(11) Número de Publicação: **PT 1896031 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/519 (2007.10) ***A61P 29/00*** (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2006.06.19**

(30) Prioridade(s): **2005.06.20 GB 0512554**

(43) Data de publicação do pedido: **2008.03.12**

(45) Data e BPI da concessão: **2009.01.07**
073/2009

(73) Titular(es):
NEUROSOLUTIONS LIMITED
P.O. BOX 3517 COVENTRY CV4 7NS **GB**
SOSEI GROUP CORPORATION **JP**

(72) Inventor(es):
FEI-YEU ZHAO **GB**
ALISTAIR KERR DIXON **GB**
JOHNATHAN MARK TREHERNE **GB**
CHIZUKO KOSEKI **GB**

(74) Mandatário:
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES, Nº 74, 4º AND 1249-235 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **TIAZOLOPIRIMIDINAS PARA UTILIZAÇÃO EM TERAPIA**

(57) Resumo:

DESCRIÇÃO

"Tiazolopirimidinas para utilização em terapia"

Campo da Invenção

A presente invenção refere-se à utilização terapêutica de tiazolopirimidinas no tratamento de condições de dor hiperalgésica e dos seus sintomas.

Antecedentes da Invenção

A condição de dor hiperalgésica consiste na percepção exagerada de dor causada por lesão tecidular. Esta condição é uma resposta natural do sistema nervoso, aparentemente destinada a encorajar a pessoa lesada a proteger o tecido danificado, para dar tempo à reparação tecidular. Os sintomas de dor hiperalgésica incluem hiperalgesia, alodinia (táctil, térmica) e parestesias. A hiperalgesia é uma resposta de dor anormal a um estímulo de dor. A alodinia é uma condição em que um estímulo normal provoca dor. As parestesias são sensações anómalas na pele, tal como dormência, formigueiro, picadas, ardor e arrepios sem uma causa objectiva. Existem duas causas conhecidas subjacentes a estas condições, nomeadamente um aumento na actividade sensorial dos neurónios, e uma mudança no processamento neuronal da informação nociceptiva que ocorre na medula espinal. Estas condições podem ser debilitantes em condições de inflamação crónica e na presença de lesões de nervos sensoriais (isto é, dor neuropática). Como mencionado atrás, na maioria dos casos as condições de dor hiperalgésica são uma consequência de dano tecidular, quer uma lesão directamente num nervo sensorial, quer uma lesão do tecido enervado por um determinado nervo sensorial.

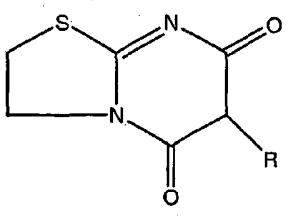
As doenças com um componente de dor neuropática que envolvem lesões dos nervos sensoriais incluem, mas não lhes estando limitadas, neuropatia diabética, dor de cancro, fibromialgia, síndrome de dor miofascial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, nevralgia pós-herpética, síndrome dolorosa regional complexa, ciática/radiculopatia lombar, estenose espinhal, distúrbios da articulação temporo-mandibular, dor de HIV, nevralgia trigeminal, dor crónica

neuropática, dor lombar, dor de cirurgia lombar falhada, dor pós-operatória, dor pós-trauma físico (incluindo ferimento de bala, acidente rodoviário, queimadura), dor cardíaca, dor torácica, dor pélvica/DIP, dores articulares (tendinite, bursite, artrite aguda), dor cervical, dor obstétrica (trabalho de parto/cesariana), cólica renal, dor aguda associada ao herpes zóster, pancreatite aguda, dor irruptiva (cancro) e dismenorreia/endometriose.

Há duas grandes classes de analgésicos: (i) os fármacos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e os inibidores da COX-2 que lhes estão relacionados; e (ii) os opiáceos à base de morfina. Ambas estas classes são razoavelmente eficazes no controlo de dor normal, imediata ou nociceptiva. No entanto, são menos eficazes contra alguns tipos de dor hiperalgésica, tal como a dor neuropática. Há muitos médicos relutantes em receitar opiáceos às doses elevadas necessárias para controlo da dor neuropática devido não só aos efeitos colaterais causados pela administração destes compostos, mas também à possibilidade dos pacientes ficarem viciados neles. Os AINE são muito menos potentes do que os opiáceos, de modo que são necessárias doses ainda mais elevadas destes compostos. Isto é indesejável porque estes compostos causam irritação do tracto gastrointestinal.

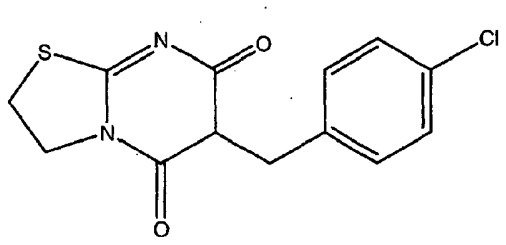
Há, portanto, necessidade de anti-hiperalgésicos e de tratamentos para a dor neuropática que sejam suficientemente potentes para controlar a percepção de dor em síndromes neuropáticas e hiperalgésicas, e que não tenham efeitos colaterais graves ou causem dependência nos pacientes.

Em EP-A-0050671 descrevem-se derivados de tiazolo[3,2-a]pirimidina de fórmula (I)



(I)

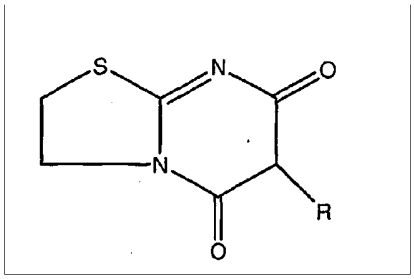
que exibem propriedades imunorreguladoras e que são úteis como agentes para curar doenças auto-imunes tais como a nefrite e a artrite reumatóide. Um composto em particular da fórmula (I) é o 6-(p-clorobenzil)-5H-2,3,6,7-tetra-hidro-5,7-dioxotiazolo-[3,2-a]pirimidina, também conhecido como nuclomedona e adiante designado como Composto 1, cuja estrutura química é:



O Composto 1 foi originalmente desenvolvido como um potencial tratamento para a artrite reumatóide ou a nefrite, mas está presentemente suspenso para estas condições. Em estudos pré-clínicos, a nuclomedona restaurou a função renal em ratinhos com neuropatia auto-imune e inibiu a resposta de anticorpos policlonais induzida por lipopolissacáridos. Em JP 5 064 591 e JP 55 066 592 divulgam-se compostos da Fórmula I com acção analgésica.

Sumário da Invenção

Um primeiro aspecto da invenção consiste na utilização de um composto da fórmula (I):



em que R é um grupo alicíclico; um grupo ariletilo; ou fenilo ou benzilo substituídos com halogéneo, alquilo inferior, alcoxi, OH, NH_2, NH-alquilo, N(alquilo)$_2$, CN ou NO_2;

no fabrico de um medicamento para terapia de condições de dor hiperalgésica e dos seus sintomas.

Verificou-se que, após a administração de um composto da fórmula (I), não ocorreu qualquer efeito na fisiologia normal da nocicepção, e, por conseguinte, quando esses compostos são utilizados para tratar hiperalgesia, não há redução na percepção sensorial normal.

Descrição da Invenção

O termo "halogéneo" como aqui empregue inclui um átomo de flúor, um átomo de cloro, um átomo de bromo e um átomo de iodo.

O termo "alquilo" como aqui empregue refere-se a uma porção alifática insaturada de cadeia linear ou ramificada, e inclui, por exemplo, metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo e similares. "Alquilo inferior" refere-se a um grupo alquilo com 1 a 6 átomos de carbono.

O termo "alcoxi" como aqui empregue refere-se a um grupo alquilo, tal como atrás definido, fixado através de um átomo de oxigénio. Inclui, mas não lhes estando limitados, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentoxi, hexoxi e afins. "Alcoxi inferior" refere-se a um grupo alcoxi com 1 a 6 átomos de carbono.

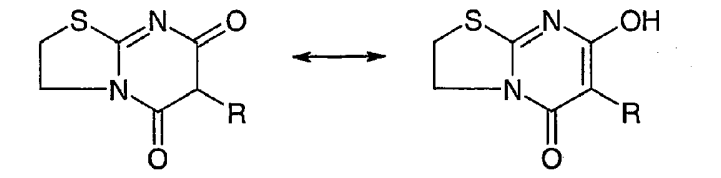
O termo "arilo" como aqui empregue refere-se a sistemas de anéis aromáticos opcionalmente substituídos, e a sistemas de anéis policíclicos opcionalmente substituídos tendo dois ou mais anéis cíclicos, pelo menos um dos quais sendo aromático. Esta designação abrange, por exemplo, o grupo fenilo.

O termo "ariletilo" como aqui empregue refere-se a um grupo etilo substituído com arilo.

O termo "alicíclico" como aqui empregue refere-se a uma porção cíclica saturada não aromática que pode conter uma ou mais ligações duplas não conjugadas. Opcionalmente, o grupo pode ser substituído. Inclui, mas não lhes estando limitados, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-heptilo, ciclo-hexilo, 2-metilciclopropilo e similares.

Um composto preferido para utilização na presente invenção é 6-(p-clorobenzil)-5H-2,3,6,7-tetra-hidro-5,7-dioxotiazolo[3,2-a]pirimidina, ou seja, o Composto 1.

Os compostos para utilização na invenção podem estar presentes em duas formas tautoméricas como a seguir apresentadas:



Os compostos para utilização na presente invenção podem ser quirais. Podem estar na forma de um único enantiómero, por exemplo, o enantiómero (R), substancialmente isento do enantiómero oposto, ou vice-versa, ou de um diastereómero (se o grupo R for quiral), ou de um racemato.

Os compostos da invenção podem ser preparados em forma racémica, ou preparados em forma individual enantiomérica através de uma síntese específica ou resolução, tal como será reconhecido na especialidade. Por exemplo, os compostos podem ser resolvidos nos seus enantiómeros por técnicas convencionais, tais como a formação de pares diastereoméricos através da formação de sais com um ácido opticamente activo seguido de cristalização fraccionada e regeneração da base livre. Alternativamente, os enantiómeros dos novos compostos podem ser separados por HPLC com uma coluna quiral.

Para utilização na invenção, um composto de fórmula pode ser proporcionado como um pró-fármaco. Conforme aqui empregue, o termo "pró-fármaco" refere-se a compostos precursores de fármacos que, após administração, libertam o fármaco *in vivo* através de um processo químico ou fisiológico. Além disso, os compostos para utilização na presente invenção podem estar na forma de amino protegido, hidroxi protegido ou carboxi protegido. Os termos "amino protegido", "hidroxi protegido" e "carboxi protegido" como aqui empregues referem-se a grupos amino, hidroxi e carboxi que foram protegidos de uma maneira

conhecida pelos peritos na especialidade. Por exemplo, um grupo amino pode ser protegido por um grupo benziloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, acetilo ou similar, ou sob a forma de um grupo ftalimido ou similar. Um grupo carboxilo pode ser protegido na forma de um éster facilmente clivável tal como os ésteres metílico, etílico, benzílico ou terc-butílico. Um grupo hidroxi pode estar protegido por um grupo alquilo ou similar.

Alguns compostos da fórmula podem existir na forma de solvatos, por exemplo, hidratos, que também estão abrangidos pelo âmbito de aplicação da presente invenção.

Os compostos para utilização na invenção podem estar na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis, por exemplo, sais de adição de ácidos inorgânicos ou orgânicos. Estes sais de adição de ácidos inorgânicos incluem, por exemplo, sais de ácido bromídrico, ácido clorídrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e ácido sulfúrico. Sais de adição de ácidos orgânicos incluem, por exemplo, sais de ácido acético, ácido benzenossulfónico, ácido benzóico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido 2-(4-clorofenoxi)-2-metilpropiónico, ácido 1,2-etanodissulfónico, ácido etanossulfónico, ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA), ácido fumárico, ácido gluco-heptónico, ácido glucónico, ácido glutâmico, ácido N-glicolilarsanílico, ácido 4-hexilresorcinol, ácido hipúrico, ácido 2-(4-hidroxibenzoíl)benzóico, ácido 1-hidroxi-2-naftóico, ácido 3-hidroxi-2-naftóico, ácido 2-hidroxi-etanossulfónico, ácido lactobiónico, ácido n-dodecilsulfúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido mandélico, ácido metanossulfónico, ácido metilsulfúrico, ácido múcico, ácido 2-naftalenossulfónico, ácido pamóico, ácido pantoténico, ácido fosfanílico (ácido (4-aminofenil)fosfónico), ácido pícrico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tânico, ácido tartárico, ácido tereftálico, ácido p-toluenossulfónico, ácido 10-undecenóico e similares.

Os sais podem igualmente ser formados com bases inorgânicas. Estes sais de bases inorgânicas incluem, por exemplo, sais de alumínio, bismuto, cálcio, lítio, magnésio, potássio, sódio, zinco e outros do género. Os sais de bases orgânicas incluem, por exemplo, sais de N,N-

dibenziletilenodiamina, colina (como contra-ião), dietanolamina, etanolamina, etilenodiamina, N,N-bis(desidroabietil)etilenodiamina, N-metilglucamina, procaína, tris(hidroximetil)aminoetano ("TRIS") e afins.

Será apreciado que tais sais, desde que sejam farmaceuticamente aceitáveis, podem ser utilizados em terapia. Estes sais podem ser preparados pela reacção do composto com uma base ou um ácido adequados de uma maneira convencional.

Um composto para utilização na invenção pode ser preparado por qualquer método adequado conhecido na especialidade. Faz-se referência a PE-A-0050671.

As misturas de produtos finais ou intermédios obtidas podem ser separadas em função das diferenças físico-químicas dos componentes, de maneira conhecida, nos seus produtos finais puros ou intermédios, por exemplo, por cromatografia, destilação, cristalização fraccionada, ou, no caso de ser adequado ou possível, pela formação de um sal.

A actividade e selectividade dos compostos podem ser determinadas por quaisquer análises adequadas conhecidas na especialidade.

A presente invenção é dirigida à utilização de compostos da fórmula (I) no fabrico de um medicamento para a prevenção, tratamento ou melhoria de condições de dor hiperalgésica e dos seus sintomas.

As condições de dor hiperalgésica podem ser consequência de neuropatia, incluindo, mas não lhes estando limitados, neuropatia diabética, polineuropatia, neuropatia diabética, dor de cancro, fibromialgia, síndrome de dor miofascial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, nevralgia pós-herpética, síndrome dolorosa regional complexa, ciática/radiculopatia lombar, estenose espinhal, distúrbios da articulação temporo-mandibular, dor de HIV, nevralgia trigeminal, dor crónica neuropática, dor lombar, dor de cirurgia lombar falhada, dor pós-operatória, dor pós-trauma físico (incluindo ferimento de bala, acidente rodoviário, queimadura), dor cardíaca, dor torácica, dor pélvica/DIP,

dores articulares (tendinite, bursite, artrite aguda), dor cervical, dor intestinal, dor do membro fantasma, dor obstétrica (trabalho de parto/cesariana), cólica renal, dor aguda associada ao herpes zóster, pancreatite aguda, dor irruptiva (cancro), síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial, prostatite e dismenorreia/endometriose

Um composto da fórmula (I) pode ser administrado com ou sem outros agentes terapêuticos, por exemplo, analgésicos e anti-inflamatórios (tal como opiáceos, esteróides, AINE, canabinóides, moduladores da taquicinina, ou moduladores da bradicinina) ou anti-hiperalgésicos (tais como gabapentina, pregabalina, canabinóides, moduladores dos canais de sódio ou de cálcio, anti-epilépticos ou anti-depressivos).

Em geral, um composto da fórmula (I) pode ser administrado por meios conhecidos, em qualquer formulação adequada e por qualquer via apropriada. Um composto da invenção é administrado preferencialmente pelas vias oral, parentérica, sublingual, transdérmica, intratecal, ou transmucosa. Entre outras vias adequadas constam as vias intravenosa, intramuscular, subcutânea, inalatória, nasal, rectal, tópica e intravesical. Tipicamente, a quantidade de medicamento administrada por via oral será maior do que quando administrada, por exemplo, por via intravenosa.

As composições podem ser formuladas de maneira conhecida pelos peritos na especialidade de forma a se obter libertação controlada, por exemplo, libertação rápida ou libertação sustentada, dos compostos da presente invenção. Transportadores farmaceuticamente aceitáveis adequados para utilização em tais composições são bem conhecidos na especialidade. As composições da invenção podem conter 0,1-99% em peso de composto activo. As composições da invenção são geralmente preparadas em formas de unidades de dosagem. De preferência, uma unidade de dosagem compreende o princípio activo numa quantidade de 0,1 a 1000 mg. Os excipientes utilizados na preparação destas composições são excipientes conhecidos na especialidade.

Os níveis de dosagem adequados podem ser determinados por qualquer método adequado conhecido pelo perito na

especialidade. Será reconhecido, no entanto, que o nível específico de dosagem para um determinado paciente dependerá de uma variedade de factores, incluindo a actividade do específico composto utilizado, a idade, o peso corporal, o estado geral de saúde, o sexo, a dieta, a altura de administração, a via de administração, a taxa de excreção, a combinação de fármacos e a gravidade da hiperalgesia. De preferência, um composto da estrutura (I) é administrado com uma frequência de 1 a 4 vezes por dia.

As composições para administração oral incluem formas farmacêuticas conhecidas para este modo de administração, por exemplo, comprimidos, trociscos, pastilhas, suspensões aquosas ou oleosas, pó ou grânulos dispersáveis, emulsões, cápsulas duras ou moles, ou xaropes e elixires. As composições para uso oral podem ser preparadas de acordo com qualquer método de fabrico de composições farmacêuticas conhecido na especialidade, e estas composições podem conter um ou mais agentes seleccionados do grupo constituído por agentes edulcorantes, aromatizantes, corantes, e conservantes, a fim de proporcionar preparações farmaceuticamente elegantes e agradáveis ao paladar. Os comprimidos contêm o princípio activo misturado com excipientes não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis que são adequados para o fabrico de comprimidos. Estes excipientes podem ser, por exemplo, diluentes inertes como carbonato de cálcio, carbonato de sódio, lactose, fosfato de cálcio ou fosfato de sódio; agentes de granulação e desintegração, por exemplo, amido de milho ou ácido algínico; agentes ligantes, por exemplo, amido, gelatina, goma arábica, celulose microcristalina ou polivinilpirrolidona; e agentes lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, ácido esteárico ou talco. Os comprimidos podem ser não revestidos ou podem ser revestidos por técnicas conhecidas para retardar a desintegração e a absorção no tracto gastrointestinal e, assim, proporcionar uma acção sustentada ao longo de um período de tempo prolongado. Por exemplo, pode utilizar-se um material de retardamento tal como monoestearato de glicerilo ou diestearato de glicerilo.

As formulações para utilização oral podem igualmente ser apresentadas na forma de cápsulas duras de gelatina, nas quais o princípio activo está misturado com um diluente sólido

inerte, por exemplo, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio ou caulino, ou como cápsulas moles de gelatina nas quais o princípio activo é misturado com água ou um meio oleoso, por exemplo, óleo de amendoim, parafina líquida ou azeite.

As suspensões aquosas contêm os materiais activos misturados com excipientes adequados para o fabrico de suspensões aquosas. Estes excipientes são agentes de suspensão, por exemplo, carboximetilcelulose de sódio, metilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, alginato de sódio, polivinilpirrolidona, goma adragante e goma arábica; agentes dispersantes ou molhantes podem ser um fosfatido de ocorrência natural, por exemplo, lecitina, ou produtos de condensação de um óxido de alquileno com ácidos gordos, por exemplo estearato de polioxietileno, ou produtos de condensação de óxido de etileno com álcoois alifáticos de longa cadeia, por exemplo, heptadecaetilenoxicetanol, ou produtos de condensação de óxido de etileno com ésteres parciais derivados de ácidos gordos, por exemplo monooleato de polioxietileno sorbitano. As suspensões aquosas podem também conter um ou mais conservantes, por exemplo, p-hidroxibenzoato de etilo ou n-propilo, um ou mais agentes de coloração, um ou mais agentes aromatizantes, e um ou mais agentes edulcorantes tais como sacarose ou sacarina.

As suspensões oleosas podem ser formuladas por suspensão do princípio activo num óleo vegetal, por exemplo, óleo de aráquida, azeite, óleo de sésamo ou óleo de coco, óleo de rícino hidrogenado de polioxietileno, ácidos gordos tais como o ácido oleico, ou num óleo mineral tal como parafina líquida, ou em outros tensioactivos ou detergentes. As suspensões oleosas podem conter um agente espessante, por exemplo, cera de abelha, parafina dura ou álcool cetílico. Agentes edulcorantes, tais como os apresentados atrás, e agentes aromatizantes podem ser adicionados para se obter uma preparação oral de sabor agradável. Estas composições podem ser conservadas pela adição de um antioxidante, tal como o ácido ascórbico.

Pós e grânulos dispersáveis adequados à preparação de uma suspensão aquosa pela adição de água proporcionam o princípio activo em mistura com um agente dispersante ou molhante,

agente de suspensão e um ou mais conservantes. Agentes edulcorantes, aromatizantes e corantes podem também estar presentes.

As composições farmacêuticas da invenção podem igualmente estar na forma de emulsões do tipo óleo-em-água. A fase oleosa pode ser um óleo vegetal, por exemplo, azeite ou óleo de aráquida, ou um óleo mineral, por exemplo, parafina líquida, ou suas misturas. Os agentes emulsionantes adequados podem ser gomas de ocorrência natural, por exemplo, goma arábica ou goma adragante, fosfatidos de ocorrência natural, por exemplo, rebento de soja, lecitina, e ésteres ou ésteres parciais derivados de ácidos gordos e anidridos de hexitol e, por exemplo, monooleato de sorbitano e produtos da condensação dos referidos ésteres parciais com óxido de etileno, por exemplo monooleato de polioxietileno-sorbitano. As emulsões podem também conter agentes edulcorantes e aromatizantes.

Os xaropes e elixires podem ser formulados com edulcorantes, por exemplo, glicerol, propilenoglicol, sorbitol ou sacarose. Estas formulações podem também conter um demulcente, um conservante e agentes aromatizantes e corantes. As composições farmacêuticas podem estar na forma de uma suspensão aquosa ou oleaginosa estéril injectável. Esta suspensão pode ser formulada de acordo com a técnica conhecida utilizando os agentes dispersantes ou molhantes e os agentes de suspensão adequados atrás mencionados. A preparação estéril injectável pode igualmente ser uma solução ou suspensão estéril injectável num diluente ou solvente não tóxico parentericamente aceitável, por exemplo, uma solução de 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser utilizados constam água, solução de Ringer, e solução isotónica de cloreto de sódio. Além disso, convencionalmente utilizam-se óleos fixos e estéreis como solvente ou meio de suspensão. Para esse efeito, qualquer óleo fixo sem sabor pode ser empregue incluindo mono ou diglicéridos sintéticos. Em adição, ácidos gordos tais como o ácido oleico, são úteis na preparação de injectáveis.

Os compostos a utilizar na invenção também podem ser administrados na forma de supositórios para administração rectal do fármaco. Estas composições podem ser preparadas

misturando o fármaco com um excipiente adequado não irritante, que é sólido a temperaturas normais mas líquido à temperatura rectal e, por conseguinte, funde no recto libertando o fármaco. Estes materiais consistem em manteiga de cacau e polietilenoglicóis.

Composições para administração tópica são igualmente adequadas para serem empregues na invenção. O composto farmaceuticamente activo pode ser disperso num creme, pomada ou gel farmaceuticamente aceitável. Cremes adequados podem ser preparados através da incorporação do composto activo num veículo tópico, tal como parafina líquida leve, disperso num meio aquoso usando tensioactivos. As pomadas são preparadas misturando o composto activo com um veículo tópico, tal como um óleo mineral ou cera. O gel pode ser preparado misturando o composto activo com um veículo tópico compreendendo um agente gelificante. Composições topicamente administráveis podem também incluir uma matriz na qual os compostos farmaceuticamente activos da presente invenção estão dispersos, para que os compostos entrem em contacto com a pele e sejam administrados transdermicamente.

Os compostos da fórmula (I) podem ser utilizados para tratamento de dor causada por uma neuropatia ou doença inflamatória (ou uma combinação de ambas), incluindo, mas não se limitando a neuropatia diabética, polineuropatia, dor de cancro, fibromialgia, síndrome de dor miofascial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, nevralgia pós-herpética, síndrome dolorosa regional complexa, ciática/radiculopatia lombar, estenose espinhal, distúrbios da articulação temporo-mandibular, dor do HIV, nevralgia trigeminal, dor crónica neuropática, dor lombar, dor de cirurgia lombar falhada, dor pós-operatória, dor pós-trauma físico (incluindo ferimento de bala, acidente rodoviário, queimadura), dor cardíaca, dor torácica, dor pélvica/DIP, dores articulares (tendinite, bursite, artrite aguda), dor cervical, dor intestinal, dor do membro fantasma, dor obstétrica (trabalho de parto/cesariana), cólica renal, dor aguda associada ao herpes zóster, pancreatite aguda, dor irruptiva, dor de cancro, dismenorreia/endometriose, síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial, prostatite, osteoartrite, espondilite reumatóide, artrite gotosa, e outras

condições artríticas, cancro, HIV, doença pulmonar crónica de causa inflamatória, silicose, sarcoidose pulmonar, doenças de reabsorção óssea, lesão de reperfusão (incluindo os danos causados aos órgãos como consequência de reperfusão subsequente a eventos isquémicos, por exemplo, enfartes do miocárdio, ictos), doenças auto-imunes (incluindo esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, miastenia grave), doença do enxerto vs. hospedeiro, rejeição de aloenxertos, febre e mialgias devido a infecção, o complexo relacionado com a SIDA (CRS), formação de quelóides, formação de tecido cicatricial, doença de Crohn, colite ulcerativa e estado febril, síndrome de intestino irritável, osteoporose, malária cerebral e meningite bacteriana.

Os Exemplos seguintes proporcionam a evidências sobre as quais assenta a presente invenção. Utilizam modelos citados nas seguintes referências:

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

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

Exemplo 1 Estudo de dose oral única no modelo murino de lesão por constrição crónica (CCI)

Cirurgia

O modelo murino de lesão por constrição crónica (CCI) foi preparado seguindo os protocolos de referência (Bennett e Xie, 1988). Resumidamente, ratos machos Sprague-Dawley, com um peso de 150-175 g à chegada, foram anestesiados com uma mistura gasosa de 5% de isofluorano/95% de oxigénio, seguido de uma injecção i.p. de pentobarbitona de sódio (50 mg/kg). A parte lateral do membro posterior esquerdo foi rapada e esterilizada com etanol a 75%. Uma incisão com cerca de 1 centímetro foi feita para expor o nervo ciático. Fizeram-se quatro ligaduras soltas no nervo ciático com fio de sutura de seda 4-0. A ferida foi fechada camada por camada com sutura de seda e os animais foram colocados numa câmara a recuperar com a temperatura controlada a 30°C. Os animais voltaram à sua

gaiola após plena recuperação da consciência e mobilidade. Uma dose de amoxicilina (0,1 ml, 15 mg) foi injectada intraperitonealmente como rotina pós-operatória para prevenir infecções.

Teste comportamental (Alodinia mecânica)

Em ratos com CCI, a avaliação do limiar de retirada da pata (PWT) em resposta a um estímulo mecânico teve início 14 dias após a cirurgia. Os valores base do limiar foram determinados durante 3 dias consecutivos antes da aplicação do fármaco, e 0,5, 1, 2, 3 e 4 horas após a aplicação. O PWT foi medido utilizando uma série de filamentos graduados de von Frey. Os animais foram colocados em caixas individuais de Perspex sobre uma malha metálica em posição elevada, no mínimo 30 minutos antes do teste. Começando com um filamento de menor resistência (1 g), cada filamento foi aplicado perpendicularmente ao centro da almofada da pata até flectir ligeiramente durante 6 segundos. No caso de o animal retirar ou levantar a pata mediante o estímulo, então um filamento de resistência imediatamente inferior ao testado era utilizado. No caso de não se observar qualquer resposta, então um filamento de resistência imediatamente superior era utilizado. A quantidade mais pequena de força necessária para induzir respostas fiáveis (3 ensaios positivos entre 5) foi anotada como o valor de PWT.

Preparação de Fármacos

Fez-se uma suspensão do Composto 1 com DMSO a 5% em solução salina (10 mg/ml). A suspensão foi submetida a ultra-sons durante pelo menos 20 minutos antes da aplicação.

Resultados

Todos os resultados deste estudo estão apresentados como Média ± E.P.M. e foram analisados com o teste t de Student ou por ANOVA unidireccional, conforme o caso. O nível de significância foi estabelecido em $P < 0,05$.

Controlos de veículo: os limiares de retirada da pata (PWT) foram testados antes e 0,5, 1, 2, 3 e 4 horas após administração do veículo oral (p.o.). Ao longo destas alturas no tempo, não se observaram mudanças significativas nos diferentes grupos controlo de veículo. Nenhuma medição de PWT

do controlo de veículo foi feita na altura de tempo de 6 horas.

A aplicação oral do Composto 1 a uma dose de 20 mg/kg aumentou significativamente o PWT nos ratos CCI em várias alturas no tempo, nomeadamente às 2, 3 e 4 horas após a administração. Às 2, 3 e 4 horas, os valores de PWT eram respectivamente 2,6 ± 0,7 g, 3,0 ± 0,7 g e 6,3 ± 0,8 g, P<0,05, 0,01 e 0,001, em comparação com os resultados de PWT nas mesmas alturas no tempo do grupo de veículo tratado. O efeito do composto durou mais de 6 horas (4,0 ± 0,5 g, P<0,001 comparado com o controlo pré-administração).

Os resultados atrás sugerem que o Composto 1 está oralmente biodisponível e tem um efeito significativo no alívio de dor neuropática a uma dose de 20 mg/kg p.o. no modelo CCI.

Exemplo 2 Estudo Dose-Resposta no modelo CCI

Os métodos de preparação dos animais CCI e de avaliação da alodinia mecânica utilizando filamentos de von Frey foram como descritos no Exemplo 1. Quatro doses de Composto 1 (1, 3, 10, 30 mg/kg) foram dadas oralmente e os PWT foi reavaliados aos 30, 60, 120, 180, 240 e 360 min após a administração.

Verificou-se que o Composto 1 aumentou o PWT de uma maneira dependente da dose em ratos CCI. Uma análise ANOVA unidireccional revelou que existem diferenças significativas entre os grupos de doses diferentes aos 120 (P < 0,05), 180, 240 e 360 min (P < 0,001). Uma análise a seguir mostra que existem diferenças significativas entre os grupos de doses diferentes aos 180, 240 e 360 min após administração oral do Composto 1.

Os resultados indicam que o Composto 1 cancela a alodinia gerada em ratos CCI de uma forma dependente da dose. Os resultados sugerem que este composto pode ser útil no tratamento de estados de dor neuropática induzida por lesões nos nervos.

Exemplo 3A Efeitos de administração aguda em descargas ectópicas em ratos CCI

As descargas ectópicas espontâneas nos nervos periféricos são um fenómeno característico da dor neuropática em modelos animais. É considerado como sendo responsável pela geração e manutenção da sensibilização espinal e de estados neuropáticos. Por isso, se um composto actuar na inibição de descargas ectópicas, pode ser útil no tratamento de estados de dor neuropática.

A preparação do modelo CCI em ratos e a avaliação do estado de dor neuropática foram como no Exemplo 1. Os testes electrofisiológicos foram realizados em ratos CCI com estados de dor neuropática confirmada pelo ensaio de von Frey com filamentos tal como anteriormente descrito. Fez-se uma suspensão do Composto 1 num veículo com 5 mg/ml de 1% de DMSO, 66% de PEG200 e 33% de solução salina.

Ratos com dor neuropática foram anestesiados com tiobutabarbital sódico (inactina, 120 mg/kg i.p. para indução e, posteriormente, 60 mg/kg i.p. para manutenção, se necessário). A tensão arterial e a frequência cardíaca foram controladas regularmente e a temperatura rectal foi continuamente monitorizada e mantida numa região fisiológica por meio de um sistema de cobertor térmico.

A pele do membro posterior esquerdo foi cortada e cosida a um anel de aço inoxidável em "O" para formar uma reserva de óleo. O nervo sural foi exposto cuidadosamente e repetidamente esmiuçado em pequenos feixes contendo apenas uma ou algumas fibras e a actividade espontânea foi avaliada. Em testes agudos, quando uma fibra activa era encontrada, obtinha-se um período de registo controlo de pelo menos 20 min. A seguir, examinou-se os efeitos do veículo e do Composto 1 (5 mg/kg i.v.). A actividade foi monitorizada durante pelo menos 40 minutos após administração do fármaco. A frequência da actividade espontânea era monitorizada em linha e analisada fora de linha após o teste.

Para a injecção i.v. preparou-se uma suspensão de Composto 1 (5 mg/ml) num veículo de 1% de DMSO, 66% de

polietilenoglicol (PEG 200) e 33% de solução salina. A suspensão foi então submetida a ultra-sons durante 30 minutos antes da administração.

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

Em quatro fibras, a média da taxa de disparo de descargas ectópicas antes da aplicação do fármaco era de 489,7 ± 125,8 imps/min (variando de 248 a 730 imps/min). Após injecção do veículo, decresceu ligeira mas não estatisticamente para 440 ± 129,0 imps/min (87,6 ± 5,8% do controlo, $P > 0,05$); após administração, a taxa de disparo de descargas ectópicas foi significativamente reduzida para 307,6 ± 113,4 imps/min (57,1 ± 9,0% do controlo, $P < 0,01$).

De acordo com estes dois testes, parece que o Composto 1 (5 mg/kg i.v.) é eficaz a reduzir descargas ectópicas espontâneas nos nervos periféricos do rato na presença de neuropatia induzida por CCI.

Exemplo 3B Efeito de administração crónica na geração de descargas ectópicas em ratos CCI

Após confirmação do estado de dor neuropática no dia 16 pós-cirurgia, os animais (4 do grupo de veículo e 4 do grupo de tratamento com fármaco) receberam 30 mg/kg p.o. quer de veículo (DMSO a 5% em solução salina) quer de Composto 1, duas vezes por dia durante 8 dias. No final do protocolo de administração, o PWT foi reavaliado antes do teste electrofisiológico.

O nervo sural foi repetidamente esmiuçado em finos feixes para exame. Para uma fibra com actividade espontânea, o registo durou, pelo menos, 1 min; para uma fibra sem evidente

actividade espontânea, o registo durou pelo menos 30 s. Em cada nervo sural, foram esmiuçadas e registadas tantas fibras quanto possível (uma média de mais de 150 feixes por animal).

Em 4 ratos CCI, após 8 dias de tratamento com o Composto 1, o PWT estava significativamente mais elevado do que nos ratos tratados com veículo.

No grupo tratado com veículo, examinaram-se 602 fibras de 4 ratos. Entre essas fibras, 197 exibiam actividade espontânea. Em contraste, entre as 633 registadas de 4 ratos tratados com Composto 1, havia apenas 48 fibras com actividade espontânea. A proporção de "fibras activas" era significativamente menor no grupo tratado com DRP do que no grupo de veículo ($P < 0,001$, teste $\chi 2$).

Em ratos tratados com veículo, a actividade espontânea variou de 15 a 3 905 imps/min, com uma frequência média de 1123,5 ± 69,4. No grupo tratado com Composto 1, a frequência da actividade espontânea variou entre 13 e 3 532 imps/min (frequência média de 888,9 ± 148,5/min). No entanto, uma comparação da frequência média da actividade espontânea não revelou diferença significativa entre o veículo e os grupos de Composto 1.

O tratamento crónico de ratos CCI com o Composto 1 reduziu significativamente a proporção de fibras com actividade espontânea. Os resultados sugerem que o Composto 1 pode impedir a geração e a manutenção de descargas ectópicas em ratos CCI, conduzindo assim ao alívio de condições de dor neuropática.

Exemplo 4 Limites de tolerância no modelo CCI

A preparação do modelo murino de CCI e a avaliação do estado de dor neuropática usando filamentos de von Frey foram levadas a cabo como descrito no Exemplo 1. O PWT foi avaliado na parte da manhã durante 3 dias consecutivos antes de cirurgia, e nos dias 6, 14, 15 e 16 após cirurgia. A partir do dia 16, os animais receberam 30 mg/kg p.o. de veículo (DMSO a 5% em solução salina, 1 ml/kg) ou Composto 1, duas vezes por dia durante 7 dias. Do dia 16 em diante, o PWT foi avaliado

todas as manhãs e 4 horas após a administração, até ao dia 23 pós-cirurgia.

No dia 16 pós-cirurgia, o PWT base estava significativamente reduzido desde o nível medido antes de cirurgia (11,86 ± 0,43 g no grupo de veículo pré-cirurgia, n = 7, e 10,75 ± 0,35 no grupo de Composto 1 pré-cirurgia, n = 8) para 1,23 ± 0,03 g (grupo de veículo) e 1,15 ± 0,07 g (grupo de Composto 1). Após o primeiro dia de tratamento, o PWT base era superior ao observado no grupo de veículo, e manteve-se a um nível mais elevado durante todo o período de administração do teste de 7 dias. Curiosamente, a linha base do grupo do Composto 1 subiu ao longo dos 7 dias do período de tratamento. Assim, a magnitude do aumento de PWT no grupo do Composto 1 em comparação com a linha base era menor do que a observada no primeiro dia de tratamento.

Não houve perda significativa de eficácia do Composto 1 na inversão do PWT diminuído ao longo dos 7 dias de tratamento. Além disso, a medição base, tirada todas as manhãs antes da primeira dose diária, aumentou durante o curso do teste. Isto sugere que, em vez de perder eficácia durante o curso deste estudo de administração crónica, o Composto 1 ao ser administrado repetitivamente é capaz de aliviar a alodinia mecânica induzida por CCI durante pelo menos 12 horas pós-dose.

Exemplo 5 Efeito no PWT em ratos com neuropatia diabética

Sob anestesia com isofluorano, ratos machos adultos Sprague-Dawley (150-200 g) receberam uma injecção intraperitoneal de estreptozotocina (75 mg/kg, Calbiochem). Após a injecção, tomaram-se cuidados especiais para garantir que a água e os alimentos estavam disponíveis permanentemente e que os leitos eram mudados frequentemente. Uma semana após a injecção com estreptozocina, o teor de glicose no sangue foi analisado utilizando Advantage II com tiras de Accutech (Roche). Apenas ratos com glicemia superior a 12 mM/L (216 mg/dL) foram escolhidos para o estudo comportamental

Nem o veículo nem o Composto 1 a 1 mg/kg produziram alterações significativas no PWT. No entanto, em doses

superiores a 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 um potencial efeito terapêutico no tratamento de neuropatia diabética.

Exemplo 6 Efeito no PWT no modelo murino de Brennan de dor cirúrgica

O modelo de dor cirúrgica foi preparado tal como descrito por Brennan *et al*. (1996). Resumidamente, o rato foi anestesiado com isofluorano a 5% em oxigénio (2 L/min) para indução seguido de uma injecção intravenosa de pentobarbitona de sódio (50 mg/kg) antes de cirurgia. A cirurgia foi realizada sob rotinas assépticas. A pata posterior esquerda foi esterilizada com solução de etanol a 75%. Fez-se uma incisão longitudinal de 1,5 cm com um bisturi desde cerca de 0,5 centímetros da borda do calcanhar em direcção aos dedos. A fáscia e o músculo plantares foram levantados e cortados longitudinalmente mantendo intacta a estrutura desses tecidos. Após hemostasia completa com pressão, a pele foi fechada com pontos de fio de sutura de seda 5-0. O animal recebeu uma injecção intraperitoneal de 15 mg/kg de Amoxipen como rotina pós-operatória para prevenir infecções. Após cirurgia, os animais foram colocados numa câmara a recuperar com a temperatura controlada até readquirirem plena consciência e mobilidade antes de serem devolvidos às suas gaiolas.

Nem o veículo (n = 8) nem o Composto 1 a 3 mg/kg (n = 7) produziram alterações significativas no PWT ($P > 0,05$). No entanto, a doses superiores a 3 mg/kg p.o., o Composto 1 aumentou significativamente o PWT nos ratos que tinham sido submetidos à indução de dor cirúrgica. Este efeito era dependente da dose. Às 4 horas pós-cirurgia, o Composto 1 a 10 mg/kg e a 30 mg/kg elevou significativamente o PWT desde o nível de controlo (1,50 ± 0,36 g e 1,82 ± 3,8 g, respectivamente) para 2,60 ± 0,48 g e 3,80 ± 0,44 g, respectivamente ($P < 0,05$ e 0,001, respectivamente). O efeito analgésico da dose de 10 mg/kg tinha desaparecido ao fim de 6 horas. No entanto, os efeitos da dose de 30 mg/kg dose eram ainda evidentes 8 horas depois da pós-dose (6 horas, 5,28 ± 0,66 g, e 8 horas, 4,16 ± 0,79 g, $P < 0,001$, em

comparação com o grupo de veículo nas mesmas alturas no tempo).

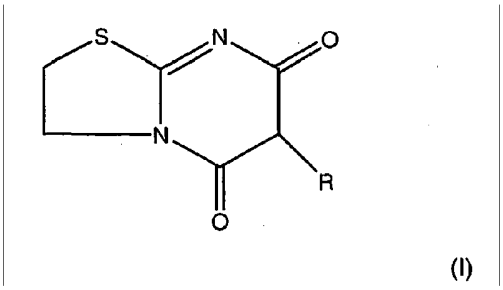
Um fenómeno característico observado neste estudo de modelo de dor cirúrgica foi que o efeito do Composto 1 na melhoria do PWT surgiu mais tarde do que quer no modelo de CCI quer no modelo diabético. O efeito não foi observado antes de 4 horas após a administração, e durou até 8 horas após a administração.

Assim, o Composto 1 aumenta o PWT no modelo de Brennan de dor cirúrgica de uma maneira dependente da dose. Os resultados sugerem que o Composto 1 pode ter efeitos terapêuticos no tratamento clínico de dor cirúrgica. A razão para o efeito analgésico retardado que se observou neste modelo é desconhecida.

Lisboa, 2009-04-07

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um composto de fórmula (I)



(I)

em que R um grupo alicíclico; um grupo ariletilo; ou fenilo ou benzilo substituídos com halogéneo, alquilo inferior, alcoxi, OH, NH_2, NH-alquilo, N(alquilo)$_2$, CN ou NO_2;

no fabrico de um medicamento para terapia de condições de dor hiperalgésica e dos seus sintomas.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a condição é dor neuropática.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor neuropática é causada por neuropatia diabética.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor neuropática é dorsalgia.

5. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é dor de fibromialgia.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é dor do HIV.

7. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é a síndrome dolorosa regional complexa.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é nevralgia trigeminal ou distúrbio da articulação temporo-mandibular.

9. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é nevralgia pós-herpética.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é a síndrome da bexiga dolorosa/cistite intersticial, prostatite ou dismenorreia/endometriose.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 2, em que a dor é seleccionada entre dor intestinal, dor de cancro, dor do membro fantasma, dor pós-operatória, polineuropatia, síndrome de dor miofascial, osteoartrite, dor pancreática, dor pélvica/perineal, ciática/radiculopatia lombar, estenose espinhal, dor crónica neuropática, dor de cirurgia lombar falhada, dor pós-trauma físico (incluindo ferimento de bala, acidente rodoviário, queimaduras), dor pós-operatória, dor cardíaca, dor torácica, dor pélvica/DIP, dores articulares (tendinite, bursite, artrite aguda), dor cervical, dor obstétrica (trabalho de parto/cesariana), cólica renal, dor aguda associada ao herpes zóster agudo, pancreatite aguda e dor irruptiva.

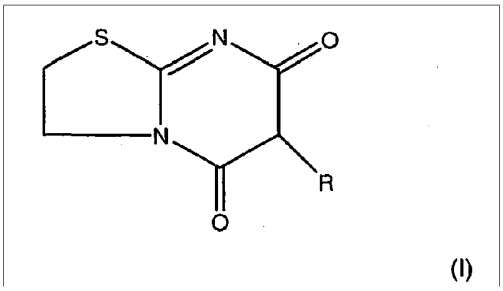
12. Utilização de acordo com qualquer reivindicação precedente, em que R é um grupo alicíclico, ariletilo, ou fenilo ou benzilo substituídos com halogéneo, alquilo ou alcoxi.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que o composto é 6-(p-clorobenzil)-5H-2,3,6,7-tetra-hidro-5,7-dioxotiazolo[3,2-a]pirimidina.

Lisboa, 2009-04-07

RESUMO

"Tiazolopirimidinas para utilização em terapia"



(I)

Utilização de um composto de fórmula (I) em que R um grupo alicíclico; um grupo ariletilo; ou fenilo ou benzilo substituídos com halogéneo, alquilo inferior, alcoxi, OH, NH_2, NH-alquilo, N(alquilo)$_2$, CN ou NO_2; no fabrico de um medicamento para terapia de condições de dor hiperalgésica e dos seus sintomas.