
 15 etóxi ou metila qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com metila, etila, ou fenila, onde v é um número inteiro de 1 a 30 e w é um número inteiro de 5 a 18, e;

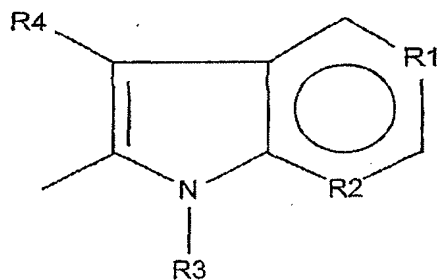
- onde R2 é selecionado a partir do grupo de: C, S, N, O, opcionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, fenila, difenila, benzila, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída, alquenila, arila,
 20 heterocicloalquila, heteroarila, arila-alquila (C_{1-4}), heteroarila-(C_{1-4})-alquila, heterociclila-(C_{1-4})-alquila, cicloalquilalquila, cicloalquila, cicloalquenila ou fosfato, opcionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, H, COOH, fenila, amina (NH), halogênio, alcóxi, alquila inferior substituída, alquila ou alquenila tais como ($C_1 - C_v$), cicloalquenila, sulfato, arila, heterociclila, heteroarila, arila-alquila (C_{1-4}), heteroarila-alquila (C_{1-4}), heterociclila-(C_{1-4})-
 25 alquila, cicloalquilalquila, dicicloalquila, tricicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi, halogênio, ciano, amino, nitro, ou álcool, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, metila, dimetila, alquila ou alquenila, tal como fenila, sulfato, fosfato, arila, heteroarila, carbóxi, amino, nitro, e preferivelmente é C, substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, amina (NH), halogênio,
 30 alquila inferior substituída, alquenila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, ou fosfato, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, OH, COOH, hidrogênio, amina (NH), halogênio, alcóxi, alquila inferior substituída ou alquenila tal como ($C_1 - C_x$), fosfato, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi ou halogênio, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, metila, dimetila, alquila ou alquenila tal
 35 como ($C_1 - C_x$), alcóxi, fenila, sulfato, fosfato, carbóxi ou halogênio e mais preferivelmente é C substituído ou com cicloalquenila adicionalmente substituída pelo menos duas vezes com qualquer um de OH ou metóxi, ou: alquila inferior tal como ($C_1 - C_2$) pelo menos uma vez e

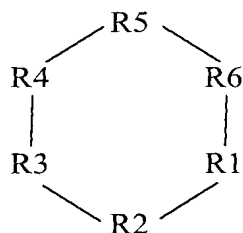
adicionalmente substituída uma ou mais vezes com OH, COOH, cloreto, metila ou cicloalquenila opcionalmente adicionalmente substituída uma ou mais vezes com OH ou metóxi e onde v é um número inteiro de 1 a 30 e x é um número inteiro de 1 a 5.

Preferivelmente, a presente invenção se refere ao uso de um composto que compreende a fórmula geral (I) onde R1 é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila qualquer uma das quais pode ser (C₁-C_v), ou fenila qualquer uma das quais pode ser adicionalmente substituída uma ou mais vezes com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, acetila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, qualquer uma das quais pode ser adicionalmente substituída com metila, etila ou fenila e R2 é C, substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída, alquenila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, ou fosfato, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, OH, COOH, hidrogênio, amina (NH), halogênio, alcóxi, alquila inferior substituída ou alquenila tal como (C₁ - C_x), fosfato, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi ou halogênio, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, metila, dimetila, alquila ou alquenila tal como (C₁ - C_x), alcóxi, fenila, sulfato, fosfato, carbóxi ou halogênio e onde v é um número inteiro de 1 a 30 onde x é um número inteiro de 1 a 5.

Mais preferivelmente, a presente invenção se refere ao uso de um composto que compreende a fórmula geral (I) onde R1 é C, substituído com alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C₄ - C_w), qualquer uma das quais pode ser adicionalmente substituída uma ou mais vezes com O, OH, acetila, metóxi, etóxi ou metila, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com metila, etila, cicloalquenila, ou fenila e w é um número inteiro de 5 a 18, e R2 é C substituído com ou cicloalquenila adicionalmente substituída pelo menos duas vezes com qualquer um de OH ou metóxi ou alquila inferior tal como (C₁ - C₂) pelo menos uma vez e adicionalmente substituída uma ou mais vezes com COOH, cloreto, metila, ou cicloalquenila, opcionalmente adicionalmente substituída uma ou mais vezes com OH ou metóxi.

A presente invenção se refere adicionalmente ao uso de um composto tal como agonistas receptores de vanilóide não clássicos que compreende a fórmula geral (II):





- onde R1 é selecionado a partir do grupo de: C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterociclila, grupo heterocíclico, cicloalquenila, metila, etila, dimetila ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, OH, metóxi etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, sulfonila ou fenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, grupo heterocíclico qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como C, O, H, OH, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila adicionalmente substituída com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila e preferivelmente é C substituído com C, N, O, B, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterociclila, grupo heterocíclico, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, grupo heterocíclico, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como C, O, H, OH, metila, etila, alquila, alquenila, alcóxi, fosfato, adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, adicionalmente substituída com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, e mais preferivelmente é C substituída com alquila ou alquenila que pode ser (C4 – Cw), B, ou heterociclila formando um anel com R6 compreendendo uma pirrolidina adicionalmente substituída uma ou mais vezes com O, metila, grupos alicíclicos fixados entre si, os referidos sendo saturados ou insaturados ou um grupo heterocíclico compreendendo o referido B, N e O, e sendo adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, metila ou C adicionalmente substituído pelo menos uma vez com cicloalquenila, cicloalquila, heterociclila, adicionalmente substituída pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, adicionalmente substituída com alquila inferior e cicloalquenila; onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R2, R3, R4, R5 e/ou R6 e w é um número inteiro a partir de 5 a 18, e;

Onde R2 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído pelo menos uma vez com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou mai ser ramificado e compreende substituintes tais como fosfato,

cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado e compreende substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ser (C1 – Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituída com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi, ou fosfato e mais preferivelmente é C substituído pelo menos uma vez com OH ou hidrogênio, e onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer de R1 e/ou R3, e onde v é um número inteiro de 1 a 30; e

onde R3 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, hidrogênio, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituída com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, opcionalmente substituída com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituída com OH, metóxi, alquila inferior (C1- CI) e pode em qualquer ponto formar um anel com R4, e onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R2, e/ou R4, e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30, e I é um número inteiro de 2 ou 3; e

- onde R4 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, hidrogênio, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituída com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, opcionalmente substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferi-

velmente é C substituída com OH, metóxi, alquila inferior (C1- Cl) e pode em qualquer ponto formar um anel com R4, e onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R2, e/ou R4, e onde X é um número inteiro a partir de 1 a 30; e I é um número inteiro de 2 ou 3; e

5 - onde R5 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, CHO, hidrogênio, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, 10 alquenila, alquinila, sulfonila ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e

preferivelmente é C substituída pelo menos uma vez com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, qualquer um 15 dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituída uma ou mais vezes com hidrogênio, OH, CHO ou metila que pode formar um anel com R6 onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30, e;

 - onde R6 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído 20 com C, S, N, O, B, P, OH, CHO, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alqueni- 25 la, alquinila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituída com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituída uma ou mais vezes com hidrogênio, CHO, 30 alquila inferior (C1-Cl) ou metila, que pode formar pelo menos uma ligação com R5, ou ser pelo menos uma ligação que forma um anel com R1, onde a pelo menos uma ligação entre qualquer um de R1, R2, R3, R4 e/ou R5 pode ser ligação simples ou dupla e onde V é um número inteiro a partir de 1 to 30; e I é um número inteiro de 2 ou 3.

Preferivelmente, a presente invenção se refere ao uso de um composto compreendendo a fórmula geral (I) onde R1 é C substituído com C, N, O, B, P, OH, hidrogênio, alquila, 35 alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterociclila, grupo heterocíclico, cicloalquenila,

metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, grupo heterocíclico qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como C, O, H, OH, metila, etila, alquila, alquenila, alcóxi, fosfato, adicionalmente substituído pelo uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, adicionalmente substituído com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, qualquer um dos acima pode formar ligações com R2, e/ou R6, e R2 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R3 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e

R4 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, opcionalmente substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R5 preferivelmente é C substituída pelo menos uma vez com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R6 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1-CV), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30.

Mais preferivelmente, a presente invenção se refere ao uso de um composto compreendendo a fórmula geral (I) onde R1 é C substituído com alquila ou alquenila que pode ser (C4-CZ), Boro, ou grupo heterocíclico formando um anel com R6 compreendendo assim uma pirrolidona adicionalmente substituída uma ou mais vezes com O, metila, grupos alicíclicos fixados entre si, os referidos sendo saturados ou insaturados ou um grupo heterocíclico compreendendo o referido Boro, N e O, e sendo adicionalmente substituído pelo uma vez com O, metila ou C adicionalmente substituído pelo uma vez com cicloalquenila, cicloalquila, heterociclila adicionalmente substituído pelo uma vez com O, OH, metila, alquenila, adicionalmente substituído com alquila inferior e cicloalquenila; R2 é C substituído com OH ou hidrogênio; R3 é C substituído com OH, metóxi, alquila inferior (C1-CZ) e pode em qualquer ponto formar um anel com R4; R4 é C substituído com OH, metóxi, alquila inferior (C1-CZ) e pode em qualquer ponto formar um anel com R3; R5 é C substituído uma ou mais vezes com hidrogênio, OH, CHO ou metila que pode formar um anel com R6; e R6 é C substituído

uma ou mais vezes com hidrogênio, CHO, alquila inferior (C1-CZ) ou metila, que pode formar pelo menos uma ligação com R5, ou formar um anel com R1, onde a pelo menos uma ligação entre qualquer um de R1, R2, R3, R4, R5 e/ou R6 pode ser ligação simples ou dupla e I é um número inteiro de ou 2 ou 3, e Z é um número inteiro de ou 5 ou 12.

5 Determinadas modificações moleculares são preferíveis em especial com relação aos compostos agonistas receptores de vanilóide clássicos, na medida em que os mesmos parecem garantir um grau mais favorável de ativação de receptor de vanilóide. As referidas modificações incluem uma cadeia lateral de alquila não ramificada de um determinado comprimento mínimo, na medida em que análogos de cadeia mais curta diminuem em potência
10 e assim não são capazes de induzir hipotermia a um grau satisfatório. É, portanto, preferível que os compostos da presente invenção apresentem cadeias de alquila ou alquenila relativamente longas (contando a partir de R1 na fórmula acima) tal como cadeias mais longas do que 6 átomos de carbono. Preferivelmente o comprimento da cadeia de alquila / alquenila está entre 6 e 25 átomos de carbono, mais preferivelmente entre 7 e 18 átomos de carbono,
15 ainda mais preferivelmente entre 8 e 9 átomos de carbono.

De modo diferente, a substituição no anel aromático parece abolir a atividade e modificar muitos dos agonistas capsaicinóides TRPV1 e agonistas similares a capsaicinóide por halogenação do anel aromático tende a produzir agonistas potentes.

Exemplos de compostos

20 Exemplos de compostos especialmente relevantes para a presente invenção incluem, mas não são limitados a agonistas receptores de vanilóide clássicos tais como (nomes entre parenteses são nomes alternativos): Capsaicina (C; 8-metil-N-valilil-6-nonenamida), Diidrocapsaicina (DHC), Nordiidro-capsaicina (NDHC), Homodiidro-capsaicina (HDHC), Homocapsaicina (HC), Olvanil (N-9-Z-octadecenoil-vanilamida), Rinvanil (vanilamida de ácido ricinoleico),
25 Arvanil (N-vanililaraquidonamida), PhAR (fenilacetilrinvanil), Nuvanil, Farvanil (vanilamida de ácido farnesico), Ac-Rinvanil, Retvanil (vanilamida de ácido retinóico), Nonivamida, e Ervanil (vanilamida de ácido erúico).

Exemplos de compostos agonistas receptores de vanilóide não clássicos especialmente relevantes para a presente invenção não são Limitados aos compostos tais como
30 (nomes entre parênteses são nomes alternativos): Resiniferatoxina (RTX), Anandamida (araquidonil etanolamina), N-araquidonildopamina (NADA), N-araquidonoil-L-serina (ARA-S), Araquidonil-2-cloroetilamida, 2-aminoetoxidifenil borato (2-APB), Evodiamina, Propofol, Isoveleral, Scutigeral, ácido 12-hidroperoxi-eicosatetraenóico, Alfa-sanshool, Beta-sanshool, Gama-sanshool, Delta-sanshool, Alfa-hidroxi-sanshool, Beta-hidroxi-sanshool, Piperina, Zingerone, e Bv8.
35

Compostos Preferidos

Os compostos da presente invenção podem além da indução de hipotermia, induzir

efeitos secundários ou serem dotados de outras características. Os referidos podem ser relacionados à natureza capsaicinóide dos compostos e pode assim ser mais ou menos desejável. É preferível que os compostos da presente invenção não induzam quaisquer efeitos modificadores de pressão sanguínea ou induzir hiperalgesia, efeitos nocifensivos, extravasamento de plasma, vasodilatação periférica, broncoconstrição, bradicardia, ou efeitos de apnéia entre outros. Um potencial efeito analgésico pode não ser considerado um efeito adverso e pode mesmo, dependendo da aplicação da presente invenção, ser desejável. Adicionalmente, um composto da presente invenção pode ser hidrófilo ou hidrófobo. Para facilitar a administração de um composto de acordo com a presente invenção é preferível que o composto seja hidrófilo. Um composto preferido é adicionalmente metabolicamente estável.

Um composto preferido da presente invenção é um composto capaz de ligação ao receptor de TRPV1, deste modo induzindo a hipotermia em um indivíduo para uma temperatura na faixa 36 graus a 32 graus Celsius, e onde o referido composto é hidrófilo.

Exemplos de compostos preferidos ou especialmente relevantes incluem: Capsaicina e compostos proximamente relacionados a capsaicina tais como: Diidrocapsaicina (DHC), Nordiidro-capsaicina (NDHC), Homodiidro-capsaicina (HDHC), e Homocapsaicina outros compostos especialmente relevantes incluem resiniferatoxina e compostos proximamente relacionados aqui.

Antagonistas

É um objetivo da presente invenção proporcionar compostos que são capazes de neutralizar o efeito dos compostos que induzem a hipotermia. Os referidos compostos são aqui denominados de antagonistas e exercem seu efeito antagonístico ao bloquear a capacidade de qualquer dos agonistas receptores de vanilóide, capsaicinóides ou compostos similares a capsaicinóides aqui descritos em se ligar a seus receptores. O objetivo do referido antagonista é proporcionar um mecanismo de segurança adicional onde é possível se interromper a redução da temperatura nuclear do corpo, estabilizar a temperatura nuclear do corpo e/ou elevar a temperatura nuclear do corpo de um indivíduo.

Uma modalidade da presente invenção compreende assim o uso de um composto de acordo com qualquer um dos acima para a preparação de um medicamento para antagonizar a indução de hipotermia em um indivíduo.

Exemplos de antagonistas incluem, mas não são limitados a: 5-iodoresiniferatoxina, Aminoquinazolina (Aminoquinazolina 70), 6-iodo-nordiidrocapsaicina, IBTU (N-(4-clorobenzil)-N'-(4-hidroxi-3-iodo-5-metoxibenzil)tioureia), KJM429 e JIL1421, A-425619, AMG9810, SB 366791, Adenosina e Capsazepina.

Novo uso de compostos

Agonistas receptores de vanilóide, capsaicinóides ou compostos similares a capsaicinóides têm sido usados para uma variedade de objetivos com o tempo. É um objetivo da

presente invenção proporcionar um novo uso dos referidos compostos para a indução de hipotermia, em especial para a indução de hipotermia em um indivíduo que sofre de isquemia ou em risco de sofrer de isquemia.

Medicamento

5 A indução de hipotermia por qualquer um dos compostos aqui descritos é realizada ao preparar, produzir e assim proporcionar um medicamento ou composição farmacêutica que compreende pelo menos um dos referidos compostos. O medicamento da presente invenção é assim para a indução de hipotermia em um indivíduo para o tratamento e/ou profilaxia de isquemia no referido indivíduo.

10 Composição farmacêutica

Embora seja possível para os compostos ou sais da presente invenção serem administrados como o produto químico bruto, é preferido apresentar os mesmos na forma de uma formulação farmacêutica. Assim, a presente invenção adicionalmente proporciona uma formulação farmacêutica, para aplicação medicinal, a qual compreende um composto da presente invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, como aqui definido, e um veículo farmaceuticamente aceitável do mesmo.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados em uma grande variedade de formas para a administração oral. As composições farmacêuticas e formas de dosagem podem compreender os compostos da presente invenção ou seu sal farmaceuticamente aceitável ou uma forma de cristal do mesmo como o componente ativo. Os veículos farmaceuticamente aceitáveis podem ser ou sólidos ou líquidos. As preparações em forma sólida incluem pós, tabletes, pílulas, cápsulas, pastilhas, supositórios, e grânulos dispersíveis. Um veículo sólido pode ser uma ou mais substâncias que podem também atuar como diluentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubrificantes, agentes de suspensão, ligantes, conservantes, agentes umectantes, agentes de desintegração de tabletes, ou um material encapsulante.

Os compostos da presente invenção podem ser formulados para administração parenteral (por exemplo, por injeção, por exemplo, injeção de bolus ou infusão contínua) e pode ser apresentado em forma de dose unitária em ampolas, seringas pré-preenchidas, infusão de pequeno volume ou recipientes de múltiplas doses com um conservante adicionado. As composições podem adotar formas como suspensões, soluções, ou emulsões em veículos oleosos ou aquosos, por exemplo, soluções polietileno glicol aquoso. Exemplos de veículos, diluentes, solventes não aquosos ou oleosos incluem propileno glicol, polietileno glicol, óleos vegetais (por exemplo, óleo de oliva), e ésteres orgânicos injetáveis (por exemplo, oleato de etila), e pode conter agentes formulatórios tais como agentes conservantes, umectantes, emulsificantes ou agentes de suspensão, estabilizantes e/ou dispersantes. Alternativamente, o ingrediente ativo pode ser na forma de pó, obtido por isolamento asséptico de

sólido estéril ou por liofilização a partir de uma solução para constituição antes do uso com um veículo adequado, por exemplo, água estéril e livre de pirogênio.

Óleos úteis em formulações parenterais incluem petróleo, óleos animal, vegetal, ou sintético. Exemplos específicos de óleos úteis nas referidas formulações incluem óleo de amendoim, soja, gergelim, algodão, milho, oliva, petrolato, e mineral. Ácidos graxos adequados para uso em formulações parenterais incluem ácido oléico, ácido esteárico, e ácido isoesteárico. Oleato de etila e miristato de isopropila são exemplos de ésteres de ácidos graxos adequados.

Sabões adequados para uso em formulações parenterais incluem sais de metais alcalinos graxos, amônia, e trietanolamina, e detergentes adequados incluem (a) detergentes catiônicos tais como, por exemplo, haletos de dimetil dialquil amônia, e haletos de alquil piridina; (b) detergentes aniônicos tais como, por exemplo, alquila, arila, e sulfonatos de olefina, alquila, olefina, éter, e sulfatos monoglicerídeos, e sulfosuccinatos, (c) detergentes não iônicos tais como, por exemplo, óxidos de amina graxa, alcanolamidas de ácidos graxos, e copolímeros de polioxietilenopolipropileno, (d) detergentes anfotéricos tais como, por exemplo, alquila-.beta.-aminopropionatos, e sais de amônia quaternária de 2-alquila-imidazolina, e (e) misturas dos mesmos.

As formulações parenterais tipicamente conterão a partir de cerca de 0.5% a cerca de 25% em peso do ingrediente ativo em solução. Conservantes e tampões podem ser usados. De modo a minimizar ou eliminar a irritação no campo de injeção, as referidas composições podem conter um ou mais tensoativos não iônicos dotados de um equilíbrio hidrófilo – lipófilo (HLB) a partir de cerca de 12 a cerca de 17. A quantidade de tensoativo nas referidas formulações irá tipicamente variar a partir de cerca de 5% a cerca de 15% em peso. Tensoativos adequados incluem ésteres de ácido graxo de polietileno sorbitano, tais como monooleato de sorbitano e os adutos de alto peso molecular de óxido de etileno com uma base hidrófoba, formados pela condensação de óxido de propileno com propileno glicol. As formulações parenterais podem ser apresentadas em dose única ou em recipientes selados de múltiplas doses, tais como ampolas e frascos, e podem ser armazenadas em uma condição seca-congelada (liofilizada) necessitando apenas da adição de excipiente líquido estéril, por exemplo, água, para injeções, imediatamente antes do uso. Soluções de injeção e suspensões extemporâneas podem ser preparadas a partir de pós estéreis, grânulos, e tabletes dos tipos anteriormente descritos.

Sais farmaceuticamente aceitáveis

Os sais farmaceuticamente aceitáveis dos presentes compostos, onde os mesmos podem ser preparados, pretendem também estar cobertos pela presente invenção. Os referidos sais serão aqueles que são aceitáveis em sua aplicação para uso farmacêutico. Por isto se quer dizer que o sal reterá a atividade biológica do composto parente e o sal não terá

efeitos indesejáveis ou deletérios em sua aplicação e uso no tratamento de doenças.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis são preparados de modo padrão. Se o composto parente para uma base, a mesma é tratada com um excesso de um ácido orgânico ou inorgânico em um solvente adequado. Se o composto parente para um ácido, o mesmo é tratado com uma base inorgânica ou orgânica em um solvente adequado.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados na forma de um sal de metal alcalino ou de metal alcalino terroso do mesmo, junto, simultaneamente, ou concomitantemente com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável, em especial e preferivelmente na forma da composição farmacêutica do mesmo, seja por via oral, retal, ou parenteral (incluindo subcutânea), em uma quantidade eficaz.

Um sal farmaceuticamente aceitável significa qualquer sal dos compostos mencionados. Em particular, significa um sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável. Sais de adição ácida farmaceuticamente aceitáveis dos compostos incluem os sais derivados a partir de ácidos inorgânicos não tóxicos tais como ácido hidrocloreídrico, nítrico, fosfórico, enxofreídrico, hidrobromídico, hidriódico, hidrofluórico, fosforoso e semelhante, assim como os sais derivados a partir de ácidos orgânicos não tóxicos, tais como ácidos alifáticos mono- e dicarboxílicos, ácidos alcanóicos fenila-substituídos, ácidos hidróxi alcanóicos, ácidos alcanedióicos, ácidos aromáticos, ácidos alifáticos e aromáticos sulfônicos, etc. Os referidos sais assim incluem sulfato, piosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monoidrogenfosfato, diidrogenfosfato, metafosfato, pirofosfato, cloreto, brometo, iodeto, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilabenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, benzenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, e semelhante.

PH

Um aspecto da presente invenção refere-se ao pH do medicamento. O pH do medicamento depende da forma de administração, na medida em que o pH do medicamento preferivelmente é adequado para a via de administração escolhida. Uma modalidade da presente invenção compreende um medicamento onde o pH da composição é entre pH 5 e pH 9, tal como entre pH 5.5 e 8.5 tal como entre pH 6 e 8, tal como entre pH 6.5 e 7.5. Mais preferivelmente o pH do medicamento é de acordo com a via de administração e do tecido ao qual o medicamento é administrado.

Indicações

A presente invenção proporciona compostos para a produção de um medicamento para o tratamento de isquemia em um indivíduo. Isquemia pode surgir em decorrência de várias circunstâncias e assim é um objetivo da presente invenção se tratar a isquemia que surge em decorrência de uma pluralidade de indicações médicas.

As referidas indicações incluem, mas não são limitadas a, doenças cardiovasculares tais como infarto do miocárdio, , parada cardíaca, derrame, aneurisma arterial, hemorragia sub-aracnóide, arteriosclerose, angina pectoris, hipertensão, hipercolesterolemia, arritmia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatia, regurgitação da válvula cardíaca e estenose de válvula cardíaca, asfixia perinatal e asfixia não perinatal assim como dano cerebral traumático.

Temperatura alvo e efeito de pico

A temperatura alvo do medicamento é a temperatura nuclear do corpo que pode ser alcançada com a administração do medicamento de acordo com a presente invenção como prescrito de acordo com a potência, a dosagem e assim por diante. Diversas faixas e temperatura hipotérmica específica nuclear do corpo que se insere no âmbito da presente invenção são iguais à temperatura que o composto em si pode induzir como relacionado na seção em hipotermia.

Uma modalidade da presente invenção é assim um medicamento compreendendo um composto da presente invenção capaz de induzir hipotermia na faixa entre 36 a 31 graus Celsius, e mais preferivelmente entre 34 e 32 graus Celsius.

Os compostos da presente invenção mostrarão com freqüência um pico no efeito de indução de hipotermia de 30 minutos a 120 minutos após administração, mas pode potencialmente entrar em pico mais cedo ou mais tarde do que o descrito pelo referido intervalo. O efeito de indução de hipotermia irá com freqüência durar de 1 hora a 12 horas, mas pode potencialmente durar menos ou mais do que o descrito pelo referido intervalo.

É um objetivo da presente invenção proporcionar medicamentos adequados para uma rápida indução de hipotermia os quais podem ser de longa ou curta duração e medicamentos adequados para uma lenta redução na temperatura do núcleo corporal os quais podem ser de longa ou curta duração.

Uma modalidade da presente invenção é assim um medicamento capaz de indução de hipotermia abaixo de 36 °C, tal como abaixo de 35.5 °C, tal como abaixo de 35 °C, tal como abaixo de 34.5 °C, tal como abaixo de 34.0 °C na faixa entre 36 a 32 graus Celsius, e mais preferivelmente entre 35 e 33 graus Celsius.

Administração

As vias principais de administração do fármaco, no método de tratamento são as vias intravenosa, oral, e tópica, como será descrito abaixo. Outros métodos de administração de fármaco, tais como injeção subcutânea ou via inalação, que são eficazes para enviar o fármaco para a campo alvo ou para introduzir o fármaco na corrente sanguínea, são também contemplados.

A membrana mucosa à qual a preparação farmacêutica da presente invenção é administrada pode ser qualquer membrana mucosa do indivíduo ao qual a substância biolo-

gicamente ativa deve ser administrada, por exemplo, no nariz, vagina, olhos, boca, trato genital, pulmões, trato gastrointestinal, ou reto, preferivelmente a mucosa do nariz, boca ou reto.

Os compostos da presente invenção podem ser administrados por via parenteral, que é por administração intravenosa, intramuscular, intraespinal, subcutânea, intranasal, intrarretal, intravaginal ou intraperitoneal. As formas de dosagem apropriadas para a referida administração podem ser preparadas por técnicas convencionais. Os compostos podem também ser administrados por inalação, ou seja, por administração intranasal e inalação oral. Formas de dosagem apropriadas para a referida administração, tais como uma formulação aerossol ou um inalador de dose medida, podem ser preparadas por técnicas convencionais.

Os compostos de acordo com a presente invenção podem ser administrados com pelo menos um outro composto. Os compostos podem ser administrados simultaneamente, seja como formulações separadas ou combinadas em uma forma de dosagem unitária, ou administrados em seqüência.

Uma modalidade preferida da presente invenção é um medicamento para administração por injeção, supositório, administração oral, tablete sublingual ou spray, administração cutânea, ou inalação. Mais preferivelmente a forma de administração é por injeção, onde a injeção é intravenosa, intramuscular, intraespinal, intraperitoneal, subcutânea, um bolus ou uma administração contínua.

Alguns agonistas receptores de vanilóide podem atuar como irritantes sob determinadas circunstâncias. Portanto, os compostos da presente invenção, dependendo da substância ativa específica, podem preferivelmente ser administrados como cápsulas em vez de tabletes ou supositórios, e preferivelmente como injeções intravenosas em vez de injeções subcutâneas ou intramusculares.

Indivíduo

O indivíduo que pode ser beneficiado pela administração de um medicamento como descrito aqui pode ser um indivíduo que sofre de isquemia ou em risco de sofrer de isquemia. Se o indivíduo está em risco de sofrer de isquemia a forma de administração preferida do medicamento pode ser por supositório, administração oral ou por inalação. Preferivelmente, o indivíduo é um indivíduo que sofre de isquemia. A forma de administração preferida para um indivíduo que sofre de isquemia é uma injeção, tal como uma injeção intravenosa, intramuscular, intraespinal, intraperitoneal ou subcutânea.

O indivíduo pode ser qualquer ser humano, macho ou fêmea, criança ou idoso. A condição isquêmica a ser tratada ou evitada no indivíduo pode estar relacionada à idade do indivíduo, à saúde geral do indivíduo e tenha ou não o indivíduo história pregressa de doenças ou desordens que possa ter tido ou induzido à condição isquêmica no indivíduo.

Dosagem

A dosagem do composto de acordo com a presente invenção depende do composto em questão; entretanto, a quantidade do composto está também proxima-
nada à composição farmacêutica do medicamento, qualquer segundo composto do medi-
camento ou qualquer segundo ingrediente ativo do medicamento.

Para todos os métodos de uso descritos aqui para os compostos, o regime de do-
sagem oral diária será preferivelmente a partir de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 80 mg/kg
do peso corporal total.

O regime de dosagem parenteral diária será a partir de cerca de 0,001 mg/kg a cer-
ca de 80 mg/kg do peso corporal total.

Para todos os métodos de uso aqui descritos para os compostos, o regime de do-
sagem oral diária será preferivelmente a partir de cerca de 0.01 mg/kg a cerca de 80 mg/kg
do peso corporal total. O regime de dosagem parenteral diária será a partir de cerca de 0.01
mg/kg a cerca de 2,400 mg/kg do peso corporal total, preferivelmente, a dosagem do medi-
camento de acordo com a presente invenção está entre 10 µg a 10 mg por kg total de peso
corporal, tal como entre 100 µg a 1 mg por kg total de peso corporal, dependendo do com-
posto de escolha. Foi observado que os vanilóides variam com relação à potência e à afini-
dade para o receptor assim como com relação ao peso molecular.

Para qualquer outro composto agonista receptor de acordo com a presente inven-
ção a dosagem exata pode ser calculada com base no modelo de estudo de porcino descrito
no Exemplo 14.

O termo "forma de unidade de dosagem" como usado aqui se refere a unidades fi-
sicamente distintas adequadas como dosagens unitárias para indivíduos humanos ou ani-
mais, cada unidade contendo uma quantidade predeterminada de um composto, isolado ou
em combinação com outros agentes, calculado em uma quantidade suficiente para produzir
o efeito desejado em associação com um diluente, veículo ou portador farmaceuticamente
aceitável. As especificações para as formas de unidade de dosagem da presente invenção
dependem do composto particular ou compostos empregados e do efeito a ser alcançado,
assim como da farmacodinâmica associada a cada composto no hospedeiro. A dose admi-
nistrada deve ser uma "quantidade eficaz" ou uma quantidade necessária para alcançar um
"nível eficaz" no indivíduo paciente.

Uma vez que o "nível eficaz" é usado como o ponto final prefrito para a dosagem, a
dose atual e o regime podem variar, dependendo das diferenças inter-individuais na farma-
cocinética, da distribuição do fármaco, e do metabolismo. O "nível eficaz" pode ser definido,
por exemplo, como o nível no sangue ou no tecido desejado no indivíduo que corresponda à
concentração de um ou mais compostos de acordo com a presente invenção. O nível efetivo
pode também ser definido como a quantidade necessária por kg de peso corporal, em ou-

tras palavras, a concentração, necessária para alcançar o efeito de pique para um fármaco específico.

Ainda, o nível eficaz depende da gravidade da condição isquêmica, tal como a quantidade total do tecido que experimenta hip- ou anoxia, a duração da condição isquêmica, seja em um primeiro ataque isquêmico ou em um subsequente do indivíduo e assim por diante.

Mais preferivelmente, a dosagem de medicamento de acordo com a presente invenção está entre 10 μ g a 80 mg por kg total de peso corporal, tais como entre 100 μ g a 1 mg pr kg total de peso corporal.

Regime de Dosagem e Duração de tratamento

O medicamento pode ser administrado in qualquer regime de dosagem adequado, adequado no sentido da potência do composto / fármaco, da temperatura alvo a ser alcançada, da velocidade de ação do composto, da estabilidade metabólica do composto, da duração do tratamento e o quão freqüente o medicamento otimamente deve ser administrado.

Está inserido no âmbito da presente invenção proporcionar um medicamento a ser administrado em intervalos de 30 minutos a 48 horas, tais como intervalos de 1 to 47 horas, 2 a 45 horas, 3 a 43 horas, 4 a 41 horas, 5 a 39 horas, 6 a 37 horas, 7 a 35 horas, 8 a 3 horas, 9 a 31 horas, 10 a 29 horas, 11 a 27 horas, 12 a 25 horas, 13 a 23 horas, 14 a 21 horas, 15 a 19 horas, 16 a 18 horas. Está também inserido no âmbito da presente invenção proporcionar um medicamento a ser administrado em intervalos de 30 minutos a 24 horas, tal como 1 hora a 23 horas, 2 horas a 22 horas, 3 horas a 20 horas, 4 horas a 18 horas, 5 horas a 16 horas, 6 horas a 14 horas, 7 horas a 12 horas ou 8 horas a 10 horas. Preferivelmente, a administração ocorre em intervalos de 1 hora a 6 horas, tal como 2 horas a 5 horas, 3 horas a 4 horas.

O intervalo ótimo de administração depende da duração do tratamento hipotérmico. A duração do tratamento depende dentre outras coisas da gravidade da condição isquêmica. Está inserido no âmbito da presente invenção proporcionar medicamentos para a indução de hipotermia onde a duração do tratamento é de 6 horas a 72 horas, tal como de 7 horas a 69 horas, tal como de 8 horas a 66 horas, 9 horas a 63 horas, 10 horas a 60 horas, 11 horas a 57 horas, 12 horas a 54 horas, 13 horas a 51 horas, 14 horas a 48 horas, 15 horas a 45 horas, 16 horas a 42 horas, 17 horas a 39 horas, 18 horas a 36 horas, 1 hora a 35 horas, 20 horas a 32 horas, 21 horas a 29 horas, 22 horas a 26 horas, 23 horas a 25 horas. Preferivelmente, a duração do tratamento é entre 6 horas e 48 horas, mais preferivelmente entre 6 horas e 24 horas.

Medicamentos de múltiplos compostos

Um objetivo da presente invenção é proporcionar compostos capazes de indução de hipotermia em um indivíduo. A indução de hipotermia depende das características dos

compostos e as referidas características podem ser de alcançar diferentes temperaturas alvo ou diferentes faixas de temperaturas alvo, alcançar as temperaturas alvo em diversas velocidades (tempos de efeito de pique variáveis), a duração da hipotermia induzida, a vida útil do composto ativo e assim por diante. É portanto um objetivo da presente invenção proporcionar medicamentos que compreendam mais de um composto, tal como pelo menos dois, pelo menos três ou pelo menos quatro compostos como aqui descrito.

O medicamento pode assim compreender os compostos da presente invenção onde pelo menos um composto induz hipotermia rapidamente, ou alternativamente onde pelo menos um composto induz hipotermia lentamente. O medicamento pode adicionalmente compreender pelo menos um composto que induz hipotermia por um extenso período de tempo, alternativamente onde pelo menos um composto induz hipotermia por um curto período de tempo.

Segundo ingrediente ativo

Uma modalidade da presente invenção é uma composição farmacêutica que compreende um composto como aqui descrito e adicionalmente que compreende um segundo ingrediente ativo. O segundo ingrediente ativo pode aumentar o efeito hipotérmico do composto da presente invenção, ou pode ser dotado de um efeito médico alternativo tal como induzir alívio de dor ou vasodilatação.

O segundo ingrediente ativo pode assim ser selecionado a partir do grupo não limitado de: canabinóides, neurotensinas, analgésicos, opióides, GABAs e antagonistas adrenérgicos.

Exemplos dos referidos incluem, mas não são limitadas a: (canabinóides tais como anandamida (anadamida é um agonista tanto do receptor de canabinóide CB1 como do receptor de vanilóide VR1 e pode, portanto ser referido a ambos como um canabinóide e um agonista receptor de capsaicinóide / vanilóide), delta-9-THC, delta-8-THC, canabidiol, HU210, BAY 38-7271m WIN 55,212 e CP55940 e os derivados de fosfato dos referidos, e análogos de neurotensina KK13 e KK14.

Kit de partes

Outra modalidade da presente invenção compreende um kit de partes, onde o kit inclui pelo menos uma composição farmacêutica de acordo com qualquer um dos acima, um meio para administrar a referida vacina e a(s) instrução(s) de como proceder. Está inserido no âmbito da presente invenção a inclusão de múltiplas dosagens da mesma composição ou de diversas diferentes composições. Em uma modalidade preferida o kit de partes adicionalmente compreende um segundo ingrediente ativo.

Exemplos

Exemplo 1 - Parada cardíaca

Uma mulher de 57 anos de idade é cuidada pela equipe da ambulância que a en-

contra em fibrilação ventricular aproximadamente 5 minutos após ter tido um colapso sem aviso. O paciente é imediatamente desfibrilado e circulação espontânea e ventilações ocorreram. Ao chegar ao hospital, 21 minutos após ter entrado em colapso, o paciente apresentava um pulso palpável. A equipe de emergência foi alertada com antecedência. A paciente
5 foi avaliada e o médico de plantão decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso do composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é de reduzir a temperatura nuclear do corpo do
10 paciente a 32-34 graus Celsius por 12 horas a 24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco de induzir hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames pros-
15 seguem ininterruptamente.

Exemplo 2 – Parada Cardíaca

Um homem atleta de 22 anos sofre um colapso quando praticava esporte. A equipe médica encontra fibrilação ventricular/taquicardia ventricular aproximadamente 6 minutos após colapso. Ele é desfibrilado com sucesso e o paciente é encaminhado rapidamente ao
20 hospital. Na ambulância o médico presente na equipe da ambulância decide, que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para reduzir o risco de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso do composto da presente invenção é administrado. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é de reduzir a temperatura nuclear do corpo do
25 paciente a 32 – 34 graus Celsius por 12 horas a 24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco de induzir hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames pros-
30 seguem ininterruptamente.

Exemplo 3 – Parada cardíaca

Um homem de 66 anos de idade está se submetendo a uma cirurgia cardíaca eletiva. Ele sofre de ritmo cardíaco irregular durante o procedimento e vai a parada cardíaca com circulação prejudicada por 6 minutos após o que a equipe cirúrgica controla e restabelece a
35 circulação. Subseqüente à restauração da circulação, o cirurgião de plantão decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para reduzir o risco de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso do composto da presente inven-

ção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é de reduzir a temperatura nuclear do corpo do paciente a 32 - 34 graus Celsius por 12 horas a 24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco de induzir hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 4 – Parada Cardíaca

Um eletricista acidentalmente recebe um choque de alta voltagem e imediatamente entra em coma. O médico da companhia consegue ressuscitar o paciente após apenas 7 minutos. O paciente é levado às pressas ao hospital onde o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32 - 34 graus Celsius por 12 - 24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1 - 8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia.

Exemplo 5 - Asfixia perinatal

Um neném recém nascido sofre de isquemia cerebral durante o parto pelo fato de que o cordão umbilical se enrola em seu pescoço. O teste de APGAR de 10 minutos após o parto é 6. O paciente é avaliado e o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 6 – Asfixia

Um menino de 9 anos está em coma quando é resgatado de uma casa em chamas. CRP é iniciado no ponto mas ele não está consciente quando a ambulância chega ao hospital após a 15 minutos de direção. O paciente é avaliado e o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro e outros tecidos. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 7 – Derrame

Uma mulher de 78 anos de idade é admitida em um hospital 50 minutos após experimentar uma falta súbita de mobilidade do braço e perna esquerdos e dificuldade de fala. O paciente é diagnosticado com um derrame. O paciente é avaliado e o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou intravenosa de bolus de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 8 – derrame

Um homem de 29 anos de idade sofre de dor contínua nas costas de sua cabeça por duas semanas após o que ele subitamente entra em colapso e entra em coma. O paciente é diagnosticado com um derrame. O paciente é avaliado e o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01

mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 9 – Infarto do miocárdio

Uma mulher de 55 anos de idade é admitida em um hospital 18 minutos após experimentar náusea, falta de ar, e graves dores no peito. O paciente, que está sofrendo de infarto do miocárdio, é avaliado pelo médico encarregado que decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao coração e outros tecidos. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso do composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 10 – Dano cerebral traumático

Um homem de 41 anos de idade recebe um golpe grave na cabeça em função de um tijolo que caiu de um campo de construção. O paciente está ainda inconsciente quando ele 24 minutos após o trauma é trazido para a sala de emergência. O paciente é avaliado e o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro. Uma injeção subcutânea ou intravenosa de bolus de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

seguem ininterruptamente.

Exemplo 11 – embolismo pulmonar

Uma mulher de 60 anos de idade está se sentindo relativamente bem dois dias após uma grande cirurgia quando subitamente ela entra em coma. Em seguida de cirurgia aguda, realizada em função de um embolismo pulmonar, ela é estabilizada. A paciente é avaliada e o médico encarregado decide que o paciente deve receber terapia de hipotermia imediatamente para minimizar os riscos de danos ao cérebro e outros tecidos. Uma injeção subcutânea ou de bolus intravenoso de um composto da presente invenção é administrada. A dose estará provavelmente em um intervalo de 0,01 mg/kg a 80 mg/kg.

O objetivo da terapia de hipotermia é abaixar a temperatura corporal nuclear do paciente a 32-34 graus Celsius por 12-24 horas (recomendação atual da American Heart Association). Dependendo da resposta do indivíduo à medicação 1-8 injeções de bolus adicionais podem ser necessárias.

No hospital, tratamentos e exames concomitantes não são influenciados pela administração do fármaco indutor de hipotermia. Os referidos outros tratamentos e exames prosseguem ininterruptamente.

Exemplo 12 – teste de pirogenicidade modificada em coelhos

Cada substância ativa em uma dose baixa, média e alta será estudada inicialmente em três coelhos. Temperatura, pressão sanguínea, pulso serão medidos por 72 horas em seguida da administração das substâncias ativas. Os referidos parâmetros serão registrados como a seguir:

Registro contínuo (tempo = 0 - 3h),
a cada 30 minutos (tempo = 3 - 6h),
a cada 1 hora (tempo = 6 - 12h),
a cada 2 horas (tempo = 12 - 24h),
a cada 6 horas (tempo = 24 - 48h),
a cada 12 horas (tempo = 48 - 72h)

Os referidos são os específicos da leitura inicial:

Tipos de coelhos: New Zealand White, Charles River

Peso: >1,5 kg

Gênero: Fêmea

Temperatura ambiente: 21°C (+/- 1°C)

Umidade Relativa: 55% (+/- 5%)

Tipo de sonda de temperatura: sistema de teste de pirogênio com base em PC, E-

lab APT 91

Tipo de gaiola: Pro Plast Noril, 2475 cm²

Número de coelhos em uma gaiola: 1

Acesso a Água e alimento: à vontade na gaiola.

Período de 12 horas de luz: Sim

Exemplo 13 – Estudos de Receptores

- Modulação da atividade de TRPV1 será avaliada in vitro ao medir o fluxo de Ca^{2+} induzido a agonistas receptores de vanilóide usando células FLIPR e HEK293 que expressam estavelmente recombinante humano e de rato TRPV1 (hTRPV1-HEK293 e rTRPV1-HEK293, respectivamente). Os níveis de Ca^{2+} intracelular serão medidos e, células que expressam TRPV1 durante exposição aos compostos. Um aumento de Ca^{2+} dependente da concentração será observado usando linhagens celulares tanto de humanos como de ratos.
- A eficiência dos agonistas será estimada ao se comparar a mesma na resposta máxima induzida pela capsaicina.

Exemplo 14 – modelo de estudo em porcino

- De modo a avaliar uma dose hipotérmica eficaz de um composto agonista receptor de acordo com a presente invenção, o composto pode ser testado no modelo de estudo de porcino. O modelo de porcino é usado pelo fato de que o peso corporal dos porcos é comparável ao peso corporal de seres humanos. A eficácia de um composto testado no modelo de porcino pode ser correlacionada à eficácia do composto vanilóide testado no mesmo modelo de estudo de porcino.

Indivíduos de estudo

- A avaliação é realizada em porcos “dansk landrace” com um peso corporal de 70 kg - 90 kg. Os porcos não serão sedados; os mesmos serão alimentados duas vezes ao dia; e os mesmos serão submetidos a um ciclo de dia que consiste em 12 horas de luz seguido de 12 horas de escuro.

Administração do Fármaco

- O composto vanilóide investigado é administrado por via intravenosa como injeções de bolus e pode consistir de uma única injeção, alternativamente de 2 - 4 injeções repetidas dentro de um período de 24 horas a partir da injeção inicial.

Em geral, 4 diferentes doses mais o veículo são testadas para produzir graus variáveis de resposta hipotérmica.

- Efeito hipotérmico

O principal efeito avaliado é a hipotermia. A temperatura é medida usando uma sonda de temperatura que é cirurgicamente posicionada na artéria femoral duas semanas antes do início do estudo. A sonda é conectada ao equipamento de telemetria (por exemplo, telemetria implantada da Data Sciences International) para garantir as leituras necessárias.

- A temperatura é medida a cada 15 minutos a partir de 1 hora antes da administração do fármaco a 12 horas após a administração do fármaco, e a cada 30 minutos subsequentemente até 24 horas após a administração do fármaco. A medição da temperatura

será conduzida por meio da sonda de temperatura permanente na artéria femoral (telemetria).

A temperatura mínima assim como um gráfico de temperatura a cada ponto de medição é registrada para cada dose de vanilóide.

5 Outros efeitos

A pressão sanguínea, frequência cardíaca e ECG serão registrados a cada 15 minutos a partir de 1 hora antes da administração do fármaco a 12 horas após a administração do fármaco, e a cada 30 minutos subsequente até 24 horas após a administração do fármaco.

10 Referências

(1) Busto R, Dietrich WD, Globus MY, Valdes I, Scheinberg P, Ginsberg MD: Small differences in intranscemic brain temperature critically determine the extent of ischemic neuronal injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7(6): 729 - 738.

(2) Barone FC, Feuerstein GZ, White RF: Brain cooling during transient focal ischemia provides complete neuroprotection. *Neurosci Biobehav Rev* 1997;

(3) Onesti ST, Baker CJ, Sun PP, Solomon RA: Transient hypothermia reduces focal ischemic brain injury in the rat. *Neurosurgery* 1991; 29(3): 369 - 373.

(4) Coimbra C, Wieloch T: Moderate hypothermia mitigates neuronal damage in the rat brain when initiated several hours following transient cerebral ischemia. *Acta Neuropathol (Berl)* 1994; 87(4): 325 - 331.

(5) Zhang Y, Wong KC, Zhang Z: The effect of intranscemic mild hypothermia on focal cerebral ischemia/reperfusion injury. *Acta Anaesthesiol Sin* 2001; 39(2): 65 - 69.

(6) Yamashita K, Eguchi Y, Kajiwara K, Ito H: Mild hypothermia ameliorates ubiquitin synthesis and prevents delayed neuronal death in the gerbil hippocampus. *Stroke* 1991; 22(12): 1574 - 1581.

(7) Ooboshi H, Ibayashi S, Takano K, Sadoshima S, Kondo A, Uchimura H, Fujishima M: Hypothermia inhibits ischemia-induced efflux of amino acids and neuronal damage in the hippocampus of aged rats. *Brain Res* 2000; 884(1—2): 23 - 30.

(8) Colbourne F, Corbett D, Zhao Z, Yang J, Buchan AM: Prolonged but delayed postischemic hypothermia: a long-term outcome study in the rat middle cerebral artery occlusion model. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20(12): 1702 - 1708.

(9) Kawai N, Okauchi M, Morisaki K, Nagao S: Effects of delayed intranscemic and postischemic hypothermia on a focal model of transient cerebral ischemia in rats. *Stroke* 2000; 31 (8): 1982 - 1989.

(10) Maier CM, Sun GH, Kunis D, Yenari MA, Steinberg GK: Delayed induction and long-term effects of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: neurological outcome and infarct size. *J Neurosurg* 2001; 94(1): 90 - 96.

(11) Maier CM, Ahem K, Cheng ML, Lee JE, Yenari MA, Steinberg GK: Optimal depth and duration of mild hypothermia in a focal model of transient cerebral ischemia: effects on neurologic outcome, infarct size, apoptosis, and inflammation. *Stroke* 1998; 29(10): 2171 - 2180.

5 (12) Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest: *N Engl J Med* 2002; 346(8): 549 - 556.

(13) Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, Smith K: Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002; 346(8): 557 - 563.

10 (14) Bernard S: Therapeutic hypothermia after cardiac arrest: now a standard of care. *Crit Care Med* 2006; 34(3): 923 - 924.

(15) Dietrich WD, Halley M, Valdes I, Busto R: Interrelationships between increased vascular permeability and acute neuronal damage following temperature-controlled brain ischemia in rats. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 81 (6): 615 - 625.

15 (16) Karibe H, Zarow GJ, Graham SH, Weinstein PR: Mild intraischemic hypothermia reduces postischemic hyperperfusion, delayed postischemic hypoperfusion, blood-brain barrier disruption, brain edema, and neuronal damage volume after temporary focal cerebral ischemia in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14(4): 620 - 627.

(17) Huang ZG, Xue D, Preston E, Karbalai H, Buchan AM: Biphasic opening of the blood-brain barrier following transient focal ischemia: effects of hypothermia. *Can J Neural Sci* 1999; 26(4): 298 - 304.

(18) Bagenholm R, Nilsson UA, Kjellmer I: Formation of free radicals in hypoxic ischemic brain damage in the neonatal rat, assessed by an endogenous spin trap and lipid peroxidation. *Brain Res* 1997; 773(1-2): 132 - 138.

25 (19) Kil HY, Zhang J, Piantadosi CA: Brain temperature alters hydroxyl radical production during cerebral ischemia/reperfusion in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16(1): 100 - 106.

(20) Kumura E, Yoshimine T, Takaoka M, Hayakawa T, Shiga T, Kosaka H: Hypothermia suppresses nitric oxide elevation during reperfusion after focal cerebral ischemia in rats. *Neurosci Lett* 1996; 220(1): 45 - 48.

(21) Baker AJ, Zornow MH, Grafe MR, Scheller MS, Skilling SR, Smullin DH, Larson AA: Hypothermia prevents ischemia-induced increases in hippocampal glycine concentrations in rabbits. *Stroke* 1991; 22(5): 666 - 673.

35 (22) Takagi K, Ginsberg MD, Globus MY, Dietrich WD, Martinez E, Kraydieh S, Busto R: Changes in amino acid neurotransmitters and cerebral blood flow in the ischemic penumbral region following middle cerebral artery occlusion in the rat: correlation with histopathology. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13(4): 575 - 585.

(23) Nakashima K, Todd MM: Effects of hypothermia on the rate of excitatory amino acid release after ischemic depolarization. *Stroke* 1996; 27(5): 913 - 918.

(24) Maier CM, Sun GH, Cheng D, Yenari MA, Chan PH, Steinberg GK: Effects of mild hypothermia on superoxide anion production, superoxide dismutase expression, and activity following transient focal cerebral ischemia. *Neurobiol Dis* 2002; 11(1): 28 - 42.

(25) Pulsinelli W: Pathophysiology of acute ischaemic stroke. *Lancet* 1992; 339(8792): 533 - 536.

(26) Eguchi Y, Yamashita K, Iwamoto T, Ito H: Effects of brain temperature on calmodulin and microtubule-associated protein 2 immunoreactivity in the gerbil hippocampus following transient forebrain ischemia. *J Neurotrauma* 1997; 14(2): 109 - 118.

(27) Sick TJ, Tang R, Perez-Pinzon MA: Cerebral blood flow does not mediate the effect of brain temperature on recovery of extracellular potassium ion activity after transient focal ischemia in the rat. *Brain Res* 1999; 821(2): 400 - 406.

(28) Hu BR, Kamme F, Wieloch T: Alterations of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II and its messenger RNA in the rat hippocampus following normo- and hypothermic ischemia. *Neuroscience* 1995; 68(4): 1003 - 1016.

(29) Busto R, Globus MY, Neary JT, Ginsberg MD: Regional alterations of protein kinase C activity following transient cerebral ischemia: effects of intraischemic brain temperature modulation. *J Neurochem* 1994; 63(3): 1095 - 1103.

(30) Ishikawa M, Sekizuka E, Sato S, Yamaguchi N, Inamasu J, Bertalanffy H, Kawase T, Iadecola C: Effects of moderate hypothermia on leukocyte- endothelium interaction in the rat pial microvasculature after transient middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 1999; 30(8): 1679 - 1686.

(31) Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T: Post-ischemic hypothermia delayed neutrophil accumulation and microglial activation following transient focal ischemia in rats. *J Neuroimmunol* 2000; 109(2): 66 - 74.

(32) Hara A, Niwa M, Iwai T, Yano H, Bunai Y, Uematsu T, Yoshimi N, Mori H: Increase of fragmented DNA transport in apical dendrites of gerbil CA1 pyramidal neurons following transient forebrain ischemia by mild hypothermia. *Neurosci Lett* 2000; 280(1): 73 - 77.

(33) Xu L, Yenari MA, Steinberg GK, Giffard RG: Mild hypothermia reduces apoptosis of mouse neurons in vitro early in the cascade. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(1): 21 - 28.

(34) Zhang Z, Sobel RA, Cheng D, Steinberg GK, Yenari MA: Mild hypothermia increases Bcl-2 protein expression following global cerebral ischemia. *Brain Res Mol Brain Res* 2001; 95(1-2): 75 - 85.

(35) Niwa M, Hara A, Iwai T, Nakashima M, Yano H, Yoshimi N, Mori H, Uematsu T: Relationship between magnitude of hypothermia during ischemia and preventive effect

against post-ischemic DNA fragmentation in the gerbil hippocampus. *Brain Res* 1998; 794(2): 338 - 342.

(36) Inamasu J, Suga S, Sato S, Horiguchi T, Akaji K, Mayanagi K, Kawase T: Post-ischemic hypothermia attenuates apoptotic cell death in transient focal ischemia in rats. *Acta Neurochir Suppl* 20.00; 76: 525 - 527.

(37) Silva C, Silva J, ribeiro MJ, Avelino A, Cruz F: Urodynamic Effect of intravesical resiniferatoxin in patients with neurogenic detrusor overactivity of spinal origin: results of a Double-blind randomized, placebo controlled Trial. *Eur Urol* 2005; 48(4): 650 – 655;

(38) Payne CK, Mosbaugh PG, Forrest JB, Evans RJ, Whitmore KE, Antoci JP, Perez-Marrero R, Jacoby K, Diokno AC, O'Reilly KJ, Griebing TL, Vasavada SP, Yu AS, Frumkin LR: Intravesical resiniferatoxin for the treatment of interstitial cystitis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2005; 173(5):1590 – 1594.

(39) Kim JH, Rivas DA, Shenot PJ, Green B, Kennelly M, Erickson JR, O'Leary M, Yoshimura N, Chancellor MB: Intravesical resiniferatoxin for refractory detrusor hyperreflexia: a multicenter, blinded, randomized, placebo-controlled trial. *J Spinal Cord Med* 2003; 26(4):358 - 363.

(40) Hayes AG, Oxford A, Reynolds M, Shingler AH, Skingle M, Smith C, Tyers MB: The effects of a series of capsaicin analogues on nociception and body temperature in the rat. *Life Sci* 1984; 34(13):1241 - 1248.

(41) Woods AJ, Stock MJ, Gupta AN, Wong TT, Andrews PL: Thermoregulatory effects of resiniferatoxin in the rat. *Eur J Pharmacol* 1994; 264(2):125 - 133.

(42) Miller MS, Brendel K, Buck SH, Burks TF: Dihydrocapsaicin-induced hypothermia and substance P depletion. *Eur J Pharmacol* 1982; 83(3-4):289 -292.

(43) Ding Z, Cowan A, Rawls SM: Capsaicin evokes hypothermia independent of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Brain Res* 2005; 1065(1-2):147 - 151.

(44) Jakab B, Helyes Z, Varga A, Bolcskei K, Szabo A, Sandor K, Elekes K, Borzsei R, Keszthelyi D, Pinter E, Petho G, Nemeth J, Szolcsanyi J: Pharmacological characterization of the TRPV1 receptor antagonist JYL1421 (SC0030) in vitro and in vivo in the rat. *Eur J Pharmacol* 2005; 517(1-2):35 - 44.

(45) Swanson DM, Dubin AE, Shah C, Nasser N, Chang L, Dax SL, Jetter M, Breitenbucher JG, Liu C, Mazur C, Lord B, Gonzales L, Hoey K, Rizzolio M, Bogenstaetter M, Codd EE, Lee DH, Zhang SP, Chaplan SR, Carruthers NI: Identification and biological evaluation of 4-(3-trifluoromethylpyridin-2-yl)piperazine-1-carboxylic acid (5-trifluoromethylpyridin-2-yl)amide, a high affinity TRPV1 (VR1) vanilloid receptor antagonist. *J Med Chem* 2005; 48(6):1857 - 1872.

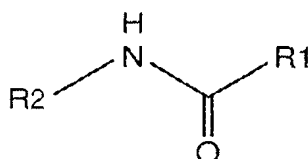
REIVINDICAÇÕES

1. Agonista receptor de vanilóide, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para uso no tratamento da isquemia em um indivíduo por indução de hipotermia em um indivíduo.

2. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é capaz de ligação a um receptor de vanilóide:

3. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um agonista receptor de vanilóide selecionado a partir do grupo de agonistas receptores de vanilóide clássicos, agonistas receptores de vanilóide não clássicos e outros compostos de ligação receptores de vanilóide.

4. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é um agonista receptor de vanilóide clássico ou não clássico de fórmula geral (I):



onde R1 e R2 são frações químicas ou ligações químicas.

5. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é selecionado a partir do grupo de: C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, sulfonila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila, ou fenila e preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com metila, etila ou fenila e mais preferivelmente é C substituído com alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C4 - Cw) qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com O, OH, metóxi, etóxi ou metila qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com metila, etila, ou fenila, onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30 e W é um número inteiro a partir de 5 a 18.

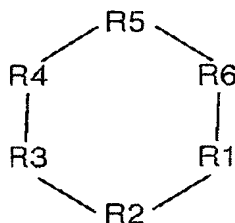
6. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R2 é selecionado a partir do grupo de: C, S, N, O, opcionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, fenila,

difenila, benzila, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída, alquenila, arila, heterocicloalquila, heteroarila, aril-(C1-4)-alquila, heteroaril-(C1-4)-alquila, heterociclíl-(C1-4)-alquila, cicloalquilalquila, cicloalquila, cicloalquenila, ou fosfato, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, H, COOH, fenila, amina (NH), halogênio, alcóxi, alquila inferior substituída, alquila ou alquenila tais como (C1 - Cv), cicloalquenila, sulfato, fosfato, arila, heterociclila, heteroarila, aril-(C1-4)-alquila, heteroaril-(C1-4)-alquila, heterociclíl-(C1-4)-alquila, cicloalquilalquila, dicicloalquila, tricicloalquila, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi, halogênio, trifluorometila, ciano, amino, nitro, álcool qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, metila, dimetila, alquila ou alquenila tais como (C1 - Cv), alcóxi, fenila, sulfato, fosfato, arila, heteroarila, carbóxi, amino, ou nitro, álcool ou halogênio e preferivelmente é C substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída, alquenila, arila, cicloalquila, cicloalquenila, ou fosfato, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, OH, COOH, hidrogênio, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída ou alquenila tais como (C1 - Cx) fosfato, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi, ou halogênio, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, metila, dimetila, alquila ou alquenila tais como (C1 - Cx), alcóxi, fenila, sulfato, fosfato, carbóxi ou halogênio e mais preferivelmente é C substituído com ou: cicloalquenila adicionalmente substituído pelo menos duas vezes com qualquer um de OH ou metóxi, ou: alquila inferior tais como (C1 - C2) pelo menos uma vez e adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, COOH, cloreto, metila ou cicloalquenila, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH ou metóxi e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30 e X é um número inteiro a partir de 1 a 5.

7. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, acetila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído com metila, etila ou fenila e R2 é C, substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, hidrogênio, alcóxi, alquila, alquenila, amina (NH), halogênio, alquila inferior substituída, alquenila, arila, cicloalquila, cicloalquenila ou fosfato, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, OH, COOH, hidrogênio, amina (NH), halogênio, alcóxi, substituído alquila inferior ou alquenila tais como (C1 - Cx), fosfato, cicloalquenila, alcóxi, carbóxi ou halogênio, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH, metila, dimetila, alquila ou alquenila tais como (C1 - Cx), alcóxi, fenila, sulfato, fosfato, carbóxi ou halogênio e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30 onde X é um número inteiro a partir de 1 a 5.

8. Uso do composto, de acordo com o definido na reivindicação 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é C substituído com alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C4 - Cw) qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com O, OH, acetila, metóxi, etóxi ou metila, qualquer um dos quais pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com metila, etila, cicloalquenila ou fenila e W é um número inteiro a partir de 5 a 18, e R2 é C substituído com ou: cicloalquenila adicionalmente substituído pelo menos duas vezes com qualquer um de OH ou metóxi, ou: alquila inferior tal como (C1 - C2) pelo menos uma vez e adicionalmente substituída uma ou mais vezes com OH, COOH, Cloreto, metila ou cicloalquenila, opcionalmente adicionalmente substituído uma ou mais vezes com OH ou metóxi.

9. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o composto é agonista receptor de vanilóide não clássico de fórmula geral (II):



Onde R1, R2, R3, R4, R5 e R6 são frações químicas ou ligações químicas.

10. Uso do composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é selecionado a partir do grupo de: C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterociclila, grupo heterocíclico, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, sulfonila ou fenila cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, grupo heterocíclico qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como C, O, H, OH, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila adicionalmente substituído com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila e preferivelmente é C substituído com C, N, O, B, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterociclila, grupo heterocíclico, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, grupo heterocíclico qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como C, O, H, OH, metila, etila, alquila, alquenila, alcó-

xi, fosfato, adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, adicionalmente substituído com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila e mais preferivelmente é C substituído com alquila ou alquenila que pode ser (C4 - Cw), B, ou heterociclila formando um anel com R6 compreendendo assim uma pirrolidina adicionalmente substituída uma ou mais vezes com O, metila, grupos alicíclicos fixados entre si, os referidos sendo saturados ou insaturados ou um grupo heterocíclico compreendendo os referidos B, N e O, e sendo adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, metila ou C adicionalmente substituído pelo menos uma vez com cicloalquenila, cicloalquila, heterociclila adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, adicionalmente substituído com alquila inferior e cicloalquenila; onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R2, R3, R4, R5 e/ou R6, e W é um número inteiro a partir de 5 a 18.

11. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R2 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído pelo menos uma vez com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituído pelo menos uma vez com OH ou hidrogênio, e onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R1, e/ou R3, e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30.

12. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R3 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, hidrogênio, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alqueni-

la, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, opcionalmente substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituído com OH, metóxi, alquila inferior (C1- CI) e pode em qualquer ponto formar um anel com R4, e onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R2, e/ou R4, e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30, e Y é um número inteiro de 2 ou 3.

13. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R4 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, hidrogênio, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquini-
 10 la, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alqueni-
 15 la, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alqueni-
 la, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, opcionalmente substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituído com OH, metóxi, alquila inferior (C1- CI) e pode em qualquer ponto
 20 formar um anel com R4, onde qualquer um dos acima pode formar pelo menos uma ligação com qualquer um de R2, e/ou R4, e onde X é um número inteiro a partir de 1 a 30; e Y é um número inteiro de 2 ou 3.

14. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R5 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído
 25 com C, S, N, O, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, S, N, O, P, OH, CHO, hidrogênio, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, sulfonila ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou
 30 compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituído pelo menos uma vez com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato,
 35 e mais preferivelmente é C substituído uma ou mais vezes com hidrogênio, OH, CHO ou metila que pode formar um anel com R6 onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30.

15. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pe-

lo fato de que R6 é selecionado a partir do grupo de C, S, N, O, opcionalmente substituído com C, S, N, O, B, P, OH, CHO, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, alquinila, ou fenila qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como hidrogênio, metila, etila, alquila, alquenila, alquinila, alcóxi, fosfato, dimetila ou fenila e preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e mais preferivelmente é C substituído uma ou mais vezes com hidrogênio, CHO, alquila inferior (C1-Cl) ou metila, que pode formar pelo menos uma ligação com R5, ou ser pelo menos uma ligação formando um anel com R1, onde a pelo menos uma ligação entre qualquer um de R1, R2, R3, R4 e/ou R5 pode ser ligação simples ou dupla e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30; e Y é um número inteiro de 2 ou 3.

16. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é C substituído com C, N, O, B, P, OH, hidrogênio, alquila, alquenila, alquinila, qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como fosfato, cicloalquila, heterociclila, grupo heterocíclico, cicloalquenila, metila, etila, dimetila, ou pode ser adicionalmente substituído uma ou mais vezes com C, N, O, P, OH, metóxi, etóxi, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, grupo heterocíclico qualquer um dos quais pode ou não ser ramificado ou compreender substituintes tais como C, O, H, OH, metila, etila, alquila, alquenila, alcóxi, fosfato, adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, adicionalmente substituído com alquila, alquenila, cicloalquila, cicloalquenila, heterociclila, qualquer um dos acima que pode formar ligações com R2, e/ou R6, e R2 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, alquila, alquenila, alquinila qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, cicloalquila, heterocicloalquila, cicloalquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R3 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R4 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, fosfato, acetila, alcóxi, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, opcionalmente substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, fenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R5 preferivelmente é C substituído pelo menos uma vez com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1 -

Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e R6 preferivelmente é C substituído com C, O, P, H, OH, CHO, fosfato, alquila, alquenila, qualquer um dos quais pode ser (C1 - Cv), ou fenila, qualquer um dos quais pode ser substituído com O, OH, metila, dimetila, alquila, alquenila, metóxi, etóxi, alcóxi ou fosfato, e onde V é um número inteiro a partir de 1 a 30.

17. Uso de um composto, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R1 é C substituído com alquila ou alquenila que pode ser (C4 - Cz), Boro, ou grupo heterocíclico formando um anel com R6 compreendendo assim uma pirrolidina adicionalmente substituída uma ou mais vezes com O, metila, grupos alicíclicos fixados entre si, os referidos sendo saturados ou insaturados ou um grupo heterocíclico compreendendo o referido Boro, N e O, e sendo adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, metila ou C adicionalmente substituído pelo menos uma vez com cicloalquenila, cicloalquila, heterociclila adicionalmente substituído pelo menos uma vez com O, OH, metila, alquenila, adicionalmente substituído com alquila inferior e cicloalquenila; R2 é C substituído com OH ou hidrogênio; R3 é C substituído com OH, metóxi, alquila inferior (C1- Cz) e pode em qualquer ponto formar um anel com R4; R4 é C substituído com OH, metóxi, alquila inferior (C1 - Cz) e pode em qualquer ponto formar um anel com R3; R5 é C substituído uma ou mais vezes com hidrogênio, OH, CHO ou metila que pode formar um anel com R6; e R6 é C substituído uma ou mais vezes com hidrogênio, CHO, alquila inferior (C1 - Cz) ou metila, que pode formar pelo menos uma ligação com R5, ou formar um anel com R1, onde a pelo menos uma ligação entre qualquer um de R1, R2, R3, R4, R5 e/ou R6 pode ser ligação simples ou dupla e Y é um número inteiro de ou 2 ou 3, e Z é um número inteiro de ou 5 ou 12.

18. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de vanilóide é TRPV1-6 e/ou a receptor associado com o mesmo.

19. Uso, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o receptor de vanilóide é TRPV1.

20. Uso de um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser hidrófilo.

21. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, de um medicamento de acordo com as reivindicações 4, 9 e/ou 20 para a indução de hipotermia em um indivíduo que sofre ou está em risco de sofrer de isquemia.

22. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 de um medicamento de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 21 para a profilaxia e/ou tratamento da isquemia em relação a doenças cardiovasculares, asfixia e/ou danos traumáticos ao cérebro.

23. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e/ou 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a isquemia é em virtude de doenças cardiovasculares

tais como: infarto do miocárdio, parada cardíaca, derrame, aneurisma arterial, hemorragia subaracnóide, arteriosclerose, angina pectoris, hipertensão, hipercolesterolemia, arritmia cardíaca, cardiomegalia, cardiomiopatia, regurgitação da válvula cardíaca e estenose de válvula cardíaca.

5 24. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e/ou 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a isquemia é em virtude de asfixia tal como: asfixia perinatal e/ou asfixia não-perinatal.

 25. Medicamento compreendendo um composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser capaz de induzir hipotermia em
10 um indivíduo de acordo com o definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 3.

 26. Medicamento, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para aplicações profiláticas e/ou terapêuticas.

 27. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 ou 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para aplicações terapêuticas.

15 28. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento induz hipotermia entre 32 e 36 graus Celsius.

 29. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender pelo menos dois compostos de acordo com
20 qualquer uma das reivindicações 4 a 24.

 30. Medicamento, de acordo com a reivindicação 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um composto induz hipotermia rapidamente.

 31. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 29 e 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que pelo menos um composto induz hipotermia lentamente.

25 32. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um segundo ingrediente ativo.

 33. Medicamento, de acordo com a reivindicação 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o segundo ingrediente ativo é selecionado a partir do grupo de: canabinóides, neurotensinas, analgésicos, opióides, GABAs e antagonistas adrenérgicos.

30 34. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende um veículo farmacêuticamente aceitável.

 35. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 34, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o pH da composição está entre pH 5 e pH 9.

35 36. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 35, para administração por injeção, supositório, administração oral, tablete sublingual ou spray, administração cutânea, ou inalação.

 37. Medicamento, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato

de que a injeção intravenosa, intramuscular, intra-espinhal, intraperitoneal, subcutânea, um bolus ou uma administração contínua.

38. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração ocorre em intervalos de 30 minutos a 48 horas.

39. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a administração ocorre em intervalos de 1 a 6 horas.

40. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a duração do tratamento é de 6 a 72 horas.

41. Medicamento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 25 a 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dosagem do medicamento é entre 10 μ g a 80 mg por kg de massa corporal.

42. Kit de partes, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende o medicamento como definido em qualquer uma das reivindicações 25 a 41.

43. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser para a preparação de um medicamento para eliminar o uso de acordo com a reivindicação 1.

44. Método para o tratamento de isquemia em um indivíduo em necessidade do mesmo, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo uma quantidade eficaz de um agonista receptor de vanilóide capaz de induzir hipotermia, o referido composto sendo como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 17.

RESUMO

“USO DE FÁRMACOS INDUTORES DE HIPOTERMIA”

5 A presente invenção se refere à indução de hipotermia em seres humanos em um modo previsível e de resposta de dose pelo uso de uma composição farmacêutica que compreende agonistas receptores de vanilóide, capsaicinóides ou agonista similar a capsaicinóide capaz de induzir hipotermia, deste modo beneficiando os pacientes que sofrem de doenças caracterizadas por anoxia tissular.