



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-50073

54. TÍTULO "Antagonistas Selectivos del receptor β_1 Para el tratamiento de la migraña

Nuevo título folio 76

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/40 // 31/47

71. SOLICITANTE Eli Lilly and company

DOMICILIO Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de America

74. APODERADO José Antonio Horeda
T.P. #10.784
Codigo 231

22. BOGOTÁ, D. C., 5 Julio 2000

202038



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

00-50023

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO " ANTAGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR $iGluR_5$ PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA."

Nuevo título 26

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/40
11 31/47

71. SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY

DOMICILIO INDIANAPOLIS, ESTADO DE INDIANA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LOREDA
T.P. # 10.784
CODIGO 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. -5 JUL. 2000

202038

(S)



00 50073

DE
E
V

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social ELI LILLY AND COMPANY sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes del Estado de Indiana, Estados Unidos de América

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado INDIANA

Dirección Lilly Corporate Center , Indianapolis, Indiana, 46285, Estados Unidos de América.

Ciudad INDIANAPOLIS

Teléfono 009 1 317 276 3425

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Santafé de Bogotá, Colombia

Ciudad BOGOTA

Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) David Bleakman, Amy Suzon Chappell, Sandra Ann Filla, Kirk Willis Johnson y Paul Leslie Ornstein

Identificación Ver anexo

Dirección

Ciudad Zionsville, Indianapolis, Franklin y Carmely Teléfono 009 1 317 276 3425

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " ANTAGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR iGluR₅ PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA "

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒ NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País US y
US

(32) Fecha 06-07-99 y
27-08-99

(31)No. Solicitud 60/142.485 y
60/151.165

Para Publicar a los ☒ 6 meses
- 6 ENE. 2001

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/40 || 31/47

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la migraña que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un antagonista selectivo del receptor iGluR₅ . La presente invención proporciona además nuevos compuestos funcionales como antagonistas selectivos del receptor iGluR₅ , así como composiciones y formulaciones que comprenden dichos antagonistas selectivos del receptor iGluR₅ .

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 11.271

☒
- Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00

☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación

☐
- Si se reivindica prioridad Andina:
- Copia dela primera solicitud

☐
- Traducción oficial

☐
- Si se reivindica prioridad Unionista:
- Copia certificada de la primera solicitud:

☐
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción Simple

☐
- Capítulo descriptivo

☒
- Dibujos, planos necesarios

☐
- Capítulo reivindicatorio

☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato

☒
- Tarjeta archivo temático según formato

☒
- Extracto para publicación según formato

☒
- Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms

☐
- Otros Documentos

☐
- Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería

☒

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXO

(72) INVENTORES, DIRECCIONES:

Todos residentes en Estados Unidos de América.

1. **David Bleakman:**
720 Eagle Creek Court
Zionsville, Indiana 46077
2. **Amy Suzon Chappell:**
9040 Woodacre Boulevard, South Drive
Indianapolis, Indiana 46234
3. **Sandra Ann Filla:**
1680 Williamsburg Lane
Franklin, Indiana 46131
4. **Kirk Willis Johnson :**
1177 Helford Lane
Carmel, Indiana 46032
5. **Paul Leslie Ornstein:**
10441 Bosahan Court
Carmel, Indiana 46032



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

3

...
...
...

...
...

...
...
...

...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...
...
...

...

...
...
...

...

...

...
...
...

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la migraña que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un antagonista selectivo del receptor iGluR₅. La presente invención proporciona además nuevos compuestos funcionales como antagonistas selectivos del receptor iGluR₅, así como composiciones y formulaciones que comprenden dichos antagonistas selectivos del receptor iGluR₅.

ANTAGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR iGluR, PARA EL
TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 En el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, la transmisión de los impulsos nerviosos se controla por la interacción entre un neurotransmisor, que se libera por una neurona emisora, y un receptor superficial presente en una neurona receptora, que provoca la excitación de esta neurona
10 receptora. El L-glutamato, que es el neurotransmisor más abundante en el SNC, media las rutas excitadoras principales en los mamíferos y se hace referencia a él como un aminoácido excitador (EAA). Los receptores que responden al glutamato se denominan receptores de aminoácidos excitadores
15 (receptores de EAA). Véase Watkins y Evans, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 21, 165 (1981); Monaghan, Bridges y Cotman, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 29, 365 (1989); Watkins, Krogsgaard-Larsen y Honore, *Trans. Pharm. Sci.*, 11, 25 (1990). Los aminoácidos excitadores son de gran
20 importancia fisiológica, jugando un papel en una diversidad de procesos fisiológicos tales como la potenciación a largo plazo (aprendizaje y memoria), el desarrollo de plasticidad sináptica, el control motor, la respiración, la regulación cardiovascular y la percepción sensorial.

25 Los receptores de aminoácidos excitadores se clasifican

en dos tipos generales. Los receptores que están acoplados directamente a la apertura de canales de cationes en la membrana celular de las neuronas se denominan "ionotrópicos". Este tipo de receptores se ha subdividido en al menos tres subtipos, que se definen por las acciones despolarizantes de los agonistas selectivos *N*-metil-D-aspartato (NMDA), ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) y ácido caínico (KA). Ciertos estudios de biología molecular han establecido que los receptores de AMPA están compuestos por subunidades (GluR_1 - GluR_4), que pueden ensamblarse para formar canales de iones funcionales. Se han identificado cinco receptores de cainato que se clasifican como receptores de Alta Afinidad (KA1 y KA2) o de Baja Afinidad (GluR_5 , GluR_6 y GluR_7). Bleakman y col., *Molecular Pharmacology*, 49, No. 4, 581 (1996).

El segundo tipo general de receptores es el receptor "metabotrópico" de aminoácidos excitadores asociado a segundos mensajeros o a la proteína G. Este segundo tipo se acopla a múltiples sistemas de segundos mensajeros que conducen al aumento de la hidrólisis del fosfoinosítido, la activación de la fosfolipasa D, aumentos o reducciones de la formación de AMPc y cambios en la función de los canales iónicos. Schoepp y Conn, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14, 13 (1993). Parece ser que los dos tipos de receptores no sólo median la transmisión sináptica normal a lo largo de las vías

excitadoras, sino que también participan en la modificación de las conexiones sinápticas durante el desarrollo y a lo largo de toda la vida. Schoepp, Bockaert y Sladeczek, *Trends in Pharmacol. Sci.*, 11, 508 (1990); McDonald y Johnson, *Brain Research Reviews*, 15, 41 (1990).

Una estimulación excesiva o inapropiada de los receptores de aminoácidos excitadores ocasiona lesiones o pérdida de células neuronales por medio de un mecanismo conocido como excitotoxicidad. Se ha sugerido que este proceso media la degeneración neuronal en una diversidad de trastornos y afecciones neurológicas. Las consecuencias médicas de tal degeneración neuronal hacen al alivio de estos procesos neurológicos degenerativos un importante objetivo terapéutico.

La excitotoxicidad de los aminoácidos excitadores se ha implicado en la patofisiología de numerosos trastornos neurológicos. Por ejemplo, la excitotoxicidad se ha asociado con la etiología de déficits cerebrales posteriores a una cirugía de desviación cardíaca e injertos, apoplejía, isquemia cerebral, lesiones de la médula espinal producidas por traumatismos o inflamación, hipoxia perinatal, paro cardíaco y lesiones neuronales debidas a hipoglucemias. Además, la excitotoxicidad se ha implicado en afecciones neurodegenerativas crónicas que incluyen la Enfermedad de Alzheimer, Corea de Huntington, ataxias hereditarias,

demencia inducida por el SIDA, esclerosis lateral
amiotrófica, Enfermedad de Parkinson idiopática e inducida
por fármacos, así como lesiones oculares y retinopatía. Otros
trastornos neurológicos implicados con la excitotoxicidad y/o
5 la disfunción del glutamato incluyen espasticidad muscular
incluyendo temblores, tolerancia y deshabitación a drogas,
edema cerebral, trastornos convulsivos que incluyen
epilepsia, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con
la ansiedad tales como síndrome de estrés post-traumático,
10 discinesia tardía y psicosis relacionada con la depresión,
esquizofrenia, trastorno bipolar, manía, intoxicación con
drogas o adicción. Además, también se ha informado que la
excitotoxicidad de los aminoácidos excitadores participa en
la etiología de estados de dolor agudo y crónico, incluyendo
15 el dolor fuerte, dolor intratable, dolor neuropático y dolor
post-traumático.

Se cree que el uso de un agente neuroprotector, tal como
un antagonista del receptor de aminoácidos excitadores, es
útil para tratar o prevenir estos trastornos y/o reducir la
20 cantidad de lesiones neurológicas asociadas con estos
trastornos. Los antagonistas de los receptores de aminoácidos
excitadores también pueden ser útiles como agentes
analgésicos.

Las primeras teorías con respecto a la patofisiología
25 de la migraña se han dominado desde 1938 por el trabajo de

Grahan y Wolff (Arch. Neurol. Psychiatry, 39, 737-63 (1938)). Propusieron que la causa de las cefalalgias que reciben el nombre de migrañas es la vasodilatación de los vasos extracraneales. Esta opinión se confirma por el conocimiento de que los alcaloides del cornezuelo del centeno y el sumatriptan contraen el músculo liso vascular cefálico y son eficaces en el tratamiento de la migraña. El sumatriptan es un agonista hidrófilo de los receptores de serotonina de tipo 5-HT-1 y no atraviesa la barrera hematoencefálica (Humphrey y col., Ann. NY Acad. Sci., 600, 587-600 (1990)). Por consiguiente, se han creado varias series de compuestos que se dice que son útiles para el tratamiento de la migraña para optimizar la actividad vasoconstrictora del sumatriptan mediada por receptores de tipo 5-HT₁. Sin embargo, las contraindicaciones del sumatriptan, incluyendo el vasoespasma coronario, la hipertensión y la angina, también son productos de su actividad vasoconstrictora (MacIntyre, P.D., y col., British Journal of Clinical Pharmacology, 34, 541-546 (1992); Chester, A.H., y col., Cardiovascular Research, 24, 932-937 (1990); Conner, H.E., y col., European Journal of Pharmacology, 161, 91-94 (1990)).

Aunque el mecanismo vascular de la migraña ha conseguido una amplia aceptación, no hay un acuerdo global en cuanto a su validez. Moskowitz, por ejemplo, ha demostrado la existencia de cefalalgias de migraña independientemente de

cambios del diámetro de los vasos (Cephalalgia, 12, 5-7, (1992)). Se sabe que los ganglios del trigémino y sus vías nerviosas asociadas, están relacionados con sensaciones dolorosas de la cara tales como cefalalgias, en particular la migraña. Moskowitz propuso que activadores desconocidos estimulan los ganglios del trigémino que inervan la vasculatura interna del tejido cefálico, ocasionando la liberación de neuropéptidos vasoactivos por los axones que inervan la vasculatura. Estos neuropéptidos inician una serie de acontecimientos que conducen a la inflamación neurogénica de las meninges, cuya consecuencia es el dolor. Esta inflamación neurogénica se bloquea por el sumatriptan a dosis similares a las requeridas para tratar la migraña aguda en los seres humanos. Sin embargo, tales dosis de sumatriptan, como se ha indicado, están asociadas con contraindicaciones como resultado de las propiedades vasoconstrictoras asociadas del sumatriptan (véase supra).

Los receptores 5-HT_{1D} se han implicado como mediadores del bloqueo de la extravasación de proteínas neurogénicas. (Neurology, 43 (supl. 3), S16-S20 (1993)). Además, se ha informado que los receptores α_2 , H₃, m-opioides y de somatostatina también pueden localizarse en fibras trigéminovasculares y pueden bloquear la extravasación neurogénica de plasma (Matsubara y col., Eur. J. Pharmacol., 224, 145-150 (1992)). Weinshank y col. han informado que el

sumatriptan y varios alcaloides del cornezuelo del centeno tienen una alta afinidad por el receptor 5-HT_{1F} de la serotonina, lo cual sugiere un papel para el receptor 5-HT_{1F} en la migraña (documento WO93/14201).

5 La Publicación de la Solicitud de Patente Europea No. 59078A1 y las Patentes de Estados Unidos No. 5.446.051 y 5.670.516 describen que ciertos compuestos derivados de decahidroisoquinolina son antagonistas del receptor de AMPA y, como tales, son útiles en el tratamiento de muchas
10 afecciones diferentes, incluyendo el dolor y las cefalalgias denominadas migrañas.

 Recientemente se ha informado que los cinco miembros de los receptores de glutamato ionotrópicos del subtipo de cainato se expresan en neuronas de ganglios del trigémino de
15 rata. En particular, se han observado altos niveles de GluR₅ y KA2. (Sahara y col., *The Journal of Neuroscience*, 17(17), 6611 (1997)). Simmons y col. informaron que el subtipo de receptores GluR₅ de cainato media la respuesta de nocicepción a formalina en un modelo de dolor persistente en rata.
20 (*Neuropharmacology*, 37, 25 (1998)). Además, el documento WO98/45270 había descrito previamente que los antagonistas selectivos para el receptor iGluR₅ son útiles para el tratamiento del dolor, incluyendo el dolor fuerte, crónico, intratable y neuropático. Es digna de mención la observación
25 de que los receptores de cainato no se han implicado

previamente en la etiología de las migrañas. En particular, los antagonistas selectivos del receptor iGluR₃ no se han presentado previamente como agentes útiles para el tratamiento de la migraña.

5 Sorprendentemente y de acuerdo con esta invención, los Solicitantes han descubierto que los antagonistas selectivos del subtipo de receptores iGluR₃ son eficaces en un modelo animal de inflamación neurogénica y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de la migraña. Tales antagonistas
10 podrían ser la respuesta a una necesidad sentida desde hace mucho tiempo de un tratamiento seguro y eficaz para la migraña, sin efectos secundarios asociados. Por lo tanto, por el presente documento se profundiza en el tratamiento de trastornos neurológicos.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un procedimiento para tratar o prevenir la migraña que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un antagonista selectivo del receptor iGluR₃ o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo.

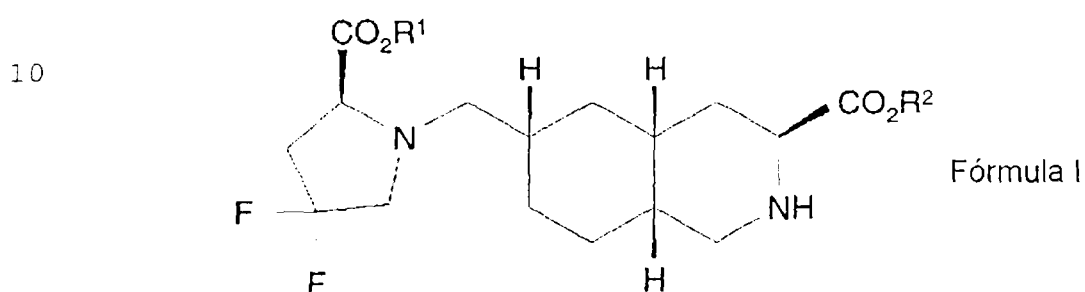
Más específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la extravasación de proteínas derales que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de
25 un antagonista selectivo del receptor iGluR₃.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la migraña que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o de una combinación de
5 compuestos que posee la actividad de un antagonista selectivo del receptor $iGluR_5$.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de un trastorno neurológico o un trastorno neurodegenerativo, que comprende
10 administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un antagonista selectivo del receptor $iGluR_5$ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de tales trastornos neurológicos o trastornos neurodegenerativos incluyen: déficits cerebrales posteriores a una cirugía de
15 desviación cardíaca e injertos; apoplejía; isquemia cerebral; lesiones de la médula espinal producidas por traumatismos o inflamación; hipoxia perinatal; paro cardíaco; lesiones neuronales debidas a hipoglucemias; Enfermedad de Alzheimer; Corea de Huntington; ataxias hereditarias; demencia inducida
20 por el SIDA; esclerosis lateral amiotrófica; Enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos; lesión ocular y retinopatía; espasticidad muscular incluyendo temblores; tolerancia y deshabitación a drogas; edema cerebral; trastornos convulsivos que incluyen epilepsia; depresión;
25 ansiedad y trastornos de ansiedad relacionados tales como

síndrome de estrés post-traumático; discinesia tardía; psicosis relacionada con la depresión, esquizofrenia, trastorno bipolar, manía e intoxicación por drogas o adicción; y estados de dolor agudos o crónicos incluyendo el dolor fuerte, dolor intratable, dolor neuropático y dolor post-traumático.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I



15 en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo C_1-C_{20} , alquenilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil C_1-C_6 -N,N-dialquil C_1-C_6 -amina, alquil C_1-C_6 -pirrolidina, alquil C_1-C_6 -piperidina o alquil C_1-C_6 -morfolina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de tratamiento o prevención de la migraña que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I.

25 Además, la presente invención proporciona composiciones

farmacéuticas útiles para tratar o prevenir la migraña que comprenden antagonistas selectivos del receptor iGluR₃ en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5 La presente invención también proporciona el uso de un antagonista selectivo del receptor iGluR₃ para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la migraña.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 10 La presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de la migraña que puede demostrarse por un mecanismo particular de acción, inhibición de la extravasación de proteínas neurogénicas durales. Mediante el tratamiento de una migraña con un compuesto o composición que
- 15 es un antagonista selectivo del receptor iGluR₃ en relación con otros receptores de aminoácidos excitadores, se inhibe la extravasación neurogénica que media la migraña sin los efectos secundarios asociados de agentes diseñados para optimizar la actividad vasoconstrictora del sumatriptan
- 20 mediada por receptores de tipo 5-HT₁. Además, la presente invención proporciona compuestos funcionales como antagonistas selectivos del receptor iGluR₃, así como sales farmacéuticamente aceptables, profármacos y composiciones de los mismos.

- 25 El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se

usa en este documento, se refiere a sales de los compuestos proporcionadas o empleadas en la presente invención que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Las sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen las sales preparadas mediante la reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido mineral u orgánico o una base orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptables. Tales sales son conocidas como sales de adición de ácidos y sales de adición de bases.

10 Los lectores especialistas entenderán que la mayoría o todos los compuestos usados en la presente invención son capaces de formar sales y que comúnmente se usan las formas de sales de los compuestos farmacéuticos, a menudo porque cristalizan y se purifican más fácilmente que las bases libres. En cualquier caso, en la descripción de este documento se contempla el uso de los fármacos descritos como sales, y a menudo se prefieren, y las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos se incluyen en sus nombres.

20 Los ácidos empleados comúnmente para formar sales de adición de ácidos son ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido maleico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido

p-bromofenilsulfónico, el ácido carbónico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido acético, el ácido 1,5 naftaleno disulfónico y similares. Son ejemplos de tales sales farmacéuticamente aceptables el sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monoácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, clorhidrato, diclorhidrato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, napadisilato, mandelato y similares. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas con ácidos minerales tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico, y las formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maleico y el ácido metanosulfónico.

Las sales de adición de bases incluyen las derivadas de bases inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos, bicarbonatos y similares de amonio o de metales alcalinos o alcalinotérreos. Por lo tanto, tales bases útiles en la

preparación de las sales de esta invención incluyen hidróxido
sódico, hidróxido potásico, hidróxido amónico, carbonato
potásico, carbonato sódico, bicarbonato sódico, bicarbonato
potásico, hidróxido cálcico, carbonato cálcico y similares.

5 Se prefieren particularmente las formas de sal de potasio y
sodio.

Se reconocerá que los contraiones particulares que
forman una parte de cualquier sal de esta invención
habitualmente no son de naturaleza crítica, siempre que la
10 sal en su conjunto sea farmacológicamente aceptable y siempre
que el contraión no aporte cualidades indeseables a la sal
en su conjunto.

Como se usa en este documento, el término
"estereoisómero" se refiere a compuestos hechos de los mismos
15 átomos unidos por los mismos enlaces pero que tienen
diferentes estructuras tridimensionales que no son
intercambiables. Las estructuras tridimensionales se
denominan configuraciones. Como se usa en este documento, el
término "enantiómero" se refiere a dos estereoisómeros cuyas
20 moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.
El término "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono
al que están unidos cuatro grupos diferentes. Como se usa en
este documento, el término "diastereómeros" se refiere a
estereoisómeros que no son enantiómeros. Además, dos
25 diastereómeros que tienen una configuración diferente sólo

en un centro quiral se denominan en este documento "epímeros". Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros.

5 El término "enriquecimiento enantiomérico", como se usa en este documento, se refiere al aumento de la cantidad de un enantiómero en comparación con el otro. Un procedimiento conveniente para expresar el enriquecimiento enantiomérico conseguido es el concepto de exceso enantiomérico, o "ee",
10 que se encuentra usando la siguiente ecuación:

$$ee = \frac{E^1 - E^2}{E^1 + E^2} \times 100$$

en la que E^1 es la cantidad del primer enantiómero y E^2 es la
15 cantidad del segundo enantiómero. Así pues, si la relación inicial de los dos enantiómeros es 50:50, tal como se presenta en una mezcla racémica, y se consigue un enriquecimiento enantiomérico suficiente como para producir una relación final de 50:30, el ee con respecto al primer
20 enantiómero es del 25%. Sin embargo, si la relación final es de 90:10, el ee con respecto al primer enantiómero es del 80%. Se prefiere un ee mayor del 90%, es más preferido un ee mayor del 95% y aún es más preferido especialmente un ee mayor del 99%. El enriquecimiento enantiomérico se determina
25 fácilmente por un especialista habitual en la técnica usando

técnicas y procedimientos convencionales tales como cromatografía de gases o cromatografía líquida de alto rendimiento con una columna quiral. La elección de la columna quiral apropiada, el eluyente y las condiciones necesarias para realizar la separación del par de enantiómeros está bien dentro del conocimiento de un especialista habitual en la técnica. Además, los enantiómeros de los compuestos de fórmula I pueden resolverse por un especialista habitual en la técnica usando técnicas convencionales bien conocidas en la técnica, tales como las descritas por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

Los compuestos de la presente invención tienen uno o más centros quirales y pueden existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales, los compuestos de la presente invención existen como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales, así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Se entiende que tales racematos, enantiómeros y diastereómeros están dentro del alcance de la presente invención.

Los términos "R" y "S" se usan en este documento como se usan comúnmente en la química orgánica para hacer referencia a la configuración específica de un centro quiral. El término "R" (recto) se refiere a la configuración

de un centro quiral con una relación en el sentido de las agujas del reloj de prioridades de grupos (de mayor a segundo menor) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. El término "S" (sinistral) se refiere a la configuración de un centro quiral con una relación en el sentido contrario al de las agujas del reloj de prioridades de grupos (de mayor a segundo menor) cuando se ve a lo largo del enlace hacia el grupo de menor prioridad. La prioridad de los grupos se basa en su número atómico (en el orden de número atómico decreciente). En "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher y col., eds., 1974), en las páginas 103-120, se incluye una lista parcial de prioridades y una discusión de la estereoquímica.

Los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse por un especialista habitual en la técnica utilizando técnicas y procedimientos bien conocidos tales como los descritos por Eliel y Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley y Sons, Inc., 1994, Capítulo 7, Separation of Stereoisomers. Resolution. Racemization, y por Collet y Willen, "Enantiomers, Racemates y Resolutions", John Wiley y Sons, Inc., 1981. Por ejemplo, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden prepararse por síntesis estereoespecíficas usando materiales de partida enantiomérica y geoméricamente puros o enantiomérica o geoméricamente

enriquecidos. Además, los estereoisómeros y enantiómeros
específicos pueden resolverse y recuperarse por técnicas
tales como resolución cromatográfica sobre fases
estacionarias quirales, resolución enzimática o
5 recristalización fraccionada de sales de adición formadas por
reactivos usados para este fin.

También debe entenderse por los especialistas en la
técnica que todos los compuestos útiles para los
procedimientos de la presente invención están disponibles
10 para la formulación de profármacos. "Profármaco", como se usa
en este documento, se refiere a un derivado éster o diéster
metabólicamente lábil de los compuestos (fármacos) ácidos
funcionales proporcionados o empleados en los procedimientos
de la presente invención. Cuando se administra a un paciente,
15 el profármaco experimenta escisión enzimática y/o química
hidrolítica de una manera tal que se libera el ácido
carboxílico parental (fármaco) o, como puede ser el caso, el
ácido dicarboxílico parental. En todos los casos se
contempla, y a menudo se prefiere, el uso de los compuestos
20 descritos en este documento como profármacos y, por lo tanto,
en los nombres de los compuestos de este documento se
incluyen los profármacos de todos los compuestos empleados.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C₁-C₄"
se refiere a una cadena alifática saturada monovalente lineal
25 o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono, e incluye, pero sin

limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C₁-C₆" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono, e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, t-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C₁-C₁₀" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente lineal o ramificada de 1 a 10 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, isopentilo, hexilo, 2,3-dimetil-2-butilo, heptilo, 2,2-dimetil-3-pentilo, 2-metil-2-hexilo, octilo, 4-metil-3-heptilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquilo C₁-C₂₀" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente lineal o ramificada de 1 a 20 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, hexilo, 3-metilpentilo, 2-etilbutilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, n-undecilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-heptadecilo, n-nonadecilo, n-eicosilo y similares.

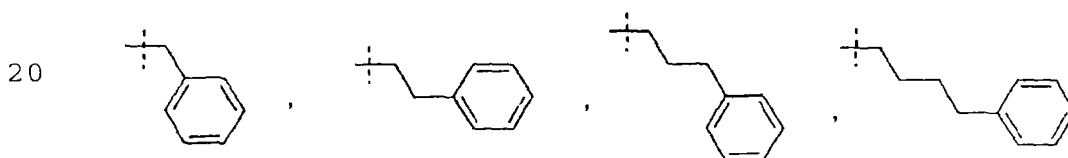
Como se usa en este documento, los términos "Me", "Et", "Pr", "iPr", "Bu" y "t-Bu" se refieren a metilo, etilo,

propilo, isopropilo, butilo y terc-butilo, respectivamente.

Como se usa en este documento, el término "alqueno C_2-C_6 " se refiere a una cadena alifática insaturada monovalente lineal o ramificada que tiene de dos a seis átomos de carbono. Los grupos alqueno C_2-C_6 típicos incluyen etenilo (también conocido como vinilo), 1-metiletlenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 1-hexenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 2-pentenilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico monovalente que contiene uno o más anillos de fenilo condensados o no condensados e incluye, por ejemplo, fenilo, 1- ó 2-naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquil C_1-C_6 -arilo" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene un grupo arilo unido a la cadena alifática. Dentro del término "alquil C_1-C_6 -arilo" se incluyen los siguientes:



y similares.

Como se usa en este documento, el término "cicloalquilo (C_3-C_{10})" se refiere a una estructura de anillo

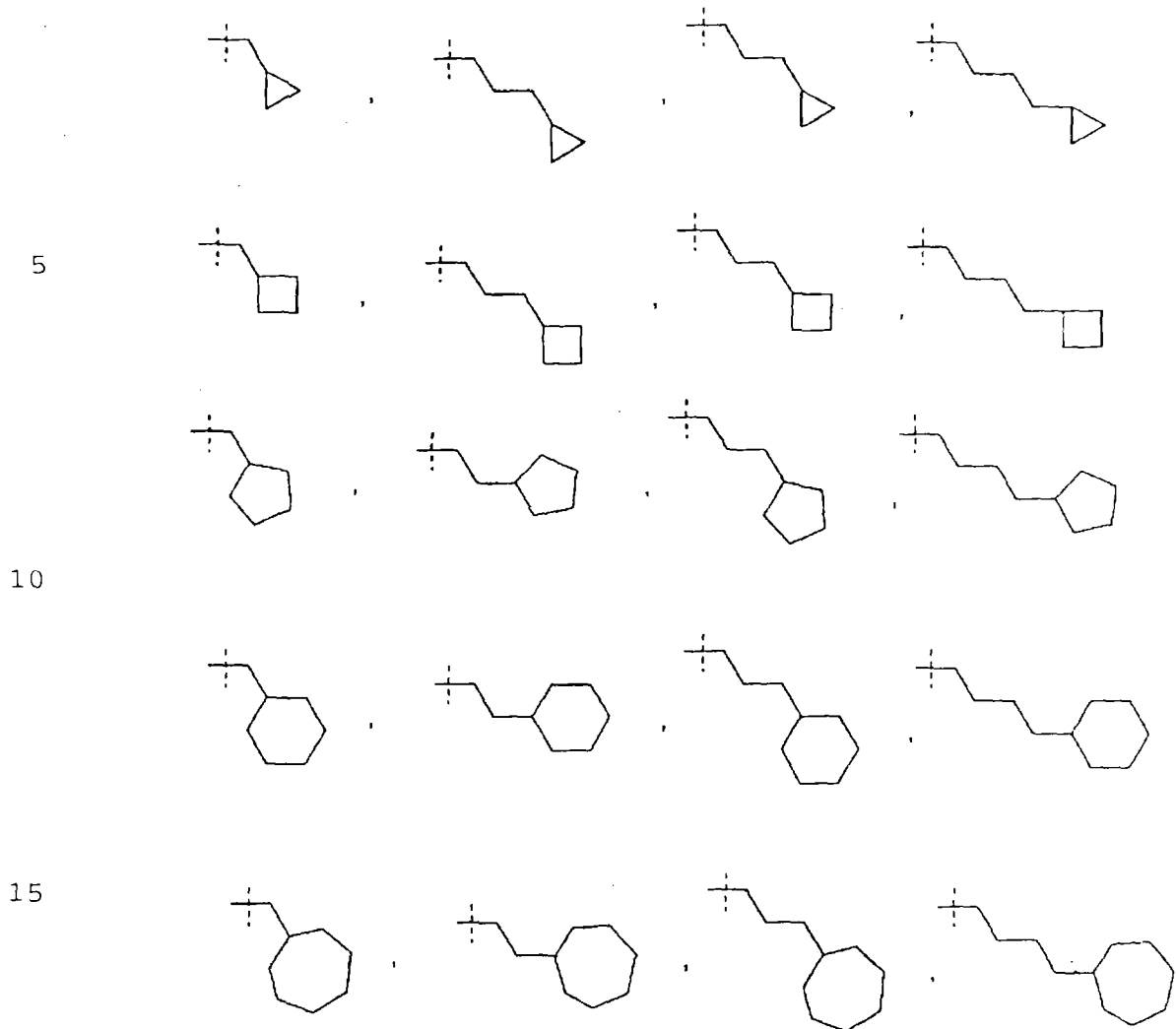
de hidrocarburo saturado que contiene de tres a diez átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo C_3-C_{10} típicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y similares. Se entenderá que dentro del término "cicloalquilo(C_3-C_{10})" se incluyen el "cicloalquilo(C_3-C_8)" y el "cicloalquilo(C_4-C_6)".

Como se usa en este documento, el término "alquil C_1-C_6 -cicloalquilo(C_3-C_{10})" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene un cicloalquilo(C_3-C_{10}) unido a la cadena alifática. Dentro del término "alquil C_1-C_6 -cicloalquilo(C_3-C_{10})" se encuentran los siguientes:

15

20

25

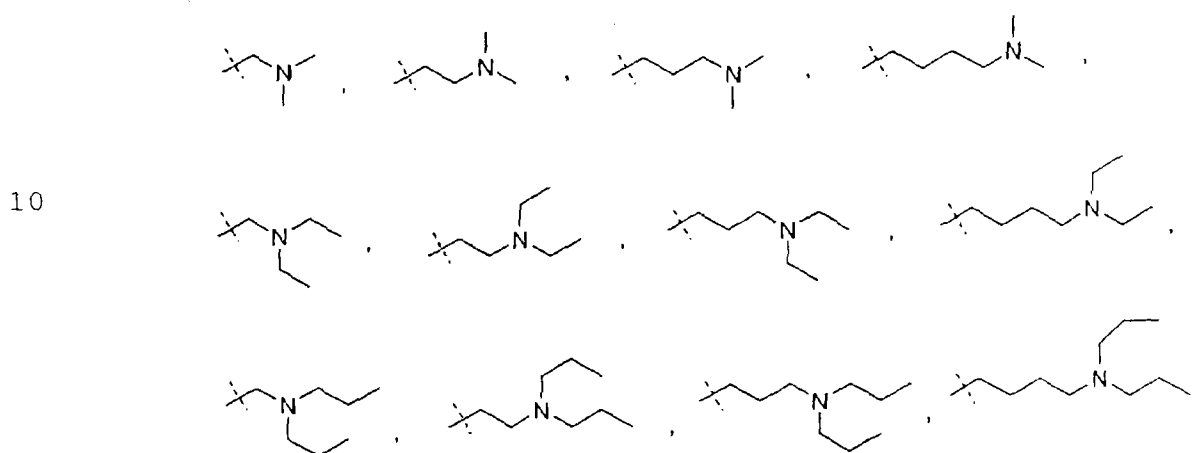


y similares.

20 Como se usa en este documento, el término "N,N-dialquil
C₁-C₆-amina" se refiere a un átomo de nitrógeno sustituido con
dos cadenas alifáticas saturadas monovalentes, lineales o
ramificadas, de 1 a 6 átomos de carbono. Dentro del término
"N,N-dialquil C₁-C₆-amina" se incluyen -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂, -
25 N(CH₂CH₂CH₃)₂, -N(CH₂CH₂CH₂CH₃)₂ y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquil C₁-C₆-N,N-dialquil C₁-C₆-amina" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene una N,N-dialquil C₁-C₆-amina unida a la

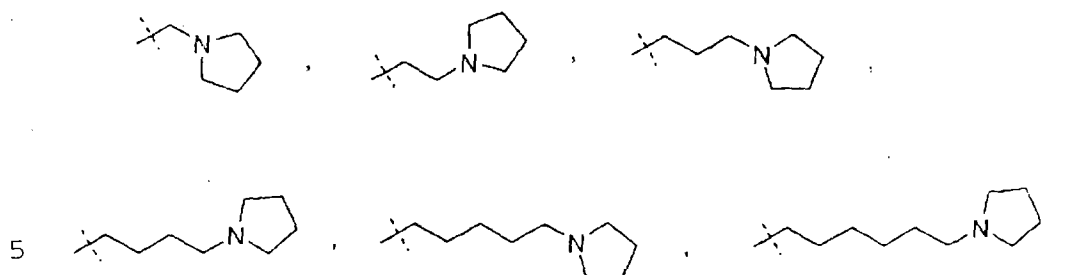
5 cadena alifática. Dentro del término "alquil C₁-C₆-N,N-dialquil C₁-C₆-amina" se incluyen los siguientes:



y similares.

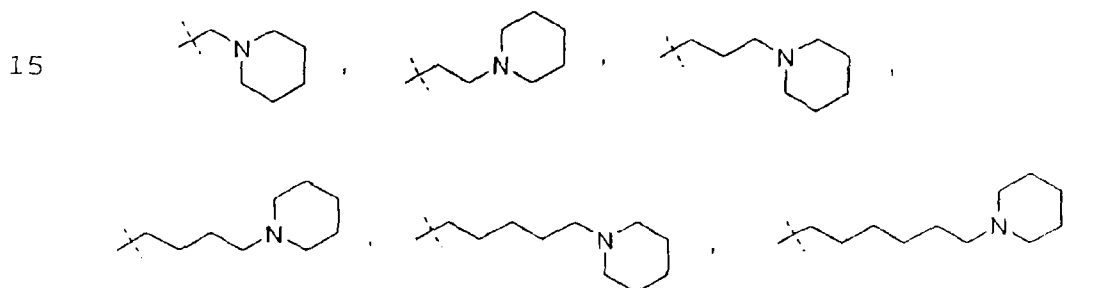
Como se usa en este documento, el término "alquil C₁-C₆-pirrolidina" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono,

20 que tiene una pirrolidina unida a la cadena alifática. Dentro del alcance del término "alquil C₁-C₆-pirrolidina" se incluyen los siguientes:



y similares.

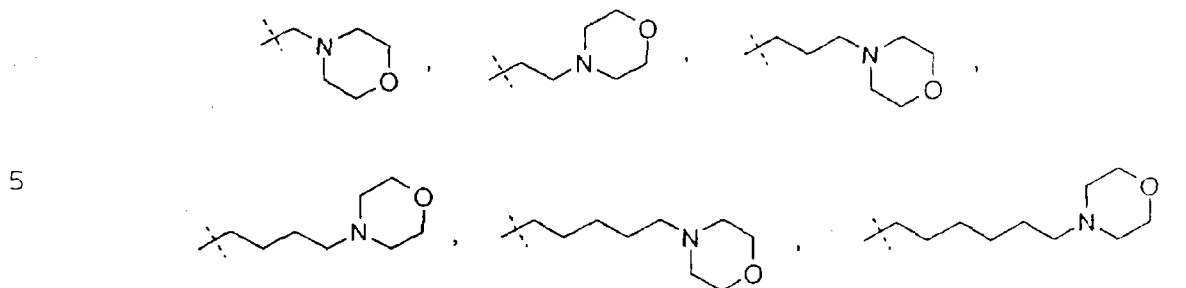
Como se usa en este documento, el término "alquil C₁-C₆-piperidina" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene una piperidina unida a la cadena alifática. Dentro del alcance del término "alquil C₁-C₆-piperidina" se incluyen los siguientes:



20 y similares.

Como se usa en este documento, el término "alquil C₁-C₆-morfolina" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 6 átomos de carbono, que tiene una morfolina unida a la cadena alifática. Dentro del alcance del término "alquil C₁-C₆-morfolina" se incluyen

los siguientes:



y similares.

La designación "  " se refiere a un enlace que sobresale por delante del plano de la página.

La designación "  " se refiere a un enlace que sobresale por detrás del plano de la página.

Como se usa en este documento, el término "iGluR₅" se refiere al receptor de glutamato ionotrópico cainato, subtipo 5, de la clase más amplia de receptores de aminoácidos excitadores.

Como se usa en este documento, el término "migraña" se refiere a un trastorno del sistema nervioso caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza (que no están causados por una anomalía estructural del cerebro, tales como los resultantes de un tumor o de una apoplejía), trastornos gastrointestinales y posiblemente síntomas neurológicos tales como una distorsión visual. Los dolores de cabeza característicos de la migraña normalmente duran un día y comúnmente van acompañados por náuseas, emesis y fotofobia.

La migraña es una afección "crónica". El término "crónico", como se usa en este documento, significa una afección de progreso lento y continuación prolongada. Como tal, una afección crónica se trata cuando se diagnostica y
5 el tratamiento se continúa a lo largo de todo el curso de la enfermedad. Inversamente, el término "agudo" significa un suceso o ataque exacerbado, de curso corto, seguido por un período de remisión. Así pues, el tratamiento de la migraña contempla tanto sucesos agudos como condiciones crónicas. En
10 un suceso agudo, el compuesto se administra al inicio de los síntomas y se interrumpe cuando desaparecen los síntomas. Como se ha descrito anteriormente, una afección crónica se trata a lo largo de todo el curso de la enfermedad.

Como se usa en este documento, el término "paciente" se
15 refiere a un mamífero tal como un ratón, gerbo, cobaya, rata, perro o ser humano. Sin embargo, se entiende que el paciente preferido es un ser humano.

Se entiende que el término "antagonista selectivo del receptor $iGluR_3$ ", como se usa en este documento, incluye los
20 antagonistas de los receptores de aminoácidos excitadores que se unen selectivamente al subtipo de receptores de cainato $iGluR_3$, en lugar de al subtipo de receptores de AMPA $iGluR_1$. Preferiblemente, el antagonista selectivo de $iGluR_3$ para uso de acuerdo con el procedimiento de la presente invención
25 tiene una afinidad de unión al menos 10 veces mayor por

iGluR₃ que por iGluR₂, más preferiblemente al menos 100 veces mayor. Además, se entiende que dentro del alcance de los procedimientos de la presente invención se incluye cualquier antagonista selectivo de iGluR₃, como se apreciará por un
5 especialista habitual en la técnica. Tales antagonistas selectivos del receptor iGluR₃ están fácilmente disponibles o se preparan fácilmente por un especialista habitual en la técnica siguiendo procedimientos reconocidos. Los ejemplos de los antagonistas selectivos del receptor iGluR₃ incluyen,
10 pero sin limitación, los compuestos proporcionados en el documento WO98/45270, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

Se entiende además que los antagonistas selectivos del receptor iGluR₃ pueden existir como sales farmacéuticamente
15 aceptables y, por lo tanto, dentro del alcance de la presente invención se incluyen tales sales.

Como se usa en este documento, tanto el término "tratamiento" como el término "tratar" significan aliviar los síntomas, eliminar la causa de los síntomas resultantes en
20 una base temporal o permanente, y prevenir, ralentizar la aparición o invertir la progresión o la gravedad de los síntomas resultantes del trastorno indicado. Como tales, los procedimientos de esta invención incluyen tanto la administración terapéutica como la administración
25 profiláctica.

Como se usa en este documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, tras la administración individual o múltiple al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento.

Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el médico que realizó el diagnóstico, como especialista en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad eficaz o dosis del compuesto administrado, el médico considerará varios factores incluyendo, pero sin limitación: la especie de mamífero; sus dimensiones, edad y salud general; el grado de implicación o la gravedad de la migraña implicada; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Una dosis diaria típica contendrá de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de cada compuesto usado en el presente procedimiento de tratamiento. Preferiblemente, las dosis diarias serán de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg.

Los antagonistas selectivos de iGluR₅ para uso de acuerdo con los procedimientos de la presente invención pueden ser un solo compuesto o una combinación de compuestos capaces de funcionar como antagonistas selectivos del receptor iGluR₅. Por ejemplo, puede ser una combinación de un compuesto capaz de funcionar como antagonista en el receptor iGluR₅ y uno o más receptores de glutamato distintos, en combinación con uno o más compuestos capaces de bloquear sus acciones en el receptor iGluR₅. Sin embargo, se entiende que el antagonista selectivo de iGluR₅ para uso en los procedimientos de la presente invención es preferiblemente un solo compuesto.

La administración oral es una vía de administración preferida de los compuestos empleados en la presente invención se administren solos o como una combinación de compuestos capaces de actuar como un antagonista selectivo del receptor iGluR₅. Sin embargo, la administración oral no es la única vía, ni siquiera es la única vía preferida. Otras vías de administración preferidas incluyen la vía transdérmica, percutánea, intravenosa, intramuscular, intranasal, bucal o intrarrectal. Cuando el antagonista selectivo del receptor iGluR₅ se administra como una combinación de compuestos, uno de los compuestos puede administrarse por una vía, tal como la vía oral, y el otro puede administrarse mediante la vía transdérmica, percutánea,

intravenosa, intramuscular, intranasal, bucal o intrarrectal, según requieran las circunstancias particulares. La vía de administración puede variarse de cualquier forma, estando limitada por las propiedades físicas de los compuestos y la
5 conveniencia del paciente y el cuidador.

Los compuestos empleados en la presente invención pueden administrarse como composiciones farmacéuticas y, por lo tanto, las composiciones farmacéuticas que incorporan dichos compuestos son realizaciones importantes de la presente
10 invención. Tales composiciones pueden tomar cualquier forma física que sea farmacéuticamente aceptable, pero se prefieren particularmente las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral. Tales composiciones farmacéuticas contienen una cantidad eficaz de un antagonista selectivo del receptor
15 iGluR₅, cantidad eficaz que está relacionada con la dosis diaria del compuesto a administrar. Cada unidad de dosificación puede contener la dosis diaria de un compuesto dado o puede contener una fracción de la dosis diaria, tal como una mitad o un tercio de la dosis. La cantidad de cada
20 compuesto contenida en cada unidad de dosificación depende de la identidad del compuesto particular elegido para la terapia y de otros factores tales como la indicación para la que se administra. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para proporcionar la
25 liberación rápida, sostenida o retrasada del ingrediente

activo después de la administración al paciente, empleando procedimientos bien conocidos.

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosis de 5 aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg de cada compuesto individualmente o en una sola forma de dosificación unitaria, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg (por ejemplo, 25 mg). El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente 10 discreta adecuada como dosis unitaria para un paciente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéutico adecuado.

15 Los ingredientes inertes y la forma de formulación de las composiciones farmacéuticas son convencionales. En la presente invención pueden usarse los procedimientos habituales de formulación usados en la ciencia farmacéutica. Pueden usarse todos los tipos habituales de composiciones, 20 incluyendo comprimidos, comprimidos masticables, cápsulas, soluciones, soluciones parenterales, pulverizaciones o polvos intranasales, trociscos, supositorios, parches transdérmicos y suspensiones. En general, las composiciones contienen de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 50% de los 25 compuestos en total, dependiendo de las dosis deseadas y del

tipo de composición a usar. Sin embargo, la cantidad del compuesto se define mejor como "cantidad eficaz", es decir, la cantidad de cada compuesto que proporciona la dosis deseada al paciente en necesidad de tal tratamiento. La actividad de los compuestos empleados en la presente invención no depende de la naturaleza de la composición, por lo tanto, las composiciones se eligen y formulan solamente considerando la conveniencia y la economía.

Las cápsulas se preparan mezclando el compuesto con un diluyente apropiado e introduciendo la cantidad apropiada de la mezcla en cápsulas. Los diluyentes habituales incluyen sustancias en polvo inertes tales como almidones, celulosa en polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de cereales y polvos comestibles similares.

Los comprimidos se preparan por compresión directa, por granulación en húmedo o por granulación en seco. Sus formulaciones normalmente incorporan diluyentes, aglutinantes, lubricantes y disgregantes, así como el compuesto. Los diluyentes típicos incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato o sulfato cálcico, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en polvo. También son útiles los derivados de celulosa en polvo. Los aglutinantes de comprimidos típicos son sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales

como lactosa, fructosa, glucosa y similares. También son convenientes las gomas naturales y sintéticas, incluyendo la goma arábiga, alginatos, hipromelosa, polivinilpirrolidona y similares. También sirven como aglutinantes el polietilenglicol, la etilcelulosa y las ceras.

Los comprimidos a menudo se recubren con azúcar como aromatizante y sellante. Los compuestos también pueden formularse como comprimidos masticables, usando grandes cantidades de sustancias de sabor agradables, tales como manitol, en la formulación, como está bien establecido en la práctica actualmente. También se usan ahora con frecuencia formulaciones parecidas a comprimidos que se disuelven instantáneamente, para asegurar que el paciente consume la forma de dosificación y para evitar la dificultad de tragar objetos sólidos que padecen algunos pacientes.

En una formulación de comprimidos a menudo es necesario un lubricante para prevenir que el comprimido y los punzones se peguen en la matriz. El lubricante se elige entre sólidos resbaladizos tales como el talco, el estearato de magnesio y de calcio, el ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los disgregantes de comprimidos son sustancias que se hinchan cuando se mojan para romper el comprimido y liberar el compuesto. Incluyen almidones, arcillas, celulosas, alginas y gomas. Más particularmente, pueden usarse almidones

de maíz y patata, hipromelosa, agar, bentonita, celulosa de madera, esponja natural en polvo, resinas de intercambio catiónico, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos y carboxihipromelosa, por ejemplo, así como lauril sulfato
5 sódico.

A menudo se usan formulaciones entéricas para proteger un ingrediente activo del contenido fuertemente ácido del estómago. Tales formulaciones se crean recubriendo una forma de dosificación sólida con una película de un polímero que
10 es insoluble en medios ácidos y soluble en medios básicos. Son películas ejemplares el acetato ftalato de celulosa, el acetato ftalato de polivinilo, el ftalato de hidroxipropil hipromelosa y el acetato succinato de hidroxipropil hipromelosa.

15 Cuando se desea administrar el compuesto como un supositorio, pueden usarse las bases habituales. La manteca de cacao es la base de supositorios convencional, que puede modificarse mediante la adición de ceras para elevar ligeramente su punto de fusión. También se usan ampliamente
20 bases de supositorios miscibles con agua que comprenden, particularmente, polietilenglicoles de diversos pesos moleculares.

Los parches transdérmicos se han hecho populares recientemente. Típicamente, comprenden una composición
25 resinosa en la que los fármacos se disolverán o se disolverán.

parcialmente, que se mantiene en contacto con la piel por una película que protege a la composición. Recientemente han aparecido muchas patentes en el campo. También están en uso otras composiciones de parche más complicadas, particularmente las que tienen una membrana perforada con innumerables poros a través de los cuales se bombean los fármacos por acción osmótica.

La siguiente tabla proporciona una lista ilustrativa de formulaciones adecuadas para uso con los compuestos empleados en la presente invención. Lo siguiente se proporciona sólo para ilustrar la invención y no debe interpretarse como limitante de la presente invención de forma alguna.

Formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina dura usando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/cápsula)
Ingrediente activo	250
Almidón, seco	200
Estearato de magnesio	<u>10</u>
Total	460 mg

Los ingredientes anteriores se mezclan y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 460 mg.

Formulación 2

Se prepara un comprimido usando los siguientes ingredientes:

	Cantidad (mg/comprimido)
5 Ingrediente activo	250
Celulosa microcristalina	400
Dióxido de silicio, sin volátiles	10
Ácido esteárico	<u>5</u>
10 Total	665 mg

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos con un peso individual de 665 mg.

Formulación 3

Se prepara una solución de aerosol que contiene los siguientes componentes:

	% en peso
Ingrediente activo	0,25
Etanol	29,75
Propulsor 22	70,00
20 (Clorodifluorometano)	
Total	100,00

El compuesto activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del Propulsor 22, se enfría a -30°C y se transfiere a un dispositivo de rellenado. Después se introduce la cantidad requerida en un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el resto del propulsor. Posteriormente se ajustan unidades de válvula al recipiente.

Formulación 4

Se preparan comprimidos, cada uno con un contenido de ingrediente activo de 60 mg, como se muestra a continuación:

10	Ingrediente activo	60 mg
	Almidón	45 mg
	Celulosa microcristalina	35 mg
	Polivinilpirrolidona	4 mg
	Carboximetil almidón sódico	4,5 mg
15	Estearato de magnesio	0,5 mg
	Talco	<u>1 mg</u>
	Total	150 mg

El ingrediente activo, el almidón y la celulosa se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se mezclan minuciosamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con los polvos resultantes, que después se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 14. Los gránulos así producidos se secan a 50°C y se pasan a través de un tamiz de malla U.S. No. 18. Después se añaden el carboximetil almidón sódico, el

estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de un tamiz de malla U.S. No. 60, a los gránulos, que, después de la mezcla, se comprimen en una máquina de comprimidos produciendo comprimidos con un peso individual de 150 mg.

Formulación 5

Se fabrican cápsulas, cada una con un contenido de medicamento de 80 mg, como se indica a continuación:

	Ingrediente activo	80 mg
10	Almidón	59 mg
	Celulosa microcristalina	59 mg
	Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
	Total	200 mg

15

El ingrediente activo, la celulosa, el almidón y el estearato de magnesio se mezclan, se pasan a través de un tamiz de malla No. 45 y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 200 mg.

20

Formulación 6

Pueden fabricarse supositorios, cada uno con un contenido de 225 mg de ingrediente activo, como se indica a continuación:

Ingrediente activo	225 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados	<u>2.000 mg</u>
Total	2.225 mg

5

El ingrediente activo se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 60 y se suspende en glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla después se vierte en un molde de
10 supositorios de capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

Formulación 7

Se fabrican suspensiones, conteniendo cada una 50 mg de medicamento, como se indica a continuación:

	Ingrediente activo	50 mg
15	Carboxihipromelosa sódica	50 mg
	Jarabe	1,25 ml
	Solución de ácido benzoico	0,10 ml
	Aromatizante	c.s.
	Colorante	c.s.
20	Agua purificada hasta un total de	5 ml

El medicamento se pasa a través de un tamiz de malla U.S. No. 45 y se mezcla con la carboxihipromelosa sódica y el jarabe formando una pasta sin grumos. La solución de ácido

benzoico, el aroma y el colorante se diluyen con algo de agua y se añaden, con agitación. Después se añade suficiente agua como para producir el volumen requerido.

Formulación 8

- 5 Puede prepararse una formulación intravenosa como se indica a continuación:

Ingrediente activo	100 mg
Manitol	100 mg
Hidróxido sódico 5 N	200 ml
10. Agua purificada hasta un total de	5 ml

Un especialista habitual en la técnica entenderá que los procedimientos anteriores también pueden aplicarse a un procedimiento para tratar la migraña que comprende
15 administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto que posee la actividad de un antagonista selectivo del receptor iGluR₅.

La inhibición de la extravasación dural de proteínas neuronales es un mecanismo ejemplar de acción para el
20 procedimiento de la presente invención. El procedimiento además requiere que los compuestos que presentan tal inhibición también demuestren una unión selectiva e inhibición del receptor iGluR₅. A continuación se describen la serie de compuestos usada para ilustrar el principio de
25 la presente invención y los ensayos farmacológicos empleados

para demostrar la eficacia del mecanismo de la invención. Se cree que los Compuestos III, IV(a) y IV(b) de este documento representan nuevos compuestos y, como tales, no se han descrito previamente como antagonistas selectivos de $iGluR_5$, ni se han presentado como agentes eficaces contra la migraña. Por lo tanto, los Compuestos III, IV(a) y IV(b) se proporcionan como realizaciones adicionales de la presente invención.

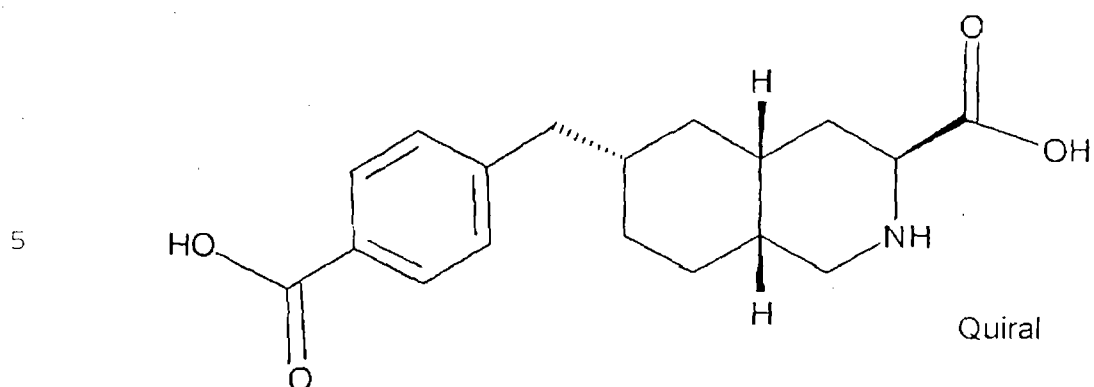
Los siguientes ejemplos ilustran los procedimientos de la presente invención. Los reactivos y los materiales de partida están disponibles fácilmente para un especialista habitual en la técnica. Se entiende que estos ejemplos son sólo ilustrativos y no deben considerarse limitantes del alcance de la invención en forma alguna. Como se usa en este documento, los siguientes términos tienen los significados indicados: "i.v." se refiere a por vía intravenosa; "p.o." se refiere a por vía oral; "i.p." se refiere a por vía intraperitoneal; "eq" o "equiv" se refiere a equivalentes; "g" se refiere a gramos; "mg" se refiere a miligramos; "l" se refiere a litros; "ml" se refiere a mililitros; " μ l" se refiere a microlitros; "mol" se refiere a moles; "mmol" se refiere a milimoles; "psi" se refiere a libras por pulgada al cuadrado; "mm Hg" se refiere a milímetros de mercurio; "min" se refiere a minutos; "h" o "hr" se refiere a horas; " $^{\circ}$ C" se refiere a grados centígrados; "TLC" se refiere a

cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "R_f" se refiere a factor de retención; "R_t" se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo abajo de tetrametilsilano; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetil sulfóxido; "ac" se refiere a acuoso; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "iPrOAc" se refiere a acetato de isopropilo; "MeOH" se refiere a metanol; "MTBE" se refiere a terc-butil metil éter; "TA" se refiere a temperatura ambiente; "K_i" se refiere a la constante de disociación de un complejo enzima-antagonista y sirve como índice de la unión de un ligando; y "DI₅₀" y "DI₁₀₀" se refieren a dosis de un agente terapéutico administrado que produce, respectivamente, una reducción del 50% y del 100% en una respuesta fisiológica.

EJEMPLO 1

Compuesto I

Ácido 3S,4aR,6S,8aR-6-(((4-carboxi)fenil)metil)-
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico

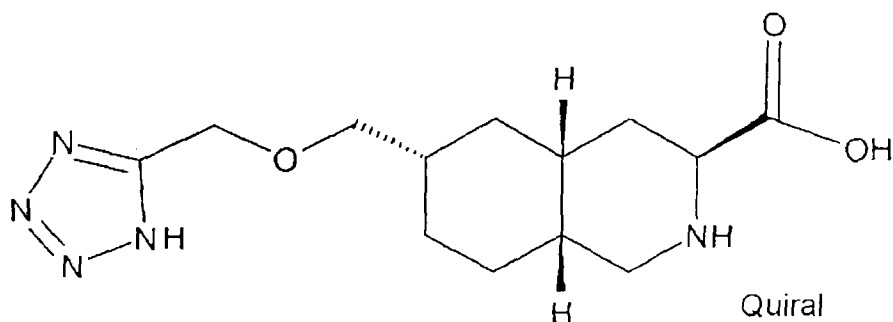


Los especialistas en la técnica reconocerán al Compuesto
 10 I como un antagonista del receptor de aminoácidos
 excitadores, selectivo para el subtipo de receptores iGluR₅.
 El Compuesto I puede prepararse fácilmente por un
 especialista habitual en la técnica siguiendo los
 procedimientos generales reconocidos descritos en la Patente
 15 de Estados Unidos No. 5.446.051 y, más específicamente, como
 se ha publicado recientemente en la solicitud internacional
 WO 98/45279, publicada el 15 de Octubre de 1998.

Compuesto II

20 Ácido 3S,4aR,6S,8aR-6-((((1H-tetrazol-5-
 il)metil)oxi)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-
 decahidroisoquinolina-3-carboxílico

5



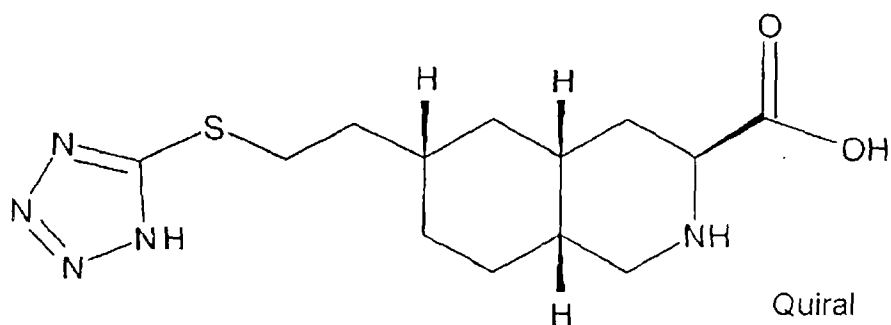
Los especialistas en la técnica reconocerán al Compuesto II como un antagonista del receptor de aminoácidos excitadores, selectivo para el subtipo de receptores iGluR₅.

10 El Compuesto II puede prepararse fácilmente por un especialista habitual en la técnica siguiendo los procedimientos generales reconocidos descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5.670.516 (véase el Ejemplo No. 11, Compuesto No. 7) y, más específicamente, como se ha publicado

15 recientemente en la solicitud internacional WO 98/45279, publicada el 15 de Octubre de 1998.

Compuesto III

20



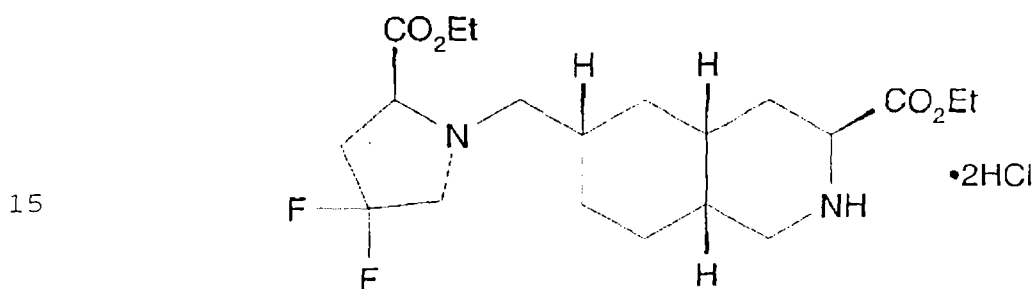
El Compuesto III representa un nuevo compuesto funcional

25 como antagonista selectivo del receptor iGluR₅. El Compuesto

III puede prepararse fácilmente; el enantiómero deseado puede resolverse ópticamente; y las composiciones farmacéuticas que comprenden el Compuesto III pueden formularse fácilmente siguiendo los procedimientos generales esencialmente como se describe para el Ejemplo No. 8, Compuesto No. 8 de la Patente de Estados Unidos No. 5.670.516, cuyo contenido se incorpora en este documento por referencia.

Compuesto IV(b)

3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(Etoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo



A. Preparación de 3S,4aR,6S,8aR-6-((4-metilfenil)-sulfoniloxi)metil)-2-metoxycarbonil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo

A una solución de 15,0 g (50,1 mmol) de intermedio de hidroximetilo (Véase Col. 11-12, Esquema II de la Patente de Estados Unidos No. 5.356.902, cuyo contenido se incorpora en este documento por referencia) enfriada a 0°C en CH₂Cl₂ (100 ml), se añadió trietilamina (20,9 ml, 150,3 mmol) seguida de

cloruro de toluenosulfonilo (19,1 g, 100,2 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (100 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h, después se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHSO_4 acuoso al 10%. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (EtOAc al 10-50%/hexano) produjo 20,1 g (89%) del compuesto del título intermedio deseado en forma de un aceite incoloro:

10 EM (m/e): 451,5 (M^+)

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_7\text{S}$ 0,1 CH_2Cl_2 : Teórico: C, 57,45; H, 6,81; N, 3,03. Encontrado: C, 57,76; H, 6,93; N, 3,35.

^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$): δ 171,4, 144,8, 132,4, 130,1, 127,6, 74,6, 60,4, 53,1, 52,4, 44,1, 34,6, 31,8, 31,0, 29,8, 28,8, 24,9, 23,3, 21,0, 14,0.

15

B. Preparación de 3S,4aR,6S,8aR-6-(((3S,5S)-5-(etoxicarbonil)-3-hidroxipirrolidinil)metil)-2-metoxicarbonil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo

20 Una mezcla de éster etílico de 4-hidroxiprolina (6,5 g, 33,1 mmol), el compuesto de la Etapa A anterior (10,0 g, 22,0 mmol) y carbonato potásico (4,6 g, 33,1 mmol) se calentó a reflujo en acetonitrilo (22 ml) durante 60 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre
25 CH_2Cl_2 y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2

y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (EtOAc al 50%/hexano, seguido de MeOH al 5%/CH₂Cl₂) dio 9,2 g (95%) del compuesto del título intermedio deseado en forma de un aceite incoloro:

EM (m/e): 441,3 (M^+)

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$: Teórico: C, 59,98; H, 8,24; N, 6,36. Encontrado: C, 60,17; H, 8,23; N, 6,42.

C. Preparación de 3S,4aR,6S,8aR-6-(((5S)-5-(etoxicarbonil)-3-oxopirrolidinil)-2-metoxicarbonil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo

A una solución de DMSO (2,3 ml, 32,5 mmol) enfriada a -78°C en CH₂Cl₂ (25 ml) se añadió, gota a gota, cloruro de oxalilo (1,4 ml, 16,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y después se añadió el compuesto de la Etapa B anterior (6,0 g, 13,6 mmol) disuelto en 20 ml de CH₂Cl₂. Después de agitar durante 45 minutos a -78°C, se añadió trietilamina (9,5 ml, 32,5 mmol). La reacción se calentó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y se inactivó mediante la adición de NaHSO₄ acuoso al 10%. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (EtOAc al 25-50%/hexano) proporcionó 4,6 g (78%) del compuesto del título intermedio deseado en forma de un aceite incoloro.

EM (m/e): 439,1 (M^+)

D. Preparación de 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(etoxycarbonil)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-2-metoxycarbonil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo

A una mezcla del compuesto de la Etapa C anterior (4,62 g, 10,5 mmol) enfriada a -78°C en CH_2Cl_2 (50 ml), se añadió gota a gota trifluoruro de dietilaminoazufre (3,5 ml, 26,3 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 48 horas más y después se interrumpió mediante la adición de MeOH. Después de concentrar al vacío, el residuo se repartió entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna (EtOAc al 25-50%/hexano) proporcionó 3,3 g (68%) del compuesto del título intermedio deseado en forma de un aceite incoloro:

EM (m/e): 461,2 (M^+)

Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_6$: Teórico: C, 57,38; H, 7,44; N, 6,08. Encontrado: C, 58,25; H, 7,59; N, 6,50.

E. Preparación de 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(etoxycarbonil)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo (Compuesto IV (b))

Una solución del compuesto de la Etapa D anterior (3,3

g, 7,10 mmol) disuelto en CH_2Cl_2 (40 ml) se enfrió a 0°C y se cargó con yoduro de trimetilsililo (3,0 ml, 21,3 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 4 horas más y después se interrumpió mediante la
 5 adición de NaHCO_3 acuoso saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución 1 N de tiosulfato sódico, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El material se cromatografió (MeOH al 2%/ CH_2Cl_2), se disolvió en
 10 20 ml de Et_2O y a esto se añadieron 50 ml de una solución de $\text{HCl}/\text{Et}_2\text{O}$. El disolvente se retiró al vacío proporcionando 2,6 g (76%) del compuesto del título final en forma de un sólido blanco:

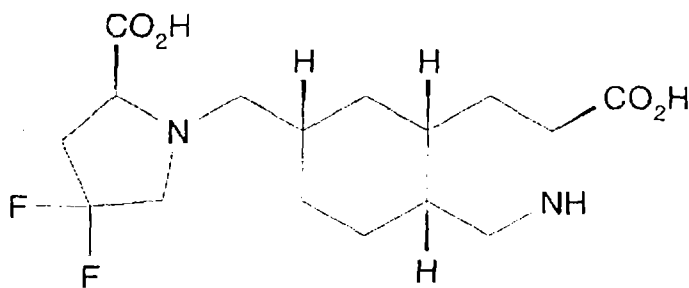
EM (m/e): 403,4 (M^+)

15 Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: Teórico: C, 50,53; H, 7,21; N, 5,89. Encontrado: C, 50,90; H, 7,41; N, 5,84.

^{13}C RMN (D_2O): δ 170,3, 167,7, 125,1 (t, $J_{\text{CF}} = 249,1$ Hz), 65,9, 65,0, 64,1, 63,4, 60,1 (t, $J_{\text{CF}} = 33,9$ Hz), 57,6, 52,8, 42,9, 37,2 (t, $J_{\text{CF}} = 26,4$ Hz), 34,5, 31,7, 31,3,
 20 30,5, 28,4, 26,9, 24,3, 13,6.

Compuesto IV(a)

Ácido 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(ácido carboxílico)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico



5

Una solución de 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(etoxycarbonil)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-2-metoxycarbonil-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisiquinolina-3-carboxilato de etilo (3,3 g, 7,10 mmol), el compuesto de la Etapa D anterior, disuelto en HCl acuoso 5 N (15 ml) se calentó a 90°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La espuma bruta resultante se disolvió en agua (75 ml) y se agitó en presencia de resina de intercambio iónico Dowex 50X8 (100-200) (10 g) durante 2 horas. La resina se filtró, se lavó secuencialmente con una mezcla 1:1 de THF/H₂O y agua y después se agitó en presencia de piridina al 10%/H₂O durante 2 h. Después de la filtración, la resina se lavó con agua y el filtrado se concentró al vacío proporcionando el compuesto del título (0,6 g, 97%) en forma de una espuma blanca:

EM (m/e): 347,2 (M⁺)

Calculado para C₁₆H₂₄F₂N₂O₄ 0,1 H₂O: Teórico: C, 55,19; H, 7,01; N, 8,05. Encontrado: C, 54,81; H, 6,82; N, 8,13.

¹³C RMN (D₂O): δ 175,1, 171,1, 125,6 (t, J_{C-F} = 249,4 Hz),

25

67,9, 63,0, 59,3 (t , $J_{CF} = 34,0$ Hz), 54,5, 42,5, 37,5
(t , $J_{CF} = 24,9$ Hz), 34,3, 32,7, 32,4, 30,6, 28,2, 27,0,
24,3.

EJEMPLO 2

5 Para establecer que el subtipo de receptores $iGluR_5$ está
mediando la extravasación de proteínas neurogénicas, una
característica funcional de la migraña, se mide en primer
lugar la afinidad de unión de la serie de compuestos por el
receptor $iGluR_5$ usando procedimientos convencionales. Por
10 ejemplo, la actividad de los compuestos que actúan como
antagonistas del receptor $iGluR_5$ puede determinarse mediante
estudios de unión de ligandos marcados con radioisótopos en
el receptor $iGluR_5$ humano clonado y expresado (Korczak y
col., 1994, Recept. Channels 3; 41-49) y por registros
15 electrofisiológicos de fijación de voltaje en células enteras
de corrientes en neuronas de ganglio raquídeo aislado de rata
agudamente (Bleakman y col., 1996, Mol. Pharmacol. 49; 581-
585). Después puede determinarse la selectividad de los
compuestos que actúan en el subtipo de receptores $iGluR_5$,
20 comparando la actividad antagonista en el receptor $iGluR_5$ con
la actividad antagonista en otros receptores de AMPA y
cainato. Los procedimientos útiles para tales estudios de
comparación incluyen: estudios de unión receptor-ligando y
registros electrofisiológicos de fijación de voltaje en
25 células enteras de la actividad funcional en los receptores

GluR₁, GluR₂, GluR₃ y GluR₄ humanos (Fletcher y col., 1995, Recept. Channels 3; 21-31); estudios de unión de receptor-ligando y registros electrofisiológicos de fijación de voltaje en células enteras de la actividad funcional en los
 5 receptores GluR₆ humanos (Hoo y col., Recept. Channels 2; 327-338); y registros electrofisiológicos de fijación de voltaje en células enteras de la actividad funcional en los receptores de AMPA en neuronas de Purkinje del cerebelo aisladas agudamente (Bleakman y col., 1996, Mol. Pharmacol.
 10 49; 581-585) y otros tejidos que expresan receptores de AMPA (Fletcher y Lodge, 1996, Pharmacol. Ther. 70; 65-89).

Perfiles de afinidad de unión de antagonistas de iGluR₅

Se emplearon líneas celulares (células HEK293) transfectadas de forma estable con receptores iGluR humanos.
 15 Se midió el desplazamiento de ³[H] AMPA por concentraciones crecientes de antagonistas sobre células que expresaban iGluR₁, iGluR₂, iGluR₃ e iGluR₄, mientras que el desplazamiento de ³[H] cainato (KA) se midió en células que expresaban iGluR₅, iGluR₆, iGluR₇ y KA2. Se determinó la actividad de
 20 unión de antagonistas estimada (K_i) en μ M para los Compuestos I-IV. Como indicio de selectividad, también se determinó la relación de la afinidad de unión al subtipo de receptor de AMPA iGluR₂, frente a la afinidad de unión al subtipo de receptor de cainato iGluR₅. Los compuestos proporcionados por
 25 la presente invención presentaron una afinidad de unión de

al menos 10 veces mayor para el iGluR₃ con respecto a la de iGluR₂, más preferible de al menos 100 veces.

EJEMPLO 3

Se empleó el siguiente modelo animal para determinar la
5 capacidad de cada uno de la serie de compuestos de inhibir la extravasación de proteínas, un ensayo funcional ejemplar del mecanismo neuronal de la migraña. Los resultados obtenidos para la serie de compuestos en este modelo se resumen en la Tabla I (infra).

10 Modelo Animal de Extravasación de Proteínas Durales

Se anestesiaron ratas Harlan Sprague-Dawley (225-325 g) o cobayas de Charles River Laboratories (225-325 g) con pentobarbital sódico por vía intraperitoneal (65 mg/kg o 45 mg/kg, respectivamente) y se pusieron en un bastidor
15 estereotáxico (David Kopf Instruments) con la barra de incisión fijada a -3,5 mm para las ratas o -4,0 mm para los cobayas. Después de una incisión sagital en la línea media del cuero cabelludo, se perforaron dos pares de agujeros bilaterales a través del cráneo (6 mm posteriormente, 2,0 y
20 4,0 mm lateralmente en las ratas; 4 mm posteriormente y 3,2 y 5,2 mm lateralmente en cobayas, indicándose todas las coordenadas tomando como referencia el bregma). Se insertaron pares de electrodos de estimulación de acero inoxidable, aislados excepto en las puntas (Rhodes Medical Systems, Inc.)
25 a través de los agujeros en los dos hemisferios hasta una

profundidad de 9 mm (ratas) o de 10,5 mm (cobayas) de la duramadre.

Se expuso la vena femoral y se inyectó una dosis de compuesto de ensayo por vía intravenosa (i.v.) a un volumen
5 de dosificación de 1 mg/kg o, como alternativa, el compuesto de ensayo se administró por vía oral (p.o.) mediante una sonda, en un volumen de 2,0 ml/kg. Aproximadamente 7 minutos después de la inyección i.v., también se inyectó por vía intravenosa una dosis de 50 mg/kg de Evans Blue, un colorante
10 fluorescente. El Evans Blue formó complejos con proteínas de la sangre y funcionó como un marcador de la extravasación de proteínas. Exactamente 10 minutos después de la inyección del compuesto de ensayo, se estimuló el ganglio del trigémino izquierdo durante 3 minutos a una intensidad de corriente de
15 1,0 mA (5 Hz, duración 4 mseg) con un potencióstato/galvanostato Modelo 273 (EG&G Princeton Applied Research).

Quince minutos después de la estimulación, los animales se sacrificaron y se desangraron con 20 ml de solución
20 salina. Se retiró la parte superior del cráneo para facilitar la recolección de las membranas durales. Se extrajeron muestras de membrana de los dos hemisferios, se aclararon con agua y se extendieron sobre portaobjetos de microscopio. Una vez secos, los tejidos se cubrieron con una solución de
25 glicerol al 70% en agua.

Se usó un microscopio de fluorescencia (Zeiss) equipado con un monocromador reticulado y un espectrofotómetro para cuantificar la cantidad de colorante Evans Blue en cada muestra. Se utilizó una longitud de onda de excitación de 5 aproximadamente 535 nm y se determinó la intensidad de emisión a 600 nm. El microscopio disponía de un elemento motorizado y también de una interfaz con un ordenador personal. Esto facilitó el movimiento controlado por ordenador del elemento con medidas de fluorescencia a 25 10 puntos (etapas de 500 nm) en cada muestra de la duramadre. La media y la desviación típica de las medidas se determinaron por el ordenador.

La extravasación inducida por la estimulación eléctrica del ganglio del trigémino era un efecto ipsilateral (es 15 decir, se produce sólo en el lado de la duramadre en el que se estimuló el ganglio del trigémino). Esto permite usar la otra mitad (no estimulada) de la duramadre como control. Se calculó la relación de la cantidad de extravasación en la duramadre desde el lado estimulado con respecto a la cantidad 20 de extravasación en el lado no estimulado. Los animales de control que recibieron sólo una dosis de solución salina, produjeron una relación de aproximadamente 2,0 en ratas y de aproximadamente 1,8 en ratones. Por el contrario, un compuesto que previniera eficazmente la extravasación en la 25 duramadre desde el lado estimulado produciría una relación

de aproximadamente 1,0.

Se generaron curvas de dosis-respuesta para cada uno de la serie de compuestos y se calculó una aproximación de la dosis que inhibía la extravasación en un 50% (DI₅₀) o en un 100% (DI₁₀₀). En la Tabla I mostrada a continuación se resumen los valores respectivos de DI₅₀ y/o DI₁₀₀, para cada uno de la serie de compuestos empleada en la presente invención.

Tabla I

Inhibición de Extravasación de Proteína Dural (ng/kg)

10	Compuesto	Vía de administración	DI ₅₀ (ng/kg)	DI ₁₀₀
				(ng/kg)
	I	i.v.	6,5 (rata)	--
			4,0 (cobaya)	--
	II	i.v.	15 (rata)	--
	III	i.v.	0,0053 (rata)	0,10
15	IV(b)	p.o.	--	0,01

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

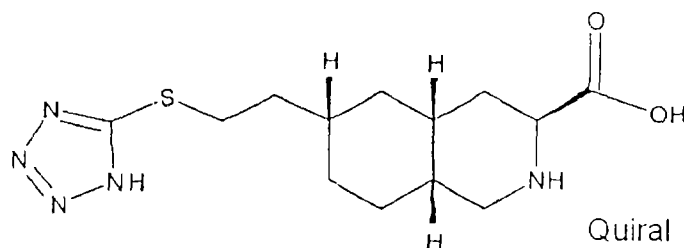
REIVINDICACIONES

1 . El uso de un antagonista selectivo del receptor iGluR₃,
20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña.

2 . El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 , en el que el antagonista selectivo del receptor iGluR₃ es el ácido
25 3S,4aR,6S,8aR-6-(((4-carboxi)fenil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico.

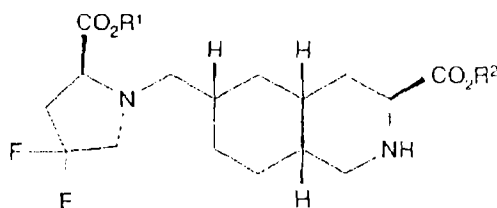
3 . El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 , en el que el antagonista selectivo del receptor iGluR₃ es el ácido
5 3S,4aR,6S,8aR-6-((((1H-tetrazol-5-il)metil)oxi)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico.

4 . El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 , en el que el antagonista selectivo del receptor iGluR₃ viene dado por
10 la fórmula



15

5 . El uso de acuerdo con la Reivindicación 1 , en el que el antagonista selectivo del receptor iGluR₃ es un compuesto de Fórmula I



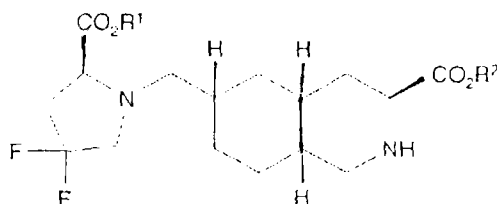
20

en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo
 25 C_1-C_{20} , alquenoilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -
 cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil C_1-C_6 -N,N-dialquil C_1-C_6 -amina,
 alquil C_1-C_6 -pirrolidina, alquil C_1-C_6 -piperidina o alquil C_1 -
 C_6 -morfolina; o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo.

5

6. El uso de acuerdo con la Reivindicación 5, en el que
 el antagonista selectivo del receptor $iGluR_3$ se selecciona
 entre 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(etoxicarbonil)-4,4-
 difluoropirrolidinil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-
 10 decahidroisoquinolina-3-carboxilato de etilo o ácido
 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-(ácido carboxílico)-4,4-
 difluoropirrolidinil)metil)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-
 decahidroisoquinolina-3-carboxílico.

15 7. Un compuesto de la fórmula



20

en la que cada uno de R^1 y R^2 es independientemente H, alquilo
 C_1-C_{20} , alquenoilo C_2-C_6 , alquil C_1-C_6 -arilo, alquil C_1-C_6 -
 cicloalquilo (C_3-C_{10}), alquil C_1-C_6 -N,N-dialquil C_1-C_6 -amina,
 alquil C_1-C_6 -pirrolidina, alquil C_1-C_6 -piperidina o alquil C_1 -
 25 C_6 -morfolina; o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo.

8 . Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 , en el
que cada uno de R¹ y R² es independientemente H o alquilo C₁-
5 C₂₀.

9 . Un compuesto que es el 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-
(etoxicarbonil)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxilatode
10 etilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 . Un compuesto que es el ácido 3S,4aR,6S,8aR-6-(((2S)-2-
(ácido carboxílico)-4,4-difluoropirrolidinil)metil)-
1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahidroisoquinolina-3-carboxílico o
15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11 . Una composición farmacéutica que comprende un compuesto
de acuerdo con la Reivindicación 7 , en combinación con uno
o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente
20 aceptables.

12 . Una composición farmacéutica para el tratamiento de la
migraña que comprende un antagonista selectivo del receptor
iGluR₃ en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente
25 farmacéuticamente aceptable.

Nota:

Los folios

67 Tarjeta archivo temático

68 " " propietarios.

fueron retirados para archivar.

Agosto 10 del 2000

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE

PRESENTACIÓN:

05-07-00

(71) SOLICITANTE: **ELI LILL Y AND COMPANY**

(30) PRIORIDAD:

60/142.485 y

(31) No. DE SOLICITUD:

60/151.165

(72) INVENTORES: David Bleakman, Amy Suzon
 Chappell, Sandra Ann Filla, Kirk Willis
 Johnson y Paul Leslie Ornstein

(32) FECHA DE

PRESENTACIÓN:

06-07-99 y
 27-08-99

(33) PAÍS:

US y US

(74) APODERADO: **JOSE ANTONIO LLOREDA**

(54) TÍTULO:

" ANTAGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR iGluR₅ PARA EL TRATAMIENTO
 DE LA MIGRAÑA. "

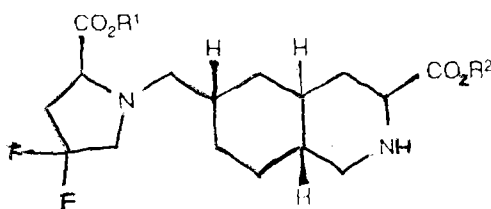
(57) RESUMEN:

Reivindicación número 1.-

El uso de un antagonista selectivo del receptor iGluR₅ para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la migraña.

Reivindicación número 7.-

Un compuesto de la fórmula



en la que cada uno R¹ y R² es independientemente H, alquilo C₁-C₂₀, alquenilo C₂-C₆, alquil C₁-C₆-arilo, alquil C₁-C₆-cicloalquilo(C₃-C₁₀), alquil C₁-C₆-N,N-dialquil C₁-C₆-amina, alquil C₁-C₆-pirrolidina, alquil C₁-C₆-piperidina o alquil C₁-C₆-morfolina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

69
67

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [✓]

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante (1)
- Nombre e identificación del Inventor (1-2)
- Título o nombre de la Invención (1)
- Descripción (7)
- Reivindicaciones (63)
- Resumen (6)
- Comprobante de Pago (3)

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

[✓]

COMPLETA [✓]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-50073

Fecha: 6 de Julio del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986,
del folio 51.851 al folio 51.857 del
libro de Protocolo N^o 174, obra el poder
N^o 11.271 conferido por ELI LILLY AND
COMPANY

domiciliado(a) en Indianapolis - Indiana.
E.U.A.

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO, ALFONSO
LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-50073

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [X] NO [] NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] NO [] NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI [x] NO [] EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [] NO [X] NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARIS: Deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [] NO [X] Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [] NO [X] Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de Julio del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

129000 050.073A61K 31/40 II 31/47

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☐ NO ☒ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

Agosto 10 del 2000

EXAMINADOR TECNICO

202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	1290
EXPEDIENTE	00 050.073
IPC	A 61 K 31/40 // 31/47

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los iantagonistas selectivos del receptor iGluR5 inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. La reivindicación 12 es muy amplia, no define ni concreta la invención porque menciona una composición farmacéutica que contiene un antagonista selectivo del receptor iGluR5 como componente característico pero no dice de cuál antagonista se trata. Debe definirse de forma clara, precisa y concisa, mediante su nombre químico Hacer las correcciones y laa aclaraciones necesarias.
3. Las estructuras químicas y mucha parte del texto no son nítidas, sobre todo en el capítulo reivindicatorio. Hacer las correcciones del caso reemplazando los folios que se necesiten.
4. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Agosto 11 del 2000
--	------------------------------------	---

72
430
2000-08-17

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-50073

AUTO 2341

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor EMILIO FERRERO como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

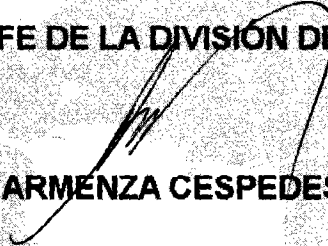
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 15 ABO. 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 15 ABO. 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION/ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI NO

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

75 13

430
2000-09-14

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

**EXPEDIENTE 00-50073
AUTO 3219**

LA JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TENIENDO EN CUENTA:

PRIMERO: Mediante auto No. 2341 del 15 de agosto del 2000, notificado mediante estado del 17 del mismo mes y año, este Despacho requirió al interesado para que, dentro del plazo otorgado en el artículo 22 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena, el solicitante diera respuesta a las observaciones señaladas en el examen de forma. Adicionalmente, en su artículo primero se reconoció personería al doctor Emilio Ferrero.

SEGUNDO: Luego de revisar el expediente de la referencia, se encontró que el apoderado para el cual se solicitaba personería dentro de la solicitud era para el doctor José Antonio Lloreda.

TERCERO: De conformidad con lo preceptuado en el artículo 69 del Código Contencioso Administrativo, los actos administrativos deberán ser revocados por el mismo funcionario que lo haya expedido o por sus inmediatos superiores en los casos en que, entre otras causales, el acto administrativo cause agravio injustificado a una persona.

DISPONE:

ARTICULO PRIMERO: Revocar el auto No. 2341 del 15 de agosto del 2000, por los motivos anteriormente expuestos.

ARTICULO SEGUNDO: Reconocer personería al doctor José Antonio Lloreda como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO TERCERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO CUARTO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Bogotá D.C., a los

12 SEP 2000

LA JEFE DE LA DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Bogotá D.C., notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

14 SET. 2000

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI _____ NO _____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA