

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

(21) **PI0614386-5 A2**

(22) Data de Depósito: 19/06/2006
(43) Data da Publicação: 22/03/2011
(RPI 2098)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/519
A61P 29/00

(54) Título: **TIAZOLOPIRIMIDINAS PARA USO EM TERAPIA**

(30) Prioridade Unionista: 20/06/2005 GB 0512554.7

(73) Titular(es): Neurosolutions Limited, Sosei Co., Ltd.

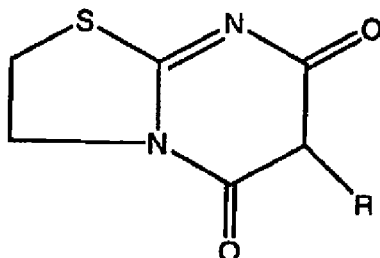
(72) Inventor(es): Alistair Kerr Dixon , Chizuko Koseki, Fei-Yeu Zhao, Johnathan Mark Treherne

(74) Procurador(es): Montaury Pimenta Machado & Lioce S/C Ltda.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2006002248 de 19/06/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/136806 de 28/12/2006

(57) Resumo: TIAZOLOPIRIMIDINAS PARA USO EM TERAPIA
Uso de um composto de fórmula (1) em que R é um grupo alicíclico; um grupo arilietila; ou fenila ou benzila substituído por halogênio, alquila inferior, alcóxi, OH, NH₂, alquila-NH, N(alquila)₂, CN ou NO₂; na preparação de um medicamento para a terapia de condições de dor hiperaigésicas e seus sintomas.



(I)

TIAZOLOPIRIMIDINAS PARA USO EM TERAPIA

Campo da Invenção

A presente invenção se refere ao uso terapêutico de tiazolopirimidinas, no tratamento de condições de dor
5 hiperalgésica e seus sintomas.

Fundamentos da Invenção

Condições de dor hiperalgésica são condições de percepção de dor aumentada causada por dano no tecido. Essas condições são uma resposta natural do sistema nervoso
10 aparentemente designada para encorajar proteção do tecido danificado por um indivíduo ferido, para dar tempo para que a reparação do tecido ocorra. Os sintomas de condições de dor hiperalgésica incluem hiperalgesia, alodinia (tátil, térmica) e parestesia. Hiperalgesia é uma resposta à dor
15 anormal para um estímulo de dor. Alodinia é um condição em que um estímulo normal causa dor. Parestesia é uma sensação anormal da pele tal como, enfraquecimento, formigamento, comichão, queimação, espalhamento sem causa objetiva. Existem duas causas base conhecidas dessas condições, um
20 aumento na atividade neuro sensorial, e uma mudança no processo neuronal de informação nociceptiva que ocorre na medula espinhal. Essas condições podem ser debilitação na inflamação crônica e quando o dano de nervo sensorial ocorreu (ou seja, dor neuropática). Como mencionado acima,
25 condições de dor hiperalgésica são uma consequência em muitos casos de dano no tecido, tanto dano diretamente no nervo sensorial, quanto dado no tecido inervado por um dado nervo sensorial.

Doenças que envolvem dano aos nervos sensoriais que
30 contêm um componente de dor neuropática incluem, mas não estão limitadas a, neuropatia diabética, dor de câncer, fibromialgia, síndrome de dor miofacial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, neuralgia pós-herpética,

síndrome de dor regional complexa, radiculopatia ciática/lombar, estenose espinhal, disfunção de articulação temporo-mandibular, dor de HIV, neuralgia trigeminal, dor neuropática crônica, dor nas costas inferior, dor de
5 cirurgia de costas incompleta, dor pós-operatória, dor de trauma pós-físico (incluindo tiro, acidente de estrada, queimadura), dor cardíaca, dor no peito, dor/inflamação pélvica, dor nas juntas (tendinite, bursite, artrite aguda), dor no pescoço, dor obstétrica (dor de parto/seção-
10 c), cólica renal, dor de herpes zoster aguda, pancreatite aguda, dor de perfuração (câncer) e dismenorréia/endometriose.

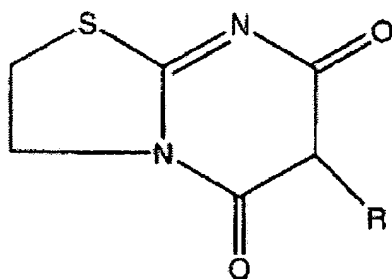
Duas classes principais de analgésicos são conhecidas: (i) drogas não-esteroidais anti-inflamatórias (NSAIDs) e os
15 inibidores de COX-2 relacionados; e (ii) opiatos a base de morfina. Analgésica de ambas as classes são razoavelmente eficazes em controle de dor normal, imediato ou nociceptiva. Entretanto, eles são menos eficazes contra alguns tipos de dor hiperalgésica, tal como, dor
20 neuropática. Muitos médicos são relutantes em prescrever opiatos nas altas doses requeridas para aliviar a dor neuropática por causa dos efeitos colaterais causados pela administração desses compostos, e da possibilidade dos pacientes se tornarem viciados neles. NSAIDs são menos
25 potentes que opiatos, mesmo nas doses maiores requeridas para esses compostos. Isto é, entretanto, indesejável, porque esses compostos causam irritação do trato gastrointestinal.

Existe, portanto, uma necessidade de tratamentos anti-
30 hiperalgésicos e de dor neuropática que sejam suficientemente potentes para controlar a percepção de dor em síndromes neuropáticas e outras hiperalgésicas, e que

não tenham sérios efeitos colaterais ou induzam os pacientes a se tornarem viciados neles.

O documento EP-A-0050671 descreve derivados de tiazolo[3,2-a]pirimidina de fórmula (I)

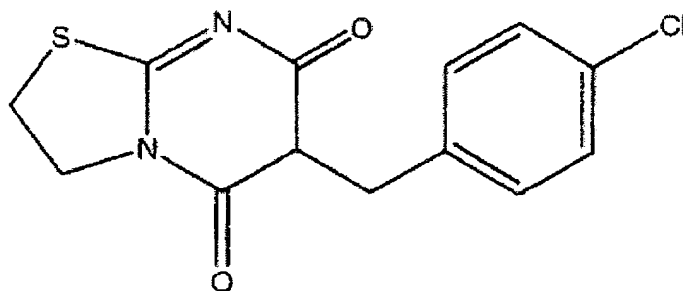
5



(I)

que exibem propriedades imuno-reguladoras e são úteis como agentes para cura de doenças autoimunes tais como, nefrite e artrite reumatóide. Um composto particular da fórmula (I)

10 é 6-(p-clorobenzil)-5H-2,3,6,7-tetrahidro-5,7-dioxotiazolo[3,2-a]pirimidina de outra forma conhecido como nuclomedona e a seguir referido como Composto 1, cuja estrutura química é:



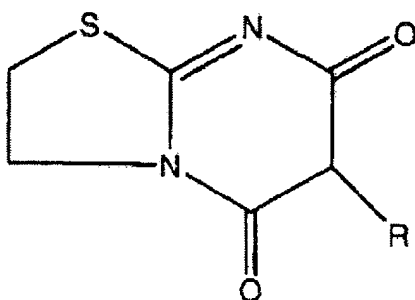
15

O composto 1 foi originalmente desenvolvido como um tratamento potencial para artrite reumatóide ou nefrite, mas foi agora descontinuado nessas indicações. Em estudos pré-clínicos, a nuclomedona restaurou a função do rim em

ratos com neuropatia autoimune e inibiu respostas de anticorpos policlonais induzidos por lipopolissacarídeo.

Sumário da Invenção

Um primeiro aspecto da invenção é o uso de um composto
5 de fórmula (I):



em que R é um grupo alicíclico; um grupo ariletila; ou fenila ou benzila substituído por halogênio, alquila
10 inferior, alcóxi, OH, NH₂, alquil-NH, N(alquila)₂, CN ou NO₂;

na preparação de um medicamento para a terapia de condições de dor hiperalgésica e seus sintomas.

Uma expressão alternativa da invenção é um método para
15 o tratamento de dor hiperlagésica em um paciente com necessidade do mesmo, que compreende a administração ao paciente de uma quantidade eficaz de um composta de fórmula (I).

Foi revelado que, após a administração de um composto
20 de fórmula (I), nenhum efeito na nocicepção fisiológica normal foi observado e, assim, quando tais compostos são utilizados para tratar hiperlagesia, não existe redução na percepção sensorial normal.

Descrição da Invenção

25 O termo "halogênio" como utilizado aqui inclui flúor, cloro, bromo e iodo.

O termo "alquila" como utilizado aqui se refere a uma porção alifática insaturada de cadeia linear ou ramificada, e inclui, por exemplo, metila, etila, propila, isopropila, butila, terc-butila, pentila, hexila, e semelhantes.

5 "Alquila inferior" se refere a um grupo alquila contendo de 1 a 6 átomos de carbono.

O termo "alcóxi" como utilizado aqui se refere a um grupo alquila como definido acima ligado através de um átomo de oxigênio. Isto inclui, mas não se limita a,
10 metóxi, etóxi, propóxi, isopropóxi, butóxi, terc-butóxi, pentóxi, hexóxi e semelhantes. "Alcóxi inferior" se refere a um grupo alcóxi contendo de 1 a 6 átomos de carbono.

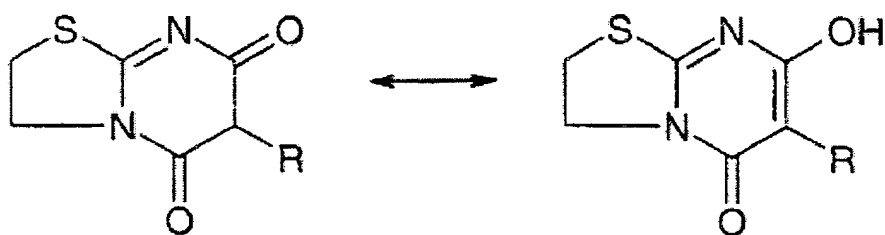
O termo "arila" como utilizado aqui se refere a sistemas de anel aromático opcionalmente substituído, e
15 sistemas de anel aromático policíclicos opcionalmente substituídos possuindo dois ou mais anéis cíclicos, pelo menos um deles sendo aromático. Este termo cobre, por exemplo, fenila.

O termo "ariletila" como utilizado aqui se refere a um
20 grupo etila substituído com arila.

O termo "alícíclico" como utilizado aqui se refere a uma porção cíclica saturada não-aromática que pode conter uma ou mais ligações duplas não-conjugadas. O grupo pode ser opcionalmente substituído. Isto inclui, mas não se
25 limita a, ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, cicloheptila, ciclohexila, 2-metilciclopropila e semelhantes.

Um composto preferido para uso na presente invenção é 6-(p-clorobenzil)-5H-2,3,6,7-tetrahydro-5,7-dioxotiazolo{3,
30 2-al}pirimidina, ou seja, o Composto 1.

Os compostos para uso na invenção podem estar presentes em duas formas tautoméricas como mostrado:



Os compostos para uso na presente invenção podem ser quirais. Eles podem estar na forma de um enantiômero
 5 simples, por exemplo, o enantiômero (R) substancialmente livre do enantiômero oposto, ou vice-versa, ou um diastereômero (se o grupo R for quiral), ou um racemato.

Os compostos da invenção podem ser preparados na forma racêmica ou preparados na forma enantiomérica individual
 10 por síntese ou resolução específica como será apreciado na técnica. Os compostos podem, por exemplo, ser resolvidos em seus enantiômeros por técnicas padrão, tais como, a formação de pares diastereoméricos por formação de sal com um ácido opticamente ativo seguido por cristalização
 15 fracionada e regeneração da base livre. Alternativamente, os enantiômeros dos compostos novos podem ser separados por HPLC utilizando uma coluna quiral.

Para uso na invenção, um composto da fórmula pode ser dado como uma pró-droga. Como utilizado aqui, o termo "pró-
 20 droga" se refere a compostos que são precursores de drogas que, seguindo a administração, liberam a droga *in vivo* através de processo químico ou fisiológico. Ainda, compostos para uso na presente invenção podem ser formas amino protegidas, hidróxi protegidas ou carbóxi protegidas.
 25 Os termos "amino protegidas", "hidróxi protegidas" e "carbóxi protegidas" como utilizados aqui se referem a grupos amino, hidróxi e carbóxi que são protegidos de uma forma familiar aqueles versados na técnica. Por exemplo, um

grupo amino pode ser protegido por uma benziloxicarbonila, terc-butoxicarbonila, acetila ou grupo semelhante, ou na forma de um ftalimido ou grupo semelhante. Um grupo carboxila pode ser protegido na forma de um éster que pode
5 ser prontamente quebrado tal como, éster metílico, etílico, benzílico ou terc-butílico. Um grupo hidróxi pode ser protegido por um grupo alquila ou semelhante.

Alguns compostos da fórmula podem existir na forma de solvatos, por exemplo, hidratos, que também estão dentro de
10 escopo da presente invenção.

Compostos para uso na invenção podem ser na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de adição de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Tais sais de adição de ácido inorgânico incluem, por exemplo, sais de
15 ácido hidrobromico, ácido hidrocloreico, ácido nítrico, ácido fosfórico e ácido sulfúrico. Sais de adição de ácido orgânico incluem, por exemplo, sais de ácido acético, ácido benzenosulfônico, ácido benzóico, ácido camforsulfônico, ácido cítrico, ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropionico,
20 ácido 1,2-etanodissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etilenodiaminatetracético (EDTA), ácido fumárico, ácido glucoheptônico, ácido glucônico, ácido glutâmico, ácido N-glicolilarsanílico, 4-hexilresorcional, ácido hipúrico, ácido 2-(4-hidroxibenzoil)benzóico, ácido 1-hidróxi-2-naftóico,
25 ácido 3-hidróxi-2-naftóico, ácido 2-hidróxi-etanosulfônico, ácido lactobionico, ácido n-dodecilsulfúrico, ácido maléico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanossulfônico, ácido metilsulfúrico, ácido múico, ácido 2-naftalenossulfônico, ácido pamóico,
30 ácido pantotênico, ácido fosfanílico, ácido (4-aminofenil)fosfônico, ácido pícrico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tânico, ácido

tartárico, ácido tereftálico, ácido p-toluenossulfônico, ácido 10-undecenóico e semelhante.

Sais podem também ser formados com bases inorgânicas. Tais sais de base inorgânica incluem, por exemplo, sais de
5 alumínio, bismuto, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e semelhante. Sais de base orgânica incluem, por exemplo, sais de N, N-dibenziletilenodiamina, colina (como um conterion), dietanolamina, etanolamina, etilenodiamina, N,N-bis(dehidroabietil)etilenodiamina, N-
10 metilglucamina, procaína, tris(hidroximetil)aminoetano ("TRIS") e semelhante.

Será apreciado que tais sais, ficando estabelecido que eles são farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados na terapia. Tais sais podem ser preparados por reação do
15 composto com um ácido ou base adequados em um modo convencional.

Um composto para utilização na invenção pode ser preparado por qualquer método adequado conhecido na técnica. Referência pode ser feita ao EP-A-0050671, cujo
20 conteúdo é incorporado como referência.

Quaisquer misturas de produtos finais ou intermediários obtidos podem ser separadas com base nas diferenças físico-químicas dos constituintes, em um modo conhecido, em produtos finais ou intermediários puros, por
25 exemplo, por cromatografia, destilação, cristalização fracionada, ou pela formação de um sal se apropriado ou possível sob as circunstâncias.

A atividade e a seletividade dos compostos pode ser determinada por qualquer teste adequado conhecido na
30 técnica.

A presente invenção é direcionado ao uso de compostos de fórmula (I) na preparação de um medicamento para a

prevenção, tratamento ou melhora de condições de dor hiperalgésica e seus sintomas.

As condições de dor hiperalgésica podem ser causadas como um resultado de neuropatia, incluindo, mas não se limitando a, neuropatia diabética, polineuropatia, dor de 5 câncer, fibromialgia, síndrome de dor miofacial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, neuralgia pós-herpética, síndrome de dor regional complexa, radiculopatia ciática/lombar, estenose espinhal, disfunção 10 da articulação temporo-mandibular, dor de HIV, neuralgia trigeminal, dor neuropática crônica, dor nas costas inferior, dor de cirurgia das costas incompleta, dor pós-operatória, dor de trauma pós-físico (incluindo tiro, acidente de trânsito, queimadura), dor cardíaca, dor no 15 peito, dor/inflamação pélvica, dor nas juntas (tendinite, bursite, artrite aguda), dor no pescoço, dor no intestino, dor de membro fantasma, dor obstétrica (dor de parto/seção-c), cólica renal, dor de herpes zoster aguda, pancreatite aguda, dor de perfuração (câncer), síndrome de bexiga 20 dolorosa/cistite intersticial, prostatite, e disminorréia/endometriose.

Um composto de fórmula (I) pode ser administrado com ou sem outros agentes terapêuticos, por exemplo, analgésicos e anti-inflamatórios (tais como, opiatos, 25 esteróides, NSAIDs, canabinóides, moduladores de taquiquinina ou moduladores de bradiquinina) ou anti-hiperalgésicos (tais como, gabapentina, pregabalina, canabinóides, moduladores de canal de sódio ou cálcio, anti-epiléticos ou anti-depressivos).

30 Em geral, um composto de fórmula (I) pode ser administrado por meios conhecidos, em qualquer formulação adequada, por qualquer rota adequada. Um composto da invenção é administrado, de preferência, oralmente,

parenteralmente, sublingualmente, transdermicamente, intratecamente ou transmucosamente. Outras rotas adequadas incluem intravenosa, intramuscular, subcutânea, inalada, nasal, retal, tópica e intravesicalmente. A quantidade de
5 droga administrada será tipicamente mais alta quando administrada oralmente do que quando administrada, por exemplo, intravenosamente.

As composições podem ser formuladas de uma maneira conhecidas por aqueles versados na técnica de forma a dar
10 uma liberação controlada, por exemplo, liberação rápida ou sustentada, dos compostos da presente invenção. Carreadores farmacêuticamente aceitáveis adequados para uso em tais composições são bem conhecidos na técnica. As composições da invenção podem conter 0,1-99% em peso de composto ativo.
15 As composições da invenção são geralmente preparadas em forma de dosagem unitária. Preferencialmente, um dose unitária compreende o ingrediente ativo em um quantidade de 0,1 a 1000 mg. Os excipientes utilizados na preparação dessas composições são os excipientes conhecidos na
20 técnica.

Níveis de dosagem apropriados podem ser determinados por qualquer método adequado conhecido por aqueles versados na técnica. Será entendido, entretanto, que o nível de dose específico para qualquer paciente em particular dependerá
25 de uma variedade de fatores incluindo a atividade do composto específico empregado, a idade, o peso corporal, a saúde geral, o sexo, a dieta, o tempo de administração, a rota de administração, a taxa de excreção, a combinação de droga e a severidade da hiperalgesia. Preferencialmente, um
30 composto de estrutura (I) é administrado a uma frequência de 1 a 4 vezes por dia.

Composições para administração oral incluem formas farmacêuticas conhecidas para tal administração, por

exemplo, comprimidos, pastilhas, pílulas, suspensões aquosas ou oleosas, pós ou grânulos dispersíveis, emulsões, cápsulas duras ou moles ou xaropes ou elixires. Composições com o objetivo de uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método conhecido na técnica para a preparação de composições farmacêuticas e tais composições podem conter um ou mais agentes selecionados do grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes e agentes conservantes a fim de fornecer preparações farmacêuticamente elegantes e palatáveis. Comprimidos contêm o ingrediente ativo em mistura com excipientes farmacêuticamente aceitáveis não-tóxicos que são adequados para a preparação de comprimidos. Esses excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes, tais como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação ou desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes de ligação, por exemplo, gelatina de amido, acácia, celulose microcristalina ou polivinilpirrolidona e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou eles podem ser revestidos por técnicas conhecidas para atrasar a desintegração e absorção no trato gastro-intestinal e através disso, fornecer uma ação sustentada por um longo período. Por exemplo, um material de atraso de tempo tal como, monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila podem ser empregados.

Formulações para uso oral podem também ser apresentadas como cápsulas de gelatina duras, em que o ingrediente ativo é misturado com um diluente sólido inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caolim, ou cápsulas de gelatina moles, em que o

ingrediente ativo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite de oliva.

Suspensões aquosas contêm os materiais ativos em
5 mistura com excipientes adequados para a preparação de
suspensões aquosas. Tais excipientes são agentes de
suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio,
metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de
sódio, polivinilpirrolidona, goma tragacante e goma acácia;
10 agentes de dispersão ou humidificação podem ser fosfatídeo
de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos
de condensação de um óxido de etileno com ácidos graxos,
por exemplo, estearato de polioxietileno, ou produtos de
condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de
15 cadeia longa, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou
produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres
parciais derivados de ácidos graxos, por exemplo,
monooleato de polioxietileno sorbitan. As suspensões
aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por
20 exemplo, p-hidroxibenzoato de etila ou n-propila, um ou
mais agentes colorantes, um ou mais agentes aromatizantes,
e um ou mais agentes edulcorantes, tais como sucrose ou
sacarina.

Suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão
25 do ingrediente ativo em um óleo vegetal, por exemplo, óleo
de amendoim, azeite de oliva, óleo de gergelim ou óleo de
coco, óleo de rícino hidrogenado com polioxietileno, ácidos
graxos tais como, ácido oléico, ou em um óleo mineral tal
como, parafina líquida ou em outros tensoativos ou
30 detergentes. As suspensões oleosas podem conter um agente
espessante, por exemplo, cera virgem, parafina dura ou
álcool cetílico. Agentes edulcorantes, tais como aqueles
indicados acima, e agentes aromatizantes podem ser

adicionados para fornecer uma preparação oral palatável. Essas composições podem ser conservadas por adição de um anti-oxidante tal como, ácido ascórbico.

5 Pós e grânulos dispersíveis adequados para preparação de uma suspensão aquosa por adição de água fornece o ingrediente ativo em uma mistura com um agentes dispersante ou de umidificação, agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes edulcorantes, de aromatização e colorantes adequados também podem estar presentes.

10 As composições farmacêuticas da invenção também podem estar na forma de emulsões óleo em água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo azeite de oliva ou óleo de amendoim, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida, ou misturas destes. Agentes emulsificantes
15 adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma acácia ou goma tragacante, fosfatídeos de ocorrência natural, por exemplo, feijão de soja, lecitina e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos graxos e anidridos de hexitol, por exemplo, monooleato sorbitan e
20 produtos de condensação de tais éteres parciais com óxido de etileno, por exemplo, monooleato de polioxietileno sorbitan. As emulsões podem também conter agentes edulcorantes ou aromatizantes.

Xaropes e elixires podem ser formulados com agentes
25 edulcorantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sucrose. Tais formulações podem também conter um calmante, um conservante e agentes aromatizantes e colorantes. As composições farmacêuticas podem ser na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa injetável estéril.
30 Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando aqueles agentes dispersantes ou umidificantes adequados e agentes de suspensão que foram mencionados acima. A preparação injetável estéril pode

também ser em uma solução ou suspensão injetável estéril em um diluente ou solvente parenteralmente aceitável não-tóxico, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer e solução de cloreto de sódio isotônico. Adicionalmente, óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solvente ou meio de suspensão. Para este propósito, qualquer óleo fixo suave pode ser empregado incluindo mono ou diglicerídeos sintéticos. Adicionalmente, ácidos graxos tais como, ácido oléico, encontram utilização na preparação de injetáveis.

Os compostos para utilização na invenção podem também ser administrados na forma de supositórios para administração retal da droga. Essas composições podem ser preparadas por mistura da droga com um excipiente não-irritante adequado que é sólido a temperaturas ordinárias, mas líquido na temperatura retal e, portanto, derreterão no reto para liberação da droga. Tais materiais são manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

Composições para administração tópica também são adequadas para utilização na invenção. O composto farmacologicamente ativo pode ser disperso em um creme, pomada ou gel farmacologicamente aceitável. Um creme adequando pode ser preparado por incorporação do composto ativo em um veículo tópico tal como, parafina líquida leve, dispersa em um meio aquoso utilizando tensoativos. Uma pomada pode ser preparada por mistura do composto ativo com um veículo tópico tal como, um óleo mineral ou cera. Um gel pode ser preparado por mistura do composto ativo com um veículo tópico compreendendo um agente gelificante. Composições topicamente administráveis podem também compreender uma matriz na qual os compostos

farmaceuticamente ativos da presente invenção são dispersos de forma que os compostos são mantidos em contato com a pele a fim de administrar os compostos transdermicamente.

Compostos de fórmula (I) podem ser usados para o

5 tratamento de dor causada como um resultado de neuropatia ou doença inflamatória (ou uma combinação de ambos) incluindo, mas não se limitando a, neuropatia diabética, polineuropatia, dor de câncer, fibromialgia, síndrome de dor miofacial, osteoartrite, dor pancreática, dor

10 pélvica/perineal, neuralgia pós-herpética, síndrome de dor regional complexa, radiculopatia ciática/lombar, estenose espinhal, disfunção de articulação temporo-mandibular, dor de HIV, neuralgia trigeminal, dor neuropática crônica, dor nas costas inferior, dor de cirurgia de costas incompleta,

15 dor de pós-operatório, dor de trauma pós-físico (incluindo tiro, acidente de trânsito, queimadura), dor cardíaca, dor no peito, dor/inflamação pélvica, dor nas juntas (tendinite, bursite, artrite aguda), dor no pescoço, dor no intestino, dor do membro fantasma, dor obstétrica (dor de

20 parto/seção-c), cólica renal, dor de herpes zoster aguda, pancreatite aguda, dor de perfuração, dor de câncer, dismenorréia/endometriose, síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial, prostatite, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite de gota, e outras condições

25 artríticas, câncer, HIV, doença inflamatória pulmonar crônica, silicose, sarcose pulmonar, doença de reabsorção de osso, machucado de reperfusão (incluindo dano causado a órgãos como uma consequência de reperfusão seguindo

30 episódios isquêmicos, por exemplo, infartos do miocárdio, ataques), danos autoimunes (incluindo esclerose múltipla, síndrome de Guillam-Barre, miastenia grave), rejeição de enxerto versus hospedeiro, rejeições de aloenxertos, febre e mialgia devido à infecção, complexo relacionado a AIDS

(arc), formação de quelóide, formação de cicatriz no tecido, doença de Crohn, colite e pirose ulcerativa, síndrome do intestino irritável, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana.

5 Os seguintes exemplos fornecem evidência na qual a presente invenção está baseada. Eles utilizam modelos relatados nas seguintes referências:

Bennett, GJ e Xie, YK (1988), "A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain
10 sensation like those seen in man", Pain 33:87-107.

Brennan TJ, Vandermeulen EP e Gebhart GF (1996), "Characterization of rat model of incisional pain", Pain 64:493-501.

**Exemplo 1 Estudo de dose oral única no modelo de machucado
15 de constrição crônica no rato (CCI)**
Cirurgia

O modelo de machucado de constrição crônica no rato (CCI) foi preparado seguindo os protocolos padrões (Bennett e Xie, 1988). Resumidamente, ratos machos Sprague-Dawley,
20 pesando 150-175 g na chegada, foram anestesiados com uma mistura de isofluorano 5%/oxigênio gasoso 95% seguido por uma injeção i.p. de pentobarbitona de sódio (50 mg/kg). O lado lateral do membro traseiro esquerdo foi raspado e esterilizado com etanol 75%. Uma incisão de cerca de 1 cm
25 foi feita para expor o nervo ciático. Quatro ligações soltas com sutura de seda 4-0 foram feitas no nervo ciático. A ferida foi fechada em camadas com sutura de seda e os animais foram colocados em uma câmara de recuperação com a temperatura controlada a 30 °C. Os animais foram
30 então retornados a suas gaiolas após o retorno completo da consciência e o retorno de movimento livre. Uma dose de amoxicilina (0,1 mL, 15 mg) foi repetidamente injetada intraperitonealmente após a cirurgia para evitar infecção.

Teste de comportamento (alodinia mecânica)

Nos ratos CCI, a avaliação do percentual de retirada da pata (PWT) em resposta à estimulação mecânica iniciou 14 dias após a cirurgia. A linha de partida dos percentuais foi medida em 3 dias antes consecutivos e 0,5; 1; 2; 3 e 4 horas após a aplicação da droga. A PWT foi medida utilizando uma série de pelos graduados von Frey. Os animais foram colocados em caixas de material plástico transparente individuais em uma rede de metal saliente por pelo menos 30 minutos antes do teste. Iniciando a partir de um filamento de força menor (1 g), cada filamento foi aplicado perpendicularmente ao centro da pata até que ela se curvou levemente por 6 segundos. Se o animal desviou ou ergueu a pata sob estimulação, então o pelo com força imediatamente menor do que testado seria utilizado. Se nenhuma resposta fosse observada, então o pelo com força imediatamente maior seria utilizado. A quantidade menor de força requerida para induzir respostas confiáveis (positiva em 3 de 5 experimentos) foi registrada como o valor de PWT.

Preparação da droga

A suspensão de Composto 1 foi feita com DMSO 5% em solução salina (10 mg/mL). A suspensão foi colocada em ultra-som por pelo menos 20 minutos antes da aplicação.

Resultados

Todos os dados neste estudo são apresentados como média $\pm$ S.E.M e são analisados com o teste t de estudante ou um caminho ANOVA conforme apropriado. O nível de significância foi ajustado em $P < 0,05$.

Controles de veículo: percentual de retirada da pata (RWT) foram testados antes e a 0,5; 1; 2; 3 e 4 horas após dosagem oral (p.o) de veículo. Sobre os pontos de tempo observados, não houve mudanças significantes observadas em diferentes grupos de controle de veículo. Nenhum controle

de veículo PWT medido foi feito no ponto de tempo de 6 horas.

Aplicação oral de Composto 1, em uma dose de 20 mg/kg, aumentou significativamente o PWT nos ratos CCI em múltiplos pontos de tempo, 2, 3 e 4 horas após dosagem. Em 2, 3 e 4 horas, os PWT's foram $2,6 \pm 0,7$ g; $3,0 \pm 0,7$ g e $6,3 \pm 0,8$ g; $P < 0,05$; $0,01$ e $0,001$; comparado ao PWT nos mesmos pontos de tempo do grupo tratado com veículo. O efeito do composto durou mais do que 6 horas ($4,0 \pm 0,5$ g, $P < 0,001$ comparado ao controle pré-dosagem).

Os resultados acima sugerem que o Composto 1 é oralmente biodisponível e tem um efeito significativo no alívio do estado da dor neuropática em uma dose de 20 mg/kg p.o. no modelo CCI.

15 **Exemplo 2 Estudo de resposta de dose no modelo CCI**

Os métodos para preparação de animais CCI e avaliação de alodinia mecânica utilizando pelos von Frey foram descritos no Exemplo 1. Quatro doses de Composto 1 (1, 3, 10, 30 mg/kg) foram dadas oralmente e os PWT foram reavaliados em 30, 60, 120, 180, 240 e 360 minutos após dosagem.

Foi encontrado que o Composto 1 dependentemente da dose aumentou o PWT em ratos CCI. Análise ANOVA de um caminho revelou que existem diferenças significativas entre grupos de dose diferentes a 120 ($P < 0,05$), 180, 240 e 360 minutos ($P < 0,001$). Análise após a conclusão dos testes mostra que existem diferenças significativas entre grupos de dose diferentes a 180, 240 e 360 minutos após administração oral de Composto 1.

Os resultados indicam que o Composto 1 reverte a alodinia gerada em ratos CCI em uma maneira dependente da dose. Os resultados sugerem que este composto pode ser útil

no tratamento de estados de dor neuropática induzida por machucado no nervo.

Exemplo 3 Efeitos de administração aguda na descarga ectópica em ratos CCI

5 Descarga ectópica espontânea em nervo periférico é um fenômeno característico em modelos de animal de dor neuropática. Isto é considerado por ser responsável pela geração e manutenção de sensibilização espinhal e estados neuropáticos. Portanto, se um composto tem efeito na
10 inibição da descarga ectópica, ele pode ser útil no tratamento de estados de dor neuropática.

A preparação de ratos de modelo CCI e a avaliação do estado de dor neuropática foram descritos para o Exemplo 1. Os experimentos eletrofisiológicos foram efetuados em ratos
15 CCI com estados de dor neuropática confirmados pelo teste de pelo von Frey conforme descrito anteriormente. Suspensão de Composto 1 foi feita em um veículo contendo DMSO 1%, PEG 200 66% e solução salina 33% em 5 mg/ml.

Ratos com dor neuropática foram anestesiados com
20 tiobutabarbital de sódio (inactina, 120 mg/kg, i.p. para indução e após 60 mg/kg, i.p. para manutenção, se necessário). A pressão de sangue arterial e a frequência cardíaca foram monitoradas repetidamente e a temperatura retal foi continuamente monitorada e mantida a um faixa
25 fisiológica utilizando o sistema termo-coberto.

A pele do membro traseiro esquerdo foi cortada e costurada com anel de aço inoxidável "0" para formar uma poça de óleo. O nervo sural foi cuidadosamente exposto e repetidamente irritado em pequenos feixes contendo somente
30 uma ou umas poucas fibras e examinado para atividade espontânea. Em experimentos agudos, quando uma fibra ativa foi encontrada, um período de pelo menos 20 minutos de registro de controle foi obtido. Subsequentemente, os

efeitos do veículo e do Composto 1 (5 mg/kg, i.v.) foram examinados. Atividade foi monitorada por pelo menos 40 minutos seguindo a administração da droga. A frequência da atividade espontânea foi monitorada em tempo real e analisada desconectada após o experimento.

Para injeção i.v., a suspensão do Composto 1 (5 mg/mL) foi preparada utilizando um veículo feito de DMSO 1%, polietilenoglicol (PEG 200) 66% e solução salina normal 33%. A suspensão foi, então, colocada em ultra-som por 30 minutos antes da administração.

O efeito do veículo e Composto 1 (5 mg/kg i.v.) foi testado em duas preparações CCI separadas. Na primeira preparação, o veículo foi reduziu a descarga ectópica de 682 imps/min para 591, enquanto o Composto 1 (5 mg/kg i.v.) reduziu a descarga ectópica de 682 imps/min para 426. Na segunda preparação, a descarga ectópica foi reduzida de 298 imps/min para 215 e 104 após injeção i.v. de veículo e Composto 1 5 mg/kg, respectivamente.

Em quatro fibras, a taxa média de descarga da descarga ectópica antes da aplicação da droga foi $489,7 \pm 125,8$ imps/min (se estendendo de 248 a 730 imps/min). Após injeção de veículo, ela foi levemente mas não estatisticamente reduzida para $440 \pm 129,0$ imps/min ($87,6 \pm 5,8$ % de controle, $P > 0,05$); após administração, a taxa de descarga de descarga ectópica foi significativamente reduzida para $307,6 \pm 113,4$ imps/min ($57,1 \pm 9,0$ % de controle, $P < 0,01$).

A partir destes dois experimentos, parece que o Composto 1 (5 mg/kg i.v.) é eficaz na redução da descarga ectópica espontânea medida no nervo periférico do rato seguindo o estabelecido para neuropatia induzida de CCI.

Exemplo 3B Efeito de dosagem crônica na geração de descarga ectópica em ratos CCI

Após confirmação de estado de dor neuropática no dia 16 pós-cirurgia, aos animais (4 para grupo de veículo e 4 para grupo de tratamento de droga) foram dados tanto veículo (DMSO 5% em solução salina) ou Composto 1 30 mg/kg p.o., duas vezes ao dia por 8 dias. Ao final do protocolo de dosagem, o PWT foi reavaliado antes do experimento eletrofisiológico.

O nervo sural foi repetidamente provocado em feixes finos para exame. Para uma fibra com atividade espontânea, o último registro para pelo menos 1 minuto; para a fibra sem atividade obviamente espontâneas, o último registro para pelo menos 30 segundos. Em cada nervo sural, quanto mais fibras possíveis foram testadas e registradas (mais de 150 feixes em média em um animal).

Em 4 ratos CCI, após 8 dias de tratamento com Composto 1, o PWT foi significativamente maior do que com tratamento com veículo.

No grupo com tratamento com veículo, 602 fibras de 4 ratos foram examinadas. Dentre estas fibras, 197 fibras tinham atividade espontânea. Ao contrário, dentre 633 fibras registradas de 4 ratos tratados com Composto 1, existiram apenas 48 fibras com atividade espontânea. A proporção de "fibras com atividade" foi significativamente menor no grupo tratado com DRP do que no grupo com veículo ($P < 0,001$, teste χ^2).

Nos ratos tratados com veículo, a atividade espontânea se estendeu de 15 a 3905 por minuto com frequência média $1123,5 \pm 69,4$. No grupo tratado com Composto 1, a frequência de atividade espontânea se estendeu de 13 a 3532 por minuto (frequência média foi $888,9 \pm 148,5$ por minuto). Entretanto, uma comparação de frequência média de atividade espontânea falhou em revelar diferença significativa entre os grupos com veículo e com Composto 1.

Tratamento crônico de ratos CCI com Composto 1 reduziu significativamente as proporções de fibras com atividade espontânea. Os resultados sugeriram que o Composto 1 pode evitar a geração e a manutenção de descarga ectópica em ratos CCI, portanto, conduzindo a um alívio das condições de dor neuropática.

Exemplo 4 Tendência à tolerância no modelo CCI

A preparação de ratos de modelo CCI e a avaliação de estado de dor neuropática utilizando pelos von Frey foram as mesmas descritas para o Exemplo 1. O PWT foi avaliado na manhã por 3 dias consecutivos antes da cirurgia e nos dias 6, 14, 15 e 16 após a cirurgia. Iniciando no dia 16, os animais foram tanto dosados com veículo (DMSO 5% em solução salina, 1 mL/kg) ou Composto 1 30 mg/kg p.o., duas vezes ao dia por 7 dias. A partir do dia 16 em diante, PWT foi avaliado após cada manhã e 4 horas após dosagem, até o dia 23 após a cirurgia.

No dia 16 após a cirurgia, a linha de partida de PWT foi significativamente abaixada ao nível medido antes da cirurgia ($11,86 \pm 0,43$ g no grupo com veículo antes da cirurgia, $n = 7$, e $10,75 \pm 0,35$ no grupo com Composto 1 antes da cirurgia, $n = 8$) para $1,23 \pm 0,03$ g (grupo com veículo) e $1,15 \pm 0,07$ g no dia 16 após a cirurgia. A linha de partida de PWT após o tratamento do primeiro dia foi maior do que a observada no grupo com veículo, e permaneceu em um nível maior durante o período de dosagem de experimento do dia 7. De forma interessante, a linha de partida no grupo com Composto 1 foi aumentada durante o período de tratamento do dia 7. Portanto, a magnitude de PWT aumentou, em comparação à linha de partida, no grupo com Composto 1 foi reduzida em comparação com o que foi visto no primeiro dia de tratamento.

Não houve perda significativa de eficácia do Composto 1 na reversão diminuída de PWT durante 7 dias de tratamento. Adicionalmente, a medição da linha de partida, tomada cada manhã antes de dar a primeira dose diária, foi aumentada durante o curso do experimento. Isto sugere que, longe de perder eficácia durante o curso deste estudo de dosagem crônica, repetir a dosagem do Composto 1 é capaz de aliviar alodina mecânica induzida em CCI por mais de 12 horas pós-dose.

10 **Exemplo 5 Efeito em PWT em ratos com neuropatia diabética**

Sob anestesia de isofluorano, aos ratos adultos machos Sprague-Dawle (150-200 g) foi dada uma injeção intraperitoneal de estreptozocina (75 mg/kg, Calbiochem). Após injeção, cuidado particular foi tomado para assegurar que água e comida fossem disponíveis todo o tempo e as cobertas foram frequentemente trocadas. Uma semana após a injeção de estreptozocina, o conteúdo de glicose no sangue foi examinado utilizando Advantage II com tiras de Accutest (Roche). Somente ratos com glicose no sangue maior que 12 mM/L (216 mg/DL) foram escolhidos para o estudo comportamental.

A avaliação de estado de dor neuropática utilizando pelos von Frey foi a mesma descrita para o Exemplo 1. Ratos com PWT diminuído (< 4g) foram utilizados tanto para dosagem com veículo (1 mL/kg, p.o.) quanto Composto 1 (1, 3, 10 e 30 mg/kg p.o.). O PWT foi reavaliado em 1, 2, 3, 4 e 6 horas após dosagem oral.

Nem o veículo, nem o Composto 1 a 1 mg/kg produziu mudanças significativas no PWT. Entretanto, a doses maiores do que 3 mg/kg p.o., o Composto 1 aumentou significativamente o PWT em ratos com neuropatia diabética. Este efeito é dependente da dose. Os resultados sugerem que

o Composto 1 pode ter efeito terapêutico potencial no tratamento de neuropatia diabética.

Exemplo 6 Efeito em PWT no modelo de rato Brennan de dor cirúrgica

5 O modelo de dor cirúrgica foi preparado como descrito por Brennan e outros (1996). Resumidamente, o rato foi anestesiado com isofluorano 5% em oxigênio (2 L/min) para indução seguida por injeção intravenosa de pentobarbitona de sódio (50 mg/kg) antes da cirurgia. A cirurgia foi realizada sob rotinas assépticas. A pata traseira esquerda foi esterilizada com solução de etanol 75%. Uma incisão longitudinal de 1,5 cm foi feita com um escalpo a partir de cerca de 0,5 cm da beira do calcanhar até a ponta do pé. O músculo e a fáscia plantar foram elevados e longitudinalmente cortados, mas a estrutura desses tecidos mantida intacta. Após hemóstase completa com pressão, a pele foi fechada com pontos de sutura de seda 5-0. Ao animal foi repetidamente dada um injeção intraperitoneal de Amoxipen 15 mg/kg para evitar infecção após a cirurgia. Após a cirurgia, os animais foram colocados em uma câmara com temperatura controlada até o retorno total da consciência e movimento voluntário, antes sendo retornado a suas gaiolas.

Nenhum veículo (n = 8) ou Composto 1 a 3 mg/kg (n = 7) produziu significativamente mudanças em PWT ($P > 0.05$). Entretanto, em doses maiores que 3 mg/kg p.o., o Composto 1 aumentou significativamente o PWT em ratos que passaram por indução de dor cirúrgica. Este efeito é dependente da dose. A 4 horas após a cirurgia, o Composto 1 a 10 mg/kg e 30 mg/kg aumentou significativamente o PWT a partir do nível de controle ($1,50 \pm 0,36$ g e $1,82 \pm 3,8$ g, respectivamente) para $2,60 \pm 0,48$ g e $3,80 \pm 0,44$ g, respectivamente ($P < 0,05$ e $0,001$, respectivamente). O efeito analgésico da dose

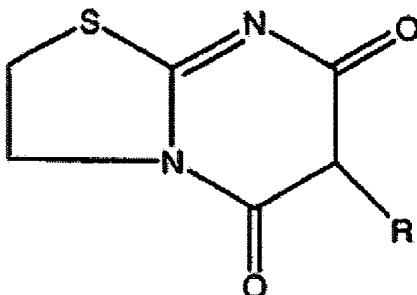
de 10 mg/kg terminou após 6 horas. Entretanto, os efeitos da dose de 30 mg/kg foram ainda evidentes em 8 horas após a pós-dose (6 horas, $5,28 \pm 0,66$ g e 8 horas, $4,16 \pm 0,79$ g, $P < 0,001$, comparado ao grupo com veículo nos mesmos pontos de tempo).

Um fenômeno característico observado neste estudo de modelo de dor cirúrgica foi que o efeito do Composto 1 no aumento de PWT pareceu tempos após do que tanto no modelo CCI quanto no modelo diabético. O efeito não foi observado até 4 horas após dosagem e durou até 8 horas após dosagem.

Dessa forma, o Composto 1 aumenta dependentemente da dose o PWT no modelo Brennan de dor cirúrgica. Os resultados sugerem que o Composto 1 pode ter efeitos terapêuticos potenciais no tratamento clínico de dor cirúrgica. A razão para o efeito de atraso analgésico observado neste modelo é desconhecida.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto de fórmula (I)



(I)

em que R é um grupo alicíclico; um grupo ariletila; ou
5 fenila ou benzila substituído por halogênio, alquila
inferior, alcóxi, OH, NH₂, alquila-NH, N(alquila)₂, CN ou
NO₂;

caracterizado pelo fato de ser na preparação de um
medicamento para a terapia de condições de dor
10 hiperalgésica e seus sintomas.

2. Uso, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de que a condição é dor
neuropática.

3. Uso, de acordo com a reivindicação 2,
15 caracterizado pelo fato de que a dor neuropática é causada
por neuropatia diabética.

4. Uso, de acordo com a reivindicação 2,
caracterizado pelo fato de que a dor neuropática é dor nas
costas.

20 5. Uso, de acordo com a reivindicação 2,
caracterizado pelo fato de que a dor é dor de fibromialgia.

6. Uso, de acordo com a reivindicação 2,
caracterizado pelo fato de que a dor é dor de HIV.

7. Uso, de acordo com a reivindicação 2,
25 caracterizado pelo fato de que a dor é síndrome de dor
regional complexa.

8. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a dor é neuralgia trigeminal ou disfunção da articulação temporo-mandibular.

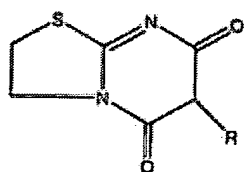
9. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a dor é neuralgia pós-herpética.

10. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a dor é síndrome de bexiga dolorosa/cistite intersticial, prostatite ou disminorréia/endometriose.

11. Uso, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que a dor é selecionada de dor no intestino, dor de câncer, dor de membro fantasma, dor de pós-operatório, polineuropatia, síndrome de dor miofacial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, radiculopatia ciática/lombar, estenose espinhal, dor neuropática crônica, dor de cirurgia de costas incompleta, dor de trauma pós-físico (incluindo tiro, acidente de estrada, queimadura), dor de pós-operatório, dor cardíaca, dor no peito, dor/inflamação pélvica, dor nas juntas (tendinites, bursites, artrites agudas), dor no pescoço, dor obstétrica (dor de parto/seção-c), cólica renal, dor de herpes zoster aguda, pancreatite aguda e dor de perfuração.

12. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou 11, **caracterizado** pelo fato de que R é alicíclico, ariletilá, ou fenila ou benzila substituída por halogênio, alquila ou alcóxi.

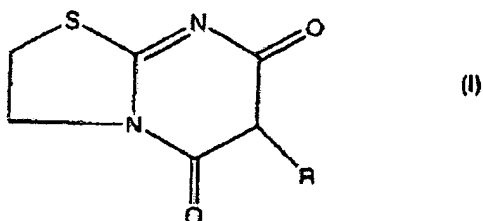
13. Uso, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado** pelo fato de que o composto é 6-(p-clorobenzil)-5H-2,3,6,7-tetrahidro-5,7-dioxotiazolo[3,2-a]pirimidina.



(I)

RESUMO

THIAZOLOPIRIMIDINAS PARA USO EM TERAPIA



Uso de um composto de fórmula (I) em que R é um
 5 grupo alicíclico; um grupo ariletila; ou fenila ou benzila
 substituído por halogênio, alquila inferior, alcóxi, OH,
 NH₂, alquila-NH, N(alquila)₂, CN ou NO₂; na preparação de um
 medicamento para a terapia de condições de dor
 hiperalgésicas e seus sintomas.