

U.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

04-32577

21 EXPEDIENTE N

54 TITULO DERIVADOS DE ACIDO [2-(AMINO-3 4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]
ALQUILO.] PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/662

71 SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON ESTADO DE NEW JERSEY ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
T P 10 784
Codigo 231

22 BOGOTA D C

DF
1/5


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

4 032577 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

licación : 04032577 00000000

Folios: 156

Sa (RND): 2004-04-06 16:56:30

mite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL.

①

SOLICITUD DE:

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **WYETH**Dirección: Five Giralda Farms, Madison NJ
07940, Estados Unidos de América.Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey, Estados Unidos de América.Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **JOSE ANTONIO LLOREDA**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 17.159.681 TP 10.784

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: BRANDT, Michael Richard; ZALESKA, Margaret, Maria y MOYER,
John, Allen.Dirección: 16 Lenape Road, Flemington, NJ 08822; 843 Bryn Mawr Avenue,
Narberth, PA 19072 Y 8274 Ingham Road, New Hope, PA 18938, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/US02/32252Fecha: 09/10/02Publicación Internacional No. WO 03/031416 A3Fecha: 17/04/03

⑥

**Título (54) "DERIVADOS DE ACIDO [2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]
ALQUILO] PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"**

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/662

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI



NO



US

10/10/01

60/328,245

⑨

Comprobante de Pago No. 04 - 24.986Fecha: 26-03-04

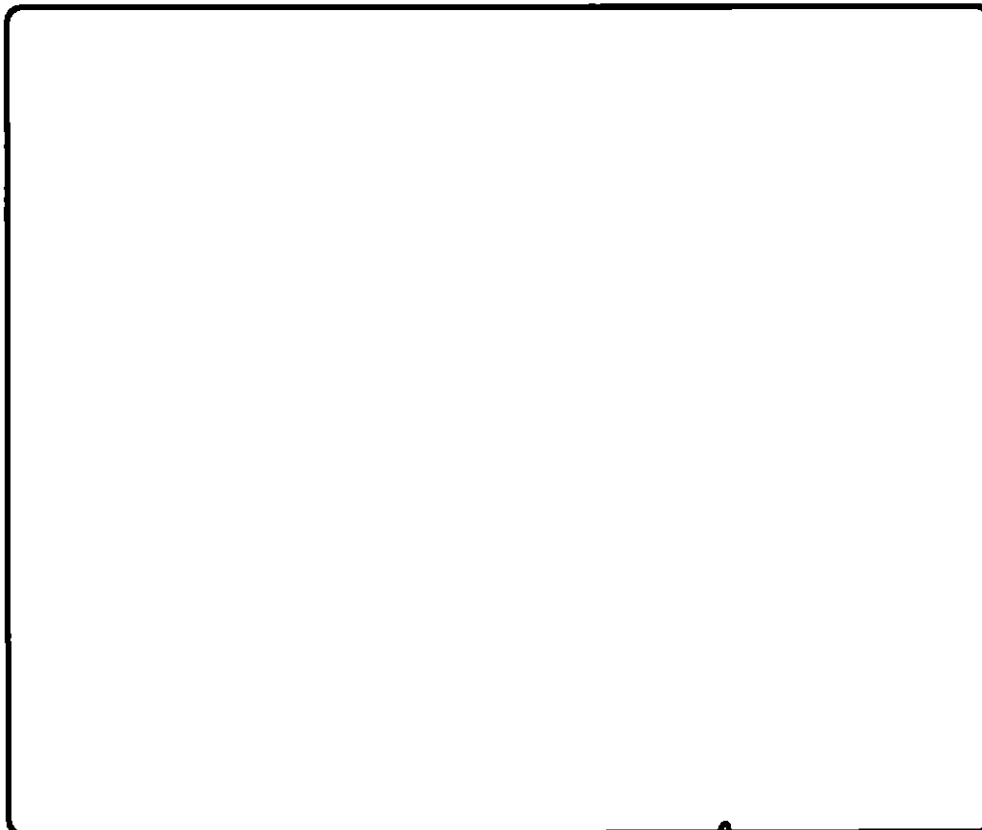
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☒ Documento de cesión del Inventor al solicitante o a su causante y documento de fusión.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción, Publicación con su traducción, Opinión Escrita con su traducción, Capítulo Reivindicatorio como fue Originalmente presentado en Fase Internacional junto con su traducción y Anexo Explicativo de Modificaciones a las Reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JOSE ANTONIO LLOREDA

FIRMA:

C.C. 17.159.681 Btá. T.P. 10.784

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04032577 00000000 Folios: 156
Fecha (MM): 2004-04-06 16:56:38
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 24,986
FECHA : MARZO 26 DE 2004

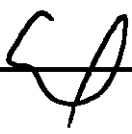
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr, PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21917361	26/03/2004	12,609,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA 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 está presentando con esta solicitud. 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

Código 231

wyeth

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2002-07-03-411
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: JOSE ANTONIO LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o ANGELA MARIA RESTREPO, y/o ALICIA LLOREDA, por WYETH.

Documento escrito simultáneamente en inglés y en español, dado y firmado este día 7 de junio de 2002.

(firma: ilegible)

William H. Calnan; Subsecretario

Certificado Notarial (corporación), documento también escrito en inglés y en español, firma ilegible por Michelle L. Kalbfell.

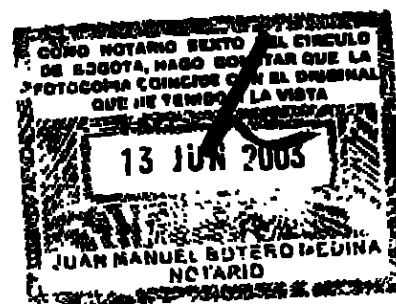
Hay un sello Notarial que dice:

MICHELLE L. KALBFELL

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

La Comisión Expira el 25 de octubre de 2005



4

5

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
2. Este documento público ha sido firmado por:

MICHELLE L. KALBFELL

3. actuando como:

NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de

MICHELLE L. KALBFELL, NOTARIO

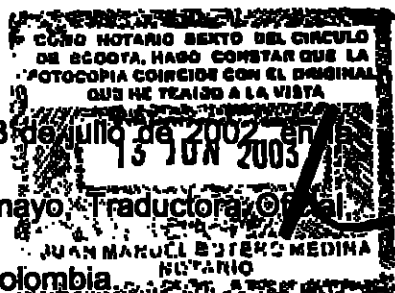
CERTIFICADO

5. en TRENTON, NEW JERSEY
 6. el día 10 de junio de 2002
 7. por: John E McCormac, CPA; TESORERO DE NEW JERSEY
 8. NO. A152470
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
478917
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESDEPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2002 JUN -4 P 12:01
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 3 de julio de 2002 en la
ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial
Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia



TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

5

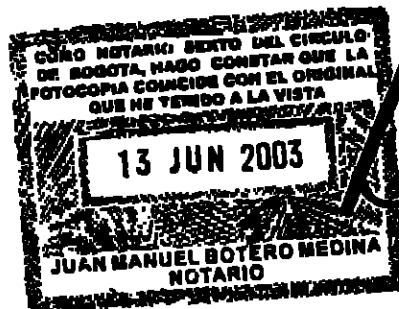
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 10TH DAY OF JUNE 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A152470
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí, Notario
Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de {ss
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí, Notario Público en y por el condado antes citado,

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede, declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of {ss
County of

On this day of , 20 , personally
appeared before me, a Notary Public, in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document, and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed.

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 7 de Junio de 2002, compareció
William H. Calnan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es Secretario Asistente

de Wyeth
la compañía nombrada en
el documento que antecede, una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Delaware, Estados
Unidos de América, domiciliada en la ciudad de
Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de
América, legalmente constituida para un período de
duración que aún no ha terminado, que ejerce
legalmente su objeto conforme a las leyes del Estado
de Delaware, Estados Unidos de América; que el
declarante está autorizado por dicha Compañía
para conferir este poder; que el sello estampado por
él al pie de tal poder, en nombre y en representación
de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella;
y que el objeto para el cual se confiere este
instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison,
Estado de New Jersey, con fecha Abril 25, 2002,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 7th day of June , 2002 ,
personally came William H. Calnan,
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Assistant Secretary of Wyeth

, the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Delaware, United States
of America, domiciled at the City of Madison,
County of Morris, State of New Jersey,
United States of America, legally constituted for a
period of tenure not yet expired, which exercises its
corporate purposes according to the laws of the State
of Delaware, United States of America; that the
deponent is authorized by said Company to confer
this power of attorney, in the name and on behalf of
said Corporation, to execute the foregoing instrument
for the purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the Articles
of Incorporation of said Corporation, executed at
Madison, State of New Jersey, under date of
April 25, 2002, and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true, which he attests.

Michelle L. Raloff
MICHELLE L. RALOFF
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb 25, 2005

Los abajo firmados,

Wyeth
Organizada y Existente de Conformidad
con las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América

con domicilio en

Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
Estados Unidos de América

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6º., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos y recursos; formular descripciones, enmiendas, oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones y amparos administrativos; abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

William H. Calnan; Secretario Asistente

The undersigned,

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940
United States of America

of

Organized and existing under
the laws of Delaware, United
States of America.

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do in our name, before the Office of Industrial Property.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA, to apply for protocolization of this document and of any power, and may by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 7th day of June 2002



William H. Calnan; Assistant Secretary
NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

9

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL		Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32252
A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 A6K31/662 A61K31/197 A61K31/4245 A61K31/198 A61K31/551 A61P25/04		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 A61K C07C C07F C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, WPI Dato, BEILSTEIN Dato, CHEM ABS Dato, BIOSIS		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	EP 0 496 561 A (AMERICAN HOME PROD) 29 de Julio de 1992 (1992-07-29) citado en la solicitud	21-36
Y	documento completo	1-20, 37-40
Y	KARLSTEN R ET AL: "Cómo alivian el dolor neuregénico las drogas?" DRUGS AND AGING, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 11, No. 5, 1997, páginas 398-412, XP001030582 ISSN: 1170-229X citado en la solicitud todo el documento	1-20, 37-40
-/-		
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada 'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención 'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo 'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica '&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional	
27 de Enero de 2003	25/03/2003	
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. No. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax No. (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Seymour, L.	

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/32252

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	W0 98 15542 A (BANG ANDERSEN BENNY; BOEGESOE KLAUS PETER (DK); KROGSGAARD LARSEN) 16 de Abril de 1998 (1998-04-06) páginas 23, línea 10 – página 25, línea 13; reivindicaciones 1-22 página 10, línea 21 – página 11, línea 5	1-20, 37-40
Y	EP 0 994 107 A (LUNDBECK & CO AS H) 19 de Abril de 2000 (2000-04-19) página 21, línea 43 – página 23, línea 55; reivindicaciones 1, 11; ejemplos 5, 6, 8 página 7, línea 20 – línea 37	1-20, 37-40
X	EP 0 778 023 A (AMERICAN HOME PROD) 11 de Junio de 1997 (1997-06-11) página 2, línea 45 – página 3, línea 10; reivindicación 11	21-36
A	DATABASE BIOSIS !On line; BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US, 1992 KRISTENSEN H.D. ET AL.: "El antagonista CPP del receptor NMDA suprime el "dolor terminal" neurogénico después de administración intratecal en humanos" XP002229951 resumen % PAIN, Vol. 51, No. 2, 1992, páginas 249-253,	1-40
X	KINNEY, W.A. ET AL.: "Diseño y síntesis del ácido [2- (8,9-Dioxo-2,6-diazabiccliclo[5.2.0]non1(7)-en-2-il) etil] fosfónico (EAA-090), un potente antagonista N-Metil-D- aspartato, por el uso de 3-Ciclobuten-1, 2-diona como un bioisostero del aminoácido-alfa aquiral" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Vol. 41, No. 2, 1998, páginas 236-246, XP002228850 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623	21-36
Y	documento completo	1-20, 37-40

11
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US 02/32252**Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 1 de la primera hoja)**

De conformidad con el Artículo 17.2)a), algunas reivindicaciones no fueron objeto de una búsqueda por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Si bien las reivindicaciones 1-20 son dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo animal, la búsqueda ha sido realizada y basada en los efectos alegados de la composición/compuesto.
2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:
3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/32252

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
EP	0496561	A	29-07-1992	US	5168103 A	01-12-1992
				AT	119873 T	15-04-1995
				AU	639629 B2	29-07-1993
				AU	1030192 A	30-07-1992
				CA	2059704 A1	23-07-1992
				CZ	9200144 A3	19-01-1994
				DE	69201655 D1	20-04-1995
				DE	69201655 T2	13-07-1995
				DK	496561 T3	22-05-1995
				EP	0496561 A2	29-07-1992
				ES	2071428 T3	16-06-1995
				FI	920261 A	23-08-1992
				GR	3015456 T3	30-06-1995
				HK	1005588 A1	15-01-1999
				HU	61970 A2	29-03-1993
				HU	215838 B	28-06-2000
				HU	9500530 A3	30-10-1995
				IE	920176 A1	29-07-1992
				IL	100679 A	31-10-1996
				JP	3167770 B2	21-05-2001
				JP	4321654 A	11-11-1992
				KR	206055 B1	01-07-1999
				MX	9200240 A1	31-03-1994
				NZ	241330 A	26-10-1993
				SK	14492 A3	08-02-1995
				RU	2039035 C1	09-07-1995
				US	5240946 A	31-08-1993
				ZA	9200358 A	19-07-1993
W0	9815542	A	16-04-1998	AT	230734 T	15-01-2003
				AU	733004 B2	03-05-2001
				AU	4451797 A	05-05-1998
				BG	103348 A	30-11-1998
				BR	9712198 A	31-08-1999
				CN	1238766 A	15-12-1999
				CZ	9901168 A3	15-09-1999
				W0	9815542 A1	16-04-1998
				EA	1625 B1	25-06-2001
				EP	0934286 A1	11-08-1999
				HU	0000084 A2	28-06-2000
				JP	2001501630 T	06-02-2001
				KR	2000048908 A	25-07-2000
				NO	991561 A	04-06-1999
				NZ	334798 A	23-06-2000
				PL	332553 A1	13-09-1999
				SK	42899 A3	06-08-1999
				TR	9900724 T2	21-06-1999
				US	6200999 B1	13-03-2001
				ZA	9708877 A	17-04-1998
EP	0994107	A	19-04-2000	AU	680062 B2	17-07-1997
				AU	8057994 A	23-05-1995
				CA	2175685 A1	11-05-1995
				CN	1136810 A,B	27-11-1996
				CZ	9601272 A3	11-09-1996
				W0	9512587 A1	11-05-1995
				EP	0726896 A1	21-08-1996
				EP	0994107 A1	19-04-2000

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US 02/32252

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
EP 0994107 A		FI 961872 A	03-05-1996
		HU 74692 A2	28-01-1997
		JP 9504531 T	06-05-1997
		NO 961783 A	25-06-1996
		NZ 275088 A1	22-08-1997
		PL 314182 A1	02-09-1996
		RU 2138488 C1	27-09-1999
		SK 56496 A3	04-12-1996
		ZA 9408631 A	10-07-1995
EP 0778023 A	11-06-1997	AU 700653 B2	14-01-1999
		AU 7417896 A	12-06-1997
		BR 9605895 A	18-08-1998
		CA 2192298 A1	08-06-1997
		CN 1159915 A	24-09-1997
		CZ 9800064 A3	17-06-1998
		CZ 9603544 A3	18-03-1998
		EP 0778023 A1	11-06-1997
		HU 9603370 A2	28-05-1997
		IL 119778 A	14-07-1999
		JP 9183727 A	15-07-1997
		NO 965238 A	09-06-1997
		NZ 299888 A	23-02-2001
		SK 154796 A3	10-09-1997
		TW 427904 B	01-04-2001
		ZA 9610245 A	05-06-1998

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/32252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/662 A61K31/197 A61K31/4245 A61K31/198 A61K31/551
A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K C07C C07F C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 496 561 A (AMERICAN HOME PROD) 29 July 1992 (1992-07-29) cited in the application	21-36
Y	the whole document	1-20, 37-40
Y	KARLSTEN R ET AL: "HOW DO DRUGS RELIEVE NEUROGENIC PAIN?" DRUGS AND AGING, ADIS INTERNATIONAL LTD, NZ, vol. 11, no. 5, 1997, pages 398-412, XP001030582 ISSN: 1170-229X cited in the application the whole document	1-20, 37-40

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 January 2003

Date of mailing of the international search report

25/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5816 Patatillon 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 02/32252

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 15542 A (BANG ANDERSEN BENNY ;BOEGESOE KLAUS PETER (DK); KROGSGAARD LARSEN) 16 April 1998 (1998-04-16) page 23, line 10 -page 25, line 13; claims 1,22 page 10, line 21 -page 11, line 5	1-20, 37-40
Y	EP 0 994 107 A (LUNDBECK & CO AS H) 19 April 2000 (2000-04-19) page 21, line 43 -page 23, line 55; claims 1,11; examples 5,6,8 page 7, line 20 - line 37	1-20, 37-40
X	EP 0 778 023 A (AMERICAN HOME PROD) 11 June 1997 (1997-06-11) page 2, line 45 -page 3, line 10; claim 11	21-36
A	-DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; 1992 KRISTENSEN J.D. ET AL.: "The NMDA-receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans " XP002228851 abstract & PAIN, vol. 51, no. 2, 1992, pages 249-253,	1-40
X	KINNEY, W.A. ET AL.: "Design and Synthesis of '2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethylphosphonic Acid (EAA-090), a Potent N-Methyl-D-aspartate Antagonist, via the Use of 3-Cyclobutene-1,2-dione as an Achiral .alpha.-Amino Acid Bioisostere" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 41, no. 2, 1998, pages 236-246, XP002228850 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623	21-36
Y	the whole document	1-20, 37-40

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/US 02/32252

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 1-20 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

16

u

19
18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/32252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0496561	A	29-07-1992	US 5168103 A 01-12-1992
			AT 119873 T 15-04-1995
			AU 639629 B2 29-07-1993
			AU 1030192 A 30-07-1992
			CA 2059704 A1 23-07-1992
			CZ 9200144 A3 19-01-1994
			DE 69201655 D1 20-04-1995
			DE 69201655 T2 13-07-1995
			DK 496561 T3 22-05-1995
			EP 0496561 A2 29-07-1992
			ES 2071428 T3 16-06-1995
			FI 920261 A 23-08-1992
			GR 3015456 T3 30-06-1995
			HK 1005588 A1 15-01-1999
			HU 61970 A2 29-03-1993
			HU 215838 B 28-06-2000
			HU 9500530 A3 30-10-1995
			IE 920176 A1 29-07-1992
			IL 100679 A 31-10-1996
			JP 3167770 B2 21-05-2001
			JP 4321654 A 11-11-1992
			KR 206055 B1 01-07-1999
			MX 9200240 A1 31-03-1994
			NZ 241330 A 26-10-1993
			SK 14492 A3 08-02-1995
			RU 2039035 C1 09-07-1995
			US 5240946 A 31-08-1993
			ZA 9200358 A 19-07-1993
WO 9815542	A	16-04-1998	AT 230734 T 15-01-2003
			AU 733004 B2 03-05-2001
			AU 4451797 A 05-05-1998
			BG 103348 A 30-11-1999
			BR 9712198 A 31-08-1999
			CN 1238766 A 15-12-1999
			CZ 9901168 A3 15-09-1999
			WO 9815542 A1 16-04-1998
			EA 1625 B1 25-06-2001
			EP 0934286 A1 11-08-1999
			HU 0000084 A2 28-06-2000
			JP 2001501630 T 06-02-2001
			KR 2000048908 A 25-07-2000
			NO 991561 A 04-06-1999
			NZ 334798 A 23-06-2000
			PL 332553 A1 13-09-1999
			SK 42899 A3 06-08-1999
			TR 9900724 T2 21-06-1999
			US 6200999 B1 13-03-2001
			ZA 9708877 A 17-04-1998
EP 0994107	A	19-04-2000	AU 680062 B2 17-07-1997
			AU 8057994 A 23-05-1995
			CA 2175685 A1 11-05-1995
			CN 1136810 A ,B 27-11-1996
			CZ 9601272 A3 11-09-1996
			WO 9512587 A1 11-05-1995
			EP 0726896 A1 21-08-1996
EP			0994107 A1 19-04-2000

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/32252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0994107	A	FI 961872 A	03-05-1996
		HU 74692 A2	28-01-1997
		JP 9504531 T	06-05-1997
		NO 961783 A	25-06-1996
		NZ 275088 A	22-08-1997
		PL 314182 A1	02-09-1996
		RU 2138488 C1	27-09-1999
		SK 56496 A3	04-12-1996
EP 0778023	A	ZA 9408631 A	10-07-1995
		AU 700653 B2	14-01-1999
		AU 7417896 A	12-06-1997
		BR 9605895 A	18-08-1998
		CA 2192298 A1	08-06-1997
		CN 1159915 A	24-09-1997
		CZ 9800064 A3	17-06-1998
		CZ 9603544 A3	18-03-1998
		EP 0778023 A1	11-06-1997
		HU 9603370 A2	28-05-1997
		IL 119778 A	14-07-1999
		JP 9183727 A	15-07-1997
		NO 965238 A	09-06-1997
		NZ 299888 A	23-02-2001
		SK 154796 A3	10-09-1997
		TW 427904 B	01-04-2001
		ZA 9610245 A	05-06-1998

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

17 de Abril de 2003 (17.04.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT WO 03/031416 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 31/662
31/197, 31/4245, 31/198, 31/551, A61P 25/04

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US02/32252

(22) Fecha de Registro Internacional: 9 de Octubre de 2002
(09.10.2002)

(25) Idioma de registro: INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/328,245 10 de Octubre 2001 (10.10.2001) US

(71) Solicitante: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms,
Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventor: BRANDT, Michael Richard; 16 Lenape Road,
Flemington, NJ 08822 (US). ZALESKA, Margaret, Maria; 843
Bryn Mawr, Narberth, PA 19072 (US). MOYER, John, Allen;
6274 Ingham Road, New Hope, PA 18938 (US).

(74) Agente: HILD, Kimberly, R.; Wyeth, Patent Law Department,
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): patente ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente euroasiática
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

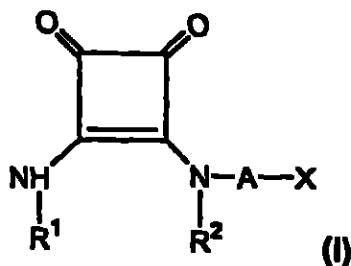
Publicado:

— con reporte de búsqueda internacional

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional
14 de Agosto de 2003

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a
"Las Notas Gulas sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen
al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE ACIDO [[2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]ALQUILO]
PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR"



(57) Resumen: Esta invención provee un método para el tratamiento del dolor en mamíferos que incluye la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva para tratar el dolor de un compuesto de la formula (I): donde: R¹ es H, alquilo o fenilalquilo; R² es H, alquilo, alquenilo o fenilalquilo; o R¹ y R² tomados juntos son Z, que es -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son independientemente H, alquilo o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, H o alquilo; A es alquileno o alquenileno; X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, H o alquilo, o una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que contiene una cantidad efectiva para tratar el dolor, del compuesto de la formula (I).

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
17 April 2003 (17.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/031416 A3

(51) International Patent Classification: A61K 31/662, 31/197, 31/4245, 31/198, 31/551, A61P 25/04

(21) International Application Number: PCT/US02/32252

(22) International Filing Date: 9 October 2002 (09.10.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date: 60/328,245 10 October 2001 (10.10.2001) US

(71) Applicant: WYETH [US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
14 August 2003

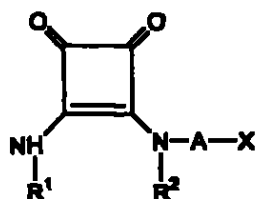
(72) Inventors: BRANDT, Michael, Richard; 16 Lenape Road, Flemington, NJ 08822 (US). ZALESKA, Margaret, Maria; 843 Bryn Mawr Avenue, Narberth, PA 19072 (US). MOYER, John, Allen; 6274 Ingham Road, New Hope, PA 18938 (US).

(74) Agents: HILD, Kimberly, R.; Wyeth, Patent Law Department, Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 et al. (US).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/031416 A3

(54) Title: [[2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL)AMINO]ALKYL]-ACID DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PAIN



(I)

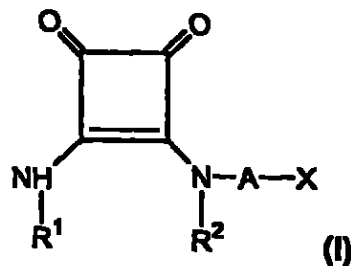
(57) Abstract: This invention provides a method of treating pain in a mammal that includes administering to a mammal in need of such treatment a pain treating effective amount of a compound of the formula (I): where R¹ is H, alkyl or phenylalkyl; R² is H, alkyl, alkanyl or phenylalkyl; or R¹ and R² taken together as Z are —CH₂C—H₂—, —CH₂C(R⁴)(R⁵)CH₂— or —CH₂C(R⁴)(R⁵)—C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂—, where R⁴, R⁵ and R¹⁰ are, independently, H, alkyl or hydroxyl and R⁷, R⁸ and R¹¹ are, independently, H or alkyl; A is alkylene or alkanylene; X is CO₂R³, P(O)(OR⁶)(OR⁷), 3, 5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl in

which R³, R⁴ and R⁵ are, independently, H or alkyl, or a pharmaceutical compositions for treating pain containing a pain treating effective amount of the compound of formula (I).

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un método para el tratamiento del dolor en un mamífero que incluye la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva para tratar el dolor de al menos un compuesto que tenga la fórmula (I):



donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R¹ y R² tomados juntos son Z, que es -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

2. El método de la reivindicación 1 donde:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

R² es hidrógeno, metilo, etilo, alilo, metalilo o bencilo.

R¹ y R² tomados juntos como Z son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-;

A es alquileo de cadena lineal o ramificada seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, o $-(\text{CH}_2)_4-$; y

X es seleccionado de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El método de la reivindicación 1 donde:

R^1 y R^2 tomados juntos como Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

A es alquileo de cadena lineal o ramificada seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, o $-(\text{CH}_2)_4-$; y

X es seleccionado de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la fórmula (I) comprende al menos uno de :

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)beta-alanina;

2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)-N-(2-propenil)glicina;

Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil] fosfónico;

Acido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]-2-butenil] fosfónico;

o

Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)metilamino]etil] fosfónico;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la fórmula (I) comprende el ácido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la fórmula (I) comprende el ácido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la fórmula (I) comprende el ácido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-

diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

11. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el dolor es dolor agudo o dolor crónico.

12. El método de la reivindicación 11 en donde el dolor es dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor lumbosacral, dolor de cuello o espalda superior, dolor intestinal, dolor somático, dolor neuropático, dolor de cáncer, dolor causado por lesión o cirugía, o dolor de cabeza, o combinaciones de estos.

13. El método de la reivindicación 11 en donde el dolor es dolor crónico.

14. El método de la reivindicación 13 en donde el dolor crónico está asociado con alodinia, hiperalgesia o ambos.

15. El método de la reivindicación 13 en donde el dolor crónico es dolor neuropático; dolor de cáncer; dolor intestinal; dolor musculoesquelético; dolor óseo; dolor de cabeza, o dolor asociado con infecciones, anemia hematie falciforme, desordenes autoinmunes, esclerosis múltiple o inflamación o combinaciones de estos.

16. El método de la reivindicación 13 en donde el dolor crónico comprende el dolor neuropático.

17. El método de la reivindicación 16 en donde el dolor neuropático está asociado con neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia del reflejo simpático, casualgia, síndrome talámico, avulsión de la raíz del nervio, dolor fantasma, distrofia del reflejo simpático, dolor post-toracotomía, cáncer, daño químico, toxinas, deficiencias nutricionales o infecciones virales o bacterianas o combinaciones de estos.

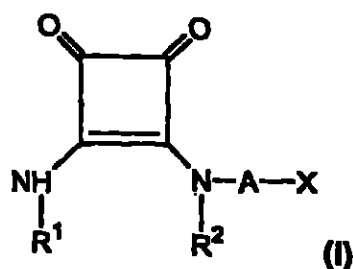
18. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 que comprende adicionalmente la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor.

19. El método de la reivindicación 18 en donde el agente aliviador del dolor comprende uno o más analgésicos; agentes anti-inflamatorios; preparaciones para la migraña, antidepresivos tricíclicos, anti-epilépticos; agonistas α_2 ; o inhibidores de recaptación de serotonina selectiva/-inhibidores de captación de norepineferina selectiva o combinaciones de estos.

20. El método de la reivindicación 19 en donde el agente aliviador del dolor comprende un analgésico opioide.

21. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende:

- a) Una cantidad efectiva para tratar el dolor, de al menos un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R¹ y R² tomados juntos como Z, son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁸)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁸, R⁹ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

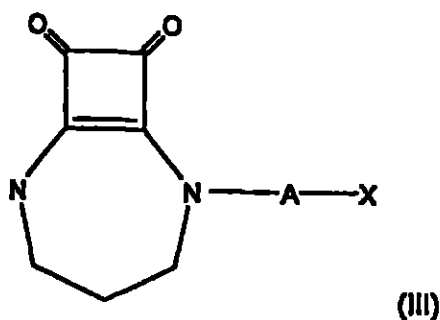
A es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y

b) Una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor.

22. La composición de la reivindicación 21 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 21.

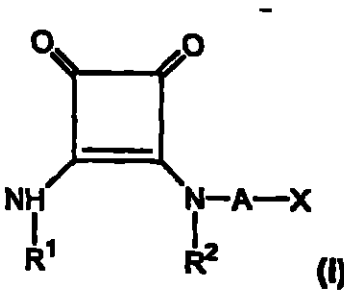
23. La composición de la Reivindicación 21 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de :

- Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
 - Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 - Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 - Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;
 - 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o
 - Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,
- o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

24. La composición de la Reivindicación 21 en donde el agente aliviador de dolor comprende al menos un analgésico opioide.

25. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende:

- a) Una cantidad efectiva para tratar el dolor, de al menos un compuesto de la formula (I)



en donde:

R¹ y R² tomados juntos como Z, son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o alquilenos de 2 a 6 átomos de carbono;

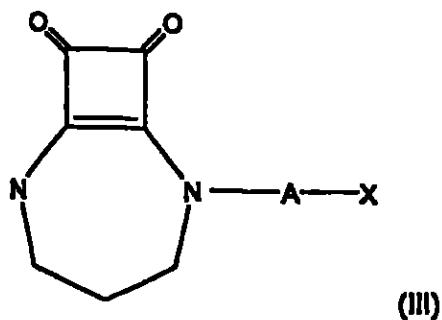
X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6

átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y

b) Al menos un vehículo farmacéutico.

26. La composición de la Reivindicación 25 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula III:



en donde A y X son como se definió en la reivindicación 25.

27. La composición de la Reivindicación 26 que comprende adicionalmente al menos un agente aliviador de dolor.

28. La composición de la Reivindicación 27 en donde el agente aliviador del dolor comprende un analgésico opioide.

29. La composición de la Reivindicación 25 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de:

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

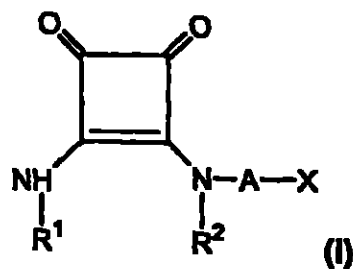
Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o

Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30. Una composición farmacéutica, en forma de dosis unitaria, para el tratamiento del dolor que comprende una dosis unitaria efectiva para tratar el dolor, de al menos un compuesto de la formula (I)



en donde:

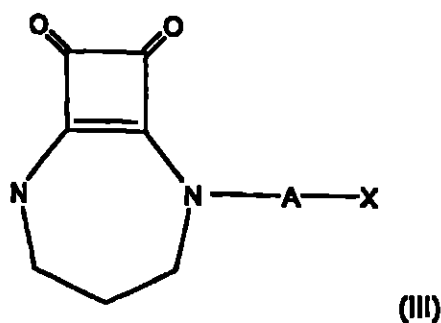
R¹ y R² tomados juntos como Z, son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁸)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁷, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde la composición está en una forma de dosis unitaria.

31. La composición de la reivindicación 30 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 30.

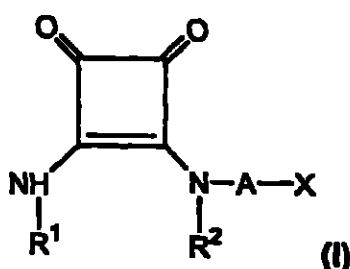
32. La composición de la Reivindicación 30 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de :

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]
 fosfónico;
 Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;
 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o
 Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,
 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

33. La composición de la reivindicación 30 en donde la composición está en la forma de una tableta o cápsula.

34. Un empaque terapéutico para dispersión a un mamífero que está siendo tratado contra el dolor, que comprende:

- a) Una o más dosis unitarias de al menos un compuesto de la formula (I)



en donde:

R^1 y R^2 tomados juntos como Z, son $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(R^6)(R^7)CH_2-$ o $-CH_2C(R^8)(R^9)-C(R^{10})(R^{11})CH_2-$, donde R^6 , R^8 y R^{10} , son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R^7 , R^9 y R^{11} son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 6 átomos de carbono;

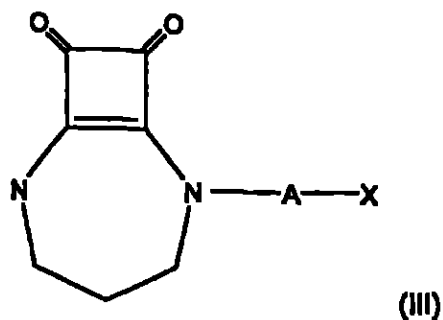
X es CO_2R^3 , $P(O)(OR^4)(OR^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y

- b) Un contenedor que comprende una o más dosis unitaria y el

rotulado dirigido al uso del empaque para el tratamiento del dolor en un mamífero.

35. El empaque de la reivindicación 34 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 34.

36. El empaque de la Reivindicación 34 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de:

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

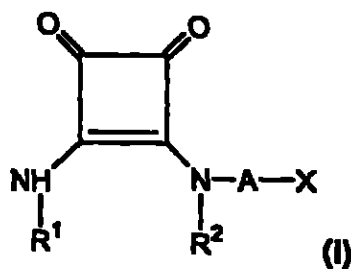
Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o

Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-eri-2-il)etil] fosfónico, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

37. El uso de un compuesto que tiene la formula (I):



en donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R^1 y R^2 tomados juntos como Z, son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, donde R^6 , R^8 y R^{10} , son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R^7 , R^9 y R^{11} son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero.

38. Un uso como se reivindicó en la reivindicación 37 en donde:

R^1 es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

R^2 es hidrógeno, metilo, etilo, alilo, metalilo o bencilo, o

R^1 y R^2 tomados juntos como Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

A es alquilenos de cadena lineal o ramificada seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, o $-(\text{CH}_2)_4-$; y

X es seleccionado de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

39. Un uso como se reivindicó en la reivindicación 3 o en la reivindicación 38 en donde:

R^1 y R^2 tomados juntos como Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

A es alquilenos de cadena lineal o ramificada seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, o $-(\text{CH}_2)_4-$; y

X es seleccionado de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

40. Un uso como se reivindicó en cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39 en donde el compuesto de la fórmula (I) comprende al menos uno de:

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)beta-alanina;

2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)-N-(2-propenil)glicina;

Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil] fosfónico;

Acido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]-2-butenil] fosfónico;

Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)metilamino]etil] fosfónico;

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona;

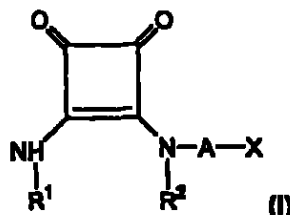
Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

34

What is Claimed:

1. A method of treating pain in a mammal comprising administering to a mammal in need of treatment of pain a pain treating effective amount of at least one compound having the formula (I):



wherein:

- R^1 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or phenylalkyl of 7 to 12 carbon atoms;
- R^2 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2 to 6 carbon atoms or phenylalkyl of 7 to 12 carbon atoms; or
- R^1 and R^2 taken together as Z are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^8)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, where R^6 , R^8 and R^{10} are, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or hydroxyl and R^7 , R^9 and R^{11} are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;
- A is alkylene of 1 to 6 carbon atoms or alkenylene of 2 to 6 carbon atoms;
- X is CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl wherein R^3 , R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

2. The method of Claim 1 wherein:
- R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, or benzyl,
- R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, allyl, methallyl or benzyl,
- or R^1 and R^2 taken together as Z, are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^8)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;
- A is a straight or branched chain alkylene selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, or $-(\text{CH}_2)_4-$; and
- X is selected from carboxyl, phosphoryl or 5-tetrazolyl;
- or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

30

37

35

3. The method of claim 1 wherein:

R^1 and R^2 taken together as Z, are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^5)(\text{R}^8)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

5 A is a straight or branched chain alkylene selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, or $-(\text{CH}_2)_4-$; and

X is selected from carboxyl, phosphonyl or 5-tetrazolyl.

10 4. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises at least one of:

N-(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)beta-alanine,

2-[2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)amino]ethyl]-1,2,4-oxadiazolidine-3,5-dione,

15 N-(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)-N-(2-propenyl)glycine,

[2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)amino]ethyl]phosphonic acid,

[(E)-4-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)amino]-2-butenyl]phosphonic acid, or

[2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)methylamino]ethyl]phosphonic acid;

20 or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

5. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises [2-(7,8-Dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-yl)ethyl]-phosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

25

6. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises [2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]-phosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

30 7. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises [2-(4-Hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

38

36

8. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises 8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-2-acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

5 9. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises 2-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]-non-1-(7)-ene-8,9-dione, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

10 10. The method of any one of Claims 1 to 3 wherein the compound of formula (I) comprises [2-(9,10-Dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-yl)ethyl]-phosphonic acid, or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

11. The method of any one of Claims 1 to 10 wherein the pain is acute pain or chronic pain.

15

12. The method of Claim 11 wherein the pain is inflammatory pain, musculoskeletal pain, bony pain, lumbosacral pain, neck or upper back pain, visceral pain, somatic pain, neuropathic pain, cancer pain, pain caused by injury or surgery, or headache pain, or combinations thereof.

20

13. The method of Claim 11 wherein the pain is chronic pain.

14. The method of Claim 13 wherein the chronic pain is associated with allodynia, hyperalgesia, or both.

25

15. The method of Claim 13 wherein the chronic pain is neuropathic pain; cancer pain; visceral pain; musculoskeletal pain; bony pain; headache pain; or pain associated with infections, sickle cell anemia, autoimmune disorders, multiple sclerosis, or inflammation, or combinations thereof.

30

16. The method of Claim 13 wherein the pain comprises neuropathic pain.

39

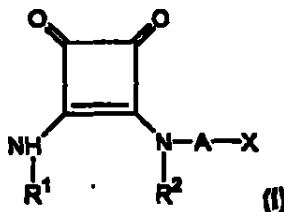
17. The method of Claim 16 wherein the neuropathic pain is associated with diabetic neuropathy, peripheral neuropathy, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, lumbar or cervical radiculopathies, fibromyalgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, causalgia, thalamic syndrome, nerve root avulsion, phantom limb pain, reflex sympathetic dystrophy, postthoracotomy pain, cancer, chemical injury, toxins, nutritional deficiencies, or viral or bacterial infections, or combinations thereof.

18. The method of any one of Claims 1 to 17 further comprising administering a pharmaceutically effective amount of at least one pain relieving agent.

19. The method of Claim 18 wherein the pain relieving agent comprises one or more analgesics; anti-inflammatory agents; migraine preparations; tricyclic antidepressants; anti-epileptics; α_2 agonists; or selective serotonin reuptake inhibitors/selective norepinephrine uptake inhibitors; or combinations thereof.

20. The method of Claim 19 wherein the pain relieving agent comprises an opioid analgesic.

21. A pharmaceutical composition for treating pain comprising:
a) a pain treating effective amount of at least one compound of formula (I)



wherein:

25 R^1 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or phenylalkyl of 7 to 12 carbon atoms;

R^2 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2 to 6 carbon atoms or phenylalkyl of 7 to 12 carbon atoms; or

R^1 and R^2 taken together as Z are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ or

38

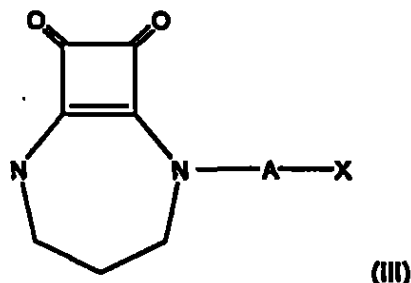
—CH₂C(R⁸)(R⁹)—C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂—, where R⁸, R⁹ and R¹⁰ are, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or hydroxyl and R⁷, R⁹ and R¹¹ are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

A is alkylene of 1 to 6 carbon atoms or alkenylene of 2 to 6 carbon atoms;

- 5 X is CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl wherein R³, R⁴ and R⁵ are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

b) a pharmaceutically effective amount of at least one pain relieving agent.

- 10 22. The composition of Claim 21 wherein the compound of formula (I) has a formula (III):



wherein A and X are defined as in Claim 21.

- 15 23. The composition of Claim 21 wherein the compound of formula (I) comprises at least one of:

[2-(7,8-Dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,

[2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,

[2-(4-Hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)en-2-yl)ethyl]-

- 20 phosphonic acid,

8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-2-acetic acid,

2-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]-non-1-(7)-ene-8,9-dione,

or

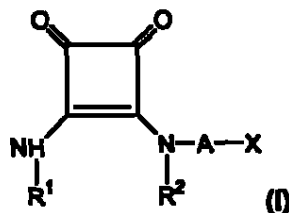
[2-(9,10-Dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid;

- 25 or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

24. The composition of Claim 21 wherein the pain relieving agent comprises at least one opioid analgesic.

41

25. A pharmaceutical composition for treating pain comprising:
a) a pain treating effective amount of at least one compound of formula (I)



5 wherein:

R^1 and R^2 taken together as Z are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(R^6)(R^7)\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{C}(R^8)(R^9)-\text{C}(R^{10})(R^{11})\text{CH}_2-$, where R^6 , R^7 and R^{10} are, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or hydroxyl and R^8 , R^9 and R^{11} are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

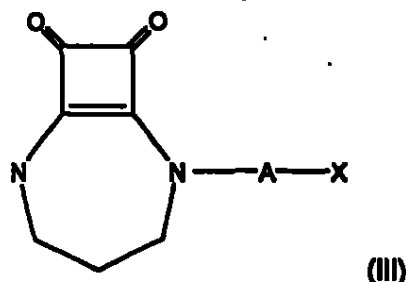
10 A is alkylene of 1 to 6 carbon atoms or alkenylene of 2 to 6 carbon atoms;

X is CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl wherein R^3 , R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

b) at least one pharmaceutical carrier.

15

26. The composition of Claim 25 wherein the compound of formula (I) has the formula III:



wherein A and X are defined as in claim 25.

20

27. The composition of Claim 26 further comprising at least one pain relieving agent.

28. The composition of Claim 27 wherein the pain relieving agent comprises an oploid analgesic.

29. The composition of Claim 25 wherein the compound of formula (I) comprises at least one of:

[2-(7,8-Dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,
[2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,
[2-(4-Hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]-

phosphonic acid,

8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-2-acetic acid,

2-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-8,9-dione,

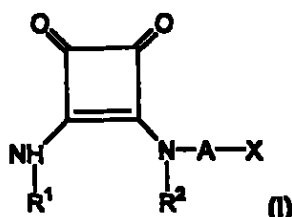
or

[2-(9,10-Dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid;

or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

15

30. A pharmaceutical composition, in unit dosage form, for treating pain comprising a pain treating effective unit dosage of at least one compound of formula (I)



wherein:

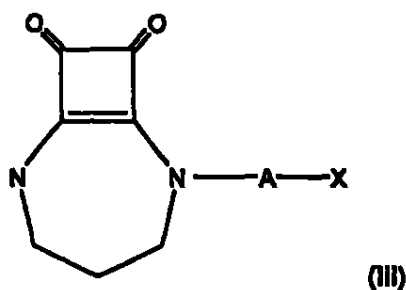
20 R^1 and R^2 taken together as Z are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^8)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, where R^6 , R^8 and R^{10} are, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or hydroxyl and R^7 , R^9 and R^{11} are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

A is alkylene of 1 to 6 carbon atoms or alkenylene of 2 to 6 carbon atoms;

25 X is CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl wherein R^3 , R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the composition is in unit dosage form.

31. The composition of Claim 30 wherein the compound of formula (I) has a formula III:



wherein A and X are defined as in claim 30.

5

32. The composition of Claim 30 wherein the compound of formula (I) comprises at least one of:

[2-(7,8-Dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,

[2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,

10 [2-(4-Hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]-
phosphonic acid,

8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-2-acetic acid,

2-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-8,9-dione,

or

15 [2-(9,10-Dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]deco-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid;

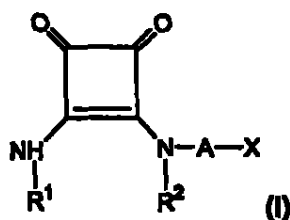
or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

33. The composition of Claim 30 wherein the composition is in the form of a tablet or capsule.

20

34. A therapeutic package for dispensing to a mammal being treated for pain comprising:

a) one or more unit dosages of at least one compound of formula (I)



25 wherein:

42

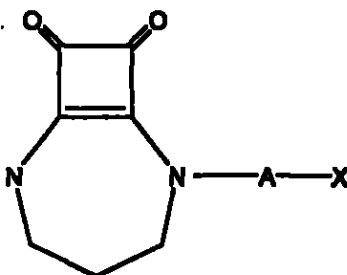
R^1 and R^2 taken together as Z are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, where R^7 , R^8 and R^{10} are, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or hydroxyl and R^9 , R^9 and R^{11} are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

5 A is alkylene of 1 to 6 carbon atoms or alkenylene of 2 to 6 carbon atoms;

X is CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl wherein R^3 , R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

10 b) a container comprising the one or more unit dosages and labeling directing the use of the package for treating pain in a mammal.

35. The package of Claim 34 wherein the compound of formula (I) has the formula III:



(III)

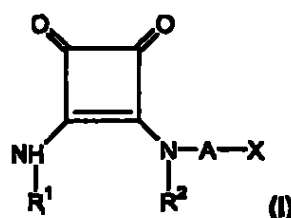
15 wherein A and X are defined as in Claim 34.

36. The package of Claim 34 wherein the compound of formula (I) comprises at least one of:

- 20 [2-(7,8-Dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,
[2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,
[2-(4-Hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]-
phosphonic acid,
8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-2-acetic acid,
2-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1-(7)-ene-8,9-dione,
25 or [2-(9,10-Dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]deco-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid;
or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

45

37. Use of a compound having the formula (I):



wherein:

R^1 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or phenylalkyl of 7 to 12 carbon atoms;

R^2 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkenyl of 2 to 6 carbon atoms or phenylalkyl of 7 to 12 carbon atoms; or

R^1 and R^2 taken together as Z are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, where R^8 , R^9 and R^{10} are, independently, hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or hydroxyl and R^7 , R^9 and R^{11} are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

A is alkylene of 1 to 6 carbon atoms or alkenylene of 2 to 6 carbon atoms;

X is CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-yl or 5-tetrazolyl wherein R^3 , R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the preparation of a medicament for the treatment of pain in a mammal.

38. A use as claimed in Claim 37 wherein:

R^1 is hydrogen, methyl, ethyl, or benzyl,

R^2 is hydrogen, methyl, ethyl, allyl, methallyl or benzyl,

or R^1 and R^2 taken together as Z, are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

A is a straight or branched chain alkylene selected from $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, or $-(\text{CH}_2)_4-$;

and

X is selected from carboxyl, phosphonyl or 5-tetrazolyl; or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

39. A use as claimed in Claim 37 or Claim 38 wherein:

R^1 and R^2 taken together as Z, are $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, or $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

A is a straight or branched chain alkylene selected from $-\text{CH}_2-$,
 5 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, or $-(\text{CH}_2)_4-$; and
 X is selected from carboxyl, phosphonyl or 5-tetrazolyl.

40. A use as claimed in any one of Claims 37 to 39 wherein the compound of formula (I) comprises at least one of:

- 10 N-(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)beta-alanine,
 2-[2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)amino]ethyl]-1,2,4-oxadiazolidine-
 3,5-dione, /
 N-(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)-N-(2-propenyl)glycine,
 [2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)amino]ethyl]phosphonic acid, /
 15 [(E)-4-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)amino]-2-butenyl]phosphonic
 acid,
 [2-[(2-Amino-3,4-dioxo-1-cyclobuten-1-yl)methylamino]ethyl]phosphonic acid,
 [2-(7,8-Dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,
 [2-(8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid,
 20 [2-(4-Hydroxy-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)ethyl]
 phosphonic acid,
 8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-2-acetic acid,
 2-[(1H-Tetrazol-5-yl)methyl]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-8,9-dione,
 [2-(9,10-Dioxo-2,7-diazabicyclo[8.2.0]dec-1(8)-en-2-yl)ethyl]phosphonic acid;
 25 or a pharmaceutically acceptable salt form thereof.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

45

Remitente:
AUTORIDAD ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Destinatario: WILEMAN, David Francis et al. WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRAN BRETAÑA		OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
Registro de referencia del solicitante o agente AM100830		Fecha de envío (día/mes/año) 26.06.2003	
Solicitud Internacional No. PCT/US 02/32252		Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09/10/2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10/10/2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC : A61K31/662			
Solicitante WYETH			
1. Esta opinión escrita la redacta primero la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional. 2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: - I ☒ Bases de opinión - II ☐ Prioridad - III ☒ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. - IV ☐ Falta de unidad de invención - V ☒ declaración razonada de según la regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación. - VI ☐ Ciertos documentos citados - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional 3. El solicitante por el presente está invitado a contestar a esta opinión. ¿Cuándo? Ver el límite de tiempo indicado anteriormente. El solicitante puede, antes de la expiración del límite de tiempo, solicitar a esta Autoridad que otorgue una extensión, ver Regla 66.2(d). ¿Cómo? Presentando una respuesta escrita, acompañada de, cuando sea apropiado, de enmiendas, según Regla 66.3. Para el formulario y el idioma de las enmiendas, ver las Reglas 66.8 y 66.9 También: Para una oportunidad adicional de presentar enmiendas, ver Regla 66.4. Para la obligación del examinador de considerar las enmiendas y/o argumentos, ver Norma 66.4bis. Para una comunicación informal con el examinador, ver Regla 66.6. Si no se registra una respuesta, el informe del examen preliminar internacional se establecerá según esta opinión. 4. La fecha final por medio de la cual se debe establecer el informe del examen preliminar internacional según la Regla 69.2 es: 26/02/2003			
Nombre y dirección de correo de la autoridad encargada del examen preliminar internacional Oficina de Patentes Europeas D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 -0 TX: 523656 epma d Fax: +49 89 2399 - 4465		Funcionario autorizado/Examinador Seymour, L Agente de formalidades (incluyendo prolongación de tiempo) Ambros, J.R. Teléfono No +49 89 2399 8012	

I. Bases de la Opinión

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en esta opinión como "presentados originalmente"):

Descripción, Páginas:

1-28 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-40 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto a las secuencias de nucleótidos o aminoácidos revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:
- ☐ toda la solicitud internacional.
 - ☒ las reivindicaciones No. 1-20 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. 22 se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
Ver hoja separada
 - ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
 - ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa
 - ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:
- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
 - ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Declaración razonada según la Regla 66.2(a)(ii) respecto a la novedad, nivel inventivo y la aplicación industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones 1-20, 37-40 (si); 21-36 (no)
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones 1-20, 37-40 (si); 21-36 (no)
Aplicación industrial (IA)	Reivindicaciones 21-40 (si)

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Re Item III

Las reivindicaciones 1-20 se relacionan con asunto considerado por esta Autoridad para ser cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1 (iv) TCP. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad Industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) TCP).

Re Item IV

1. Se hace referencia a los siguientes documentos (D2 no se mencionó en el reporte de búsqueda internacional; se adjunta una copia al mismo):

D1: EP-A-0 496 561 mencionado en la solicitud

D2: Fármacos, vol. 55, no 1, 1998, páginas 1-4

D3: WO-A-98-15542

D4: EP-A-0-994 107

D5: EP-A-0 778 023

D6 Base de datos: Biosis en línea) & DOLOR vol. 51, no 2, 1992, páginas 249-252

D7: J. Med. Quim., vol. 41, no. 2, 1998, páginas 236-246

D8: Medicamentos y Tercera Edad vol., 11, no. 5, 1997, páginas 398-412, mencionado en la solicitud.

2. **Novedad (Artículo 33(2) TCP)**

2.1 El documento D1 revela la presente fórmula (I) y los compuestos preferidos correspondientes (ver reivindicaciones presentes 4-10 y D1, reivindicaciones 5 y 6); su uso en el tratamiento de varios desórdenes del SNC y composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria (p. 19, líneas 31 p.20) líneas 13) Esta revelación destruye la novedad de las reivindicaciones de novedad 25-33. Las reivindicaciones 34-36 están dirigidas a un paquete terapéutico el cual es un simple agregado de dos compuestos conocidos, es decir, los compuestos de la fórmula (I) en forma de dosificación unitaria y un paquete con una etiqueta que hace referencia al tratamiento del dolor, que no hace parte de una unidad funcional, es decir, el paquete no se requiere para que se use en la forma de dosificación unitaria como está indicado. Por lo tanto, la novedad no se puede reconocer para las reivindicaciones 34-36. Las mezclas de los compuestos de la presenta fórmula (I) y CPP, un agente que alivia el dolor, (ver D6 y D8) son revelados en D1 (ver p. 19 líneas 27-30).

Por lo tanto, las reivindicaciones de la composición que incluyen un segundo agente que alivia el dolor (reivindicaciones 21-14) no son novedosas.

El uso de los compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento del dolor no se revelan en D1. El "segundo uso médico", reivindicaciones 1-20 y 37-40 son novedosos con respecto a este documento.

Un análisis similar aplica al documento relacionado D7

2.2. Los documentos D2- D4 y D8 no revelan compuestos de la presente fórmula (I) (la diferencia en D3 y D3 recae en el presente grupo X).

2.3 El documento D5 revela varias composiciones farmacéuticas que comprenden rapamicina y varios derivados del mismo en combinación con antagonistas NMDA, los cuales pueden ser seleccionados de los compuestos de D1 (p.2, línea 45-p 3, línea 10; Reivindicación 11) Esta revelación, por lo tanto, destruye la novedad para las reivindicaciones 25-36. Adicionalmente, debido a una amplia definición del agente que alivia el dolor tal como se usa en la reivindicación 21 (ver descripción, p-14, línea 28- p.15, línea 10), también se considera que el D5 destruye la novedad para las reivindicaciones 21-24

3. Paso Inventivo (Artículo 33(3) TCP)

3.1. Se han usado numerosos antagonistas NMDA en el tratamiento del dolor (ver D2, Sección 2) Adicionalmente, el tratamiento del dolor se lista entre los posibles usos en derivados de dioxociclobutano análogos (ver D3, reivindicación 22 y D4, reivindicación 11). Sería entonces, por lo tanto, obvio para la persona versada en la técnica considerar el uso de antagonistas NMDA competitivos conocidos de D1 con el fin de resolver el problema de proporcionar además métodos para el tratamiento del dolor.

El problema que sustenta las reivindicaciones del "segundo uso médico" es, por lo tanto, observado al proporcionar métodos mejorados de tratamiento del dolor.

El solicitante proporcionó análisis comparativos que muestran los compuestos A y B presentes (descripción presente, p 20, línea 15 – p.21) producen una alteración superior de hipersensibilidad térmica inducida PDE₂ (Tabla 1) y la hipersensibilidad táctil inducida-CCI (Tabla 2) comparada con un agente aliviador del dolor GCS- 19755, el cual puede ser aceptado como el estado de la técnica más cercano, dado que éste pertenece a la misma clase de los compuestos presentes, los dos estructuralmente (ver D7, cuadro 1) y en su mecanismo de acción (es decir, antagonista NMDA competitivo, ver D2, Sección 4).

Por lo tanto, se puede reconocer un paso inventivo para el "segundo uso médico" reivindicaciones 1-20 y 37-40.

3.2 Para las composiciones que contienen además agentes aliviadores del dolor (reivindicaciones 21-24), se considera la prioridad más cercana la GCS-19755/composiciones de morfina (ver D2, Sección 4). Dado que D2 generalmente enseña el aumento de la antinocicepción por morfina por parte de antagonistas receptores NMDA, sería obvio para la persona versada en la materia verse enfrentada al problema de proporcionar además composiciones antagonistas opioides /NMDA para sustituir GCS-19755 por los antagonistas NMDA competitivos conocidos del D1. El problema que sustenta estas reivindicaciones se observa al proporcionar composiciones antagonistas opioides/NMDA mejoradas. La composición comparativa (quetamina/morfina) seleccionada para demostrar el paso inventivo (ver. Tablas 1-2 y 1-3) no puede tenerse en cuenta para constituir el estado de la técnica más cercano, dado que la quetamina es estructural y mecánicamente más remota (ver descripción actual, p-21, líneas 1-4) que las composiciones de morfina. Por lo tanto, los datos dados no pueden tomarse como una base para la evaluación de un paso inventivo. Adicionalmente, la generalización de la morfina para aliviar los agentes aliviadores del dolor en las reivindicaciones 21-24 no parece ser razonable.

4. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) TCP)

Para la evaluación de estas reivindicaciones 1-20 en lo que se refiere a si éstas son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes TCP. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede, sin embargo, permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dichos compuestos para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

XP-002107488

Terapias Combinadas Antagonistas de NMDA-Opioides

¿Qué ventajas ofrecen para el Control de Síndromes de Dolor?

Zsuzsanna Wiesenfeld-Hallin

Instituto Karolinska, Departamento de Ciencias y Tecnología de Laboratorio Médico, División de Neurofisiología Clínica, Huddinge University Hospital, Huddinge, Suecia

Resumen Se discute el efecto benéfico potencial de la coadministración de opiáceos con antagonistas del receptor N-metilo-D-aspartate (NMDA) para glutamato. Hay un cuerpo creciente de datos experimentales que indican que los antagonistas selectivos NMDA que actúan en varios sitios del receptor y medicamentos clínicamente disponibles con alguna afinidad por el receptor NMDA potencian el efecto analgésico de los opiáceos y pueden bloquear o reducir el desarrollo de la tolerancia después de la administración de opiáceos a largo plazo. En la mayoría de los estudios clínicos que tratan este asunto se ha encontrado la ketamina, que tiene propiedades antagonistas NMDA, que reducen la necesidad de opiáceos para el tratamiento de condiciones de dolor severo. Por lo tanto, la combinación de antagonistas NMDA clínicamente disponibles con opiáceos puede ser

benéfica para tratar un número de condiciones dolorosas.

1. Opioide y el Receptor NMDA

Mientras los opiáceos son los más ampliamente usados y los medicamentos más efectivos para el tratamiento de muchos síndromes de dolor, tienen algunos efectos adversos bien conocidos, incluyendo sedación, depresión respiratoria, náusea y estreñimiento. Además, después de ser administrados durante largo tiempo, pueden perder su eficacia a través del desarrollo de tolerancia, requiriendo la administración de dosis muy altas. La dependencia física, según se evidencia por síntomas de abstinencia después de la terminación del tratamiento, puede también ser un problema grave.

Otro asunto que merece consideración por su relevancia clínica es que algunos estados de dolor crónico no se tratan efectivamente con opiáceos. El dolor neuropático después de una lesión en el sistema nervioso no responde satisfactoriamente a los opiáceos en dosis que no causan efectos adversos graves. Por lo tanto, las estrategias de tratamiento alternativo deben considerarse para tratamientos de dolor en situaciones en las que la administración de opiáceos sería óptima. Aunque hay un gran número de otras estrategias de tratamiento no con opiáceos, el enfoque de este artículo es la posibilidad de usar una combinación de opiáceos con antagonistas del receptor N-metilo-D-aspartate (NMDA) para el glutamato del ácido amino excitador.

El complejo receptor NMDA es un canal de ion de ligando bloqueado capaz de pasar Ca^{++} a la célula del espacio extracelular, que conduce a trayectorias de señal del segundo y tercer mensajero dependientes de Ca^{++} . Un gran número de eventos intracelulares sigue la activación del receptor NMDA, que causa un aumento en Ca^{++} intracelular. Este es el evento central que lleva a un aumento en la concentración intracelular de la proteína quinasa C (PKC), que lleva a posterior sensibilización de la célula postsináptica. PKC puede incrementarse también por ocupación del receptor μ -opioide que puede subyacer la interacción de los sistemas receptores opiáceos y NMDA.

2. Antagonistas Receptores NMDA y el Dolor

Hay evidencia abundante de un papel principal del receptor NMDA, que se distribuye ampliamente en el sistema nervioso, en un gran número de procesos incluyendo el desarrollo, el aprendizaje y la memoria, la plasticidad y el dolor. La activación excesiva del receptor NMDA causa excitotoxicidad, llevando a la muerte de células y degeneración neuronal y puede jugar un papel en el desarrollo del dolor agudo y crónico. Se ha establecido bastante el papel del receptor NMDA en la mediación de la sensibilización de las interneuronas después de la activación repetitiva de nociceptores (cierre). La activación sostenida del receptor NMDA lleva a sensibilización central, lo que se cree que sustenta dichos fenómenos como alodinia e hiperalgesia. Se ha desarrollado un número de antagonistas altamente específico que actúan en diferentes sitios sobre el complejo receptor y, de manera

interesante, se ha encontrado que un número de medicamentos clínicamente disponibles tienen alguna función antagonista sobre el receptor NMDA.

3. El Receptor NMDA y la Tolerancia/Dependencia de Opioides Agudos

Los antagonistas opioides son capaces de producir síntomas de abstinencia después de la administración de una dosis única del agonista opioide, que ha sido llamado dependencia y/o tolerancia aguda. Por lo tanto, aún una administración de opioides única parece que produce cambios adaptativos en el sistema nervioso, que llevan a la atenuación del efecto del opioide. Estos cambios adaptativos persisten cuando los efectos antinociceptivos u otros efectos depresivos se invierten, resultando hiperexcitabilidad y abstinencia. La activación del receptor NMDA constituye un paso importante en estos cambios adaptativos. Los opioides aplicados iontoforéticamente, además de bloquear las respuestas inducidas del glutamato en neuronas del cuerno dorsal, aumentan paradójicamente la respuesta al glutamato después de desvanecerse. En particular, los estudios intracelulares llevados a cabo en neuronas del cuerno dorsales *en vitro* han indicado una respuesta evocada de NMDA mejorada por agonistas μ -opioides.

4. Aumento de la Antinocicepción por Morfina por parte de los Antagonistas Receptores NMDA

La activación de los receptores NMDA después del tratamiento con opioides puede reducir la magnitud y duración de la antinocicepción inducida por opioides. Por lo tanto, puede esperarse que el bloqueo de los receptores NMDA

mejore agudamente la antinocicepción inducida por opioides. Sin embargo, sorprendentemente, no se observó dicha interacción en la mayoría de los estudios anteriores que examinan la interacción aguda entre la morfina y los antagonistas NMDA. En estos estudios, se reportó que los antagonistas NMDA coadministrados con morfina redujeron el desarrollo de la tolerancia, pero el diseño de los estudios no fue óptimo para observar una interacción aguda entre los medicamentos coadministrados. Los autores examinaron interacciones antagonistas NMDA de opioides en un solo momento después de la administración de los medicamentos, en lugar de seguir el curso entero del efecto del medicamento. Aún en estudios donde dicha potenciación fue observada, la significación de la interacción del medicamento no fue resaltada.

Hemos examinado recientemente este asunto en detalle y encontramos una potenciación y prolongación sorprendente de la antinocicepción del comportamiento inducida por morfina por antagonistas NMDA en ratas. La potenciación fue observada con los antagonistas dextrometorpán y dizocilpina no competitivos (MK-801), así como con el antagonista competitivo selfotel (CGS-19755). Estos datos están sustentados por estudios electrofisiológicos y estudios de comportamiento más recientes.

La resistencia de los opioides en estados de dolor neuropáticos puede comprender activación del receptor NMDA después del daño del nervio, lo cual lleva a un aumento en Ca^{++} intracelular. Se ha lanzado la hipótesis de que el aumento en el Ca^{++} inducido en PKC intracelular y otras quinasas lleva a la

fosforilación de las proteínas receptoras con el receptor μ -opioide, reduciendo así el efecto de los opioides endógenos o aquellos aplicados exógenamente.

Se han presentado datos experimentales sustentando un aumento en la sensibilidad a los opioides en estados de dolor neuropático después de la coadministración de los antagonistas del receptor NMDA. El antagonista NMDA altamente selectivo MK-801 combinado con morfina redujo el dolor neuropático experimental después del daño del nervio periférico y dextrorfan, el metabolito activo de dextrometorfán, produjo una mejora de la antinocicepción después del daño de la médula espinal.

Otro efecto importante de la coadministración de los antagonistas NMDA con morfina es la reducción del desarrollo de la tolerancia. Se ha propuesto que el aumento agudo de la actividad del receptor NMDA por opioides puede llevar a cambios persistentes en el estado de los receptores NMDA después de la administración de opioides de largo plazo, comprendiendo posiblemente la producción de óxido nítrico y/o activación de PKC. Tales cambios en los receptores NMDA aumentan la transmisión excitatoria en el sistema nervioso y llevan a la tolerancia de opioides. Se ha sugerido además que en cuanto a la tolerancia de opiáceos la administración de los antagonistas NMDA podría restablecer el efecto anticonceptivo de opioides, es decir tolerancia contraria.

En estos estudios los antagonistas NMDA fueron administrados por ellos mismos por algunos días después de que se estableció la tolerancia a la morfina y de que se administró una dosis de prueba de la morfina después de la terminación

de la administración del antagonista NMDA. La interpretación de los resultados de estos estudios se basa sobre el supuesto de que no hubo potenciación aguda de la antinocicepción por opioides por los antagonistas NMDA. En contraste, no se observó una inversión aguda de la tolerancia en estudios donde los antagonistas NMDA fueron coadministrados con morfina directamente después del desarrollo de la tolerancia. La diferencia en los resultados puede deberse a diferencias considerables en el diseño de 2 series de experimentos. La utilidad de los antagonistas NMDA para invertir la tolerancia de los opiáceos merece ser analizada en la clínica.

5. Estudios Experimentales y Clínicos en Humanos

Aunque hay un gran número de antagonistas NMDA, actuando en varios sitios de este complejo receptor, disponibles para estudio experimental, estos agentes no pueden usarse en la clínica por efectos adversos graves. Sin embargo, hay un número de medicamentos clínicamente disponibles con propiedades antagonistas NMDA. Estos incluyen la ketamina anestesia, la dextrometorfana antitusiva y el agente anti-Parkinsoniano memantina. Todos ellos son antagonistas no competitivos del receptor NMDA, pero ninguno es un antagonista selectivo. Un número de estudios experimentales y clínicos han examinado el efecto de estos medicamentos por sí mismos en humanos. Con una gran diferencia se ha llevado a cabo el número más grande de estudios sobre los efectos de la ketamina sobre el dolor experimental y clínico y se ha reportado un buen alivio del dolor (ver Goodchild y Sukiennik y Kream). Sin embargo, la

ventana terapéutica es muy angosta y los efectos adversos, de los cuales los síntomas psicotomiméticos severos son los más fastidiosos, son comunes. La dextrometorfán tiene menos efectos adversos que la ketamina y se ha demostrado que causa analgesia en el dolor experimental en humanos, pero no tuvo efecto benéfico en pacientes con dolor neuropático.

Han habido pocos estudios clínicos sorprendentes sobre la interacción de los antagonistas NMDA y los opiáceos y los resultados son algo inconsistentes. La infusión combinada de la morfina y las dosis bajas de ketamina para el alivio del dolor postoperatorio en pacientes mayores no tuvo efectos benéficos comparado con la morfina sola y el aumento de la dosis de ketamina ocasionó efectos adversos intolerables. Sin embargo, un número de grupos han reportado que la adición de dosis muy bajas de ketamina sistémica, con pocos efectos adversos, ocasionó una reducción en la necesidad de los opiáceos para el tratamiento del dolor postoperatorio.

Además, la ketamina intratecal redujo los requerimientos de morfina intratecal en pacientes con cáncer terminal. Presumiblemente, la mayoría de los estudios clínicos se han llevado a cabo sobre la interacción de la ketamina y la morfina ya que la ketamina es un anestésico y la mayoría de dichos estudios los llevan a cabo anestesiólogos. Según el conocimiento del autor no se han llevado a cabo estudios clínicos sobre la interacción del dextrometorfán o memantina con opiáceos. En vista de la seguridad clínica demostrada de estos medicamentos y

los datos experimentales que indican una potenciación de la analgesia de los opiáceos, hay una clara necesidad de dichos ensayos clínicos.

K211
Docket
30 JE 2003

PATENT COOPERATION TREATY: RADNOR

P 1
61

From the:
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

WYETH
JUL 10 2003
PATENT DEPT

To: WILEMAN, David Francis et al. WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRANDE BRETAGNE		RECEIVED 30 JUN 2003 PATENTS DEPT.	PCT WRITTEN OPINION (PCT Rule 66) 3 2003
		Date of mailing (day/month/year)	26.06.2003
Applicant's or agent's file reference AM100830		REPLY DUE	within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/US02/32252	International filing date (day/month/year) 09/10/2002	Priority date (day/month/year) 10/10/2001	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/062			
Applicant WYETH			

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
2. This opinion contains indications relating to the following items:
 - I ☒ Basis of the opinion
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain document cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application
3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.5 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.8.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 66.2 is: 10/02/2004.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80299 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4485	Authorized officer / Examiner Seymour, L. Formalities officer (incl. extension of time limits) Ambrosia, J.R. Telephone No. +49 89 2399 8012
---	--



64

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US02/32252

I. Basis of the opinion

1. With regard to the elements of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-28 as originally filed

Claims, No.:

1-40 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
 - ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 - ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 - ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
4. The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages:
 - ☐ the claims, Nos.:
 - ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):
(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-20 with respect to industrial applicability ,

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement			
Novelty (N)	Claims	1-20, 37-40 (yes); 21-36 (no)	
Inventive step (IS)	Claims	1-20, 37-40 (yes); 21-36 (no)	
Industrial applicability (IA)	Claims	21-40 (yes)	

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/US02/32252

2. Citations and explanations
see separate sheet

*

Re Item III

Claims 1-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents (D2 was not cited in the international search report; a copy is appended hereto):

D1: EP-A-0 496 561 cited in the application
D2: Drugs, vol. 55, no. 1, 1998, pages 1-4
D3: WO-A-98 15542
D4: EP-A-0 994 107
D5: EP-A-0 778 023
D6: Database Biosis [Online] & PAIN, vol. 51, no. 2, 1992, pages 249-253
D7: J. Med. Chem., vol. 41, no. 2, 1998, pages 236-246
D8: Drugs and Aging, vol. 11, no. 5, 1997, pages 398-412, cited in the application

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

- 2.1 Document D1 discloses present formula (I) and the corresponding preferred compounds (cf. present claims 4-10 and D1, claims 5 and 6), their use in the treatment of various CNS disorders and pharmaceutical compositions in unit dosage form (p. 19, lines 31 - p. 20, line 13). This disclosure destroys the novelty of the composition claims 25 - 33. Claims 34-36 are directed towards a therapeutic package which is a mere aggregate of two known components, i.e. the compounds of formula (I) in unit dosage form and a package with a label referring to the treatment of pain, which do not form a functional unit, i.e. the package is not required for using the unit dosage form as indicated. Novelty cannot therefore be acknowledged for claims 34-36. Mixtures of compounds of present formula (I) and CPP, a known pain-relieving agent (see D6 and D8) are disclosed in D1 (see p. 19, lines 27-30). Composition claims including a second pain-relieving agent

66

(claims 21-24) are therefore also not novel.

The use of the compounds of formula (I) in the treatment of pain is not disclosed in D1. The "second medical use" claims 1-20 and 37-40 are novel with respect to this document.

A similar analysis applies to related document D7.

- 2.2 Document D2-D4, D6 and D8 do not disclose compounds of present formula (I) (the difference in D3 and D4 lies in present group X).
- 2.3 Document D5 discloses various pharmaceutical compositions comprising rapamycin and various derivatives thereof in combination with NMDA antagonists which may be chosen from the compounds of D1 (p. 2, line 45-p. 3, line 10; claim 11). This disclosure is therefore novelty-destroying for claims 25-36. In addition, owing to the broad definition of pain-relieving agent as used in claim 21 (cf. description, p. 14, line 28 - p. 15, line 10), D5 is also considered to be novelty-destroying for claims 21-24.

3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 3.1 Numerous NMDA antagonists have been used in the treatment of pain (see D2, Section 2). In addition, the treatment of pain is listed amongst the possible uses in analogous dioxocyclobutene derivatives (see D3, claim 22 and D4, claim 11). It would therefore have been obvious for the person skilled in the art to consider using the known competitive NMDA antagonists of D1 in order to solve the problem of providing further methods of treating pain.

The problem underlying the "second medical use" claims is therefore seen in the provision of improved methods of treating pain.

The applicant has provided comparative tests showing that present compounds A and B (present description, p. 20, line 15 - p. 21) produce superior reversal of PDE₂-induced thermal hypersensitivity (Table 1) and CCI-induced tactile hypersensitivity (Table 2) compared to the known-pain relieving agent GCS-

69

67

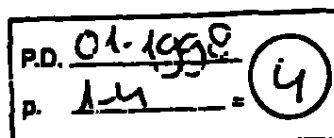
19755, which can be accepted as the closest prior art since it belongs to the same class as the present compounds, both structurally (cf. D7, chart 1) and in its mechanism of action (i.e. competitive NMDA antagonist, cf. D2, Section 4). An inventive step can therefore be acknowledged for "second medical use" claims 1-20 and 37-40.

- 3.2 For the compositions containing further pain-relieving agents (claims 21-24), the closest prior art is considered to be the known GCS-19755/morphine compositions (see D2, Section 4). Since D2 generally teaches the enhancement of morphine antinociception by NMDA receptor antagonists, it would have been obvious for the person skilled in the art faced with the problem of providing further opiod/NMDA antagonist compositions to substitute GCS-19755 for the known competitive NMDA antagonist of D1. The problem underlying these claims is therefore seen in the provision of improved opiod/NMDA antagonist compositions. The comparative composition (ketamine/morphine) chosen to demonstrate an inventive step (cf. Tables 1-2 and 1-3) cannot be considered to constitute the closest state of the art since ketamine is structurally and mechanistically (see present description, p. 21, lines 1-4) more remote than GCS-19755/morphine compositions. The data given cannot therefore be taken as a basis for assessing the inventive step. In addition, the generalisation of morphine to pain-relieving agents in claims 21-24 does not appear to be reasonable.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 1-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

XP-002107488



Combined Opioid-NMDA Antagonist Therapies

What Advantages Do They Offer for the Control of Pain Syndromes?

Zsuzsanna Wiesenfeld-Hallin

Karolinska Institute, Department of Medical Laboratory Sciences and Technology,
Division of Clinical Neurophysiology, Huddinge University Hospital, Huddinge, Sweden

Summary

The potential beneficial effect of coadministration of opiates with antagonists of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor for glutamate are discussed. There is a growing body of experimental data indicating that selective NMDA antagonists acting at various receptor sites and clinically available drugs with some affinity for the NMDA receptor potentiate the analgesic effect of opiates and may block or reduce the development of tolerance following long term opiate administration. In the majority of clinical studies addressing this issue, ketamine, which has NMDA antagonist properties, has been found to reduce the need for opiates for the treatment of severe pain conditions. Thus, the combination of clinically available NMDA antagonists with opiates may be of benefit in treating a number of painful conditions.

1. Opioids and the NMDA Receptor

While opiates are the most widely used and most effective drugs for the treatment of many pain syndromes, they have some well known adverse effects, including sedation, respiratory depression, nausea and constipation. Furthermore, upon long term administration, they can lose their efficacy through the development of tolerance, necessitating the administration of very high doses. Physical dependence, as evidenced by withdrawal symptoms following termination of treatment, can also be a serious problem.

A further issue deserving consideration because of its clinical relevance is that some chronic pain states are not effectively treatable by opiates. Neuropathic pain following injury to the nervous system responds poorly to opiates at doses that do not cause serious adverse effects.^[1] Thus, alternative treatment strategies need to be considered for

pain treatment in situations where opiate administration would not be optimal. Although there are a large number of other potential nonopioid treatment strategies,^[2] the focus of this article is the possibility of using a combination of opiates with antagonists of the *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor for the excitatory amino acid glutamate.

The NMDA receptor complex is a ligand-gated ion channel capable of passing Ca^{++} into the cell from the extracellular space, leading to Ca^{++} -dependent second and third messenger signalling pathways. A large number of intracellular events follow NMDA receptor activation, which causes a rise in intracellular Ca^{++} . This is the central event which leads to increased intracellular concentration of protein kinase C (PKC), which leads to further sensitisation of the postsynaptic cell. PKC may also be increased by μ -opioid receptor occupation, which may underlie the interaction of the NMDA and opioid receptor systems.^[2,3]

2. NMDA Receptor Antagonists and Pain

There is abundant evidence for a major role for the NMDA receptor, which is widely distributed in the nervous system, in a large number of processes including development, learning and memory, plasticity and pain.^[4,5] Excessive activation of the NMDA receptor causes excitotoxicity, leading to cell death and neuronal degeneration, and may have a role in the development of acute and chronic pain. A role for the NMDA receptor in the mediation of sensitisation of the interneurons following repetitive activation of nociceptors (wind-up) is well established.^[6] Sustained activation of the NMDA receptor leads to central sensitisation, which is believed to underlie such phenomena as allodynia and hyperalgesia.^[5] A number of highly specific antagonists acting at various sites on the receptor complex have been developed and, interestingly, a number of clinically available drugs have been found to have some antagonist function on the NMDA receptor.^[5,7-9]

3. The NMDA Receptor and Acute Opioid Tolerance/Dependence

Opioid antagonists are able to elicit withdrawal symptoms after the administration of a single dose of opioid agonist, which has been termed acute dependence and/or tolerance.^[10] Thus, even a single opioid administration appears to elicit adaptive changes in the nervous system, leading to attenuation of the effect of the opioid. These adaptive changes persist when the antinociceptive or other depressive effects of opioids are reversed, resulting in hyperexcitability and withdrawal. Activation of the NMDA receptor constitutes an important step in these adaptive changes.^[3,10] Ionophoretically applied opioids, in addition to blockade of glutamate-induced responses in dorsal horn neurons, paradoxically enhance the response to glutamate upon wash-out.^[11] In particular, intracellular studies conducted on dorsal horn neurons *in vitro* have indicated an enhanced NMDA-evoked response by μ -opioid agonists.^[12,13]

4. Enhancement of Morphine Antinociception by NMDA Receptor Antagonists

Activation of NMDA receptors following opioid treatment may reduce the magnitude and duration of opioid-induced antinociception. Thus, blockade of NMDA receptors may be expected to acutely enhance opioid-induced antinociception. However, surprisingly, no such interaction was observed in the majority of earlier studies examining the acute interaction between morphine and NMDA antagonists.^[14-17] In these studies, it was reported that NMDA antagonists coadministered with morphine reduced the development of tolerance, but the design of the studies was not optimal for observing an acute interaction between the co-administered drugs. The authors examined opioid-NMDA antagonist interactions at only one time point after drug administration, instead of following the entire course of the drug effect. Even in studies where such potentiation was noted, the significance of the drug interaction was not emphasised.^[18]

We have recently examined this issue in detail and found a remarkable potentiation and prolongation of morphine-induced behavioural antinociception by NMDA antagonists in rats. The potentiation was observed with both the noncompetitive antagonists dextromethorphan and dizocilpine (MK-801),^[19-21] as well as the competitive antagonist selfotel (CGS-19755).^[21] These data are supported by electrophysiological^[22,23] and more recent behavioural^[24] studies.

Opioid resistance in neuropathic pain states may involve activation of the NMDA receptor following nerve injury, leading to a rise in intracellular Ca^{2+} . It has been hypothesised that the subsequent Ca^{2+} -induced rise in intracellular PKC and other kinases leads to the phosphorylation of receptor proteins involved with the μ -opioid receptor, thus reducing the effect of endogenous opioids or those applied exogenously.^[2]

Experimental data have been presented supporting increased sensitivity to opioids in neuropathic pain states following coadministration with NMDA receptor antagonists. The highly selective

NMDA antagonist MK-801 combined with morphine reduced experimental neuropathic pain after peripheral nerve injury^[25,26] and dextrothorphan, the active metabolite of dextromethorphan, produced enhanced antinociception after spinal cord injury.^[27]

Another important effect of coadministration of NMDA antagonists with morphine is the reduction of the development of tolerance.^[14,18,24,28] It has been proposed that acute enhancement of NMDA receptor activity by opioids may lead to persistent changes in the state of NMDA receptors following long term opioid administration, possibly involving the production of nitric oxide and/or activation of PKC. Such changes in NMDA receptors increase excitatory transmission in the nervous system and lead to opioid tolerance.^[3] It has been further suggested that in opiate tolerance the administration of NMDA antagonists could re-establish the antinociceptive effect of opioids, i.e. reverse tolerance.^[15-17,29]

In these studies NMDA antagonists were administered by themselves for some days after morphine tolerance was established and a test dose of morphine was administered after termination of administration of the NMDA antagonist. The interpretation of the results from these studies is based on the assumption that there was no acute potentiation of opioid antinociception by the NMDA antagonists. In contrast, no acute reversal of tolerance was observed in studies where NMDA antagonists were coadministered with morphine directly after the development of tolerance.^[19,20,30] The differences in results may be due to considerable differences in the design of the 2 series of experiments. The usefulness of NMDA antagonists for reversing opiate tolerance deserves to be tested in the clinic.

5. Experimental and Clinical Studies in Humans

Although there are a large number of NMDA antagonists, acting at various sites of this complex receptor, available for experimental study,^[6] these agents cannot be used in the clinic because of serious adverse effects. However, there are a number of clinically available drugs with NMDA antago-

nist properties. These include the anaesthetic ketamine, the antitussive dextromethorphan and the anti-Parkinsonian agent memantine. All of these are noncompetitive antagonists of the NMDA receptor, but none is a selective antagonist.^[7-9] A number of experimental and clinical studies have examined the effect of these drugs by themselves in humans. By far the largest number of studies have been carried out on the effects of ketamine on experimental and clinical pain and good pain relief has been reported (see Goodchild^[2] and Sukiennik and Kream^[4]). However, the therapeutic window is very narrow and adverse effects, of which severe psychotomimetic symptoms are the most troublesome, are common. Dextromethorphan has fewer adverse effects than ketamine and has been shown to cause analgesia in experimental pain in humans,^[31] but was without beneficial effect in patients with neuropathic pain.^[32]

There have been surprisingly few clinical studies on the interaction of NMDA antagonists and opiates and the results are somewhat inconsistent. Combined infusion of morphine and low doses of ketamine for postoperative pain relief in elderly patients had no beneficial effect compared with morphine alone and increasing the ketamine dose caused intolerable adverse effects.^[33] However, a number of groups have reported that addition of very low doses of systemic ketamine, with few adverse effects, caused a reduction in the need for opiates for the treatment of postoperative pain.^[34-36] Furthermore, intrathecal ketamine reduced the requirements for intrathecal morphine in patients with terminal cancer.^[37] Presumably, most clinical studies have been carried out on the interaction of ketamine and morphine since ketamine is an anaesthetic and the majority of such studies are carried out by anaesthetists. To the author's knowledge no clinical studies have been carried out on the interaction of dextromethorphan or memantine with opiates. In view of the proven clinical safety of these drugs and experimental data indicating a potentiation of opiate analgesia, there is a clear need for such clinical trials.

Acknowledgements

This work was supported by the Swedish Medical Research Council (project 07913), the Biomed 2 programme of the European Commission and research funds of the Karolinska Institute.

References

1. Arner S, Meyerson B. Opioids in neuropathic pain. *Pain Dig* 1993; 3: 15-22.
2. Goodchild CS. Nonopioid spinal analgesics: animal experimentation and implications for clinical developments. *Pain Rev* 1997; 4: 33-58.
3. Mao J, Price DD, Mayer DJ. Mechanisms of hyperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. *Pain* 1995; 62: 259-74.
4. Sukernik AW, Kream RM. *N*-methyl-D-aspartate receptors and pain. *Curr Opin Anaesthesiol* 1995; 8: 445-9.
5. Dickenson AH. NMDA receptor antagonists as analgesics. In: Fields HL, Liebeskind JC, editors. *Pharmacological approaches to the treatment of chronic pain: new concepts and critical issues. Progress in pain research and management*. Vol. 1. Seattle: IASP Press, 1994: 173-87.
6. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on *N*-methyl-D-aspartate receptor activation: implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991; 44: 293-9.
7. Tonello FC, Pellicani M, Bewery NG. Dextromethorphan and neuromodulation: old drug coughs up new activities. *Trends Pharmacol Sci* 1989; 10: 501-7.
8. Lipton SA. Prospects for clinically tolerated NMDA antagonists: open blockers and alternative redox states of nitric oxide. *Trends Neurosci* 1993; 16: 527-33.
9. Hirota K, Lambert DG. Ketamine: its mechanism(s) of action and unusual clinical uses. *Br J Anaesth* 1996; 77: 441-4.
10. Ziegler-Ginsberger W, Tölle TR. The pharmacology of pain signaling. *Curr Opin Neurobiol* 1993; 3: 611-8.
11. Ziegler-Ginsberger W, Tulloch IF. The effects of methionine- and leucine-enkephalin on spinal neurons of the cat. *Brain Res* 1979; 167: 53-64.
12. Rusin KI, Rancic M. Modulation of NMDA-induced currents by μ -opioid receptor agonist DAGO in acutely isolated rat spinal dorsal horn neurons. *Neurosci Lett* 1991; 124: 208-12.
13. Chen L, Huang LY. Sustained potentiation of NMDA receptor-mediated glutamate responses through activation of protein-kinase C by μ -opioids. *Neuron* 7: 1991: 319-26.
14. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of morphine tolerance and dependence by the NMDA receptor antagonist MK-801. *Science* 1991; 251: 85-7.
15. Tiaeo PJ, Inturrisi CE. Attenuation and reversal of morphine tolerance by the competitive *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist LY274614. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 1090-6.
16. Elliott K, Hynanaky A, Inturrisi CE. Dextromethorphan attenuates and reverses analgesic tolerance to morphine. *Pain* 1994; 59: 361-8.
17. Elliott K, Minami N, Kolosnikov YA, et al. The NMDA receptor antagonists, LY274614 and MK-801, and the nitric oxide synthase inhibitor, NG-nitro-L-arginine, attenuate analgesic tolerance to the μ -opioid morphine but not to kappa opioids. *Pain* 1994; 56: 69-75.
18. Ben-Eliyahu S, March P, Vaccarino AL, et al. The NMDA receptor antagonist MK 801 prevents long-lasting non-associative morphine tolerance in the rat. *Brain Res* 1992; 575: 314-8.
19. Wiesenfeld-Hallin Z, Hoffmann O. The effects of the cholecystokinin-B receptor antagonist U73122 and the *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on the reversal of morphine tolerance in rats. *Analgesia* 1995; 1: 334-7.
20. Hoffmann O, Wiesenfeld-Hallin Z. Dextromethorphan potentiates morphine antinociception, but does not reverse morphine tolerance in rats. *Neuroreport* 1996; 7: 838-41.
21. Grass S, Hoffmann O, Xu X-J, et al. Potentiation of morphine's antinociceptive effect by NMDA receptor antagonists in the rat. *Acta Physiol Scand* 1996; 158: 269-75.
22. Chapman V, Dickenson AH. The combination of NMDA antagonists and morphine produces profound antinociception in the rat dorsal horn. *Brain Res* 1992; 573: 321-3.
23. Bell JA, Beglan CL. MK-801 blocks the expression but not the development of tolerance to morphine in the isolated spinal cord of the neonatal rat. *Eur J Pharmacol* 1995; 294: 289-96.
24. Mao J, Price DD, Caruso FS, et al. Oral administration of dextromethorphan prevents the development of morphine tolerance and dependence in rats. *Pain* 1996; 67: 361-8.
25. Yamamoto T, Yaksh TL. Studies on the spinal interaction of morphine and the NMDA antagonist MK-801 on the hyperalgesia observed in a rat model of sciatic mononeuropathy. *Neurosci Lett* 1992; 135: 67-70.
26. Nichols ML, Lopez Y, Ossipov MH, et al. Enhancement of the antiallodynic and antinociceptive efficacy of spinal morphine by antisera to dynorphin A(1-13) or MK-801 in a nerve-ligation model of peripheral neuropathy. *Pain* 1997; 69: 317-22.
27. Advokat C, Rhein PQ. Potentiation of morphine-induced antinociception in acute spinal rats by the NMDA antagonist dextromethorphan. *Brain Res* 1993; 699: 157-60.
28. Marek P, Ben-Eliyahu S, Gold M, et al. Excitatory amino acid antagonists (kynurenic acid and MK-801) attenuate the development of morphine tolerance in the rat. *Brain Res* 1991; 547: 77-81.
29. Shimoyama N, Shimoyama M, Inturrisi CE, et al. Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents. *Anesthesiology* 1996; 85: 1357-66.
30. Trujillo KA, Akil H. Inhibition of opiate tolerance by non-competitive *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Brain Res* 633; 1994: 178-88.
31. Price DD, Mao J, Frank H, et al. The *N*-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain* 1994; 59: 165-74.
32. McQuay HJ, Carroll D, Jodal AR, et al. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomized controlled crossover trial with integral N-of-1 design. *Pain* 1994; 59: 127-33.
33. Edwards ND, Fletcher A, Cole JR, et al. Combined infusion of morphine and ketamine for postoperative pain in elderly patients. *Anaesthesia* 1993; 48: 124-7.
34. Javery KB, Usert TW, Siegel HG, et al. Comparison of morphine and morphine with ketamine for postoperative analgesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 212-5.
35. Bristow A, Orlikowski C. Subcutaneous ketamine analgesia: postoperative analgesia using subcutaneous infusions of ketamine and morphine. *Ann R Coll Surg Engl* 1989; 71: 64-6.
36. Parkhouse J, Marriott G. Postoperative analgesia with ketamine and pethidine. *Anaesthesia* 1977; 32: 285-9.
37. Yang C-Y, Wong C-S, Chang J-Y, et al. Intrathecal ketamine reduces morphine requirements in patients with terminal cancer pain. *Can J Anaesth* 1996; 43: 379-83.

Correspondence and reprints: Professor Z. Wiesenfeld-Hallin, Division of Clinical Neurophysiology, Huddinge University Hospital, S-141 86 Huddinge, Sweden.
E-mail: zsuzsanna.wiesenfeld-hallin@neurophys.huddinge.se

72

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes AM100830	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)																								
Solicitud Internacional No. PCT/US02/32252	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 09.10.2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 10.10.2001																								
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC , A61K/662																										
Solicitante WYETH																										
1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>6</u> páginas, incluyendo la carátula. ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT). Estos anexos constan de un total de _____ páginas.																										
3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 5%;">I</td> <td style="width: 5%; text-align: center;">☒</td> <td>Bases del reporte</td> </tr> <tr> <td>II</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial</td> </tr> <tr> <td>IV</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Falta de unidad de invención</td> </tr> <tr> <td>V</td> <td style="text-align: center;">☒</td> <td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td> </tr> <tr> <td>VI</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos documentos citados</td> </tr> <tr> <td>VII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td> </tr> <tr> <td>VIII</td> <td style="text-align: center;">☐</td> <td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td> </tr> </table>			I	☒	Bases del reporte	II	☐	Prioridad	III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial	IV	☐	Falta de unidad de invención	V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	VI	☐	Ciertos documentos citados	VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional	VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
I	☒	Bases del reporte																								
II	☐	Prioridad																								
III	☒	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial																								
IV	☐	Falta de unidad de invención																								
V	☒	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																								
VI	☐	Ciertos documentos citados																								
VII	☐	Ciertos defectos en la solicitud internacional																								
VIII	☐	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																								
Fecha de presentación de la demanda 30.04.2003	Fecha de terminación de este reporte 30.12.2003																									
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. No. +49 89 2399-0 Tx:523656 epmu d Fax No. +49 89 2399-4465		Funcionario autorizado Seymour, L Teléfono No. +49 89 2399 86947357																								

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-28 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1-40 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
- ☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
- ☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
- ☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
- ☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, Hojas:

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones No. 1-20 con respecto a la aplicabilidad industrial

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación No. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):
 Ver hoja separada
- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-20, 37-40
	No:	Reivindicaciones 21-36
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1-20, 37-40
	No:	Reivindicaciones 21-36
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 21-40
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item III

Las reivindicaciones 1-20 se relacionan con asunto considerado por esta Autoridad para ser cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1 (iv) TCP. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial del asunto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4) (a) (i) TCP).

Re Item IV

1. Se hace referencia a los siguientes documentos (D2 no se mencionó en el reporte de búsqueda internacional; se adjunta una copia al mismo):

- D1: EP-A-0 496 561 mencionado en la solicitud
- D2: Fármacos, vol. 55, no 1, 1998, páginas 1-4
- D3: WO-A-98-15542
- D4: EP-A-0-994 107
- D5: EP-A-0 778 023
- D6 Base de datos: Biosis en línea) & DOLOR vol. 51, no 2, 1992, páginas 249-252
- D7: J. Med. Quim., vol. 41, no. 2, 1998, páginas 236-246
- D8: Medicamentos y Tercera Edad vol., 11, no. 5, 1997, páginas 398-412, mencionado en la solicitud.

2. Novedad (Artículo 33(2) TCP)

2.1 El documento D1 revela la presente fórmula (I) y los compuestos preferidos correspondientes (ver reivindicaciones presentes 4-10 y D1, reivindicaciones 5 y 6); su uso en el tratamiento de varios desórdenes del SNC y composiciones farmacéuticas en forma de dosificación unitaria (p. 19, líneas 31 p.20) líneas 13) Esta revelación destruye la novedad de las reivindicaciones de novedad 25-33. Las reivindicaciones 34-36 están dirigidas a un paquete terapéutico el cual es un simple agregado de dos compuestos conocidos, es decir, los compuestos de la fórmula (I) en forma de dosificación unitaria y un paquete con una etiqueta que hace referencia al tratamiento del dolor, que no hace parte de una unidad funcional, es decir, el paquete no se requiere para que se use en la forma de dosificación unitaria como está indicado. Por lo tanto, la novedad no se puede reconocer para las reivindicaciones 34-36. Las mezclas de los compuestos de la presenta fórmula (I) y CPP, un agente que alivia el dolor, (ver D6 y D8) son revelados en D1 (ver p. 19 líneas 27-30). Por lo tanto, las reivindicaciones de la composición que incluyen un segundo agente que alivia el dolor (reivindicaciones 21-14) no son novedosas.

El uso de los compuestos de la fórmula (I) en el tratamiento del dolor no se revelan en D1. El "segundo uso médico", reivindicaciones 1-20 y 37-40 son novedosos con respecto a este documento.

Un análisis similar aplica al documento relacionado D7

- 2.2. Los documentos D2- D4 y D8 no revelan compuestos de la presente fórmula (I) (la diferencia en D3 y D3 recae en el presente grupo X).
- 2.3 El documento D5 revela varias composiciones farmacéuticas que comprenden rapamicina y varios derivados del mismo en combinación con antagonistas NMDA, los cuales pueden ser seleccionados de los compuestos de D1 (p.2, línea 45-p 3, línea 10; Reivindicación 11) Esta revelación, por lo tanto, destruye la novedad para las reivindicaciones 25-36. Adicionalmente, debido a una amplia definición del agente que alivia el dolor tal como se usa en la reivindicación 21 (ver descripción, p-14, línea 28-p.15, línea 10), también se considera que el D5 destruye la novedad para las reivindicaciones 21-24

3. Paso Inventivo (Artículo 33(3) TCP)

- 3.1. Se han usado numerosos antagonistas NMDA en el tratamiento del dolor (ver D2, Sección 2) Adicionalmente, el tratamiento del dolor se lista entre los posibles usos en derivados de dioxociclobutano análogos (ver D3, reivindicación 22 y D4, reivindicación 11). Sería entonces, por lo tanto, obvio para la persona versada en la técnica considerar el uso de antagonistas NMDA competitivos conocidos de D1 con el fin de resolver el problema de proporcionar además métodos para el tratamiento del dolor.

El problema que sustenta las reivindicaciones del "segundo uso médico" es, por lo tanto, observado al proporcionar métodos mejorados de tratamiento del dolor.

El solicitante proporcionó análisis comparativos que muestran los compuestos A y B presentes (descripción presente, p 20, línea 15 – p.21) producen una alteración superior de hipersensibilidad térmica inducida PDE₂ (Tabla 1) y la hipersensibilidad táctil inducida-CCI (Tabla 2) comparada con un agente aliviador del dolor GCS- 19755, el cual puede ser aceptado como el estado de la técnica más cercano, dado que éste pertenece a la misma clase de los compuestos presentes, los dos estructuralmente (ver D7, cuadro 1) y en su mecanismo de acción (es decir, antagonista NMDA competitivo, ver D2, Sección 4). Por lo tanto, se puede reconocer un paso inventivo para el "segundo uso médico" reivindicaciones 1-20 y 37-40.

3.2 Para las composiciones que contienen además agentes aliviadores del dolor (reivindicaciones 21-24), se considera la prioridad más cercana la GCS-19755/composiciones de morfina (ver D2, Sección 4). Dado que D2 generalmente enseña el aumento de la antinocicepción por morfina por parte de antagonistas receptores NMDA, sería obvio para la persona versada en la materia verse enfrentada al problema de proporcionar además composiciones antagonistas opioides /NMDA para sustituir GCS-19755 por los antagonistas NMDA competitivos conocidos del D1. El problema que sustenta estas reivindicaciones se observa al proporcionar composiciones antagonistas opioides/NMDA mejoradas. La composición comparativa (quetamina/morfina) seleccionada para demostrar el paso inventivo (ver. Tablas 1-2 y 1-3) no puede tenerse en cuenta para constituir el estado de la técnica más cercano, dado que la quetamina es estructural y mecánicamente más remota (ver descripción actual, p-21, líneas 1-4) que las composiciones de morfina. Por lo tanto, los datos dados no pueden tomarse como una base para la evaluación de un paso inventivo. Adicionalmente, la generalización de la morfina para aliviar los agentes aliviadores del dolor en las reivindicaciones 21-24 no parece ser razonable.

4. Aplicabilidad industrial (Artículo 33(4) TCP)

Para la evaluación de estas reivindicaciones 1-20 en lo que se refiere a si éstas son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes TCP. La patentabilidad también puede ser dependiente de la formulación de las reivindicaciones. El EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero puede, sin embargo, permitir reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en tratamiento médico y el uso de dichos compuestos para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

To:	
WILEMAN, David Francis et al. WYETH PHARMACEUTICALS Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH GRANDE BRETAGNE	
RECEIVED	NS
05 JAN 2004	
PATENTS DEPT.	

Date of mailing
(day/month/year)

30.12.2003

Applicant's or agent's file reference
AM100830

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 02/2252International filing date (day/month/year)
09.10.2002Priority date (day/month/year)
10.10.2001Applicant
WYETH

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the International
preliminary examining authority:

European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Ambrosia, J.R.

Tel. +49 89 2399-8012



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

79

Applicant's or agent's file reference AM100830	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA/416)	
International application No. PCT/US 02/32252	International filing date (day/month/year) 09.10.2002	Priority date (day/month/year) 10.10.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/662		
Applicant WYETH		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 56.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 30.04.2003	Date of completion of this report 30.12.2003	
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized Officer Seymour, L Telephone No. +49 89 2369-8894 	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 02/32252

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-28 as originally filed

Claims, Numbers

1-40 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the International preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

9

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 02/32252**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-20 with respect to industrial applicability

because:

- ☒ the said International application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-20, 37-40
	No: Claims	21-36
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-20, 37-40
	No: Claims	21-36
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	21-40
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

*

Claims 1-20 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents (D2 was not cited in the international search report; a copy is appended hereto):

D1: EP-A-0 496 561 cited in the application

D2: Drugs, vol. 55, no. 1, 1998, pages 1-4

D3: WO-A-98 15542

D4: EP-A-0 994 107

D5: EP-A-0 778 023

D6: Database Biosis [Online] & PAIN, vol. 51, no. 2, 1992, pages 249-253

D7: J. Med. Chem., vol. 41, no. 2, 1998, pages 236-246

D8: Drugs and Aging, vol. 11, no. 5, 1997, pages 398-412, cited in the application

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

- 2.1 Document D1 discloses present formula (I) and the corresponding preferred compounds (cf. present claims 4-10 and D1, claims 5 and 6), their use in the treatment of various CNS disorders and pharmaceutical compositions in unit dosage form (p. 19, lines 31 - p. 20, line 13). This disclosure destroys the novelty of the composition claims 25 - 33. Claims 34-36 are directed towards a therapeutic package which is a mere aggregate of two known components, i.e. the compounds of formula (I) in unit dosage form and a package with a label referring to the treatment of pain, which do not form a functional unit, i.e. the package is not required for using the unit dosage form as indicated. Novelty cannot therefore be acknowledged for claims 34-36. Mixtures of compounds of present formula (I) and CPP, a known pain-relieving agent (see D6 and D8) are disclosed in D1 (see p. 19, lines 27-30). Composition claims including a second pain-relieving agent (claims 21-24) are therefore also not novel.

The use of the compounds of formula (I) in the treatment of pain is not disclosed in D1. The "second medical use" claims 1-20 and 37-40 are novel with respect to this document.

A similar analysis applies to related document D7.

- 2.2 Document D2-D4, D6 and D8 do not disclose compounds of present formula (I) (the difference in D3 and D4 lies in present group X).
- 2.3 Document D5 discloses various pharmaceutical compositions comprising rapamycin and various derivatives thereof in combination with NMDA antagonists which may be chosen from the compounds of D1 (p. 2, line 45-p. 3, line 10; claim 11). This disclosure is therefore novelty-destroying for claims 25-36. In addition, owing to the broad definition of pain-relieving agent as used in claim 21 (cf. description, p. 14, line 28 - p. 15, line 10), D5 is also considered to be novelty-destroying for claims 21-24.

3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

- 3.1 Numerous NMDA antagonists have been used in the treatment of pain (see D2, Section 2). In addition, the treatment of pain is listed amongst the possible uses in analogous dioxocyclobutene derivatives (see D3, claim 22 and D4, claim 11). It would therefore have been obvious for the person skilled in the art to consider using the known competitive NMDA antagonists of D1 in order to solve the problem of providing further methods of treating pain.

The problem underlying the "second medical use" claims is therefore seen in the provision of improved methods of treating pain.

The applicant has provided comparative tests showing that present compounds A and B (present description, p. 20, line 15 - p. 21) produce superior reversal of PDE₂-induced thermal hypersensitivity (Table 1) and CCI-induced tactile hypersensitivity (Table 2) compared to the known-pain relieving agent GCS-19755, which can be accepted as the closest prior art since it belongs to the same class as the present compounds, both structurally (cf. D7, chart 1) and in its mechanism of action (i.e. competitive NMDA antagonist, cf. D2, Section 4). An

inventive step can therefore be acknowledged for "second medical use" claims 1-20 and 37-40.

3.2 For the compositions containing further pain-relieving agents (claims 21-24), the closest prior art is considered to be the known GCS-19755/morphine compositions (see D2, Section 4). Since D2 generally teaches the enhancement of morphine antinociception by NMDA receptor antagonists, it would have been obvious for the person skilled in the art faced with the problem of providing further opiod/NMDA antagonist compositions to substitute GCS-19755 for the known competitive NMDA antagonist of D1. The problem underlying these claims is therefore seen in the provision of improved opiod/NMDA antagonist compositions. The comparative composition (ketamine/morphine) chosen to demonstrate an inventive step (cf. Tables 1-2 and 1-3) cannot be considered to constitute the closest state of the art since ketamine is structurally and mechanistically (see present description, p. 21, lines 1-4) more remote than GCS-19755/morphine compositions. The data given cannot therefore be taken as a basis for assessing the inventive step. In addition, the generalisation of morphine to pain-relieving agents in claims 21-24 does not appear to be reasonable.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of the present claims 1-20 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

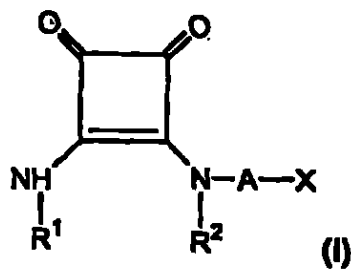
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito Informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

DERIVADOS DE ACIDO [[2-(AMINO-3,4-DI X -1-CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]ALQUILO] PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención provee un compuesto de la formula (I):



donde: R¹ es H, alquilo o fenilalquilo; R² es H, alquilo, alquenilo o fenilalquilo; o R¹ y R² tomados juntos son Z, que es -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son independientemente H, alquilo o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, H o alquilo; A es alquileno o alquenileno; X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, H o alquilo, el cual es útil en la fabricación de un medicamento para tratar el dolor, o una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que contiene una cantidad efectiva para tratar el dolor, del compuesto de la formula (I).

DERIVADOS DE ACID [[2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]ALQUILO] PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El dolor se ha caracterizado y descrito en varias formas diferentes en la literatura. Por ejemplo, el dolor puede ser de naturaleza intensa, localizada, aguda o punzante y/o lenta, continua, difusa o quemante. El dolor también puede ser centralizado, llevándose a cabo en el cuerno dorsal de la médula espinal, el tallo cerebral y cerebro, o periféricamente, llevándose a cabo en el sitio de la lesión o tejido circundante. El dolor que ocurre durante períodos extendidos de tiempo (i.e. persistente) generalmente está referido como dolor crónico. Ejemplos de dolor crónico incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio, y dolor de cáncer. Estos dolores pueden estar relacionados con la hiperalgesia o la alodinia, donde la hiperalgesia se refiere a un aumento en la sensibilidad a un estímulo típicamente nocivo y la alodinia se refiere a un aumento en la sensibilidad de un estímulo típicamente no nocivo.

Un tipo de dolor crónico que actualmente carece de tratamiento farmacológico adecuado es el dolor neuropático. Generalmente se piensa en el dolor neuropático como un dolor crónico causado por un daño o por cambios patológicos en el sistema nervioso central o periférico. Ejemplos de cambios patológicos relacionados al dolor neuropático incluyen la sensibilización prolongada neuronal central o periférica, la sensibilización central relacionada con daño a las funciones inhibitorias y/o excitatorias del sistema nervioso e interacciones anormales entre los sistemas nerviosos parasimpático y simpático. Un amplio rango de condiciones clínicas pueden estar asociadas con, o formar la base del dolor neuropático incluyendo por ejemplo la diabetes, dolor post traumático de amputación, dolor de la espalda baja, cáncer, daño químico o toxinas, otras cirugías mayores, daño en el nervio periférico debido a compresión lesiva traumática, deficiencias nutricionales o infecciones tales como herpes o VIH.

Hay varios tipos de agentes que actualmente se usan para tratar el dolor tales como por ejemplo, analgésicos no narcóticos como la aspirina,

acetaminofen o ibuprofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroides (NSAID); analgésicos narcóticos como la morfina, hidromorfona, fentanil, codeína o meperidina; esteroides como prednisona o dexametasona, antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, desipramina o imipramina; antiepilépticos como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sodio o fenitoina; o combinaciones de estos diferentes agentes.

Sin embargo, estos agentes son típicamente no satisfactorios para el tratamiento del dolor de una naturaleza crónica y pueden tener efectos adversos como somnolencia, mareo, boca seca, aumento de peso, daño de la memoria y/o hipotensión ortostática.

De más reciente interés ha sido el uso de inhibidores de receptores N-metil-D-aspartato ("NMDA") para tratar el dolor (de aquí en adelante denominados "receptores antagonistas NDMA"). Se ha mostrado que los receptores NMDA están involucrados en un amplio rango de procesos que incluyen muerte neuronal seguida de isquemia, plasticidad sináptica asociada con la formación de la memoria y sensibilización central durante dolor persistente. Se cree que el glutamato, que regula los receptores NMDA juega un papel clave en el dolor y especialmente en el dolor crónico.

Los receptores NMDA están localizados a lo largo del sistema nervioso central. Los receptores NMDA son canales de cationes de ligando bloqueado que modulan el flujo de iones de sodio, potasio y calcio cuando son activados mediante el glutamato en combinación con glicina. Se piensa que estructuralmente, el receptor NMDA es comprimido en los canales heteromultiméricos que contienen dos subunidades mayores designadas como NR1 y NR2. Estas subunidades contienen un sitio de ligamiento de glicina, un sitio de ligamiento de glutamato y un sitio de ligamiento de poliamina. Para la subunidad NR1, se han identificado variaciones de uniones múltiples, mientras que para la subunidad NR2, se han identificado cuatro tipos de subunidades (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D). El receptor NMDA también contiene un sitio de ligamiento de Mg^{++} localizado en el poro del ionóforo del receptor NMDA/complejo del canal, que bloquea el flujo de iones. Parece que la fenciclidina, así como otros compuestos, se ligan a este sitio de Mg^{++} . Para que el PCP gane acceso al receptor PCP, el canal debe abrirse primero por medio del glutamato y la glicina (i.e. dependiente

de uso).

Se han desarrollado diferentes antagonistas NMDA para interactuar con estos sitios del receptor NMDA. Por ejemplo, los antagonistas de sitio de ligamiento de glutamato del receptor NMDA se refieren a los antagonistas que interactúan con el sitio de ligamiento del glutamato de la subunidad NR2. Ejemplos de antagonistas de sitio de ligamiento de glutamato del receptor NMDA, que se han mostrado en los modelos preclínicos para suprimir el dolor incluyen, CGS-19755 (Selfotel: ácido cis-4-fosfonometil-2-piperidin carboxílico), CPP ácido (3-(2-carboxipiperazinil-4-il)propil-1 fosfónico y AP5 (ácido D-2 amino 5-fosfonopentanóico). Ver e.g. Karlsten and Gorgh, *Drugs and Aging* 11: 398-412, (1997). Se ha identificado que otros antagonistas receptores NMDA interactúan en el sitio de glicina sensible-en-estricnina (glicina_B) tales como L701324 (7-cloro-4-hidroxi-3-(3-fenoxi)fenil-2(1H)-quinolina) y en el sitio de poliamina tal como ifenprodil. Los antagonistas bloqueadores del canal del receptor NMDA no competitivos, que han sido efectivos en la supresión del dolor incluyen dextrometorfan, ketamina, memantina y amantadina. Ver e.g., Hao et al., *Pain* 66:279-285 (1996); Chaplan et al., *Pharmacol. Exper. Ther.* 280:829-838 (1997); Suzuki et al., *Pain* 91:101-109, (2000); Bennett, J. *Pain Symptom Management* 19: S2 (2000); Sang, J. *Pain Symp. Manag.* 19 (1): S21, (2000).

Los antagonistas de receptor NMDA se han usado en ambientes clínicos para tratar el dolor. Por ejemplo, se ha usado ketamina para tratar el dolor de neuralgia post herpética, dolor fantasma, dolor por lesión posterior del nervio, dolor postoperatorio y dolor de quemadura. También, por ejemplo, se ha usado dextrometorfan para tratar el dolor neuropático diabético y dolor postoperatorio; y se ha usado amandatina para tratar el dolor en los pacientes de cáncer.

La utilidad clínica de estos antagonistas receptores NMDA se ha limitado por efectos adversos tales como dolor de cabeza, perturbaciones de la función motriz como ataxia, sedación y/o efectos psicotomiméticos como somnolencia, alucinaciones, disforia o perturbaciones de la función cognitiva a dosis analgésicas. Ver, e.g., Hao et al., *Pain* 66:279-285 (1996); Chaplan

et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 280:829-838 (1997); Suzuki et al., *Pain* 91:101-109 (2000); Bennett, *J. Pain Symptom Management* 19:S2 (2000); Sang, *J. Pain Symp. Manag.* 19 (1): S21, (2000). Por ejemplo, la ketamina bloqueadora de canal de alta afinidad del receptor NMDA, que ocasionalmente se usa para el ardor relacionado con dolor, ha reportado efectos adversos que ha limitado su uso en pacientes (Pal et al., *Burns* 23:404-412, 1997). Adicionalmente, el desarrollo de la dizocilpina antagonista bloqueadora del canal del receptor NMDA (MK-801) se terminó debido a los efectos psicotomiméticos similares a los producidos por la feniciclidina (i.e, PCP). Se ha sugerido que bloqueadores de canal de afinidad menores tales como el dextrometorfan, la amantadina y memantina pueden tener menos efectos adversos que los bloqueadores de alta afinidad (Rogawski, *Trends Pharmacol. Sci.* 14:325, 1998). Para soportar este punto de vista, el dextrometorfan tuvo efectos analgésicos en pacientes que sufrían de neuropatía de diabetes con menos efectos secundarios que la ketamina (Sang, *J. Pain Symp. Manag.* 19(1): S21, 2000). En forma similar, la amantadina alivió dolores neuropáticos quirúrgicos en pacientes de cáncer con menos efectos secundarios (Hewitt, *Clin. J. Pain* 16: 573, 2000).

Sin embargo, incluso con los antagonistas bloqueadores del canal de baja afinidad del receptor NMDA no competitivos, así como con los antagonistas de alta afinidad no competitivos, han habido efectos psicotomiméticos no deseados que han dificultado el desarrollo. Por ejemplo, en modelos preclínicos, los bloqueadores de canal de receptor NMDA de diferentes afinidades consistentemente producen efectos de estímulo discriminatorios de tipo PCP en ratas entrenadas para diferenciar entre la solución salina y el PCP. La memantina, la ketamina y la dizocilpina, todas substituyeron los efectos de estímulos discriminatorios del tipo PCP en ratas (Nicholson et al., *Behav. Pharmacol.* 9(3): 231-243, 1998; Mori et al., *Behav. Brain Res.* 119:33-40, 2001). Adicionalmente, como el PCP, memantina mantienen la auto-administración en monos sugiriendo que podría tener un potencial abuso en humanos (Nicholson et al., *Behav. Pharmacol.* 9(3): 231-243, 1998). El uso de bloqueadores de canal del receptor NMDA también puede incrementar la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea que pueden adicionalmente limitar su utilidad clínica.

Aunque los antagonistas de glutamato de receptor NMDA no tienen el

grado de efectos secundarios psicotomiméticos en humanos o los efectos de estímulos discriminatorios del tipo PCP en no-humanos (Ver e.g. Baron and Woods, *Physiopharmacol.* 118(1):42-51, (1995); Mori et al., *Behav. Brain Res.* 119:33-40, (2001); France et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 257(2): 727-734, (1991); France et al., *Eur. J. Pharmacol.* 159(2):133-139, (1989); estos han demostrado tener muchos efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, el antagonista CGS-19755 de Glutamato NMDA ha demostrado tener una inducción reversible y transitoria de vacuolas en algunas capas de las cortezas retrosplenial y cingula de ratones y ratas a dosis efectivas funcionalmente (i.e., relación de efectividad/vacuolización de 1). Ver e.g., Herring et al., *Excitatory Amino Acids Clinical Results with Antagonists*, publicado por la Academic Press, Capítulo 1(1997). Aunque las implicaciones funcionales de la vacuolización no son claras, estudios previos sugieren que esta vacuolización está correlacionada con los efectos psicotomiméticos producidos por los antagonistas de receptor NMDA (ver e.g. Olney et al., *Science*, 244:1630-1632, 1989; Olney et al., *Science* 254: 1515-1518, 1991) y podrían conducir a la muerte limitada de células neuronales como en el caso de la dizocilpina (Fix et al., *Exp. Neurol.* 123:204-215, 1993).

Así, sería deseable encontrar compuestos alternativos efectivos en el tratamiento del dolor. Preferiblemente, estos compuestos tendrían efectos secundarios adversos reducidos y/o serían más efectivos en el tratamiento del dolor.

La Patente Estadounidense No. 5,168,103 de Kinney et al., (de aquí en adelante "Kinney") revela ciertos derivados de ácido [[2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]alquilo] útiles como agentes neuroprotectores y anticonvulsionantes. Estos derivados de ácido [[2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]alquilo] se revelan como antagonistas NMDA competitivos, útiles para tratar ciertos desordenes del sistema nervioso central tales como convulsiones, daño de células cerebrales y desordenes neurodegenerativos relacionados.

Los efectos secundarios de uno de los compuestos revelados en la patente Kinney, el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico, se evaluó previamente en voluntarios saludables en un

estudio de fase I conducido en Europa. Este estudio estaba relacionado con el desarrollo de este compuesto para el tratamiento de la isquemia relacionada con ataque en pacientes (Bradford et al., Stroke and Cerebral Circulation Abstract, 1998).

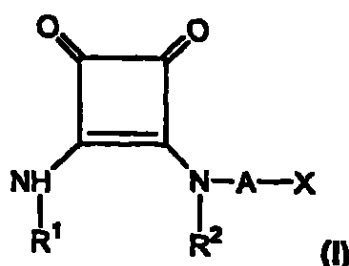
Los presentes inventores han encontrado que los derivados de ciclobuteno en Kinney son efectivos en el tratamiento del dolor en una variedad de modelos de dolor preclínicos. Por ejemplo, los presentes inventores han encontrado que estos derivados de ciclobuteno pueden aliviar el dolor bajo condiciones en donde los antagonistas del receptor NMDA comparador no pueden. Adicionalmente, estos derivados de ciclobuteno sorprendentemente no tienen el grado de efectos secundarios adversos expuesto por los antagonistas de receptor NMDA a las dosis requeridas para el alivio del dolor.

Por ejemplo, los presentes inventores, como se describe detalladamente más adelante, han encontrado que los compuestos revelados en Kinney, tales como el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico no producen ataxia o sedación en comparación con otros antagonistas competitivos de glutamato reportados (CGS-19755), antagonistas de poliamina competitivos (ifenprodil) y usan bloqueadores de canal dependientes (MK-801, memantina, dizocilipina, ketamina) a las dosis necesarias para aliviar el dolor en modelos preclínicos. Adicionalmente, como se mencionó anteriormente, se encontró que algunos antagonistas de receptores NMDA, tales como CGS-19755 exhibían una inducción reversible transitoria de vacuolas en algunas capas de las cortezas retrosplenial y cingula de ratones y ratas. En contraste con el CGS-19755, que causa vacuolización a dosis funcionalmente efectivas, los derivados de ciclobuteno como el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico tenían una relación efectividad/vacuolización tan alta como 16. Además, a diferencia de los antagonistas de bloqueo de canales de receptor NMDA mencionados aquí anteriormente, los derivados de ciclobuteno tales como el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico no sustituyeron el PCP en ratas, sugiriendo que este compuesto no estaría asociado a los efectos psicotomiméticos del tipo PCP o no contendrían la exposición al abuso de tipo PCP. El ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-

2-ii)etil]fosfónico careció de muchos efectos de tipo PCP en dosis hasta de 4 a 10 veces mayores que las dosis efectivas en un modelo isquemial.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención provee un método para el tratamiento del dolor en mamíferos que incluye la administración a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento, de una cantidad efectiva para tratar el dolor de al menos un compuesto que tenga la formula (I):



donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R¹ y R² tomados juntos son Z, que es -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

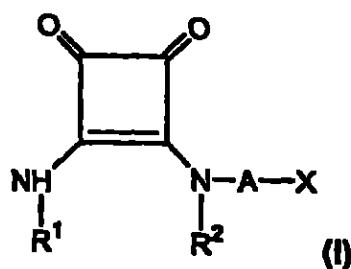
La presente invención también provee una composición farmacéutica que contiene: una cantidad efectiva para tratar el dolor, del compuesto de la formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde R¹ y R² tomados juntos son Z y las variables restantes se definen como antes; y al menos un vehículo farmacéutico. En una realización preferida, esta

composición también contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor. También se provee una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva para tratar el dolor, del compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor.

La presente invención también provee una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria y un empaque terapéutico que contiene el compuesto de la fórmula (I) en forma de dosis unitaria para el tratamiento del dolor en un mamífero.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos útiles en la presente invención para el tratamiento del dolor incluye derivados de ciclobuteno de la fórmula (I)



donde

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R¹ y R² tomados juntos son Z, que es -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁶)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileo de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

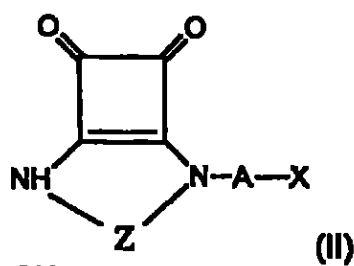
o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

Ejemplos de alquilo para R^{1-11} y alquileo para A son grupos lineales o ramificados tales como metilo, etilo, propilo (e.g. n-propilo, isopropilo), butilo (e.g., n-butilo, isobutilo), pentilo (e.g. n-pentilo, isopentilo) o hexilo. Los grupos alquilo preferidos en la presente invención tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquileo para R^2 y alquileo para A son grupos lineales o ramificados mono-, di- o poliinsaturados como vinilo, prop-1-enilo, alilo, metalilo, but-1-enilo, but-2-enilo o but-3-enilo.

Ejemplos de grupos fenilalquilo para R_1 y R_2 son grupos tales en donde la mitad alquilo es una cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tal como bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo, o 4-fenilbutilo.

Los valores preferidos de R^1 son hidrógeno, metilo, etilo o bencilo. Los valores preferidos de R^2 son hidrógeno, metilo, etilo, alilo, metalilo o bencilo.

Otros valores preferidos son cuando R^1 y R^2 son tomados juntos para formar una mitad Z en la formula (II)

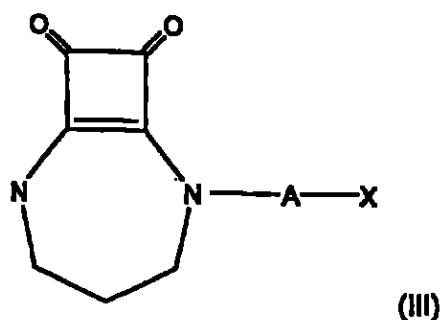


donde Z es $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^8)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, y preferiblemente $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$, donde R^6 , R^8 y R^{10} , son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R^7 , R^9 y R^{11} son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Preferiblemente R^6 a R^{11} son hidrógeno.

Con respecto a A, ejemplos preferidos de grupos alquileo son grupos de cadenas lineales o ramificadas que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como: $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3$, o

(CH₂)₄. Ejemplos preferidos de grupos de alquilenilo para A son grupos cis o trans que tengan preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono tales como -CH₂-CH=CH-, CH=C(CH₃)-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-CH₂ o -CH₂-CH=C(CH₃)-. Preferiblemente A es alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono o trans-2-butileno. Los sustituyentes preferidos para X son carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

Una realización más preferida de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención tienen la formula (III):



donde A y X se definen como anteriormente.

Los compuestos útiles en la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la formula (I). "Sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier compuesto formado mediante la adición de una base o ácido farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la formula (I) para formar la sal correspondiente. El término "farmacéuticamente aceptable" significa una sustancia que es aceptable para uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y que no interactúa adversamente con el ingrediente activo. Preferiblemente, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos (sodio, potasio, litio) o sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio) de los compuestos de la formula (I), o las sales de los compuestos de la formula (I) con cationes farmacéuticamente aceptables derivados de amoníaco o una amina básica. Ejemplos de estos últimos incluyen, pero no se limitan a, amoníaco, mono-, di- o trimetilamonio, mono-, di- o trietilamonio, mono-, di- o tripropilamonio (iso y normal), etildimetilamonio, bencildimetilamonio, ciclohexilamonio, bencilamonio, dibencilamonio, piperidinio, morfolinio, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilpiperidinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-

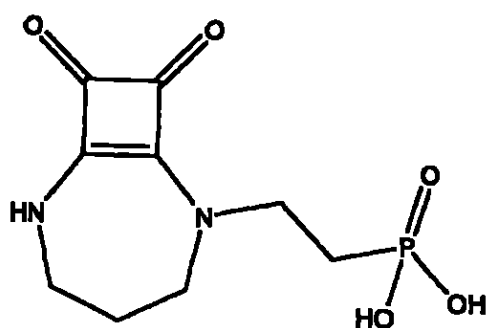
dimetilpiperazinio, 1-n-butil-piperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- o trietanolamonio, tris-(hidroximetil)metilamonio o fenilmonoetanolamonio.

Los compuestos descritos aquí se pueden preparar mediante los métodos descritos en la patente estadounidense No. 5,168,103 (Kinney et al.), emitida el 1 de diciembre de 1992, cuyo contenido completo está incorporado en este como referencia. Los compuestos de esta invención también se pueden preparar mediante los métodos descritos en la patente estadounidense No. 5,240,946 (Kinney et al.), 5,990,307 (Asselin et al.) o 6,011,168 (Asselin et al.); los contenidos de estas patentes también están en su totalidad incorporados a este como referencia.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables:

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)beta-alanina;
 2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona;
 N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)-N-(2-propenil)glicina;
 Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil] fosfónico;
 Acido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]-2-butenil] fosfónico;
 Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)metilamino]etil] fosfónico;
 Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;
 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o
 Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico.

En una realización más preferida de la presente invención, el compuesto usado para el tratamiento del dolor es el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico, que tiene la formula:



o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

Aunque en ninguna forma se pretende estar ligado a la teoría, se cree que los derivados de ciclobutano de la presente invención tienen una afinidad y selectividad únicas para ciertos sitios de ligamientos sobre el receptor NMDA. Se cree que esta afinidad y selectividad únicas proveen un tratamiento efectivo para el dolor a dosis bajas y/o causa menos efectos secundarios a las dosis necesarias para aliviar el dolor.

Los derivados de ciclobuteno descritos aquí son útiles para el tratamiento del dolor en mamíferos de acuerdo con los métodos de la presente invención. Se entiende por "tratamiento", como se usa aquí, al alivio, inhibición, mejora, y/o mitigación total o parcial del dolor. Por ejemplo, el "tratamiento" usado aquí incluye el alivio, inhibición, mejora, y/o mitigación total o parcial del dolor por un período de tiempo. El "tratamiento" también incluye la mejora completa del dolor.

Los compuestos útiles de la presente invención son útiles para el tratamiento de una variedad de diferentes tipos de dolores experimentados por los mamíferos tales como humanos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son efectivos para el tratamiento de dolor agudo (de corta duración) o el dolor crónico (regularmente recurrente o persistente). Este dolor también puede ser centralizado o periférico.

Ejemplos de dolor que puede ser agudo o crónico y que puede tratarse según los métodos de la presente invención incluyen el dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor lumbosacral, dolor de cuello o espalda superior, dolor intestinal, dolor somático, dolor neuropático, dolor de cáncer, dolor causado por daño o cirugía como el dolor de quemadura, o dolores de cabeza tales como migrañas o dolores de

cabeza de tensión, o combinaciones de estos dolores. El experto en la técnica reconocerá que estos dolores se pueden superponer. Por ejemplo, un dolor causado por inflamación puede también ser de naturaleza intestinal o musculoesquelética.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención son administrados a mamíferos para tratar el dolor crónico tal como el dolor neuropático asociado por ejemplo, con daños a, o cambios patológicos en el sistema nervioso central o periférico; dolor de cáncer; dolor intestinal asociado por ejemplo con las regiones abdominal, pélvica y/o perineal o pancreatitis; dolor musculoesquelético asociado con, por ejemplo, espalda alta y baja, columna, fibromialgia, articulación temporomandibular, o síndrome de dolor miofacial; dolor óseo asociado por ejemplo, con desórdenes degenerativos de huesos o articulaciones tales como osteoartritis, artritis reumatoidea o estenosis espinal; dolores de cabeza tales como migraña o dolores de cabeza de tensión; o dolor asociado con infecciones tales como VIH, anemia hematie falciforme, desórdenes autoinmunes, esclerosis múltiple o inflamación como la osteoartritis o artritis reumatoidea.

En una realización preferida, los compuestos útiles en esta invención se usan para tratar el dolor crónico que es dolor neuropático, dolor intestinal, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor de cáncer o dolor inflamatorio, o combinaciones de estos, según los métodos aquí descritos. El dolor inflamatorio se puede asociar con una variedad de condiciones médicas tales como osteoartritis, artritis reumatoidea, cirugía o lesión. El dolor neuropático se puede asociar con, por ejemplo, neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia del reflejo simpático, casualgia, síndrome talámico, avulsión de la raíz del nervio, o daño del nervio causado por lesiones resultantes de la sensibilización central y/o periférica tales como dolor fantasma, distrofia del reflejo simpático o dolor post-toracotomía, cáncer, daño químico, toxinas, deficiencias nutricionales o infecciones virales o bacterianas como herpes o VIH, o combinaciones de estos. Los métodos de uso de los compuestos de esta invención incluyen además tratamientos en los cuales el dolor neuropático es una condición secundaria a la infiltración

metastática, adiposis dolorosa, ardor o condiciones de dolor central relacionadas con condiciones talámicas.

Como se mencionó anteriormente, los métodos de la presente invención se pueden usar para tratar el dolor que es de naturaleza somática y/o intestinal. Por ejemplo, el dolor somático puede tratarse según los métodos de la presente invención incluyendo dolores asociados con lesión de tejidos blandos o estructurales experimentados durante cirugía, procedimientos dentales, quemaduras o lesiones traumáticas del cuerpo. Ejemplos de dolor intestinal que pueden ser tratados según los métodos de la presente invención incluyen aquellos tipos de dolor asociados con, o como resultado de enfermedades de órganos internos tales como colitis ulcerativa, síndrome de colon irritable, vejiga irritable, enfermedad de Crohn, reumatológico (artralgias), tumores, gastritis, pancreatitis, infecciones de los órganos, o desordenes del tracto biliar o combinaciones de estos. Un experto en la técnica también reconocería que el dolor tratado según los métodos de la presente invención también puede estar relacionado con condiciones de hiperalgesia, alodinia, o ambas. Adicionalmente, el dolor crónico puede ser con o sin sensibilización periférica o central.

Los compuestos útiles de esta invención también se pueden usar para tratar los dolores agudos o crónicos asociados con condiciones femeninas que se pueden referenciar como dolor específico femenino. Dichos grupos de dolor incluyen aquellos asociados con la menstruación, ovulación, embarazo y nacimiento, aborto espontáneo, embarazo ectópico, menstruación retrógrada, ruptura de un quiste folicular o de cuerpo lúteo, irritación del intestino pélvico, fibromas uterinos, adenomiosis, endometriosis, infección e inflamación, isquemia del órgano pélvico, obstrucción, adhesiones intra-abdominales, distorsión anatómica del intestino pélvico, abscesos ováricos, pérdida de soporte pélvico, congestión pélvica o dolor referido a causas no ginecológicas.

Los derivados de ciclobuteno útiles de la presente invención se pueden administrar en una variedad de formas que incluye por ejemplo la administración oral, intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, subcutánea, intramucosa como sublingual o intranasal o transdermal. En una realización preferida de la presente invención, los

compuestos útiles de la presente invención se administran oralmente, intramucosamente o intravenosamente.

Los compuestos útiles de la presente invención se administran en una cantidad efectiva para tratar el dolor, al mamífero en necesidad de tratamiento para el dolor. Como se usa aquí, "una cantidad efectiva para tratar el dolor" es al menos la cantidad mínima del derivado de ciclobuteno o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este, que trata el dolor en cuestión. Para determinar la cantidad efectiva para tratar el dolor a ser administrada en el tratamiento del dolor, el médico puede, por ejemplo, evaluar los efectos de un derivado de ciclobuteno dado, en un paciente mediante el aumento progresivo de la dosis, tal como una dosis oral, preferiblemente de aproximadamente 3 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg hasta que se alcance el nivel de alivio sintomático deseado. El régimen de dosis continua puede luego ser modificado para alcanzar el resultado deseado, teniendo el rango para dosis oral preferiblemente entre aprox. 150 mg/día a aprox. 900 mg/día. Se pueden seguir técnicas similares mediante la determinación del rango de dosis efectiva para otras rutas de administración, como las rutas intravenosa o intramuscular con base en datos de biodisponibilidad. Por ejemplo, se estima que las dosis intravenosas preferiblemente estarían en el rango de aprox. 3 mg/día a aprox. 50 mg/día.

Aunque los derivados de ciclobuteno se pueden administrar según los métodos de la presente invención como el único ingrediente activo para tratar el dolor, los inventores presentes han encontrado que los derivados de ciclobuteno también se pueden administrar con uno o más agentes aliviadores de dolor. Se entiende como "agentes aliviadores de dolor" cualquier agente que directa o indirectamente trate los síntomas del dolor. Ejemplos de agentes aliviadores de dolor indirectos incluyen, por ejemplo, los agentes anti-inflamatorios como los agentes anti-reumatoideos.

El o los otros agentes aliviadores del dolor se pueden administrar simultáneamente (como individuales al mismo tiempo, o juntos en una composición farmacéutica), y/o sucesivamente con uno o más derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención. Preferiblemente, los derivados de ciclobuteno y el o los agentes aliviadores del dolor se administran de

forma que ambos estén presentes en el cuerpo del mamífero durante un cierto período de tiempo para tratar el dolor.

El método de administración del otro agente aliviador del dolor puede ser el mismo o diferente a la ruta de administración usada para el derivado de ciclobuteno. Por ejemplo, el otro agente aliviador del dolor se puede administrar por administración oral, intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, intramucosa como intranasal o sublingual, subcutánea o transdermal. La ruta de administración preferida dependerá del agente aliviador de dolor particular escogido y su(s) ruta(s) recomendada(s) conocida(s) por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los opioides son administrados preferiblemente mediante rutas de administración orales, intravenosas o intramusculares.

El experto en la técnica reconocerá que la dosis del otro agente aliviador del dolor, administrado a un mamífero dependerá del agente particular aliviador del dolor en cuestión y de la ruta de administración deseada. Consecuentemente, el otro agente aliviador del dolor se puede dosificar y administrar según las prácticas conocidas por los expertos en la técnica tales como los revelados en las referencias como la Physicians' Desk Reference, Edición 55, 2001, publicada por Medical Economics Co., Inc., Montvale, N.J.

Ejemplos de agentes aliviadores de dolor que se pueden administrar con los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención incluyen analgésicos tales como analgésicos no-narcóticos o analgésicos narcóticos; agentes anti-inflamatorios tales como agentes anti-inflamatorios no esteroides (NSAID), esteroides o agentes anti-reumaticos; preparaciones para la migraña tales como agentes bloqueadores adrenérgicos beta, derivados ergot, o isómetepteno; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, desipramina o imipramina; anti-epilépticos tales como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sodio o fenitoina; agonistas α_2 ; o inhibidores de recaptación de serotonina selectiva/-inhibidores de captación de norepinefrina selectiva o combinaciones de estos. El experto en la técnica reconocerá que algunos agentes descritos de aquí en adelante actúan para aliviar condiciones múltiples tales como dolor e

inflamación, mientras que otros agentes pueden tan solo aliviar un síntoma como el dolor. Un ejemplo específico de un agente que tenga propiedades múltiples es la aspirina, la aspirina es anti-inflamatoria cuando se da en dosis altas, pero a una dosis más baja solamente es un analgésico. El agente aliviador del dolor puede incluir cualquier combinación de los agentes mencionados anteriormente, por ejemplo, el agente aliviador del dolor puede ser un analgésico no narcótico en combinación con un analgésico narcótico.

Los analgésicos no narcóticos útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, salicilatos tales como aspirina, ibuprofeno (MOTRIN®, ADVIL®) ketoprofeno (ORUDIS®), naxopren (NAPROSYN®), acetaminofén, indometacina o combinaciones de estos. Ejemplo de agentes analgésicos narcóticos que se pueden usar en combinación con los derivados de ciclobuteno incluyen analgésicos opioides tales como fentanil, sufentanil, morfina, hidromorfina, codeína, oxicodona, buprenorfina o sales farmacéuticamente aceptables de estos. Ejemplos de agentes anti-inflamatorios que se pueden usar en combinación con los derivados de ciclobuteno incluyen, pero no se limitan a aspirina; ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, etodolac (LODINA®); inhibidores de COX-2 tales como celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), valdecoxib (BEXTRA®), parecoxib, etoricoxib (MK663), deracoxib, 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-oxazol-4-il)bencenosulfonamida, darbufelona, flosulida, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)2-fluorobencenosulfonamida, meloxicam, nimesulida, 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benceno, 4-(1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotiopirano(4,3-c)pirazol-1-il)benceno-sulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenil)ciclobutenona, 4-amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-benceno sulfonamida, 1-(7-tert-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzo-furanil)-4-ciclopropil butan-1-ona, o sus sales, ésteres o solvatos fisiológicamente aceptables; sulindac (CLINORIL®); diclofenac (VOLTAREN®); piroxicam (FELDENE®); diflunisal (DOLOBID®); namubetona (RELAFEN®), oxaprozin (DAIPRO®); indometacin (INDOCIN®); o esteroides tales como solución oral de fosfato de sodio prednisolona PEDIAPED®, SOLI-MEDROL® succinato de sodio metilprednisolona para inyección, jarabe de prednisolona marca PRELONE .

Ejemplos adicionales de agentes anti-inflamatorios usados preferiblemente para el tratamiento de artritis reumatoidea incluye naxopren, que está disponible comercialmente en forma de tabletas de liberación retardada de EC-NAPROSYN®, NAPROSYN®, ANAPROX® y ANAPROX® DS tabletas y NAPROSYN® suspensión de Roche Labs, tabletas de celecoxib marca CELEBREX®, rofecoxib de marca VIOXX®, betametasona de marca CELESTONE®, cápsulas de penicilamina de marca CUPRAMINE®, tabletas de penicilamina titulable de marca DEPEN®, suspensión inyectable de acetato de metilprednisolona de marca DEPO-MEDROL, tabletas de leflunomida ARAVA™, tabletas de liberación retardada de sulfasalazina marca AZULFIIDINE EN-tabs®, cápsulas de piroxicam marca FELDENE®, tabletas de diclofenaco potasio marca CATAFLAM®, tabletas de liberación retardada de diclofenaco de sodio VOLTAREN®, tabletas de liberación extendida de diclofenaco de sodio VOLTAREN®-XR, o productos de etanercept ENBREL®.

Ejemplos de otros agentes usados para tratar inflamaciones, especialmente artritis reumatoidea, incluye inmunosupresores tales como GENGRAF™ marca de cápsulas de ciclosporina, NEORAL® marca de cápsulas o solución oral de ciclosporina, o IMURAN® marca de tabletas o inyección IV de azatioprina; INDOCIN® marca de cápsulas de indometacina, suspensiones orales o supositorios; PLAQUENIL® marca de sulfato de hidroxycloquinina; o REMICADE® recombinante infliximab para inyección IV; o compuestos de oro tales como auranofin o inyección de tiomalato de sodio oro MYOCHRISYINE®.

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención también se pueden administrar con uno o más de otros agentes activos farmacéuticos tales como los agentes que están siendo usados para tratar cualquier otra condición presente en el mamífero, relacionada o no al dolor que el mamífero está experimentado. Ejemplos de dichos agentes farmacéuticos activos incluyen agentes anti-angiológicos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-diabéticos, agentes anti-infecciosos, o agentes gastrointestinales o combinaciones de estos.

Una lista más completa de agentes activos farmacéuticos, incluyen

agentes aliviadores del dolor, se puede encontrar en el Physicians' Desk Reference, Edición 55, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Cada uno de estos agentes se puede administrar según las dosis efectivas farmacéuticamente y los regímenes conocidos en la técnica, tales como los descritos para los productos en el Physicians' Desk Reference, Edición 55, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

En una realización preferida de la presente invención, al menos un derivado de ciclobuteno es administrado con al menos un analgésico opioide según los métodos previamente descritos aquí. Sorprendentemente se ha encontrado que cuando los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención son administrados con al menos un opioide analgésico tal como la morfina, tienen beneficios adicionales tales como percepción del dolor que disminuye sinérgicamente, aumento en la duración del alivio del dolor, y/o disminución de los efectos secundarios adversos en una extensión más grande que otros antagonistas NMDA comparador.

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención se pueden administrar puros (i.e. como tal) o en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención pueden ser de cualquier forma conocida por los expertos en la técnica como en forma líquida o sólida.

Las composiciones farmacéuticas, además de contener una cantidad efectiva para tratar el dolor, de uno o más derivados de ciclobuteno de la presente invención, puede incluir uno o más ingredientes conocidos por los expertos en la técnica para formular composiciones. Dichos ingredientes incluyen por ejemplo vehículos (e.g. en forma sólida o líquida), agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, glidants, ayudantes de compresión, aglutinantes, agentes de desintegración de tabletas, materiales encapsulantes, emulsificantes, buffers, preservativos, endulzantes, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmo-reguladores o combinaciones de estos.

Las composiciones farmacéuticas sólidas preferiblemente contienen uno o más vehículos sólidos, y opcionalmente uno o más aditivos tales como

agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, glidants, ayudantes de compresión, aglutinantes o agentes de desintegración de tabletas o un material encapsulante. Vehículos sólidos apropiados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión o resinas de intercambio iónico, o combinaciones de estos. En composiciones farmacéuticas en polvo, el vehículo es preferiblemente un sólido dividido finamente que está en mezcla con el ingrediente activo dividido finamente. En las tabletas, el ingrediente activo está mezclado con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas, y opcionalmente, otros aditivos, y compactados en la forma y tamaño deseados. Las composiciones farmacéuticas sólidas, tales como los polvos y las tabletas, preferiblemente contienen hasta un 99% del ingrediente activo.

Las composiciones líquidas farmacéuticas preferiblemente contienen uno o más derivados de ciclobuteno y uno o más vehículos líquidos para formar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires o composiciones presurizadas. Los vehículos líquidos aceptables farmacéuticamente incluyen por ejemplo agua, solventes orgánicos, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables o combinaciones de estos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos apropiados tales como solubilizantes, emulsificantes, buffers, preservativos, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de viscosidad, estabilizantes u osmo-reguladores, o combinaciones de estos.

Ejemplos de vehículos líquidos apropiados para administración oral o parenteral incluyen agua (que preferiblemente contenga aditivos tales como derivados de celulosa como carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes o sus derivados (incluyendo alcoholes monohídricos o alcoholes polihídricos tales como glicoles) o aceites (e.g., aceite fraccionado de coco o aceite de cacahuete). Para administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleaginoso como el oleato de etilo y miristato de isopropilo. Vehículos líquidos para composiciones presurizadas pueden ser hidrocarburos halogenados u otros propelentes farmacéuticamente

aceptables.

Las composiciones líquidas farmacéuticas que son soluciones estériles o suspensiones se pueden administrar parenteralmente, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas para administración oral o transmucosal pueden ser en forma de composiciones ya sean sólidas o líquidas .

En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica, además de contener el derivado de ciclobuteno, puede también contener una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más agentes aliviadores de dolor, como se describió aquí anteriormente, y/o una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más agentes farmacéuticos activos como se describió aquí anteriormente. Así, la presente invención también provee una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que contiene una cantidad efectiva para tratar el dolor, de al menos un derivado de ciclobuteno útil en la presente invención y una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor como se describió anteriormente. En una realización más preferida, el agente aliviador del dolor incluye un analgésico opioide.

Preferiblemente la composición farmacéutica está en una forma de dosis unitaria, como tabletas o cápsulas. En dicha forma, la composición está sub-dividida en dosis unitaria que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo. Las formas de dosis unitarias pueden ser composiciones empacadas, por ejemplo, polvos empacados, viales, ampollas, jeringas pre-llenadas, o sachets que contienen líquidos. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o una tableta en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de las composiciones en forma empacada.

De esta forma, la presente invención también provee una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria para el tratamiento del dolor en un mamífero que contiene una dosis unitaria efectiva para tratar el dolor, de al menos un derivado de ciclobuteno de la presente invención. Como lo reconocerá un experto en la técnica, la dosis unitaria preferida efectiva para tratar el dolor, dependerá por ejemplo, del método de administración. Por

ejemplo, una dosis unitaria para administración oral varía preferiblemente entre aproximadamente 75 mg y 300 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a 300 mg del derivado de ciclobuteno útil en la presente invención.

La presente invención también provee un empaque terapéutico para administrar el derivado de ciclobuteno útil en la presente invención, a un mamífero que está siendo tratado para el dolor. Preferiblemente, el empaque terapéutico contiene una o más dosis unitarias del derivado de ciclobuteno y un contenedor que contiene una o más de las dosis unitarias y rotulando dirigiendo el uso del empaque para el tratamiento del dolor en un mamífero. En una realización preferida, la dosis unitaria es un forma de tableta o de cápsula. En una realización preferida, cada dosis unitaria es una cantidad efectiva para tratar el dolor.

EJEMPLOS

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención fueron evaluados para su efectividad para tratar el dolor. Los antagonistas del receptor NMDA conocidos para aliviar el dolor también fueron probados para comparación.

Los métodos de prueba usados aquí han sido usados por otros expertos en la técnica para evaluar la efectividad de compuestos aliviadores del dolor. Ver e.g. Bennett GJ y Xie TK, *A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensations like those seen in man*. Pain 33:87-107 (1988); Chaplan SR, Bach RW, Pogrel JW, Chung JM and Yaksh TL. *Quantitative Assessment of tactile allodynia in the rat paw*, J. Neurosci. Methods 53:55-63 (1994); and Mosconi T y Kruger L, *Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations* Pain 64: 37-57 (1996).

Sujetos

Ratas Sprague-Dawley alojadas individualmente tenían libre acceso a comida para ratas y agua. Se efectuó un ciclo de 12 horas luz/12 horas

oscuridad (luces desde las 6: 00 a.m. a las 6:00 p.m.). El mantenimiento del animal y la investigación se condujo según con las guías proveídas por National Institutes of Health Committee (Comité de Salud de Institutos Nacionales) on Laboratory Animal Resources. Estos sujetos se usaron en las siguientes pruebas.

Compuestos Probados

Los derivados de ciclobuteno probados en los ejemplos fueron:

- A. Acido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico (referido como compuesto A); y
- B. 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona (referido como Compuesto B).

Los compuestos A y B se produjeron de acuerdo con los métodos de síntesis descritos en la patente estadounidense 5,990,307 a Asselin y la patente estadounidense 5,168,103 a Kinney et al., respectivamente.

Los derivados de ciclobuteno de la presente invención fueron comparados con uno o más de los siguientes antagonistas NMDA conocidos para aliviar el dolor:

- memantina, obtenida de RBI (Natick, MA)
- dizocilpina, obtenida de RBI (Natick, MA)
- ketamina, obtenida de Fort Dodge (Fort Dodge, IO)
- ifenprodil, obtenido de Sigma (St. Louis, MO)
- CGS-19755, obtenido de Tocris (Ellisville, MO)

La ketamina y dizocilpina son bloqueadores de canal de alta afinidad del receptor NMDA dependientes del uso, mientras que la memantina es un bloqueador de canal de afinidad moderada del receptor NMDA dependiente del uso. El CGS-19755 es un anatagonista NMDA competitivo y el ifenprodil es un antagonista de poliamina competitivo.

Método de Prueba 1: Hipersensibilidad térmica inducida por Prostaglandin E₂

Los 10 cm terminales de la cola de las ratas se colocaron en una botella termo que contenía agua calentada a 38, 42, 46, 50, 54 o 58°C. La latencia en segundos para que el animal removiera la cola del agua se usó como una medida de nocicepción. Si el animal no removía la cola dentro de los 20 segundos, el experimentador removía la cola y se registraba una latencia máxima de 20 segundos.

Siguiendo la evaluación de la sensibilidad térmica de la línea base, se produjo hipersensibilidad térmica mediante la inyección de 50 µl de 0.1 mg de prostaglandin E₂ (PGE₂) en el 1 cm terminal de la cola. Se generaron curvas de temperatura-efecto antes (línea base) y después (15, 30, 60, 90 y 120 min) de la inyección de PGE₂. Estudios previos en otras especies (e.g. monos; Brandt et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 296:939,2001) y los resultados de los estudios actuales demostraron que el PGE₂ produce una hipersensibilidad térmica dependiente del tiempo y de la dosis que alcanza su nivel más alto a los 15 minutos después de la inyección y se disipa después de 2 horas.

Estudios de Compuesto Simple. Se evaluó la habilidad de los fármacos para revertir la hipersensibilidad térmica inducida por el PGE₂ usando un procedimiento de tiempo-curso de dosis simple. Bajo este procedimiento, una dosis simple del compuesto a ser ensayado se administró intraperitonealmente (IP), oralmente (PO) o intranasalmente (IN) 30 minutos antes de la inyección de PGE₂. La sensibilidad táctil se evaluó 30 minutos después de la inyección de PGE₂.

Estudios de Combinación de Compuestos. Se condujeron estudios de combinación con antagonistas receptores de NMDA junto con la morfina agonista opioide mu. Se administró una dosis mínima efectiva de morfina (5.6 mg/kg) sola y en combinación con la dosis no efectiva del antagonista receptor NMDA en el ensayo térmico de retiro de cola de agua caliente. Los compuestos se administraron IP al mismo tiempo 30 minutos antes de la prueba.

También se condujeron estudios de combinación con antagonistas receptores de NMDA junto con la morfina agonista opioide mu en el ensayo

de hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂. Una dosis de morfina (5.6 mg/kg) que revirtió completamente la hipersensibilidad térmica (i.e. regreso a la línea base) se administró sola y en combinación con dosis de antagonistas de receptor NMDA en el ensayo térmico inducido de PGE₂ de retiro de cola en agua tibia. Los compuestos fueron administrados IP al mismo tiempo que el PGE₂, que fue administrado 30 minutos antes de la prueba.

Análisis de datos del Método de Prueba 1 – Se calculó la temperatura que produjo un incremento máximo medio en la latencia de retiro de cola (i.e., T₁₀) de cada curva de temperatura-efecto. El T₁₀ se determinó por interpolación de una línea dibujada entre el punto por encima y el punto por debajo de los 10 segundos sobre la curva de temperatura-efecto. Para estos estudios, la hipersensibilidad térmica se definió como un cambio hacia la izquierda en la curva de temperatura-efecto y una disminución en el valor de T₁₀. La reversión de la hipersensibilidad térmica se definió como un regreso a la línea base de la curva de temperatura-efecto y el valor de T₁₀ y fue calculado según la siguiente ecuación:

$$\%MPE = \frac{(T_{10}^{\text{fármaco+PGE2}}) - (T_{10}^{\text{PGE2}})}{(T_{10}^{\text{línea base}}) - (T_{10}^{\text{PGE2}})} \times 100$$

en donde T₁₀^{fármaco+PGE2} es el T₁₀ después de un fármaco en combinación con PGE₂, T₁₀^{PGE2} es el T₁₀ después del PGE₂ solo, y T₁₀^{línea base} es el T₁₀ bajo condiciones de control. Un valor de % de MPE de 100 indica un regreso completo a la línea base de sensibilidad térmica observada sin la inyección de PGE₂. Un valor mayor de 100% indica que el compuesto probado redujo la sensibilidad térmica a más de la línea base de la sensibilidad térmica sin la inyección de PGE₂.

Método de Prueba 2: Lesión de Constricción Crónica

Las ratas fueron anestesiadas con 3.5% de halotano en O₂ a 1 L/min y se mantuvieron con 1.5% de halotano en O₂ durante la cirugía. Se produjo una lesión modificada de constricción crónica del nervio ciático (Moscón & Kruger, 1996; Bennet & Xie, 1988) mediante una incisión cutánea y una disección suave a través del bíceps femoral para exponer el nervio ciático. Se colocó un tubo de empuñado de polietileno PE 90 (Intramedic, Clay

Adams, Becton Dickinson Co.) (longitud de 2 mm) a lo largo del nervio ciático a nivel del muslo medio. La herida se cerró en capas usando sutura de seda 4-0 y ganchos de herida. La prueba se condujo de 6 a 10 días después de la cirugía.

Los animales fueron colocados en jaulas elevadas de alambre y se dejaron de 45 a 60 minutos para aclimatarse al salón de pruebas. Se evaluó la sensibilidad táctil de la línea base usando una serie de monofilamentos de Von Frey calibrados (Stoelting; Wood Dale, IL) de 0 a 3 días antes de la cirugía. Los monofilamentos de von Frey se aplicaron en la parte media plantar de la garra trasera en orden secuencial ascendente o descendente, según fuera necesario, para mantener el umbral de respuestas tan cerca como fuera posible. El umbral se indicó mediante la fuerza más baja que evocó una respuesta de retiro enérgico a los estímulos. De esta forma, una respuesta de retiro condujo a la presentación del siguiente estímulo más leve y la ausencia de una respuesta de retiro condujo a la presentación del estímulo siguiente más fuerte. Las ratas con umbrales de línea base < 10 g de fuerza fueron excluidas del estudio. Aproximadamente una semana siguiente a la cirugía de CCI, las sensibilidades táctiles fueron re-evaluadas y los animales que exhibieron deficiencia motriz (i.e. arrastre de la pata) o falla para mostrar la hipersensibilidad táctil consecuente (umbral ≥ 10 g) fueron excluidos de pruebas adicionales. Bajo condiciones de dosis acumulativas, los compuestos fueron administrados IP cada 30 minutos con la dosis acumulativa aumentando en incrementos de $\frac{1}{2}$ log de unidad. La hipersensibilidad táctil se evaluó a los 20-30 minutos siguientes a cada administración de fármaco.

Análisis de Datos del Método de Prueba 2 – Se calcularon los valores de umbral del 50% (en gm fuerza) estimados mediante la prueba no paramétrica de Dixon (Chaplan et al., 1994) y se usó una fuerza de quince gramos como fuerza máxima. Se generaron curvas de dosis-efecto para cada condición experimental para cada rata. Los valores del umbral de hipersensibilidad táctil individual fueron promediados para dar una media (± 1 SEM). La reversión de la hipersensibilidad táctil se definió como un retorno a la sensibilidad táctil de la línea base y se calculó según la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Reversión} = \frac{(50\%_{\text{fármaco} + \text{CCI}}) - (50\%_{\text{CCI}})}{(50\%_{\text{línea base}}) - (50\%_{\text{CCI}})} \times 100$$

en donde el $50\%_{\text{fármaco} + \text{CCI}}$ es el valor del 50% después del compuesto en animales, aproximadamente una semana después de la cirugía CCI, $50\%_{\text{CCI}}$ es el valor del 50% aproximadamente una semana después de la cirugía CCI solo, y $50\%_{\text{línea base}}$ es el valor del 50% antes de la cirugía CCI. El efecto máximo del 100% de reversión representa un regreso al valor de umbral pre-operativo medio para sujetos en esa condición experimental.

Método de Prueba 3: Respuesta controlada programada

Las ratas fueron entrenadas en un procedimiento de ciclos múltiples durante sesiones experimentales conducidas cinco días a la semana. Cada ciclo de entrenamiento consistía de un período de pretratamiento de 10 minutos seguido por un período de respuesta de 10 minutos. Durante el período de pretratamiento, las luces de estímulo no fueron iluminadas, y las respuestas no tuvieron consecuencias programadas. Durante el período de respuesta, las luces de estímulo derecho o izquierdo fueron iluminadas (contrabalanceadas entre los sujetos), la palanca de respuesta fue extendida y los sujetos podían responder bajo un programa de relación fija de 30 a la presentación de la comida. Las sesiones de entrenamiento consistían de tres ciclos consecutivos. Las sesiones de prueba eran idénticas a las sesiones de entrenamiento excepto que una dosis simple de fármaco fue administrada al inicio del primer ciclo.

Análisis de datos. Las tasas de respuesta operante de los animales individuales fueron promediadas para los tres ciclos durante las sesiones de prueba y fueron convertidas a porcentaje de tasa de respuesta de control usando la tasa de respuesta promedio del día de entrenamiento anterior como valor de control (i.e. promedio de tres ciclos). Los datos se presentan como la tasa de respuesta media ($\pm$ SEM) como un porcentaje de control. Así, por ejemplo, el valor de prueba de 100% indicaría que la tasa de respuesta después de la administración del compuesto a ser probado fue la misma que la tasa de respuesta de control y no hay efectos adversos del compuesto probado.

Resultados

Método de Prueba 1: Nocicepción térmica de la línea base e hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂.

Bajo condiciones de línea base, las latencias máximas de retiro de cola (i.e. 20 segundos) fueron típicamente obtenidas con temperaturas de 38, 42 y 46 °C. Cuando la temperatura del agua se incrementaba a 50°C, las latencias de retiro de cola para ratas individuales fueron típicamente entre 5 y 15 segundos. La temperatura más alta de 54°C produjo latencias de retiro de cola por debajo de 10 segundos en todas las ratas. Los valores T₁₀ de línea base promedio (retiro en 10 segundos) estuvieron entre 49 °C y 51°C.

Una dosis de 0.1 mg de PGE₂ produjo una hipersensibilidad térmica dependiente del tiempo y de la dosis que se manifestó como un cambio hacia la izquierda en la curva de efecto-temperatura y una disminución en el valor de T₁₀. Las disminuciones máximas en latencias de retiro de cola ocurrieron 15 minutos después de la administración y las latencias regresaron a la línea base a los 120 minutos después de la inyección.

La tabla 1 siguiente muestra los efectos del PGE₂ en combinación con los compuestos antagonistas NMDA comparativos. Hasta dosis que produjeron señales observables de sedación y ataxia (i.e. Comp. Ej. 1 -<10 mg/kg, Comp. Ej. 2 - <100 mg/kg, Comp. Ej. 3 -<0.3 mg/kg, Comp. Ej. 4 a 6 - <30 mg/kg), ninguno de los compuestos de comparación, incluyendo memantina (Comp. Ejemplo 1 y 2), dizocilpina (Comp. Ejemplo 3), ketamina (Comp. Ejemplo 4), ifenprodil (Comp. Ejemplo 5) o CGS-19755 (Comp. Ejemplo 6) produjo una reversión mayor al 25% de sensibilidad térmica inducida por PGE₂. En comparación, el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico, un derivado de ciclobuteno útil en la presente invención (Compuesto A), produjo una reversión del 79% seguida de la administración IP a 10 mg/kg y un 87% de reversión seguida de administración PO a 100 mg/kg. Estas dosis (tan altas como 178 mg/kg) no se asociaron con la sedación o ataxia como se vio con los compuestos de comparación. Adicionalmente, 1 mg o 3 mg del Compuesto A administrado

intranasalmente (IN) produjo un 37% o 79% de reversión, respectivamente. La dosis media calculada de cada peso de sujeto representa dosis de 2.6 y 7.5 mg/kg, respectivamente. De la misma forma, otro derivado de ciclobuteno útil en la presente invención, el 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona (Compuesto B) produjo una reversión total de hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂.

La efectividad de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención, tales como los Compuestos A y B, para el alivio del dolor, como la hipersensibilidad térmica es sorprendente e inesperada. Por ejemplo, todos los compuestos probados según el método de prueba 1 eran antagonistas del receptor NMDA. Sin embargo, los Compuestos A y B actuaron sustancialmente y significativamente mejor que los compuestos de comparación. Es especialmente importante notar que ambos compuestos A y B, así como el compuesto de comparación CGS-19755 son antagonistas competitivos del receptor NMDA glutamato, pero los Compuestos A y B actuaron significativamente y sustancialmente mejor.

Tabla 1. Resultados de hipersensibilidad térmica Inducida por PGE₂.

Ejemplo	Compuesto Probado	Método de Admin.	% MPE						
			Dosis (mg/kg)						
			0.3	1	3	10	18	30	100
Comp. Ej. 1	memantina	IP			13%	15%			
Comp. Ej. 2	memantina	PO				-1%		11%	5%
Comp. Ej. 3	Dizocilipina	IP	18%						
Comp. Ej. 4	Ketamina	IP				14%	9%		
Comp. Ej. 5	Ifenprodil	IP				1%		14%	
Comp. Ej. 6	CGS-19755	IP			9%	25%		9%	
Comp. Ej. 7	A	IP		-7%	66%	79%			
Comp. Ej. 8	A	PO				5%		23%	87%
Comp. Ej. 9	A	IN			37%*	79%**			
Comp.Ej. 10	B	PO			16%	92%		101%	

* mostrado en la columna por aproximación: dosis media real es 2.6 mg/kg

** mostrado en la columna por aproximación: dosis media real es 7.5 mg/kg

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención también fueron probados con un analgésico opioide para determinar la habilidad del

derivado de ciclobuteno para reducir la sensibilidad térmica en combinación con un analgésico opioide, morfina. Una dosis mínima efectiva de morfina fue administrada sola y en combinación con una dosis no efectiva de los compuestos a ser probados. La tabla 1-2 muestra ejemplos en el ensayo de retiro de cola en agua caliente. Una dosis de 5.6 mg/kg de morfina IP (Comp. Ej. 11) produjo aún un pequeño aumento significativo en el T₁₀ (51.2 ±0.7) comparado con el T₁₀ del vehículo (48.9 ±0.1). Cuando se administraron 5.6 mg/kg de morfina en combinación con una dosis no efectiva de 18 mg/kg de ketamina IP (Comp. Ej. 12) produjo un aumento no significativo en el T₁₀ (52.8 ±0.5) comparado con la morfina sola (Comp. Ej. 13). En contraste, una dosis no efectiva de 10 mg/kg del compuesto A IP (Ej. 14) en combinación con morfina, aumentaron sorprendentemente y significativamente el T₁₀ (55.8 ±1.3) comparado con la morfina sola (Ej. 15).

Tabla 1-2: Estudios de combinación de retiro de cola en agua caliente.

Ejemplo	Compuesto probado	Dosis (mg/kg)	Cambio de la línea base
Comp. Ej. 11	Morfina	5.6	+2.3
Comp. Ej. 12	Ketamina	18.0	-0.3
Comp. Ej. 13	Morfina + ketamina	5.6 + 18.0	+3.9
Comp. Ej. 14	A	10.0	-0.3
Comp. Ej. 15	Morfina + A	5.6 + 10.0	+6.9

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención también fueron probados con un analgésico opioide para determinar la habilidad del derivado de ciclobuteno para reducir la hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂ en combinación con un analgésico opioide, morfina. La tabla 1-3 muestra ejemplos del ensayo de hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂. El PGE₂ inyectado en la cola disminuyó significativamente el T₁₀ (48.8 ±0.1) comparado con el T₁₀ del vehículo (50.3 ±0.4; Comp. Eje. 16). Una dosis de 5.6 mg/kg de morfina (Comp. Ej. 17) revirtió significativamente el T₁₀ a un valor similar al del vehículo (50.6 ±0.5). Cuando se administraron 5.6 mg/kg de morfina en combinación con una dosis no efectiva de 18 mg/kg

del ejemplo 3 IP (Comp. Ej. 18) produjo un aumento no significativo en el T₁₀ (51.7 ±0.2) comparado con la morfina sola (Comp. Ej. 19). En contraste, una dosis efectiva de 10 mg/kg del Ejemplo 6 IP (T₁₀ = 44.8 ±0.2; Ej. 20) en combinación con morfina, aumentaron sorprendentemente y significativamente el T₁₀ (55.3 ±0.2) comparado con la morfina sola (Ej. 21).

Tabla 1-3: Estudios de combinación de hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂.

Ejemplo	Compuesto probado	Dosis (mg/kg)	Cambio de la línea base
Comp. Ej. 16	Vehículo		-5.6
Comp. Ej. 17	Morfina	5.6	+0.3
Comp. Ej. 18	ketamina	18.0	-5.5
Comp. Ej. 19	Morfina + ketamina	5.6 + 18.0	+1.4
Comp. Ej. 20	A	10.0	-1.5
Comp. Ej. 21	Morfina + A	5.6 + 10.0	+5.0

Resultados del Método de Prueba 2: Lesión de Constricción Crónica

La tabla 2 muestra los efectos de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención para revertir la hipersensibilidad táctil inducida por CCI en animales que habían recibido la cirugía CCI una semana antes de la prueba. También se probaron los antagonistas del receptor NMDA memantina (Comp. Ej. 22) y CGS-19755 (Comp. Ej. 23) para comparación.

Hasta dosis que produjeron señales observables de sedación y ataxia (i.e. Comp. Ej. 22 <10 mg/kg, Comp. Ej. 23 <30 mg/kg), ninguno de los compuestos de comparación produjeron ninguna reversión de hipersensibilidad térmica inducida por CCI. En comparación, el Compuesto A (Ejemplo 24) produjo una reversión del 97% seguida de la administración IP y el Compuesto B (Ejemplo 25) produjo un 40% de reversión seguida de administración IP. Las dosis para los compuestos A y B no se asociaron con la sedación o ataxia como se vio con los compuestos de comparación.

Tabla 2: Hipersensibilidad táctil Inducida por lesión de Constricción Crónica

Ejemplo	Compuesto probado	Método de Admin.	% de Reversión			
			Dosis (mg/kg)			
			1	3	10	30
Comp. Ej. 22	memantina	IP		-25%	-45%	
Comp. Ej. 23	CGS-19755	IP		-9%	-5%	-17%
Ejemplo 24	A	IP	13%	45%	97%	
Ejemplo 25	B	IP	13%	14%	40%	12%

La efectividad de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención, tales como los Compuestos A y B, para el alivio del dolor, como la hipersensibilidad táctil inducida por CCI, es sorprendente e inesperada. Por ejemplo, los Compuestos A y B actuaron significativamente y sustancialmente mejor que los conocidos antagonistas del receptor NMDA memantina y CGS-19755.

Resultados del Método de Prueba 3

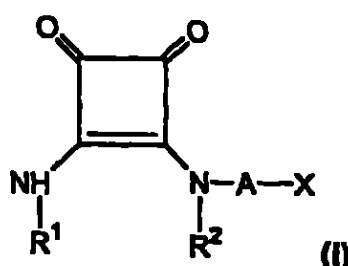
Para evaluar los efectos adversos potenciales de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención, el Compuesto A se administró a animales que respondían a un programa de presentación de comida. Los antagonistas de receptor NMDA memantina y dizocilpina también se probaron para comparación. La tabla 3 muestra que la memantina (Comp. Ej. 26) y la dizocilpina dependientes de dosis disminuyeron las tasas de respuesta. Estas fueron dosis que tampoco revirtieron la hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂ o la hipersensibilidad táctil inducida por CCI. En contraste, el Compuesto A, administrado IP (ejemplo 28) o PO (Ejemplo 29), inesperadamente no modificó significativamente las tasas de respuesta a dosis que revirtieron la hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂ o la hipersensibilidad táctil inducida por CCI.

Tabla 3: Respuesta Operante

Ejemplo	Compuesto Probado	Método de Admin.	Dosis (mg/kg)					
			0.1	0.3	3	10	30	100
Comp. Ej. 26	Memantina	IP			93%	2%		
Comp. Ej. 27	Dizoclipina	IP	63%	16%				
Comp. Ej. 28	A	IP			111%	86%		
Comp. Ej. 29	A	PO				112%	97%	100%

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I):



donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R¹ y R² tomados juntos son Z, que es -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁸)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁷, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

útil en la manufactura de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero.

2. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

R¹ es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

R² es hidrógeno, metilo, etilo, alilo, metalilo o bencilo.

R¹ y R² tomados juntos como Z son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁸)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-;

A es alquileo de cadena lineal o ramificada seleccionado de -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -(CH₂)₃-, o -(CH₂)₄-; y

X es seleccionado de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.
o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

3. El compuesto de la reivindicación 1 donde:

R^1 y R^2 tomados juntos como Z son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$;

A es alquileo de cadena lineal o ramificada seleccionado de $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-(\text{CH}_2)_3-$, o $-(\text{CH}_2)_4-$; y

X es seleccionado de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 el cual se selecciona de al menos uno de :

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)beta-alanina;

2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidin-3,5-diona;

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)-N-(2-propenil)glicina;

Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil] fosfónico;

Acido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]-2-butenil] fosfónico;
o

Acido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)metilamino]etil] fosfónico;

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico; o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el compuesto de la formula (I) comprende el ácido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico, o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de este.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en donde el dolor es dolor agudo o dolor crónico.
12. El compuesto de la reivindicación 11 en donde el dolor es dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor lumbosacral, dolor de cuello o espalda superior, dolor intestinal, dolor somático, dolor neuropático, dolor de cáncer, dolor causado por lesión o cirugía, o dolor de cabeza, o combinaciones de estos.
13. El compuesto de la reivindicación 11 en donde el dolor es dolor crónico.
14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde el dolor crónico está asociado con alodinia, hiperalgesia o ambos.
15. El compuesto de la reivindicación 13 en donde el dolor crónico es dolor neuropático; dolor de cáncer; dolor intestinal; dolor musculoesquelético; dolor óseo; dolor de cabeza, o dolor asociado con infecciones, anemia hematie falciforme, desordenes autoinmunes, esclerosis múltiple o inflamación o combinaciones de estos.

16. El compuesto de la reivindicación 13 en donde el dolor crónico comprende el dolor neuropático.

17. El compuesto de la reivindicación 16 en donde el dolor neuropático está asociado con neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia del reflejo simpático, casualgia, síndrome talámico, avulsión de la raíz del nervio, dolor fantasma, distrofia del reflejo simpático, dolor post-toracotomía, cáncer, daño químico, toxinas, deficiencias nutricionales o infecciones virales o bacterianas o combinaciones de estos.

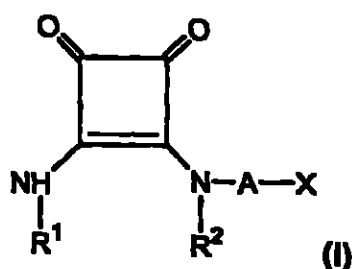
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 el cual se administra adicionalmente con una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor.

19. El compuesto de la reivindicación 18 en donde el agente aliviador del dolor comprende uno o más analgésicos; agentes anti-inflamatorios; preparaciones para la migraña, antidepresivos tricíclicos, anti-epilépticos; agonistas α_2 ; o inhibidores de recaptación de serotonina selectiva/-inhibidores de captación de norepineferina selectiva o combinaciones de estos.

20. El compuesto de la reivindicación 19 en donde el agente aliviador del dolor comprende un analgésico opioide.

21. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende:

- a) Una cantidad efectiva para tratar el dolor, de al menos un compuesto de la fórmula (I)



en donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

R² es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono; fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o

R¹ y R² tomados juntos como Z, son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁸)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁸, R⁹ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

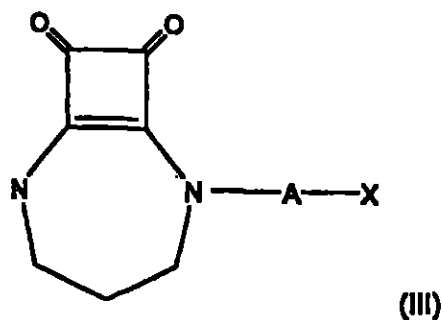
A es alquilenos de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y

b) Una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor.

22. La composición de la reivindicación 21 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 21.

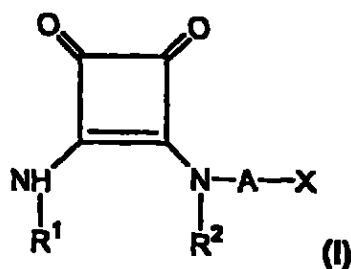
23. La composición de la Reivindicación 21 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de :

- Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;
- 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o
- Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,
- o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éstos.

24. La composición de la Reivindicación 21 en donde el agente aliviador de dolor comprende al menos un analgésico opioide.

25. Una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor que comprende:

- a) Una cantidad efectiva para tratar el dolor, de al menos un compuesto de la formula (I)



en donde:

R¹ y R² tomados juntos como Z, son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁶)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁶, R⁸ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

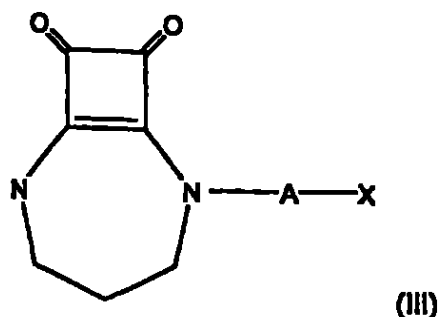
A es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y

b) Al menos un vehículo farmacéutico.

26. La composición de la Reivindicación 25 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula III:



en donde A y X son como se definió en la reivindicación 25.

27. La composición de la Reivindicación 26 que comprende adicionalmente al menos un agente aliviador de dolor.

28. La composición de la Reivindicación 27 en donde el agente aliviador del dolor comprende un analgésico opioide.

29. La composición de la Reivindicación 25 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de:

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

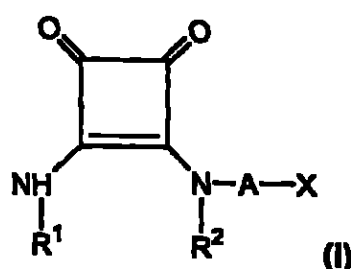
Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o

Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30. Una composición farmacéutica, en forma de dosis unitaria, para el tratamiento del dolor que comprende una dosis unitaria efectiva para tratar el dolor, de al menos un compuesto de la formula (I)



en donde:

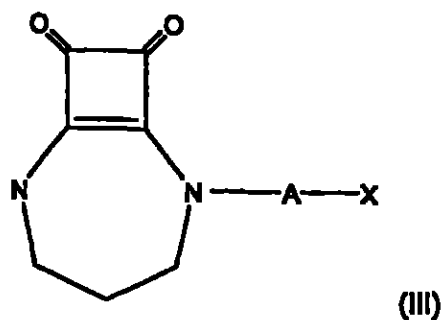
R¹ y R² tomados juntos como Z, son -CH₂CH₂-, -CH₂C(R⁸)(R⁷)CH₂- o -CH₂C(R⁸)(R⁹)-C(R¹⁰)(R¹¹)CH₂-, donde R⁸, R⁹ y R¹⁰, son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R⁷, R⁹ y R¹¹ son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO₂R³, P(O)(OR⁴)(OR⁵), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R³, R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde la composición está en una forma de dosis unitaria.

31. La composición de la reivindicación 30 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 30.

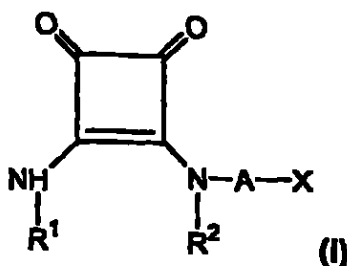
32. La composición de la Reivindicación 30 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de :

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
 Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;
 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o
 Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,
 o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

33. La composición de la reivindicación 30 en donde la composición está en la forma de una tableta o cápsula.

34. Un empaque terapéutico para dispersión a un mamífero que está siendo tratado contra el dolor, que comprende:

a) Una o más dosis unitarias de al menos un compuesto de la formula (I)



en donde:

R^1 y R^2 tomados juntos como Z, son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$, donde R^6 , R^8 y R^{10} , son, independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R^7 , R^9 y R^{11} son independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

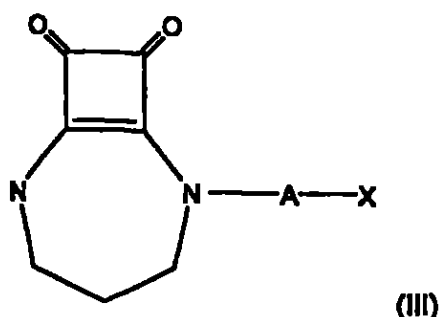
A es alquileno de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

X es CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos; y

- b) Un contenedor que comprende una o más dosis unitaria y el rotulado dirigido al uso del empaque para el tratamiento del dolor en un mamífero.

35. El empaque de la reivindicación 34 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 34.

36. El empaque de la Reivindicación 34 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de:

Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;

Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;

2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona; o

Acido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico,

o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de estos.

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-03-29-144
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

AFFIDAVIT

Yo, William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth (anteriormente conocida como American Home Products Corporation), mediante el presente certifico que he comparado la copia adjunta de una Cesión ha sido comparada con la Cesión original (USSN 60/328,245) con fecha 30 de noviembre de 2001 de Michael R. Brandt y fechada el 29 de noviembre de 2001, de Margaret M. Zaleska, fechada el 4 de diciembre de 2001, de John A. Moyer a American Home Products Corporation y que dicha copia es una copia verdadera del original.

Fechado este día 8 de marzo de 2004 en Madison, New Jersey, Estados Unidos de América.

Wyeth

(firma: ilegible)

William H. Calnan

Subsecretario

PARA SER USADO EN COLOMBIA

RECONOCIMIENTO

Estado de New Jersey)
) ss:
Condado de Morris)

En este día 8 de marzo de 2004, compareció personalmente ante mí William H. Calnan, Subsecretario de Wyeth (anteriormente conocida como American Home Products Corporation), a quien conozco y quien sé que es la persona descrita en el presente y que ejecutó el instrumento anterior y él reconoció ante mí que él ejecutó el mismo.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

Michelle L. Kalbfell

Notario Público, Estado de New Jersey

No. 2108903

Mi Comisión Expira el 25 de octubre de 2005

132

Acta No: AM100830 L1

Patente

Para: ☒ Derechos de los E.U. y/o ☒ Extranjeros

Para: ☒ Solicitud de los E.U. o ☐ Patente de los E.U.

Cesión de Invención

En consideración del pago por parte del CESIONARIO al CEDENTE de una causa contractual adecuada, el recibo de la cual se reconoce por el presente, CEDENTE:

(1) Nombre Completo del Inventor: Michael Richard BRANDT
Residencia: 16 Lenape Street, Flemington, New Jersey 08822
Ciudadanía: EE.UU.

(2) Nombre Completo del Inventor: Margaret Maria ZALESKA
Residencia: 843 Bryn Mawr Avenue, Narberth, Pennsylvania 19072
Ciudadanía: EE.UU.

(3) Nombre Completo del Inventor: John A. MOYER

Residencia: 6274 Ingham Road, New Hope, Pennsylvania 18938

Ciudadanía: EE.UU.

m. Ante el presente vende, cede y transfiere al CESIONARIO:

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales del CESIONARIO todos los derechos, títulos e intereses para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, incluyendo todos los derechos para reivindicar prioridad, en y con la invención llamada:

DERIVADOS DEL ACIDO [[2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]ALQUILO] PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR

se inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiese:

y la cual se encuentra en

[verificar y completar (a), (b), (c), (d) o (e)]

- (a) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en fecha par con el presente.
- (b) ☐ solicitud de patente de los EE.UU. ejecutada en:
- (c) ☐ solicitud provisional de los EE.UU., no registrada aún, nombrando a los inventores anteriormente nombrados para la invención anteriormente identificada
- ☐ Etiqueta de correo expreso No.:
- (d) ☒ Solicitud de los EE.UU. No. Serial 60/328,245 registrada el: 10 de octubre de 2001
- (e) ☐ Patente de los EE.UU. No. emitida el:

[también verifique (f) si la(s) solicitud(es) extranjera(s) también se está(n) cediendo]

(f) ☒ y cualquier equivalente legal de la misma en un país extranjero, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad, incluyendo cualquiera y todas las mejoras reveladas en el presente y en y para todas las Patentes de Invención para ser obtenidas para dicha invención por la solicitud anteriormente mencionada o cualquier provisional, no provisional, continuación, divisional, renovación o sustituto de la misma y en cuanto a Patentes de Invención cualquier reemisión o re-examen de la misma.

El CEDENTE por el presente conviene que ninguna cesión, venta, acuerdo o gravamen ha sido o será hecho o se celebrará que entre en conflicto con esta cesión.

El CEDENTE autoriza al CESIONARIO para hacer solicitudes para y para recibir Patentes de Invención para dicha invención en cualquiera de dichos países en nombre propio o en el nombre del CEDENTE, a su elección.

El CEDENTE conviene y acuerda ejecutar o procurar cualquier aseguramiento posterior del título sobre dicha invención y cualquier Patente de Invención que pueda emitir por ello y, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO entregar cualquier testimonio en cualquier interferencia, litigio o procedimiento relacionado con ello y ejecutar todos los documentos que sean necesarios o deseables para perfeccionar el título sobre dicha invención o cualquier Patente de Invención que pueda otorgarse para ello al CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, y que, en cualquier momento, a solicitud y a expensas del CESIONARIO ejecutar cualquier continuación, continuación en parte, divisional, renovación o sustituto de la misma y en cuanto a Patentes de Invención y reemisión o reexamen de las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de Patentes de Invención para dicha invención o parte de la misma, todas las solicitudes y Patentes de Invención que se emitan

por el presente se ceden al CESIONARIO y hará todos los juramentos o declaraciones legales y hará todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin más compensación, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

El CEDENTE autoriza y solicita al Comisionado de Patentes para que emita cualquiera y todas las Patentes de Invención de los Estados Unidos para dicha invención, que resulte de cualquiera de las solicitudes anteriormente mencionadas al CESIONARIO.

En TESTIMONIO de lo cual, hemos, respectivamente colocado nuestras firmas y sellos:

- (1) el día 30 de noviembre de 2001
- (2) el día 29 de noviembre de 2001
- (3) el día 4 de diciembre de 2001

(firma: ilegible)	_____
(1) Michael R. Brandt	L.S. L.S.

(firma: ilegible)	_____
(2) Margaret M. Zaleska	L.S. L.S.

(firma: ilegible)

(3) John A. Moyer

L.S.

L.S.

Reconocimiento

Estado de New Jersey)

) ss: Monmouth Junction

Condado de Middlesex)

El día 30 de noviembre de 2001, compareció personalmente ante mí Michael R. Brandt, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que él ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

Elizabeth Backer Melick

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de abril de 2006

Reconocimiento

Estado de New Jersey)
) ss: Monmouth Junction
 Condado de Middlesex)

El día 29 de noviembre de 2001, compareció personalmente ante mí Margaret M. Zaleska, quien sé que es la persona descrita en y quien ejecutó el instrumento anterior y reconoció que ella ejecutó el mismo, de su propia voluntad y para los fines expresados.

(firma: ilegible)

Notario Publico

Sello del Notario:

Elizabeth Backer Melick

Notario Público de New Jersey

Mi Comisión Expira el 4 de abril de 2006

Reconocimiento

Estado de New Jersey)
) ss: Monmouth Junction
 Condado de Middlesex)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

- 1. País: Estados Unidos de América
- 2. Este documento público ha sido firmado por Michelle L Kalbfell
- 3. actuando como Notario Público de New Jersey
- 4. lleva el sello/estampilla de Michelle L Kalbfell, Notario

Certificado

- 5. en Trenton, New Jersey
- 6. el día 9 de marzo de 2004
- 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
- 8. No. A192191
- 9. Sello/Estampilla
- 10. Firma:
- Sello del Estado de New Jersey (ilegible)

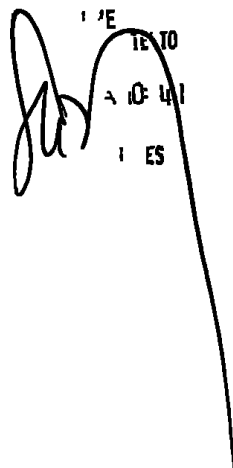
Traducido según a mi mejor saber y entender, este día 30 de marzo de 2004, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

MI HISTORIO DE
RELACIONES EXISTENTES

216963
Anita Escobar
Cuya firma aparece en el
DOCUMENTO DE EMPEÑO
LAS FUNCIONES DICADAS

1. E
12. TO
3. 10. 41
1. ES



141

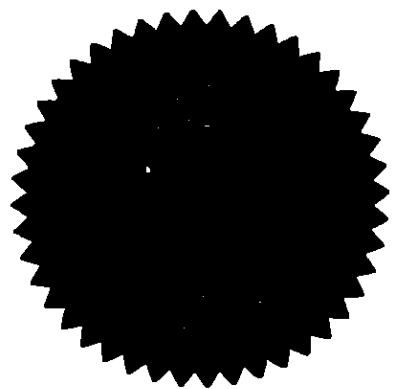
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

- 1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
- 2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
- 3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
- 4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

- 5. AT TRENTON, NEW JERSEY
- 6. THE 9TH DAY OF MARCH 2004
- 7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
- 8. NO. A192191
- 9. SEAL/STAMP:
- 10. SIGNATURE



John E McCormac

AFFIDAVIT

I, William H. Calnan, Assistant Secretary of Wyeth (formerly known as American Home Products Corporation), do hereby certify that the attached copy of an Assignment has been compared with the original Assignment (USSN 60/328,245) dated November 30, 2001, from Michael R. Brandt, and dated November 29, 2001, from Margaret M. Zaleska, and dated December 4, 2001, from John A. Moyer, to American Home Products Corporation, and that the said copy is a true copy of the original.

Dated this 8th day of March, 2004, at Madison, New Jersey, United States of America.

Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary

TO BE USED IN COLOMBIA

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
) SS:
County of Morris)

On this 8th day of March, 2004, before me personally appeared William H. Calnan, Assistant Secretary of Wyeth (formerly known as American Home Products Corporation), to me known and known to me to be the individual described in and who executed the foregoing instrument, and he acknowledged to me that he executed the same.


Notary Public

MICHELLE L. KALBPELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2104002
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2005

143

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

- (1) Full Name of Inventor: Michael Richard BRANDT
Residence: 16 Lenape Street, Flemington, New Jersey 08822
Citizenship: USA
-
- (2) Full Name of Inventor: Margaret Maria ZALESKA
Residence: 843 Bryn Mawr Avenue, Narberth, Pennsylvania 19072
Citizenship: USA
-
- (3) Full Name of Inventor: John Allen MOYER
Residence: 6274 Ingham Road, New Hope, Pennsylvania 18938
Citizenship: USA
-

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

American Home Products Corporation
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07054-0874

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

**[[2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-CYCLOBUTEN-1-YL)AMINO]ALKYL]-ACID
DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF PAIN**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
(b) ☐ U.S. patent application executed on:
(c) ☐ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☐ Express mail label no.:
(d) ☒ U.S. application Serial No. 60/328,245 filed on: October 10, 2001.
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

146

144

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

(f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

In WITNESS we have, respectively, hereunto set our hands and seals:

- (1) the 30 day of November, 2001
- (2) the 29th day of November, 2001
- (3) the 4th day of December, 2001

145

Michael R. Brandt
(1) Michael R. Brandt L.S. L.S.

M. Zaleska
(2) Margaret M. Zaleska L.S. L.S.

John A. Moyer
(3) John A. Moyer L.S. L.S.

Acknowledgement

State of New Jersey }
County of Middlesex } ss: Monmouth Junction

On the 30th day of November 2001, personally appeared before me,

Michael R. Brandt

known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument,
and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth.

Elizabeth Backer Melick
Notary Public

ELIZABETH BACKER MELICK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2006

146

State of New Jersey }

ss: Monmouth Junction

County of Middlesex }

On the 29th day of November 2001, personally appeared before me,

Margaret M. Zaleska

known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2008

Elizabeth Backer Melick
Notary Public

State of New Jersey }

ss: Monmouth Junction

County of Middlesex }

On the 4th day of December 2001, personally appeared before me,

John A. Moyer

known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he executed the same, of his own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 4, 2008

Elizabeth Backer Melick
Notary Public

147

TRADUCCION OFICIAL No. 20020430-196
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

DELAWARE

EL PRIMER ESTADO

Página 1

YO, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARIO DE ESTADO DEL ESTADO DE
DELAWARE, MEDIANTE EL PRESENTE CERTIFICO EL CERTIFICADO DE
PROPIEDAD, QUE FUSIONA A:

"WYETH COMPANY", UNA COPRORACION DE DELAWARE,

CON Y EN "AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION" BAJO EL
NOMBRE DE "WYETH", UNA CORPORACION ORGANIZADA Y EXISTENTE
BAJO LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE, SE RECIBIO Y REGISTRO
EN ESTA OFICINA EL DIA VEINTIDOS DE ENERO, A.D. DE 2002, A LAS 10
A.M.

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LA CORPORACION ANTERIORMENTE
MENCIONADA SE REGIRA POR LAS LEYES DEL ESTADO DE DELAWARE.



1

150

Y ADEMAS CERTIFICO QUE LA FECHA EFECTIVA DEL CERTIFICADO
DE PROPIEDAD ANTERIORMENTE MENCIONADO ES EL DIA ONCE DE
MARZO, A.D. DE 2.002.

(firma: ilegible)

Harriet Smith Windsor

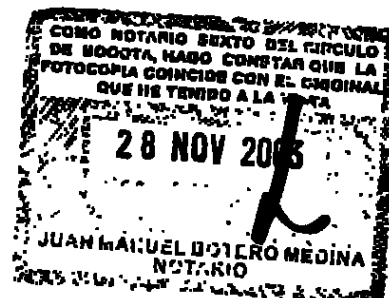
Secretario de Estado

0196024 8330

AUTENTICACION: 1667451

020171263

FECHA: 03-14-02



Estado de New Jersey)

) ss:

Condado de Morris)

Yo, Michelle L. Kalbell, un Notario en y para el Condado de Morris, Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, y teniendo el cargo de Coordinador de Registro de Patentes Extranjeras de Wyeth, mediante el presente certifico que la copia adjunta es un documento verdadera y exacta.

Fechado este día 18 de abril de 2002 en Florham Park, New Jersey, Estados Unidos de América.

(firma: ilegible)

Notario Público

Sello del Notario:

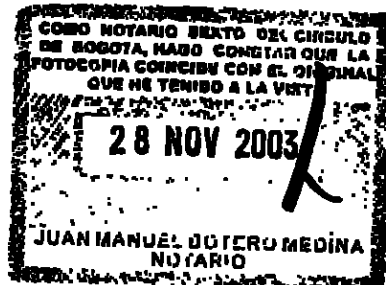
MICHELLE L. KALBFELL

NOTARIO PUBLICO – Estado de New Jersey

No. 2108903

Calificado en el Condado de Morris

La comisión expira: 25 de octubre de 2005



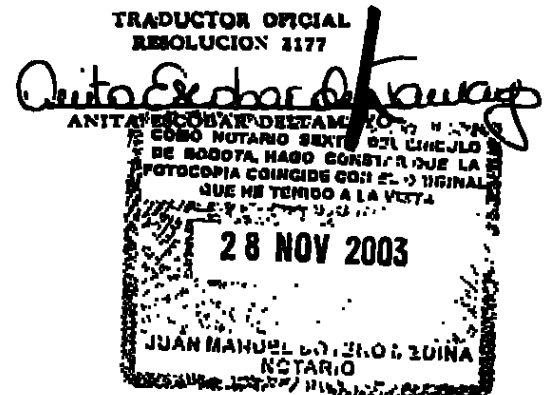
APOSTILLA**(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)**

1. País: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA
2. Este documento público ha sido firmado por MICHELLE L KALBFELL
3. actuando como NOTARIO PÚBLICO DE NEW JERSEY
4. lleva el sello/estampilla de MICHELLE L KALBFELL, NOTARIO

Certificado

5. en TRENTON, NEW JERSEY
6. el día 19 de abril de 2002
7. por el John E McCormac, CPT, Tesorero de New Jersey
8. No. A149864
9. Sello/Estampilla
10. Firma:
- Sello del Estado de New Jersey (ilegible)

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 30 de abril de 2002, en la ciudad de Santafé de Bogotá, por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.



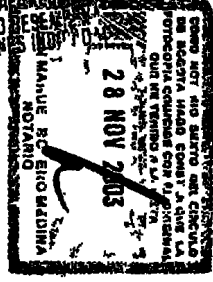
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2002 APR -2 A 11 25

JEF. DE LEGALIZACIONES
SECRETARIA DE BOGOTA D.C.

449839
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESE
LAS FUNCIONES INDICADAS



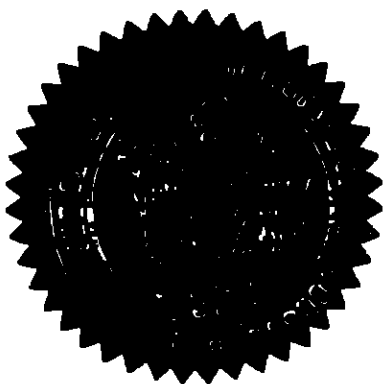
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

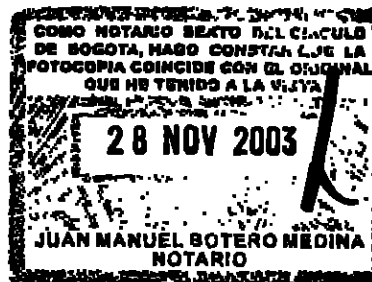
1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L KALBFELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L KALBFELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 19TH DAY OF APRIL 2002
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A149864
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



John E McCormac



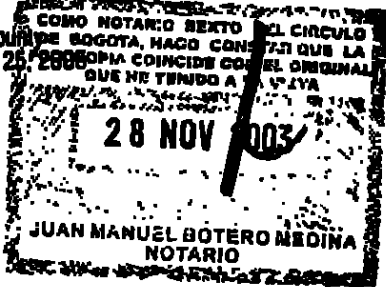
STATE OF NEW JERSEY)
) SS:
COUNTY OF MORRIS)

I, Michelle L. Kalbfell, a Notary in and for the County of Morris, State of New Jersey, United States of America, and holding the position of Foreign Patent Filing Coordinator of Wyeth, do hereby certify that the attached is a true and accurate document.

Dated this 18th day of April 2002 at Florham Park, New Jersey, United States of America.

Michelle L. Kalbfell
Notary Public

MICHELLE L. KALBFELL
NOTARY PUBLIC, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Oct. 25, 2006



Delaware

PAGE 1

153

The First State

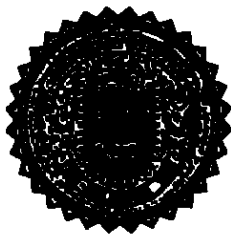
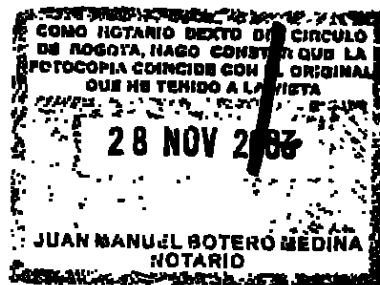
I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY THE CERTIFICATE OF OWNERSHIP, WHICH MERGES:

"WYETH COMPANY", A DELAWARE CORPORATION,

WITH AND INTO "AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION" UNDER THE NAME OF "WYETH", A CORPORATION ORGANIZED AND EXISTING UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE, WAS RECEIVED AND FILED IN THIS OFFICE THE TWENTY-SECOND DAY OF JANUARY, A.D. 2002, AT 10 O'CLOCK A.M.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE AFORESAID CORPORATION SHALL BE GOVERNED BY THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE EFFECTIVE DATE OF THE AFORESAID CERTIFICATE OF OWNERSHIP IS THE ELEVENTH DAY OF MARCH, A.D. 2002.



0196024 8330

020171263

Harriet Smith Windsor

Harriet Smith Windsor, Secretary of State

AUTHENTICATION: 1667451

DATE: 03-14-02

8

156

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION [X]

MODELO DE UTILIDAD []

- ♦ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ♦ Descripción de la invención [X]
- ♦ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ♦ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ♦ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ♦ Representación gráfica del esquema trazado []
- ♦ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia



Folio 158

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
JOSE ANTONIO LLOREDA
Apoderado
WYETH.

REFERENCIA:	Radicación No.	04 -32577
	Solicitud Internacional	PCT/US2002/32252
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	574
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 ABR 2004


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202081