

181 176

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-032577-00006-0000

EXCELENCIA DE LA INDUSTRIA Y COMERCIO
DE LA REPUBLICA DE COLOMBIA
ASISTENTE TECNICO DE LA INDUSTRIA Y COMERCIO
Folios 09

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-WYETH.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "DERIVADOS DE ACIDO [[2-(AMINO-3,4-DIOXO-1-
CICLOBUTEN-1-IL)AMINO]ALQUILO] PARA EL TRATAMEINTO
DEL DOLOR".-Clase A61K 31/662.-Expediente número
04.032.577.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 21 de Diciembre de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 14 de Marzo de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **2604**, en relación con modificaciones no aceptadas, claridad de las reivindicaciones, excepciones a la patentabilidad, reivindicaciones relativas a un uso y requisito de Novedad, me permito dirigir su atención del señor Examinador a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. MODIFICACIONES

En primer lugar, me permito señalar que, acatando las objeciones presentadas por el señor Examinador en contra de la claridad del capítulo reivindicatorio, las excepciones a la patentabilidad y las reivindicaciones relativas a métodos y usos de la presente solicitud, es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que consta de tan sólo **15** reivindicaciones, el cual tiene como base el capítulo reivindicatorio originalmente presentado, en el que a su vez han sido eliminadas las reivindicaciones relacionadas con métodos de tratamiento y usos mediante las siguientes modificaciones:

(A) Se eliminaron las reivindicaciones 1 a 20, y 34 a 40 del capítulo reivindicatorio original, dirigidas a proteger usos, métodos de tratamiento, y empaques definidos en términos de su contenido, superando así las objeciones presentadas por el señor Examinador en los numerales 4, 5 y 6 de su Concepto Técnico No. 2604;

(B) Debido a las modificaciones anteriormente mencionadas, la numeración del capítulo reivindicatorio originalmente presentado ha sido corregida, de forma que en el nuevo capítulo reivindicatorio:

* Las reivindicaciones originales 21 a 33 corresponden a las reivindicaciones 1 a 13 respectivamente en el nuevo capítulo reivindicatorio;

(C) En relación con la objeción presentada por el señor Examinador en contra de las reivindicaciones 21 a 23 originales, me permito dirigir su atención al hecho de que las reivindicaciones 21, 25, y 30 (nuevas reivindicaciones 1, 5 y 10 respectivamente), han sido modificadas en la sección (a), con el fin de especificar la cantidad efectiva de los compuestos activos presentes en las composiciones farmacéuticas, correspondiente a al menos 150mg/día para una dosis oral, y al menos 3mg/día para dosis intravenosa. Dicha limitación encuentra sustento en la página 15, líneas 16 y 20 del capítulo descriptivo de la presente solicitud; y

(D) Las nuevas reivindicaciones 14 y 15 han sido adicionadas al nuevo capítulo reivindicatorio. Dichas reivindicaciones encuentran adecuado sustento en la página 19 líneas 8 a 16 del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Finalmente, me permito manifestar que las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio en mención **no amplían de manera alguna el alcance de la invención tal como fue originalmente presentada**, toda vez que como se mencionó anteriormente, dichas modificaciones corresponden a la eliminación de ciertas reivindicaciones con el fin de proporcionar mayor claridad al capítulo reivindicatorio y dar respuesta a las objeciones presentadas por el

señor Examinador, **lo que evidentemente corresponde a una restricción de la materia objeto de la solicitud bajo estudio.**

4. **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En el estado de la técnica, el dolor se ha caracterizado y descrito en varias formas diferentes. Por ejemplo, el dolor puede ser de naturaleza intensa, localizada, aguda o punzante y/o lenta, continua, difusa o quemante. Así el dolor que ocurre durante períodos extendidos de tiempo (i.e. persistente) generalmente está referido como dolor crónico.

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. 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 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. 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.

Adicionalmente 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. Con base en estos conocimientos se han desarrollado diferentes antagonistas NMDA para interactuar con estos sitios del receptor NMDA.

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 postoperativo y dolor de quemadura. También, por ejemplo, se ha usado dextrometorfan para tratar el dolor neuropático diabético y dolor postoperativo; y se ha usado amandatina para tratar el dolor en los pacientes de cáncer.

Sin embargo, la utilidad clínica de estos antagonistas receptores NMDA se ha limitado debido a que causan 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. Por ejemplo el desarrollo de, la dizocilpina antagonista bloqueadora del canal del receptor NMDA (MK-801) fue interrumpido y finalizado debido a los efectos psicotomiméticos similares a los producidos por la feniciclidina (i.e, PCP).

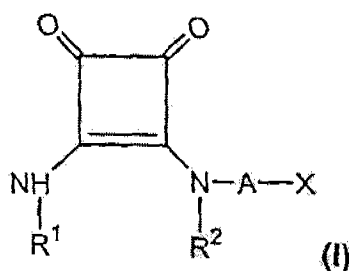
Adicionalmente, el uso de bloqueadores de canal del receptor NMDA también puede incrementar la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea y esto puede limitar su utilidad clínica.

De conformidad con lo anterior, la presente solicitud surge como una alternativa novedosa e inventiva en el esfuerzo por proporcionar composiciones farmacéuticas para el tratamiento del dolor que contengan compuestos activos con efectos secundarios reducidos y que sean más efectivos que los mencionados anteriormente. Tales composiciones han sido desarrolladas por el solicitante, tal como se desprende de las enseñanzas consignadas en la memoria descriptiva de la presente solicitud, donde se ha constatado que las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos derivados de ciclobuteno en cantidades determinadas, son efectivos en el tratamiento del dolor y tienen efectos secundarios reducidos.

5. NOVEDAD.

Ahora bien, en su Concepto Técnico No. **2604**, el señor Examinador manifiesta que la presente solicitud carece de novedad con base en las enseñanzas de los documentos EP0496561 (D1) y Artículo 1 "Design and Synthesis of [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)-ethyl]phosphonic Acid (EAA-090), a Potent N-Methyl-D-aspartate Antagonist, via the Use of 3-Cyclobutene-1,2-dione as an Achiral α -Amino Acid Bioisostere" (D2), afirmando lo siguiente:

"El estado del arte más próximo a la invención corresponde a los documentos D1 y D2, los cuales hacen referencia a composiciones farmacéuticas que contiene como agentes activos compuestos de las fórmulas:



La anterioridad D1 en el folio 168 líneas 30 a 47 hace referencia particular a los compuestos:

- Ácido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Ácido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Ácido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Ácido 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;y
- Ácido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil] fosfónico.

La anterioridad D2 hace referencia a composiciones farmacéuticas que contienen como agente activo Ácido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico y que fueron administradas en ratas por vía intravenosa, evidenciándose la actividad del principio activo como potente antagonista de receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) en el tratamiento del dolor.

De esta manera, al comparar elemento por elemento de la invención con la materia revelada por las anterioridades en comento **se hace palpable que existe identidad técnica entre la materia reclamada y aquella que anticipaba el estado del arte más próximo a la solicitud**, en consecuencia existe afectación del requisito de novedad y por ende se configura el incumplimiento de las disposiciones que contempla el artículo 16 de la norma andina, dado que las características técnicas que definen la invención conformaban parte del estado del arte, tiempo antes de la presentación de la solicitud en estudio".

Con el fin de dar respuesta a tales objeciones, y de demostrar que la presente solicitud sí posee la novedad requerida frente al estado de la técnica citado (D1 y D2), me permito dirigir la atención del señor Examinador a los siguientes argumentos técnicos, mediante los cuales es posible afirmar que la

107
182

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

materia revelada en la presente invención no había sido enseñada previamente en forma idéntica ha como ha sido ahora reclamada.

En primer lugar, me permito señalar que en el estado de la técnica no se encuentra información acerca de un régimen farmacéutico adecuado para el tratamiento del dolor neuropático el cual puede estar asociado con 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. En este sentido, se sabe que los agentes tradicionales, tales como los NSAID, morfina codeína, esteroides y similares, son generalmente insatisfactorios para el tratamiento del dolor neuropático.

En conexión con lo anterior, se ha encontrado que los antagonistas de los receptores NMDA más recientes, como fenciclidina, quetamina, dizolcilpina, memantina y amantadina son moderadamente eficaces en el tratamiento del dolor neuropático, pero desafortunadamente los efectos supresores no son siempre adecuados y existen efectos laterales significativos asociados con estas sustancias, tales como efectos psicossomáticos, adicción otros efectos de abuso potencial, así como también la muerte de células neuronales, entre otros.

Sobre este punto, es de gran importancia señalar que la presente solicitud enseña y protege composiciones farmacéuticas particulares que comprenden compuestos de fórmula (I), donde las cantidades efectivas de estos compuestos son de al menos 150 mg/día para dosis oral y de al menos 3 mg/día para dosis intravenosa. Dichas composiciones son inesperadamente efectivas en el tratamiento del dolor, en una variedad de dolores donde los antagonistas de los receptores NMDA conocidos no lo son.

Con respecto a este hecho, me permito resaltar que la presente solicitud no está reivindicando específicamente los compuestos listados por el señor Examinador, sino composiciones farmacéuticas que contienen cantidades específicas de compuestos de fórmula (I) que son efectivas para el tratamiento del dolor.

183
183

Dichas composiciones farmacéuticas con cantidades específicas de los compuestos de fórmula (I) de al menos 150 mg/día para dosis oral y de al menos 3 mg/día para dosis intravenosa, son novedosas y no han sido enseñadas en los documentos D1 y D2 citados por el señor Examinador.

Adicionalmente, **las composiciones protegidas en la presente solicitud sorpresivamente no han demostrado tener el grado de efectos secundarios adversos que causan los antagonistas de los receptores NMDA conocidos en dosis necesarias para aliviar el dolor,** tal como se enseña en los métodos de prueba 1 a 3 páginas 23 a 33 del capítulo descriptivo de la presente solicitud.

Como consecuencia de esta sorprendente e inesperada ventaja, las composiciones enseñadas en la presente invención pueden ser dosificadas en cantidades altas como las que se reclaman en el capítulo reivindicatorio sin causar efectos secundarios graves, tal como se enseña en la página 28 líneas 18 a 32 del capítulo descriptivo de la presente solicitud. De esta manera se pueden superar las limitaciones en el tratamiento del dolor neuropático que suponían los agentes antagonistas de los receptores NMDA, los cuales presentaban graves efectos secundarios al administrarlos en dosis altas.

De otro lado, los documentos D1 y D2 citados por el señor Examinador, no enseñan composiciones farmacéuticas que tengan características y limitaciones idénticas a las reivindicadas en la presente solicitud. **Específicamente no enseñan composiciones farmacéuticas particulares donde la cantidad efectiva del componente activo de fórmula (I) es de al menos 150 mg/día para una dosis oral y de al menos 3 mg/día para una dosis intravenosa.**

Además de esto, las composiciones enseñadas en la presente solicitud también permiten realizar nuevas combinaciones con cantidades reducidas de otros agentes de alivio del dolor como analgésicos opioides, los cuales otorgan beneficios adicionales como percepción del dolor que disminuye sinérgicamente y aumento de la duración del alivio del dolor. Por el contrario los documentos D1 y D2, no enseñan algún tipo de composiciones farmacéuticas con las que se pueda o se halla realizado este tipo de combinaciones, con el fin de obtener dichos beneficios adicionales.

189
184

Finalmente, con los argumentos técnicos expuestos, queda en evidencia que la presente solicitud posee novedad frente a las enseñanzas de los documentos del estado de la técnica citados por el señor Examinador (D1 y D2), toda vez que **ninguno de dichos documentos revela composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento del dolor neuropático y que posean características sorprendentes entre las que esta no causar efectos secundarios graves, que comprendan una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I) de al menos 150 mg/día del componente activo para una dosis oral y de al menos 3 mg/día para dosis intravenosa, tal como sí lo enseña la presente solicitud.**

Debe por último tener en cuenta el señor Examinador que, tal y como lo enseña el Manual Andino de Patentes, *"Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva".¹*

Por las razones expuestas, la presente solicitud cumple con el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

En resumen, teniendo en cuenta las modificaciones realizadas y los argumentos técnicos anteriormente presentados, resulta completamente claro que se han superado las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la presente solicitud y, por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo me permito presentar:

- (a) Recibo número 08-32,900, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (b) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza al actualmente presentado**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

¹ Manual Andino para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, Quito Ecuador, 2004, página 66.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

100
185

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones realizadas y de las argumentaciones presentadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

Lloreda Alicia Ricaurte

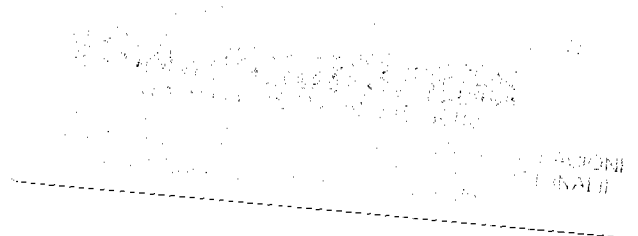
C.C. 39690713
T.P. 53215


ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

197
186



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 32,900
FECHA : ABRIL 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	2756072	23/04/2008	1,951,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LENAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

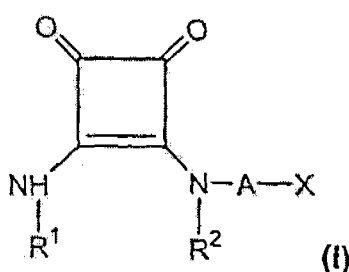
RESPONSABLE : _____

187
102

REIVINDICACIONES

1. 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:

R^1 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 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$ 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 alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileo de 2 a 6 átomos de carbono;

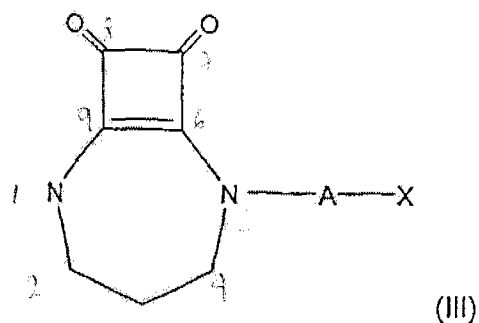
X es CO_2R^3 , $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-il o 5-tetrazolil donde R^3 , R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde la cantidad efectiva es de al menos 150 mg/día para una dosis oral, y de al menos 3 mg/día para dosis intravenosa; y

188
193

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

2. La composición de la reivindicación 1 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 1.

3. La composición de la Reivindicación 1 en donde el compuesto de la formula (I) comprende al menos uno de :

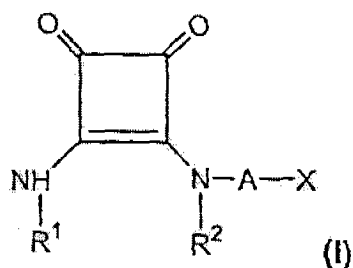
- Acido [2-[(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Acido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Acido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil] fosfónico;
- Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 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.

4. La composición de la Reivindicación 1 en donde el agente aliviador de dolor comprende al menos un analgésico opioide.

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

189
194

- a) Una cantidad efectiva para tratar el dolor, 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.

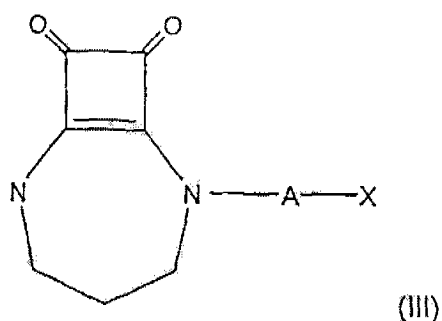
A es alquileo de 1 a 6 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 6 átomos de carbono;

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 donde la cantidad efectiva es de al menos 150 mg/día para una dosis oral, y de al menos 3 mg/día para dosis intravenosa; y

- b) Al menos un vehículo farmacéutico.

6. La composición de la Reivindicación 5 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula III:



190
195

en donde A y X son como se definió en la reivindicación 5.

7. La composición de la Reivindicación 6 que comprende adicionalmente al menos un agente aliviador de dolor.

8. La composición de la Reivindicación 7 en donde el agente aliviador del dolor comprende un analgésico opioide.

9. La composición de la Reivindicación 5 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;

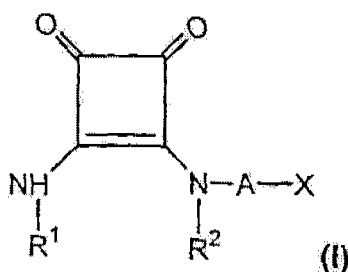
Acido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2 acético;

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.

10. 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:

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.

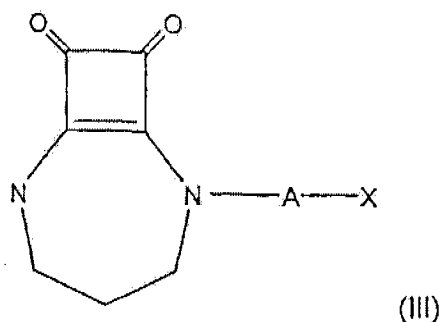
191
996

A es alquileo 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 donde la composición está en una forma de dosis unitaria y en donde la cantidad efectiva es de al menos 150 mg/día para una dosis oral, y de al menos 3 mg/día para dosis intravenosa.

11. La composición de la reivindicación 10 en donde el compuesto de la formula (I) tiene la formula (III):



donde A y X son como se definieron en la Reivindicación 10.

12. La composición de la Reivindicación 10 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.

192
997

13. La composición de la reivindicación 10 en donde la composición está en la forma de una tableta o cápsula.

14. Una composición farmacéutica que comprende:

- (a) Ácido [2-[(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno acético; y
- (b) Una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente aliviador del dolor.

15. La composición de la reivindicación 14, en donde el agente aliviador del dolor comprende al menos un analgésico opioide.