



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

**PCT**  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

**07-34603**

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: " DERIVADOS DE ÁCIDO [2-(8,9-DIOXO-2,6-DIAZABICICLO[5.2.0]NON-1(7)-EN-2-IL)ALQUILFOSFÓNICO Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: A61K 31/675, A61P 25/02, C07F 9/645

71. SOLICITANTE: WYETH

DOMICILIO: NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74. APODERADO: ALVARO CORREA ORDOÑEZ  
T.P.No.20.281

22. BOGOTA, D.C., ABRIL 9. 2007

# PETITORIO

.. 00001

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Rad. 07-034803-00000-0000  
P.O. BOX 151000, U.S. MAIL PERMIT NO. 11 PATENT  
EPO: 370 PATENT  
AEL 411 PRESENTATION 1-800-763

## FORMULARIO ÚNICO 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 07940-0874 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-82 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.388 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)  
(72)

Nombre: BAUDY, Reinhardt Richard

Dirección: 2572 Kings Mills Road, Hellertown, PA 18055, Estados Unidos.

Nacionalidad o Domicilio: Alemán

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/035916

Fecha 08-OCT-05

Publicación Internacional No. WO2006/041875

Fecha 20-ABR-06

⑥ Título (84)

DERIVADOS DE ÁCIDO [2-(8,9-DIOXO-2,6-DIAZABICLO[5.2.0]NON-1(7)-EN-2-IL)ALQUIL]FOSFÓNICO Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

⑦

Clasificación Internacional (81)

A61K 31/875, A61P 25/02, C07F 9/645

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

NO

☐

US

08-OCT-04

60/617,023

⑨

Comprobante de pago No. 07-19898

Fecha 08-MAR-07

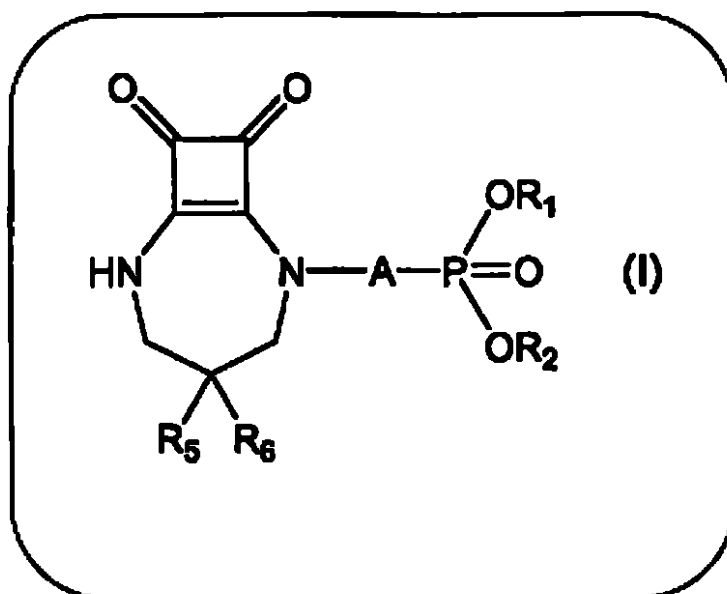
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

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
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ 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
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Año final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros: Extractos, Reporte Internacional de búsqueda y opinión escrita y notificación de presentación de documento de prioridad.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Según la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.43.366 de Jaquén

T.P. 20.281

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

005

SUPERINTENDENCIA DE REGISTRO Y COMERCIO

nnnn3

Nº : 00076789-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 19,893  
FECHA : 7/12/07 9 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
Nº: 07-034603-00000-0000  
P.O. 2007-09-09 19:07:04 URP. 2007-09-09 19:07:04  
100 11 PRESENTADO  
EXP: 3/07 PRESENTADO  
AC: 411 PRESENTADO

\*\*\*\*\* CONCEPTOS \*\*\*\*\*

| CONCEPTO                             | TIPO PAGO | BANCO         | CHEQUE      | No. PAGO | FECHA PAGO | VALOR         |
|--------------------------------------|-----------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAISDECK LARA FERNANDEZ CONSISTENCIA |           | BANCO POPULAR | 054-00110-4 | 54589977 | 07/03/2007 | 21,304,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTOS \*\*\*\*\*

| CANT. MONETARIO | CONCEPTO                         | TOTAL CONCEPTO |
|-----------------|----------------------------------|----------------|
| 1               | 0005-01-01 SOLICITUDES           | 482,800.00     |
| 1               | LIMITES DE SOL. DE POTENTE DE IN | 482,800.00     |
|                 | TOTAL :                          | 482,800.00     |

SOL: CUATROCIENOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

32/WAC

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2006/041975  
PCT/US2005/035916

From the INTERNATIONAL BUREAU

00000

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL  
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED

To:

LUCCL, Joseph  
Woodcock Washburn LLP  
One Liberty Place  
46th Floor  
Philadelphia, PA 19103  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

APR 29 2006

Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year)  
20 April 2006 (20.04.2006)

Applicant's or agent's file reference

WYNG-2456 AM101850 HILD

IMPORTANT NOTICE

International application No.  
PCT/US2005/035916International filing date (day/month/year)  
08 October 2005 (06.10.2005)Priority date (day/month/year)  
08 October 2004 (08.10.2004)

Applicant

WYETH et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 20 April 2006 (20.04.2006) under No. WO 2006/041975
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO ..
- For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INTD codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

RECEIVED  
MAY 01 2006  
LCC CT DEPT  
WASH DCCOPY SENT TO CLIENT  
ON 5-17-06The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Athina Nickitas-Etienne

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau

(43) International Publication Date  
20 April 2006 (20.04.2006)(10) International Publication Number  
WO 2006/041975 A1

(51) International Patent Classification:

C07F 9/645 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)  
A61K 31/675 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2005/035916

(22) International Filing Date: 6 October 2005 (06.10.2005)

(15) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/617,023 8 October 2004 (08.10.2004) US

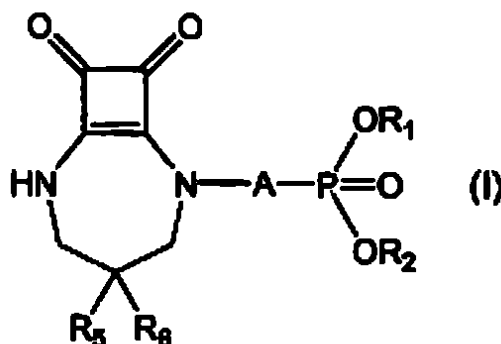
(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH  
[US/18]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874  
(US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): BAUDY, Reinhardt,  
Richard (DE/US); 2572 Kings Mills Road, Hellertown, PA  
18055 (US).(74) Agents: LUCCHI, Joseph et al.; Worrison Washburn LLP,  
One Liberty Place, 16th Floor, Philadelphia, PA 19103  
(US).(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of national protection available): AE, AG, AI, AM,  
AT, AU, AZ, BA, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,  
GB, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,  
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LR, LS, LT, LU, LV, LY,  
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO,  
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every  
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,  
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-  
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-  
ning of each regular issue of the PCT Gazette.(54) Title: DERIVATIVES OF [2-(8,9-DIOXO-2,6-DIAZABICYCLO[5.1.0]NON-1(7)-EN-2-YL)ALKYL]PHOSPHONIC ACID  
AND METHOD OF MAKING THEM(57) Abstract: Compounds of formula (I) or pharmaceutically accept-  
able salts thereof are provided (Formula I): wherein A is alkylene of 1  
to 4 carbon atoms, or alkylene of 2 to 4 carbon atoms; R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are,  
independently, hydrogen or a C<sub>1</sub> to C<sub>7</sub> aryl optionally substituted with  
1 to 2 substituents, independently, selected from the group consisting of  
-C(O)R<sub>3</sub>, halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy,  
with the proviso that at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is not hydrogen; R<sub>3</sub> is, in-  
dependently, hydrogen, -OR<sub>4</sub>, alkyl, aryl, or heteroaryl; R<sub>4</sub> is hydrogen,  
alkyl, aryl, or heteroaryl; R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are, independently, hydrogen, alkyl,  
hydroxyl, alkoxy, or C<sub>1</sub> to C<sub>7</sub> aryl; wherein any R<sub>1</sub> to R<sub>6</sub> group having  
an aryl or heteroaryl moiety can optionally be substituted on the aryl or  
heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected  
from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl,  
and C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy. Methods of making these compounds as well as methods using the compounds for treating a variety of conditions  
are also disclosed.

## DERIVATIVES OF [2-(8,9-DIOXO-2,6-DIAZABICYCLO[5.2.0]NON-1(7)-EN-2-YL)ALKYL]PHOSPHONIC ACID AND METHODS OF MAKING THEM

[0001] The present invention relates to derivatives of [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl)alkyl]phosphonic acid and methods of making them. The compounds of the present invention are particularly useful as N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonists.

[0002] Glutamate and aspartate play dual roles in the central nervous system as essential amino acids and as the principal excitatory neurotransmitters. There are at least four classes of excitatory amino acid receptors: NMDA, AMPA (2-amino-3-(methyl-3-hydroxyisoxazol-4-yl)propanoic acid), kainate and metabotropic receptors. These excitatory amino acid receptors regulate a wide range of signaling events that impact physiological brain functions. For example, activation of the NMDA receptor has been shown to be the central event which leads to excitotoxicity and neuronal death in many disease states, as well as a result of hypoxia and ischaemia following head trauma, stroke and following cardiac arrest. It is also known that the NMDA receptor plays a major role in the synaptic plasticity that underlies many higher cognitive functions, such as memory and learning, certain nociceptive pathways, and in the perception of pain. In addition, certain properties of NMDA receptors suggest that they may be involved in the information-processing in the brain which underlies consciousness itself.

[0003] NMDA receptors are localized throughout the central nervous system. NMDA receptors are ligand-gated cation channels that modulate sodium, potassium and calcium ions flux when they are activated by glutamate in combination with glycine. Structurally, the NMDA receptor is thought to be comprised of heteromultimeric channels containing two major subunits designated as NR1 and NR2. These subunits contain a glycine binding site, a glutamate binding site and polyamine binding site. For the NR1 subunit, multiple splice variants have been identified, whereas for the NR2 subunit, four individual subunit types (NR2A, NR2B, NR2C, and NR2D) have been identified. The NMDA receptor also contains an  $Mg^{++}$

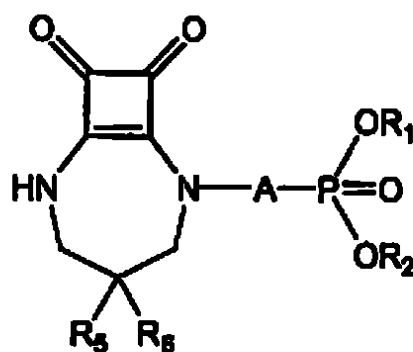
binding site located inside the pore of the ionophore of the NMDA receptor/channel complex, which blocks the flow of ions.

[0004] Substantial preclinical and clinical evidence indicates that inhibitors of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor have therapeutic potential for treating numerous disorders. Disorders believed to be responsive to inhibition of NMDA receptors include cerebral vascular disorders, such as cerebral ischemia (e.g., stroke) or cerebral infarction resulting in a range of conditions, such as thromboembolic or hemorrhagic stroke, or cerebral vasospasm; cerebral trauma; muscular spasm; and convulsive disorders, such as epilepsy or status epilepticus. NMDA receptor antagonists may also be used to prevent tolerance to opiate analgesia or to help control symptoms of withdrawal from addictive drugs.

[0005] Screening of compounds in recent years have identified a number of NMDA receptor antagonists that have been used in animal and clinical human studies to demonstrate proof of concept for the treatment of a variety of disorders. The difficulty with demonstrating clinical utility of NMDA receptor antagonists has generally been the antagonists' lack of NMDA receptor subtype selectivity and/or biological activity when dosed orally. Thus, the search for NMDA receptor antagonists that are subtype-selective and/or orally efficacious continues.

## DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0006] In one embodiment, the invention provides compounds of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

A is alkylenyl of 1 to 4 carbon atoms or alkenylenyl of 2 to 4 carbon atoms;

$R_1$  and  $R_2$  are, independently, hydrogen or a  $C_5$  to  $C_7$  aryl optionally substituted with 1 to 2 substituents, independently, selected from the group consisting of  $-C(O)R_3$ , halogen, cyano, nitro, hydroxyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl, and  $C_1$ - $C_6$  alkoxy; with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;

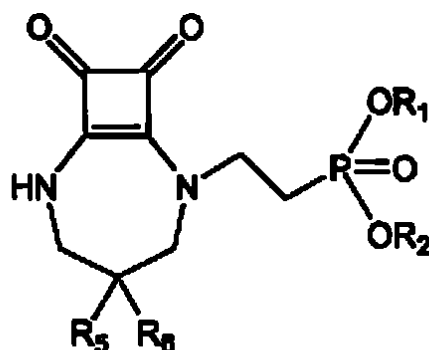
$R_3$  is hydrogen,  $-OR_4$ , alkyl, aryl, or heteroaryl, and

$R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl,

$R_5$  and  $R_6$  are, independently, hydrogen, alkyl, OH, alkoxy, or  $C_6$  to  $C_7$  aryl;

wherein any  $R_3$  to  $R_6$  group having an aryl or heteroaryl moiety may optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl, and  $C_1$ - $C_6$  alkoxy.

[0007] In some further embodiments, the invention provides compounds of formula (II) or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(II)

wherein:



$R_1$  and  $R_2$  are, independently, hydrogen or

with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;

$R_3$  is hydrogen,  $-OR_4$ , alkyl, aryl, or heteroaryl,

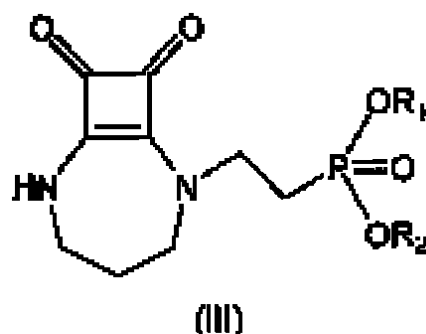
$R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl,

$R_5$  and  $R_6$  are, independently, hydrogen, alkyl, OH, alkoxy, or  $C_6$  to  $C_7$  aryl;

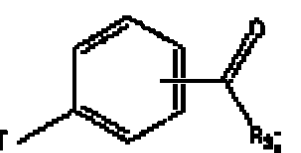
wherein any  $R_3$  to  $R_6$  group having an aryl or heteroaryl moiety may optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents,

independently, selected from a group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy.

[0008] In some further embodiments, the invention includes compounds of formula (III) or pharmaceutically acceptable salt thereof:

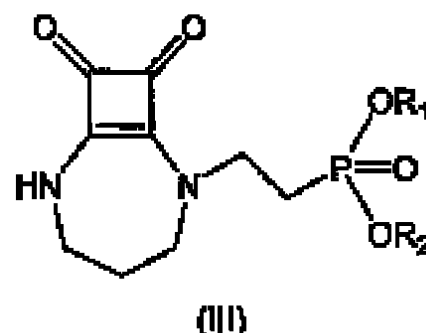


wherein:

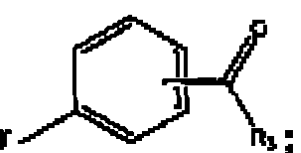
R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently, hydrogen or  with the proviso that at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is not hydrogen;  
R<sub>3</sub> is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl, and

wherein any aryl or heteroaryl moiety may optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy.

[0009] In other embodiments, the invention provides a compound of formula (II) or pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently, hydrogen or  with the proviso that at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is not hydrogen;



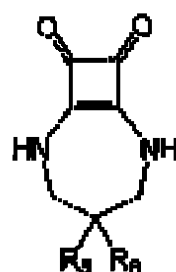
$R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl; and

wherein any aryl or heteroaryl moiety may optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, halogen, cyano, nitro, hydroxyl,  $C_1$ - $C_6$  alkyl, or  $C_1$ - $C_6$  alkoxy.

[0010] In still other embodiments, the invention provides a composition comprising at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

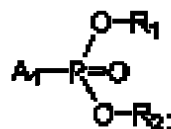
[0011] In some further embodiments, the invention provides methods of making the compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein the method comprises the steps of:

reacting a compound of formula (2)



(2)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a compound of formula (3)

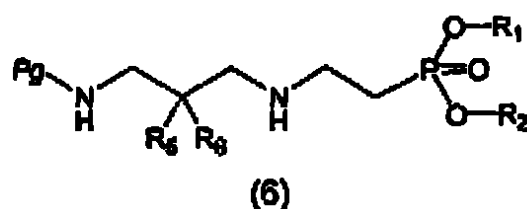


(3)

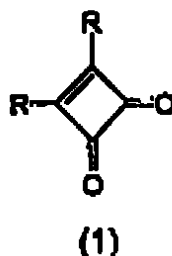
wherein  $A_1$  is alkenyl having 2 to 4 carbon atoms or alkynyl having 2-4 carbon atoms, under conditions effective to form a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0012] In some further embodiments, the invention provides methods for making a compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, comprising the steps of:

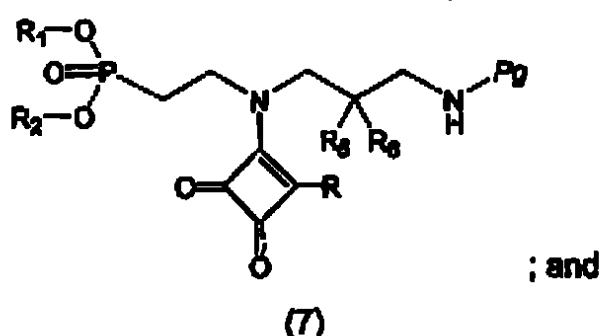
treating a disubstituted diaminoalkane derivative of formula (6)



wherein *Pg* is a protecting group, with a dialkoxysquarate of formula (1)



wherein *R* is alkoxy, preferably C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy, in a suitable solvent to yield a tri-substituted diaminoalkane derivative of formula (7)



; and

deprotecting and cyclizing the tri-substituted diaminoalkane derivative of formula (7) to produce a compound of formula (I).

[0013] In other embodiments, the invention provides a product made by any of the foregoing processes.

[0014] In other embodiments, the invention provides a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0015] In further embodiments, the invention provides methods for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of cerebral vascular disorder selected from the group consisting of cerebral ischemia, cerebral infarction, cerebral vasospasm, and combinations thereof; cerebral trauma; muscular spasm; a convulsive disorder selected from the group consisting of epilepsy, status

epilepticus, and combinations thereof; hypoglycemia; cardiac arrest; asphyxia anoxia; spinal chord injury, and combinations thereof, comprising the step of:

administering to said mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0016] In further embodiments, the invention provides methods for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of glaucoma, diabetic end organ complications, and combinations thereof, comprising the step of:

administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0017] In further embodiments, the invention provides methods for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of anxiety disorder; mood disorder; schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder, and combinations thereof, comprising the step of:

administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0018] In further embodiments, the invention provides methods for treating at least one neurodegenerative disorder in a mammal selected from the group consisting of Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, chronic dementia, cognitive impairment, and combinations thereof, comprising the step of:

administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0019] In further embodiments, the invention provides methods for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of inflammatory diseases; fibromyalgia; complications from herpes zoster; prevention of tolerance to

opioid analgesia; withdrawal symptoms from addictive drugs, and combinations thereof, comprising the step of:

administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0020] In further embodiments, the invention provides methods for treating pain in a mammal, comprising the step of:

administering to a mammal in need thereof an effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, described above.

[0021] In some embodiments, the compounds of formula (II) are preferred compounds of formula (I).

[0022] In certain embodiments, the compounds of formula (III) are preferred compounds of formula (II) and, in turn, preferred compounds of formula (I).

[0023] Unless otherwise indicated:

"Alkyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon chain having 1 to 12 carbon atoms and includes, but is not limited to, straight or branched chains, such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neo-pentyl, n-hexyl, and isohexyl. Lower alkyl refers to alkyl having 1 to 3 carbon atoms. In some embodiments of the invention, alkyl is preferably C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub>, and, more preferably, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub>.

"Alkylene," as used herein, refers to a linking alkyl group (or bivalent alkyl group), e.g., -CH<sub>2</sub>- or -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-.

"Alkenyl," as used herein, refers to an aliphatic straight or branched hydrocarbon chain having 2 to 7 carbon atoms that contains 1 to 3 double bonds. Examples of alkenyl are straight or branched mono-, di-, or polyunsaturated groups, such as vinyl, prop-1-enyl, allyl, methallyl, but-1-enyl, but-2-enyl or but-3-enyl.

"Alkenylene," as used herein, refers to a linking alkenyl group (or a bivalent alkenyl group)

"Alkynyl," as used herein, refers to an aliphatic, straight or branched, hydrocarbon chain having 2 to 7 carbon atoms that may contain 1 to 3 triple bonds.

"Acyl," as used herein, refers to the group  $R-C(=O)-$  where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms. For example, a  $C_2$  to  $C_7$  acyl group refers to the group  $R-C(=O)-$  where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

"Alkanesulfonyl," as used herein, refers to the group  $R-S(O)_2-$  where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

"Aryl," as used herein, refers to an aromatic 5- to 13-membered mono- or bi-carbocyclic ring, such as phenyl or naphthyl. Preferably, groups containing aryl moieties are monocyclic having 5 to 7 carbon atoms in the ring. Heteroaryl means an aromatic 5- to 13-membered, carbon containing, mono- or bi- cyclic ring having one to five heteroatoms that, independently, may be selected from nitrogen, oxygen and sulfur. Preferably, groups containing heteroaryl moieties are monocyclic having 5 to 7 members in the ring where one to two of the ring members are selected, independently, from nitrogen, oxygen or sulfur. Groups containing aryl or heteroaryl moieties may optionally be substituted as defined below or unsubstituted.

"Aroyl," as used herein, refers to the group  $Ar-C(=O)-$  where Ar is aryl as defined above. For example, a  $C_{11}$  to  $C_{14}$  aroyl moiety refers to the group  $Ar-C(=O)-$  where Ar is an aromatic 5 to 13 membered carbocyclic ring.

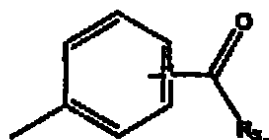
"Halogen," as used herein, means fluorine, chlorine, bromine or iodine.

"Substituted," as used herein, refers to a moiety, such as an aryl or heteroaryl, moiety having from 1 to about 5 substituents, and more preferably from 1 to about 3 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl, and  $C_1-C_6$  alkoxy. Preferred substituents are halogen, hydroxyl, or  $C_1-C_6$  alkyl.

[0024] In some embodiments of the present invention,  $R_5$  and  $R_6$  are preferably, independently or the same, hydrogen,  $C_1-C_6$  alkyl, or hydroxyl, and more preferably hydrogen.

[0025] In other embodiments, A is preferably an alkylene group,  $-(CH_2)_n-$ , where n is 1 to 3, more preferably 1 to 2 and most preferably 2.

[0026] In other embodiments,  $R_1$  and  $R_2$  are, independently, hydrogen or

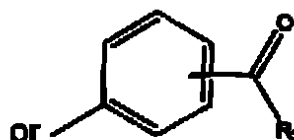


In some embodiments,  $R_1$  and  $R_2$  are the same. In another embodiment, both  $R_1$  and  $R_2$  are not hydrogen.

[0027] In other embodiments,  $R_3$  is independently hydrogen,  $-OR_4$ , alkyl, aryl, or heteroaryl. In yet other embodiments,  $R_3$  is hydrogen,  $-OR_4$ , or  $C_1$  to  $C_6$  alkyl.

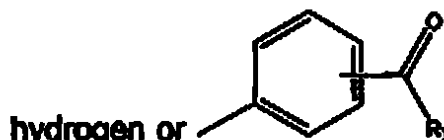
[0028] In other embodiments,  $R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl. In yet other embodiments,  $R_4$  is hydrogen or  $C_1$  to  $C_6$  alkyl, e.g., ethyl.

[0029] In other embodiments,  $R_1$  and  $R_2$  are preferably, independently, hydrogen



or  $R_3$ , with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;  $R_3$  is independently hydrogen,  $-OR_4$ , alkyl, aryl, or heteroaryl, and  $R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.

[0030] In yet other embodiments,  $R_1$  and  $R_2$  are preferably, independently,



hydrogen or  $R_3$ , with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;

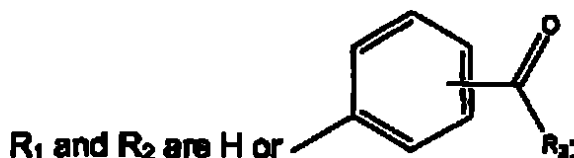
$R_3$  is hydrogen,  $-OR_4$ , or  $C_1$  to  $C_6$  alkyl; and

$R_4$  is hydrogen or  $C_1$  to  $C_6$  alkyl.

[0031] In further preferred embodiments of the invention,

A is an alkylene group having the formula  $-(CH_2)_n-$ ;

n is 2;



$R_1$  and  $R_2$  are H or with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;

$R_3$  is a  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, preferably methyl, or  $-OR_4$ ;

$R_4$  is a  $C_1$  to  $C_3$  alkyl, preferably, ethyl.

[0032] In certain preferred embodiments,  $R_3$  and  $R_4$  are both hydrogen.

[0033] In some preferred embodiments, the carbonyl substituent on the phenyl ring can be at the 2-, 3-, or 4- position of the phenyl ring and, more preferably, at the 3-position of the phenyl ring (such as the first preferred compound below).

[0034] Some preferred examples of compounds of the present invention include the following:

diethyl 3,3'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl)bis(oxy))dibenzoate (Example 1);

diethyl 2,2'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl)bis(oxy))dibenzoate;

diethyl 4,4'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl)bis(oxy))dibenzoate;

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

bis(3-acetylphenyl) (2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl)phosphonate;

bis(2-acetylphenyl) (2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl)phosphonate;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0035] In further embodiments, the invention provides compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, where one of  $R_1$  and  $R_3$  is hydrogen.

[0036] The compounds of this invention may contain asymmetric carbon atoms and/or phosphorus atoms, and thus can give rise to optical isomers and diastereoisomers. While shown without respect to stereochemistry in formula (I), (II) or (III), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the present invention includes

such optical isomers and diastereoisomers; as well as the racemic and resolved, enantiomerically pure R and S stereoisomers; as well as other mixtures of the R and S stereoisomers and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0037] Where an enantiomer is preferred, it may, in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. Thus, an enantiomer substantially free of the corresponding enantiomer refers to a compound which is isolated or separated via separation techniques or prepared free of the corresponding enantiomer. "Substantially free," as used herein, means that the compound is made up of a significantly greater proportion of one enantiomer. In preferred embodiments, the compound is made up of at least about 90% by weight of a preferred enantiomer. In other embodiments of the invention, the compound is made up of at least about 99% by weight of a preferred enantiomer. Preferred enantiomers may be isolated from racemic mixtures by any method known to those skilled in the art, including high performance liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts or prepared by methods described herein. See, for example, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

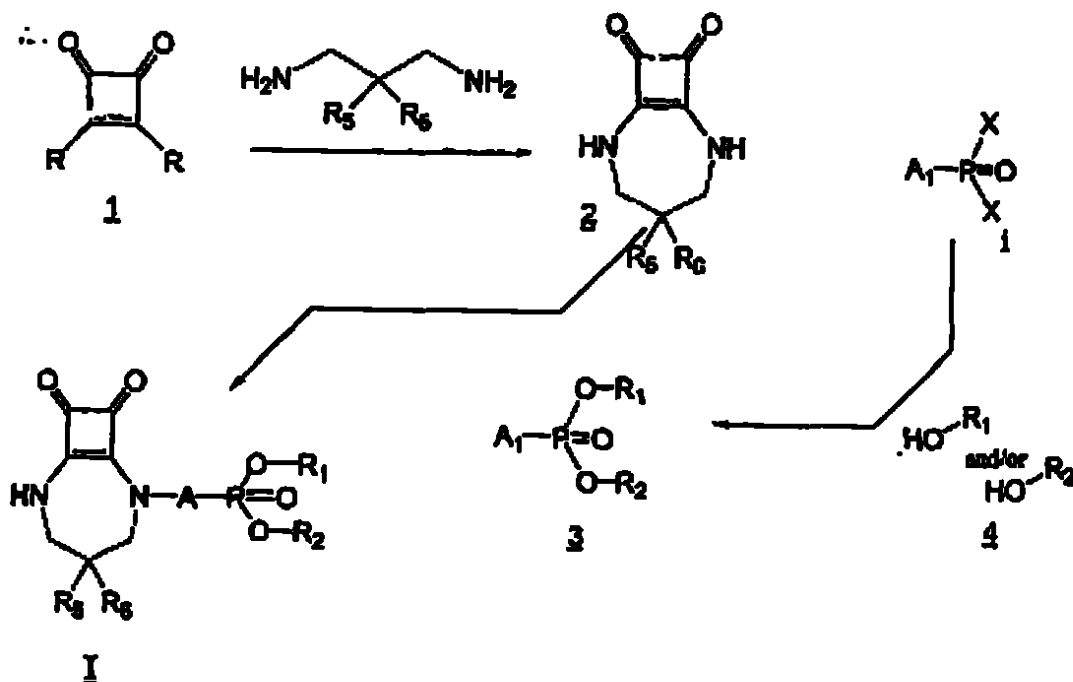
[0038] One skilled in the art will also recognize that it is possible for tautomers to exist of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof. The present invention includes all such tautomers even though not shown in formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0039] The compounds useful in the present invention also include pharmaceutically acceptable salts of the compounds of formula (I), (II), or (III). By "pharmaceutically acceptable salt", it is meant any compound formed by the addition of a pharmaceutically acceptable base and a compound of formula (I), (II), or (III) to form the corresponding salt. By the term "pharmaceutically acceptable" it is meant a substance that is acceptable for use in pharmaceutical applications from a

toxicological perspective and does not adversely interact with the active ingredient. Preferably, the pharmaceutically acceptable salts are alkali metal (sodium, potassium, lithium) or alkaline earth metal (calcium, magnesium) salts of the compounds of formula (I), (II), or (III), or salts of the compounds of formula (I), (II), or (III) with pharmaceutically acceptable cations derived from ammonia or a basic amine. Examples of the later include, but are not limited to, ammonium, mono-, di-, or trimethylammonium, mono-, di-, or triethylammonium, mono-, di-, or tripropylammonium (iso and normal), ethyldimethylammonium, benzyldimethylammonium, cyclohexylammonium, benzylammonium, dibenzylammonium, piperidinium, morpholinium, pyrrolidinium, piperazinium, 1-methylpiperidinium, 1-isopropylpyrrolidinium, 1,4-dimethylpiperazinium, 1-n-butylpiperidinium, 2-methylpiperidinium, 1-ethyl-2-methylpiperidinium, mono-, di-, or triethanolammonium, tris-(hydroxymethyl)methylammonium, or phenylmonoethanolammonium.

[0040] The compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, can be prepared according to the following schemes and methods:

**Scheme 1**

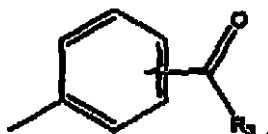


The compounds of general formula (I) can be conveniently prepared as shown in **Scheme 1**. Thus, reaction of a diaminoalkane with an dialkoxysquarate (1) in a

suitable protic solvent, such as methanol, ethanol and the like, at a temperature ranging from about 0°C to about 50°C, preferably at a temperature ranging from about 20°C to about 30 °C, provides the bicyclic intermediate of formula (2). By "suitable solvent" it is meant a solvent in which both the amine and the squarate are at least partially soluble and with which both are substantially non-reactive. Typically, the reaction time is about 10 hours to about 25 hours, and more preferably about 12 hours to about 18 hours.

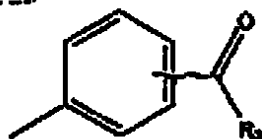
[0041] In some preferred embodiments, the diaminopropane is 1,3-diaminopropane. In some preferred embodiments, R is C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy. Most preferably, the dialkoxysquarate is diethoxysquarate, where each R is -OEt. In some embodiments, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are both hydrogen. In further embodiments, R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are, independently, hydrogen, alkyl, hydroxyl, alkoxy, or C<sub>6</sub> to C<sub>7</sub> aryl. Each of the alkyl, alkoxy, and C<sub>6</sub> to C<sub>7</sub> aryl may optionally be substituted as discussed above.

[0042] The anion of the bicyclic intermediate (2) can be formed by contacting (2) with a suitable base, such as a hydride or alkoxide, including, for example, sodium methoxide, potassium t-butoxide, sodium hydride or the like, in a suitable aprotic solvent, such as N,N-dimethylformamide or tetrahydrofuran. The anion is then treated with the phosphonate ester intermediate (3), where preferably A<sub>1</sub> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, but may be C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl, and preferably R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are:



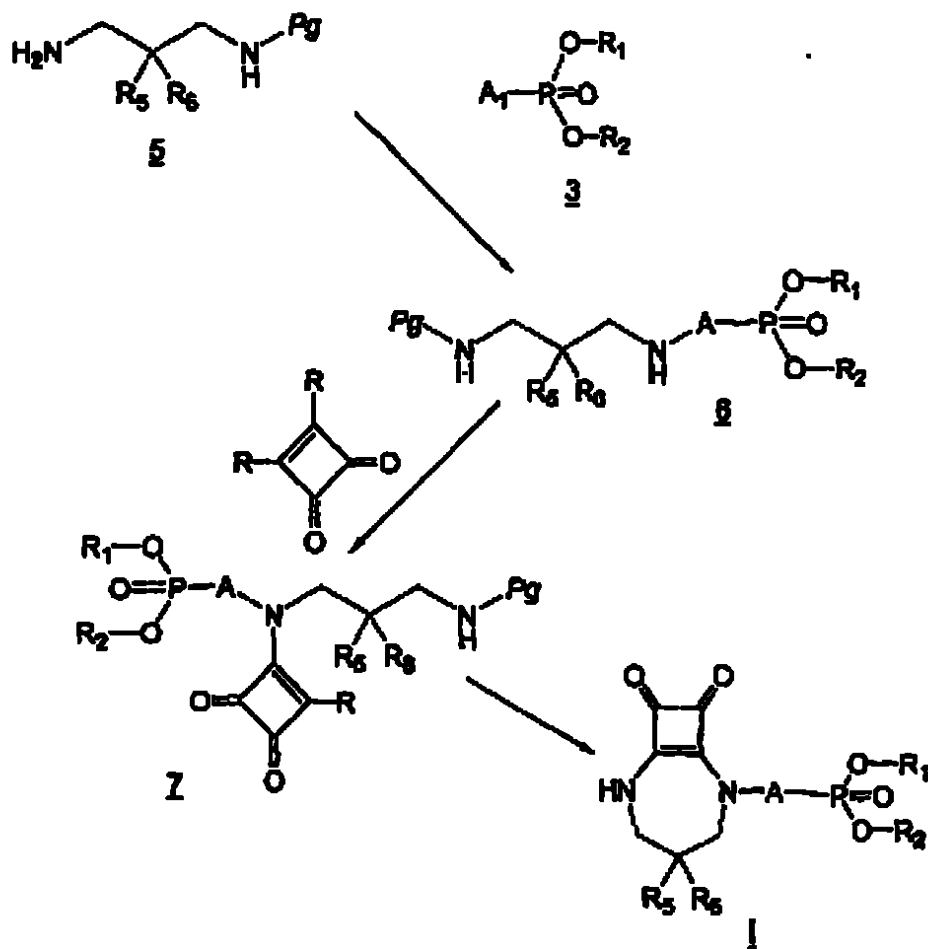
The mixture is stirred at ambient temperature from about 10 hours to about 25 hours, more preferably from about 12 to about 18 hours. The desired compound of formula (1) is isolated from the reaction mixture using suitable purification techniques, such as flash chromatography or high-pressure liquid chromatography.

[0043] The phosphonate ester intermediate (3) can be prepared by alkylation of a compound of formula (4) with a phosphono dihalide (i), where X is a halide, A<sub>1</sub> is as defined above, and R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are:



in a suitable aprotic solvent, such as dichloromethane or the like, at temperatures ranging from about 0°C to about 30°C. In a preferred embodiment, A<sub>1</sub> is (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> and X is Cl. The reaction time is from about 10 hours to about 25 hours, and more preferably from about 12 hours to about 16 hours. By "suitable solvent" it is meant a solvent in which both reagents are at least partially soluble and with which both reagents are substantially non-reactive. Preferably an acid scavenger (to react with the acid halide by-product of the reaction), such as an organic amine is optionally added to the reaction mixture in the reaction to form intermediate (3). The organic amine is preferably a secondary or tertiary amine and more preferably a tertiary amine, such as triethylamine.

**Scheme 2**



[0044] Alternatively, the compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, can be obtained as shown in Scheme 2 by adding the intermediate (3), one preparation of which is described above, to a mono-protected

... diaminoalkane (5) at ambient temperature and in a suitable aprotic solvent, such as tetrahydrofuran. The diaminoalkane may be mono-protected using a suitable protecting group Pg, such as t-butoxycarbonyl. The resulting disubstituted diaminoalkane derivative (6) is treated preferably at ambient temperature, with a dialkoxysquarate (1) in a suitable solvent, such as acetonitrile to provide the tri-substituted diaminoalkane derivative (7). The latter (7) is deprotected, for example, using trifluoroacetic acid in a suitable aprotic solvent, such as methylene chloride after which cyclization is accomplished using, for example, an organic base, preferably a tertiary amine, such as triethylamine in a suitable solvent, such as acetonitrile. Those of skill in the art will readily recognize suitable protecting groups which may be used in this synthesis.

[0045] More specific syntheses of exemplary compounds of the invention are detailed in the Examples below.

[0046] The compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, when administered to mammals, are NMDA antagonists, and are thus useful for treating a variety of disorders that benefit from inhibiting the NMDA receptor in mammals. By "treat" or "treating," as used herein, it is meant at least partially or completely alleviating, inhibiting, preventing, ameliorating and/or relieving the disorder. For example, "treat" and "treating," as used herein, includes partially or completely alleviating, ameliorating, or relieving the condition in question. Also, for example, "treat" and "treating" is meant to include totally or partially inhibiting (i.e., preventing) the development of pain.

[0047] "Mammals," as used herein, refers to warm blooded vertebrate animals, such as humans.

[0048] Accordingly, the present invention provides methods for treating conditions in mammals that would benefit from inhibiting the NMDA receptor that includes administering to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of at

at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0049] While in no way intending to be bound in theory, it is believed that the compounds of the present invention after administration into a mammal, form the corresponding phosphonic acid (i.e., where  $R_1$  and/or  $R_2$  are hydrogen in formula (I)). It has surprisingly been discovered that compounds of the present invention relative to such corresponding phosphonic acids have improved bioavailability when administered orally to mammals. Additionally, the compounds of the present invention, after administration into mammals, have a unique affinity and selectivity for certain binding sites on the NMDA receptor. This unique affinity and selectivity is believed to provide effective treatment at lower doses and/or cause fewer side effects at doses to provide the desired treatment. This is particularly evident when the condition being treated is pain.

[0050] In other embodiments, the present invention provides methods for treating one or more conditions associated with a glutamate abnormality that includes administering orally to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of at least one compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof. As used herein, "associated with" refers to conditions directly or indirectly caused by a glutamate abnormality. "Glutamate abnormality" refers to any condition produced by a disease or a disorder in which glutamate and/or its receptors are implicated as a contributing factor to the disease or disorder. Conditions believed to be associated with a glutamate abnormality include, but are not limited to, vascular disorders associated with a glutamate abnormality, such as cerebral vascular disorders including, but not limited to, cerebral ischemia (e.g., stroke) or cerebral infarction resulting in a range of conditions, such as thromboembolic or hemorrhagic stroke, or cerebral vasospasm; cerebral trauma; muscular spasm; convulsive disorders, such as epilepsy or status epilepticus; glaucoma; pain; anxiety disorders, such as panic attack, agoraphobia, panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder, or substance-induced anxiety disorder; mood disorders,

such as bipolar disorders (e.g., bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder), depressive disorders (e.g., major depressive disorder, dysthymic disorder, or substance-induced mood disorder), mood episodes (e.g., major depressive episode, manic episode, mixed episode, and hypomanic episode); schizophrenia; schizophreniform disorder; schizoaffective disorder; cognitive impairment, such as memory loss; and chronic neurodegenerative disorders, such as Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, or chronic dementia related to, for example, Lewy body disease, Alzheimer's disease, fronto temporal dementia, or AIDS. With respect to the mental disorders listed above, such as schizophrenia, mood disorders and anxiety disorders, reference is made to the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edition, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994) for a more complete description of each of the mental disorder.

[0051] Additional conditions believed to be related to glutamate abnormalities include inflammatory diseases; hypoglycemia; diabetic end organ complications; cardiac arrest; asphyxia anoxia, such as from near drowning, pulmonary surgery and cerebral trauma; and spinal cord injury. The compounds of the present invention may also be used to treat fibromyalgia, irritable bowel syndrome, and complications from herpes zoster (shingles), such as prevention of post-herpetic neuralgia. The compounds in the present invention may also be used to prevent tolerance to opiate analgesia or to help control symptoms of withdrawal from addictive drugs. Thus, the present invention provides methods for treating each of the aforementioned conditions that includes administering orally to a mammal in need thereof a therapeutically effective amount of at least one compound of formula (I), (II), or (III).

[0052] In one preferred embodiment, the compounds useful in the present invention are used to treat pain. The pain may be, for example, acute pain (short duration) or chronic pain (reoccurring or persistent). The pain may also be centralized or peripheral.

[0053] Examples of pain that can be acute or chronic and that can be treated in accordance with the methods of the present invention include 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, such as burn pain or dental pain, or headaches, such as migraines or tension headaches, or combinations of these pains. One skilled in the art will recognize that these pains may overlap one another. For example, a pain caused by inflammation may also be visceral or musculoskeletal in nature.

[0054] In a preferred embodiment of the present invention the compounds useful in the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, are administered in mammals to treat chronic pain, such as neuropathic pain associated for example with damage to or pathological changes in the peripheral or central nervous systems; cancer pain; visceral pain associated with for example the abdominal, pelvic, and/or perineal regions or pancreatitis; musculoskeletal pain associated with for example the lower or upper<sup>†</sup> back, spine, fibromyalgia, temporomandibular joint, or myofascial pain syndrome; bony pain associated with for example bone or joint degenerating disorders, such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, or spinal stenosis; headaches such as migraine or tension headaches; or pain associated with infections, such as HIV, sickle-cell anemia, autoimmune disorders, multiple sclerosis, or inflammation, such as osteoarthritis or rheumatoid arthritis.

[0055] In a more preferred embodiment, the compounds useful in this invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, are used to treat chronic pain that is neuropathic pain, visceral pain, musculoskeletal pain, bony pain, cancer pain or inflammatory pain or combinations thereof, in accordance with the methods described herein. Inflammatory pain can be associated with a variety of medical conditions, such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, surgery, or injury. Neuropathic pain includes peripheral neuropathic pain, central neuropathic pain or combinations thereof. Neuropathic pain may be associated with for example diabetic neuropathy, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, complex regional pain syndrome, lumbar or cervical radiculopathies, fibromyalgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, causalgia, thalamic syndrome, nerve root avulsion, monoclonal gammopathy of undetermined

significance (MGUS) neuropathy, sarcoid polyneuropathy, HIV-related neuropathy arising from a variety of causes, such as from medication used to treat HIV, peripheral neuropathy, such as peripheral neuropathy with connective tissue disease, paraneoplastic sensory neuropathy, familial amyloid polyneuropathy, acquired amyloid polyneuropathy, inherited neuropathy, neuropathy with renal failure, hereditary sensory autonomic neuropathy, Fabry's disease, Celiac disease or nerve damage cause by injury resulting in peripheral and/or central sensitization, such as phantom limb pain, reflex sympathetic dystrophy or postthoracotomy pain, cancer including neuropathies caused by chemotherapy agents or other agents used to treat the disease, chemical injury, toxins, such as arsenic neuropathy, nutritional deficiencies, or viral or bacterial infections, such as shingles or HIV-related neuropathy, or combinations thereof. The methods of use for compounds of this invention further include treatments in which the neuropathic pain is a condition secondary to metastatic infiltration, adiposis dolorosa, burns, or central pain conditions related to thalamic conditions.

[0056] Neuropathic pains described above may also be, in some circumstances, classified as "painful small fiber neuropathies", such as idiopathic small-fiber painful sensory neuropathy, or "painful large fiber neuropathies", such as demyelinating neuropathy or axonal neuropathy, or combinations thereof. Such neuropathies are described in more detail, for example, in the J. Mendell, *et al.*, *N. Engl. J. Med.* 2003, 348:1243-1255, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

[0057] As mentioned previously, the methods of the present invention may be used to treat pain that is somatic and/or visceral in nature. For example, somatic pain that can be treated in accordance with the methods of the present invention include pains associated with structural or soft tissue injury experienced during surgery, dental procedures, burns, or traumatic body injuries. Examples of visceral pain that can be treated in accordance with the methods of the present invention include those types of pain associated with or resulting from maladies of the internal organs, such as ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, irritable bladder, Crohn's disease, rheumatologic (arthralgias), tumors, gastritis, pancreatitis, infections of the organs, or biliary tract disorders, or combinations thereof. One skilled in the art will

also recognize that the pain treated according to the methods of the present invention may also be related to conditions of hyperalgesia, allodynia, or both. Additionally, the chronic pain may be with or without peripheral or central sensitization.

[0058] The compounds useful in this invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may also be used to treat acute and/or chronic pains associated with female conditions, which may also be referred to as female-specific pain. Such groups of pain include those that are encountered solely or predominately by females, including pain associated with menstruation, ovulation, pregnancy or childbirth, miscarriage, ectopic pregnancy, retrograde menstruation, rupture of a follicular or corpus luteum cyst, irritation of the pelvic viscera, uterine fibroids, adenomyosis, endometriosis, infection and inflammation, pelvic organ ischemia, obstruction, intra-abdominal adhesions, anatomic distortion of the pelvic viscera, ovarian abscess, loss of pelvic support, tumors, pelvic congestion or referred pain from non-gynecological causes.

[0059] As mentioned previously, the term "treat" or "treating", as used herein, is also meant to include totally or partially inhibiting (*i.e.*, preventing) the development of pain. Thus, compounds of the present invention may be administered to a mammal prior to the mammal experiencing pain to partially or totally inhibit the development of pain.

[0060] In some embodiments, the compounds useful in the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered prior to or during a surgical procedure to partially or totally inhibit development of pain associated with the surgical procedure. In a preferred embodiment, the compounds useful in the present invention are preferably administered from about 0.25 hours to about 4 hours prior to the surgical procedure. For surgical procedures of greater duration, dosing is preferably repeated during the surgical procedure about every time interval corresponding to the *in vivo* half life ( $T_{1/2}$ ) of the compound.

[0061] In another embodiment of the present invention, it has been found that administering compounds useful in the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, prior to a surgical procedure may increase the potency and/or effectiveness of other pain relieving agents, such as opiod analgesics (e.g., morphine) that are administered after the surgical procedure, and/or may reduce the amount of pain relieving agent needed to treat the post operative surgical pain. Thus, the present invention provides methods of treating pain associated with a surgical procedure that includes administering prior to or during the surgical procedure a compound useful in the present invention, and administering after or during a surgical procedure a therapeutically effective amount of at least one pain relieving agent, such as an opiod analgesic. In preferred embodiments, compounds of the present invention may be administered to a mammal also after the surgical procedure, preferably in combination with the one or more pain relieving agents. "Surgical procedure," as used herein, includes all therapeutic, diagnostic, and/or cosmetic manipulations, disruptions, movements, radiations, ablations, chemical or physical alterations in any tissue, organ, or body system including but not limited to blood, blood vessels, fat, skin, connective tissue, muscle, internal organs, glands, bone, cartilage, nerve, marrow, fascia, meninges, sensory apparatus, brain or spinal cord. Surgical procedure includes, for example, procedures performed on mammals using more recent surgical techniques, such as laser, ultrasound, and radiation in addition to more traditional techniques.

[0062] In another embodiment, the compounds useful in the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered to totally or partially inhibit a neuropathic pain condition from developing. For example, compounds of the present invention may be administered to a mammal that is at risk for developing a neuropathic pain condition, such as a mammal that has contracted shingles or a mammal that is being treated for cancer.

[0063] The compounds of the present invention can be administered in any way known to those skilled in the art, including for example, by oral or parenteral administration, such as by intramuscular, intraperitoneal, epidural, intrathecal,

intravenous, subcutaneous, intramucosal, such as sublingual or intranasal, vaginal, rectal or transdermal administration. In a preferred embodiment of the present invention, the compounds of the present invention are administered orally, intramucosally or intravenously.

[0064] The compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, are administered in a therapeutically effective amount to the mammal needing treatment. As used herein "a therapeutically effective amount" is at least the minimal amount of the compound or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, that treats the condition in question in a mammal. The therapeutically effective amount will depend on such variables as the particular composition used, the route of administration, the severity of the symptoms, and the particular patient being treated. To determine the therapeutically effective amount of the compound to be administered, the physician may, for example, evaluate the effects of a given compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, in the patient by incrementally increasing the dosage until the desired symptomatic relief level is achieved. The continuing dose regimen may then be modified to achieve the desired result. For example, in the case of an oral dosage, preferably the compounds of the present invention are incrementally increased in a patient in an amount of from 3 mg/kg to 1000 mg/kg until the desired symptomatic relief level is achieved. The continuing dose regimen may then be modified to achieve the desired result, with the range for oral dosage being preferably from about 20 mg/day to about 1200 mg/day. Similar techniques may be followed by determining the effective dose range for other administration routes, such as by intravenous or intramuscular routes based on bioavailability data.

[0065] In another embodiment of the present invention, the compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered to a mammal with one or more other pharmaceutical active agents, such as those agents being used to treat any other medical condition present in the mammal. Examples of such pharmaceutical active agents include pain relieving agents, anti-angiogenic agents, anti-neoplastic agents,

anti-diabetic agents, anti-infective agents, or gastrointestinal agents, or combinations thereof.

nnn2g

[0066] The one or more other pharmaceutical active agents may be administered in a therapeutically effective amount simultaneously (such as individually at the same time, or together in a pharmaceutical composition), and/or successively with one or more compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[0067] The method of administration of the other pharmaceutical active agent may be the same or different from the route of administration used for the compounds of the present invention. For example, the other pharmaceutical active agents may be administered by oral or parental administration, such as for example, by intramuscular, intraperitoneal, epidural, intrathecal, intravenous, intramucosal, such as by intranasal or sublingual, subcutaneous or transdermal administration. The preferred administration route will depend upon the particular pharmaceutical active agent chosen and its recommended administration route(s) known to those skilled in the art.

[0068] A more complete listing of pharmaceutical active agent can be found in the *Physicians' Desk Reference*, 55th Edition, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Each of these agents may be administered according to the therapeutically effective dosages and regimens known in the art, such as those described for the products in the *Physicians' Desk Reference*, 55th Edition, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

[0069] In a preferred embodiment of the present invention, the compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered to a mammal with one or more other pain relieving agents to treat pain in a mammal. By "pain relieving agents" it is meant any agent that directly or indirectly treats pain symptoms. Examples of indirect pain relieving agents include for example anti-inflammatory agents, such as anti-rheumatoid agents.

[0070] The one or more other pain relieving agents may be administered simultaneously (such as individually at the same time, or together in a pharmaceutical composition), and/or successively with the compounds of the present invention. Preferably, the compounds of the present invention and the one or more pain relieving agents are administered in a manner so that both are present in the mammal body for a certain period of time to treat pain.

[0071] The method of administration of the other pain relieving agent may be the same or different from the route of administration used for the compound of the present invention. For example, opioids are preferably administered by oral, intravenous, or intramuscular administration routes.

[0072] One skilled in the art will recognize that the dosage of the other pain relieving agent administered to the mammal will depend on the particular pain relieving agent in question and the desired administration route. Accordingly, the other pain relieving agent may be dosed and administered according to those practices known to those skilled in the art, such as those disclosed in references, such as the *Physicians' Desk Reference*, 55th Edition, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

[0073] Examples of pain relieving agents that may be administered with the compound of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, include analgesics, such as non-narcotic analgesics or narcotic analgesics; anti-inflammatory agents, such as non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAID), steroids or anti-rheumatic agents; migraine preparations, such as beta adrenergic blocking agents, ergot derivatives, or isometheptene; tricyclic antidepressants, such as amitriptyline, desipramine, or imipramine; anti-epileptics, such as gabapentin, carbamazepine, topiramate, sodium valproate or phenytoin;  $\alpha_2$  agonists; or selective serotonin reuptake inhibitors/selective norepinephrine uptake inhibitors, or combinations thereof. One skilled in the art will recognize that some agents described hereinafter act to relieve multiple conditions, such as pain and inflammation, while other agents may just

relieve one symptom, such as pain. A specific example of an agent having multiple properties is aspirin, where aspirin is anti-inflammatory when given in high doses, but at lower doses is just an analgesic. The pain relieving agent may include any combination of the aforementioned agents, for example, the pain relieving agent may be a non-narcotic analgesic in combination with a narcotic analgesic.

[0074] Non-narcotic analgesics useful in the present invention include, for example, salicylates, such as aspirin, ibuprofen (MOTRIN<sup>®</sup>, ADVIL<sup>®</sup>), ketoprofen (ORUDIS<sup>®</sup>), naproxen (NAPROSYN<sup>®</sup>), acetaminophen, indomethacin or combinations thereof. Examples of narcotic analgesic agents that may be used in combination with the cyclobutene derivatives include opioid analgesics, such as fentanyl, sufentanil, morphine, hydromorphone, codeine, oxycodone, buprenorphine or pharmaceutically acceptable salts thereof or combinations thereof. Examples of anti-inflammatory agents that may be used in combination with the cyclobutene derivatives include but are not limited to aspirin; ibuprofen; ketoprofen; naproxen; etodolac (LODINE<sup>®</sup>); COX-2 inhibitors, such as celecoxib (CELEBREX<sup>®</sup>), rofecoxib (VIOXX<sup>®</sup>), valdecoxib (BEXTRA<sup>®</sup>), parecoxib, etoricoxib (MK063), deracoxib, 2-(4-ethoxy-phenyl)-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-b] pyridazine, 4-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzenesulfonamide, darbufelone, floxalide, 4-(4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide), meloxicam, nimesulide, 1-methylsulfonyl-4-(1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl)benzene, 4-(1,5-Dihydro-6-fluoro-7-methoxy-3-(trifluoromethyl)-(2)-benzothiopyrano(4,3-c)pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide, 4,4-dimethyl-2-phenyl-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)cyclobutenone, 4-Amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluoromethyl)-thiazol-2-yl)-benzene sulfonamide, 1-(7-tert-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzofuranyl)-4-cyclopropyl butan-1-one, or their physiologically acceptable salts, esters or solvates; sulindac (CLINORIL<sup>®</sup>); diclofenac (VOLTAREN<sup>®</sup>); piroxicam (FELDENE<sup>®</sup>); diflunisal (DOLOBID<sup>®</sup>), nabumetone (RELAFEN<sup>®</sup>), oxaprozin (DAYPRO<sup>®</sup>), indomethacin (INDOCIN<sup>®</sup>); or steroids, such as PEDIAPED<sup>®</sup> prednisolone sodium phosphate oral solution, SOLU-MEDROL<sup>®</sup> methylprednisolone sodium succinate for injection, PRELONE<sup>®</sup> brand prednisolone syrup.

[0075] Further examples of anti-inflammatory agents preferably used for treating rheumatoid arthritis include naproxen, which is commercially available in the form of EC-NAPROSYN<sup>®</sup> delayed release tablets, NAPROSYN<sup>®</sup>, ANAPROX<sup>®</sup> and ANAPROX<sup>®</sup> DS tablets and NAPROSYN<sup>®</sup> suspension from Roche Labs, CELEBREX<sup>®</sup> brand of celecoxib tablets, VIOXX<sup>®</sup> brand of rofecoxib, CELESTONE<sup>®</sup> brand of betamethasone, CUPRAMINE<sup>®</sup> brand penicillamine capsules, DEPEN<sup>®</sup> brand titratable penicillamine tablets, DEPO-MEDROL brand of methylprednisolone acetate injectable suspension, ARAVA<sup>™</sup> leflunomide tablets, AZULFIDIINE EN-tabs<sup>®</sup> brand of sulfasalazine delayed release tablets, FELDENE<sup>®</sup> brand piroxicam capsules, CATAFLAM<sup>®</sup> diclofenac potassium tablets, VOLTAREN<sup>®</sup> diclofenac sodium delayed release tablets, VOLTAREN<sup>®</sup>-XR diclofenac sodium extended release tablets, or ENBREL<sup>®</sup> etanercept products.

[0076] Examples of other agents used to treat inflammations, especially rheumatoid arthritis include immunosuppressants, such as GENGRAF<sup>™</sup> brand cyclosporine capsules, NEORAL<sup>®</sup> brand cyclosporine capsules or oral solution, or IMURAN<sup>®</sup> brand azathioprine tablets or IV injection; INDOCIN<sup>®</sup> brand indomethacin capsules, oral suspension or suppositories; PLAQUENIL<sup>®</sup> brand hydroxychloroquine sulfate; or REMICADE<sup>®</sup> infliximab recombinant for IV injection; or gold compounds, such as auranofin or MYOCHRISYNE<sup>®</sup> gold sodium thiomalate injection.

[0077] In a preferred embodiment of the present invention, at least one compound of the present invention is administered with at least one opioid analgesic in accordance with the methods previously described herein to treat pain. It has been found that the compounds of the present invention, when administered with at least one opioid analgesic, such as morphine, have such beneficial effects as synergistically decreasing pain perception, increasing the duration of pain relief, and/or decreasing adverse side effects.

[0078] The compounds of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered neat (*i.e.*, as is) or in a pharmaceutical composition containing at least one pharmaceutically acceptable carrier. Thus, the present invention also provides

pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically effective amount of at least one compound of formula (I), (II), or (III), or pharmaceutically acceptable salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier. Preferred compounds to be present in the pharmaceutical compositions of the present invention include those compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof previously described as being preferred. Pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and biologically acceptable. The pharmaceutical compositions may be administered to a mammal to treat a variety of conditions that would benefit from inhibiting the NMDA receptor as previously described herein.

[0078] Pharmaceutical compositions useful in the present invention may be in any form known to those skilled in the art, such as in liquid or solid form. The proportion of ingredients will depend on such factors as the solubility and chemical nature of the compound of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, and the chosen route of administration. Such compositions are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

[0080] Pharmaceutical compositions, in addition to containing a therapeutically effective amount of one or more compounds of the present invention and a pharmaceutically acceptable carrier may include one or more other ingredients known to those skilled in the art for formulating pharmaceutical compositions. Such ingredients include for example, flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents, encapsulating materials, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, thickening agents, coloring agents, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators, or combinations thereof.

[0081] Solid pharmaceutical compositions preferably contain one or more solid carriers, and optionally one or more other additives, such as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids,

binders or tablet-disintegrating agents or an encapsulating material. Suitable solid carriers include, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes or ion exchange resins, or combinations thereof. In powder pharmaceutical compositions, the carrier is preferably a finely divided solid which is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions, and optionally, other additives, and compacted into the desired shape and size. Solid pharmaceutical compositions, such as powders and tablets, preferably contain up to 99% of the active ingredient.

[0082] Liquid pharmaceutical compositions preferably contain one or more compounds of the present invention and one or more liquid carriers to form for example, solutions, suspensions, emulsions, syrups, elixirs, or pressurized compositions. Pharmaceutically acceptable liquid carriers include for example water, organic solvent, pharmaceutically acceptable oils or fat, or combinations thereof. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives, such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators, or combinations thereof.

[0083] Examples of liquid carriers suitable for oral or parenteral administration include water (preferably containing additives, such as cellulose derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose), alcohols or their derivatives (including monohydric alcohols or polyhydric alcohols, such as glycols) or oils (e.g., fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration, the carrier can also be an oily ester, such as ethyl oleate and isopropyl myristate. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbons or other pharmaceutically acceptable propellant.

[0084] Liquid pharmaceutical compositions which are sterile solutions or suspensions can be administered parenterally, for example by, intramuscular,

...intraperitoneal, epidural, intrathecal, intravenous or subcutaneous injection. Pharmaceutical compositions for oral or transmucosal administration may be either in liquid or solid composition form.

[0085] The compounds of this invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. For administration by intranasal or intrabronchial inhalation or insufflation, the compounds of this invention may be formulated into an aqueous or partially aqueous solution, which can then be utilized in the form of an aerosol. The compounds of this invention may also be administered transdermally through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream via the skin. The carrier may take any number of forms, such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments may be viscous liquid or semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient may also be suitable. A variety of occlusive devices may be used to release the active ingredient into the blood stream, such as a semipermeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

[0086] In another embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition, in addition to containing a compound of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, may also contain a therapeutically effective amount of one or more pain relieving agents as previously described herein; and/or a therapeutically effective amount one or more other pharmaceutical active agents as previously described herein. Thus, the present invention also provides a pharmaceutical composition containing a therapeutically effective amount of at least one compound of the present invention and a therapeutically effective amount of at least one pharmaceutical active agent, such as a pain relieving agent as previously described. For example, the

pharmaceutical composition may contain one or more pain relieving agents that includes an opioid analgesic.

[0087] Preferably, the pharmaceutical composition is in unit dosage form, such as tablets or capsules. In such form, the composition is sub-divided in unit dose containing appropriate quantities of the active ingredient, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof. The unit dosage forms can be packaged compositions, for example packeted powders, vials, ampoules, pre-filled syringes or sachets containing liquids. The unit dosage form can be, for example, a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form.

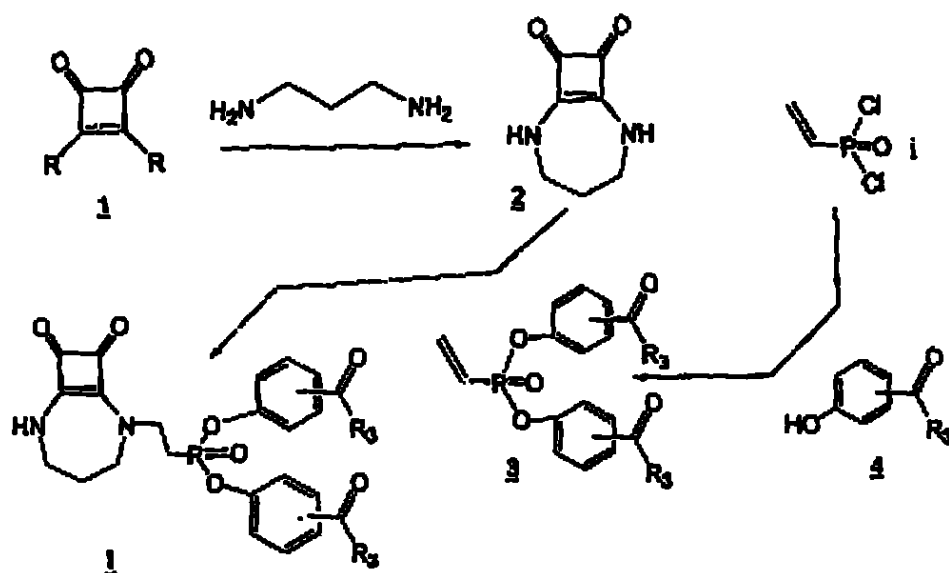
[0088] Thus, the present invention also provides a pharmaceutical composition in unit dosage form that contains a therapeutically effective unit dosage of at least one compound of the present invention. As one skilled in the art will recognize, the preferred unit dosage will depend on for example the method of administration and the condition being treated. For example, a unit dosage for oral administration for treating pain preferably ranges from about 20 mg to about 300 mg of the compound of the present invention.

[0089] The present invention also provides a therapeutic package for dispensing the compound of the present invention, including compounds of formula (I), (II), (III), and pharmaceutically acceptable salts thereof, to a mammal being treated. Preferably, the therapeutic package contains one or more unit dosages of the compound of the present invention and a container containing the one or more unit dosages and labeling directing the use of the package for treating the condition, such as pain, in a mammal. In a preferred embodiment, the unit dose is in tablet or capsule form. In a preferred embodiment, each unit dosage is in a therapeutically effective amount for treating pain.

## EXAMPLES

[0090] The following describes syntheses of exemplary compounds of Formula I depicted by Scheme 1a, which is adapted from general Scheme 1 above.

Scheme 1a



### Synthesis of Intermediates

#### Dichloro vinylphosphonate (I)

[0091] Trimethylsilyl bromide (150 mmol, 23 g) was added dropwise over 20 minutes to a solution of dimethyl vinylphosphonate (40 mmol, 6.12 g) in methylene chloride (100 mL) under stirring and dry nitrogen at ambient temperature. The reaction mixture was stirred for 3 hours at ambient temperature, evaporated under vacuo to dryness and the residue stripped two times with toluene (2 x 30 mL). The resultant faintly orange colored oil was subjected to vacuum (1 Torr) overnight to afford 10 g (~100%) of the silyl ester. The silyl ester (39.6 mmol, 10 g) was dissolved in methylene chloride (20 mL) and dropwise added to a suspension of phosphorous pentachloride (80 mmol, 16.7 g) in methylene chloride (100 mL) under stirring and exclusion of moisture. A mild exothermic reaction was noticed and the mixture was stirred for about one hour. The resulting clear solution was evaporated in vacuo and the residue distilled under reduced pressure. The fraction distilling at 63–66°C and 16 Torr gave 5.2 g (90%) of the title compound as colorless oil.

#### Diethyl 3,3'-[(vinylphosphoryl)bis(oxy)]dibenzoate (3)

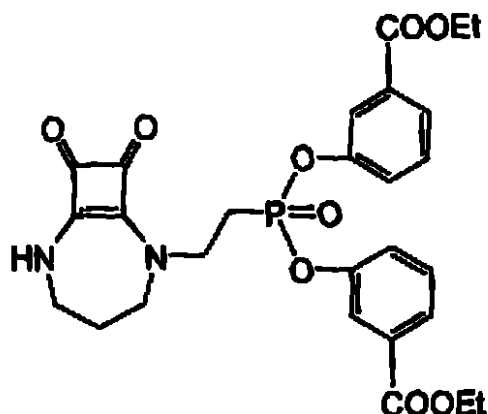
[0092] A solution containing ethyl-3-hydroxybenzoate (8 mmol, 1.329 g) and triethylamine (8.3 mmol, 829 mg) in methylene chloride (50 mL) was added dropwise at 0°C under stirring to a solution of dichloro vinylphosphonate (4 mmol, 0.58 g) in methylene chloride (20 mL). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours, washed twice with water (40 mL each). The separated organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness *in vacuo* to yield 1.61 g (86-99%) of the desired title compound. MS (APPI+): m/e 405 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 2.6-Diaza-bicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-8,9-dione (2)

[0093] A solution of 3,4-diethoxy-3-cyclobutene-1,2-dione (20 mmol, 3.4 g) in methanol (80 mL) and a solution of 1,3-diaminopropane (30 mmol, 2.23 g) in methanol (80 mL) were added dropwise in a parallel fashion over 10 minutes under dry nitrogen at ambient temperature to methanol (130 mL) under vigorous stirring. Stirring was continued overnight after which the precipitated product was filtered and washed with ice-cold methanol (10 mL). The obtained faintly yellowish powder was dried in vacuum (1 Torr) to yield 2.9 g (88-95%) of the desired title compound; mp 335°C. MS (ES-): m/e 151.1 [M-H].

## EXAMPLE 1:

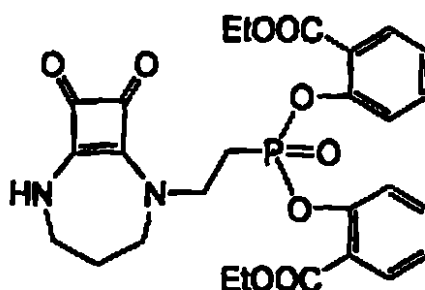
Diethyl 3,3'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl) bis(oxy)]dibenzoate



[0094] A suspension of 2,6-diaza-bicyclo[5.2.0]non-1(7)-ene-8,9-dione (2) (4 mmol, 608 mg) in N,N-dimethylformamide (60 mL) was treated under dry nitrogen and under stirring with 60% sodium hydride in oil (4.1 mmol, 164 mg). After 30 minutes at ambient temperature the yellow reaction mixture was cooled to 0°C and a solution of diethyl 3,3'-[(vinylphosphoryl)bis(oxy)]dibenzoate (3) (4 mmol, 1.618 g) in N,N-dimethylformamide (30 mL) was added at once under vigorous stirring. The reaction mixture was then stirred at ambient temperature overnight, concentrated in vacuo and the residue partitioned between 5% aqueous ammonium chloride solution and ethyl acetate (2 x 60 mL). The organic layers were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to dryness. The residue (>1.5 g) was flash chromatographed on silica gel (60 g). Elution with 2% methanol in chloroform afforded 600 mg (27%) of the desired title compound as a white powder; mp 116-7°C. MS (ES+): m/e 557.2 [M+H]<sup>+</sup>.

## EXAMPLE 2:

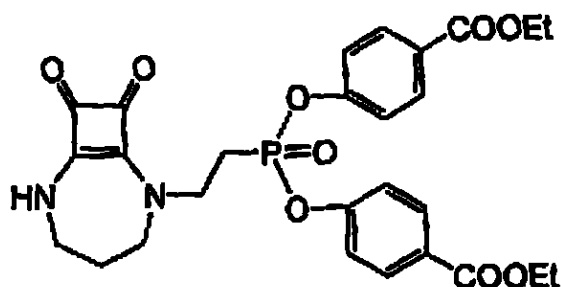
Diethyl 2,2'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl) bis(oxy)]dibenzoate



[0095] This compound is prepared in accordance with the synthesis of Example 1 but starting from diethyl 2,2'-[(vinylphosphoryl)bis(oxy)]dibenzoate.

**EXAMPLE 3:**

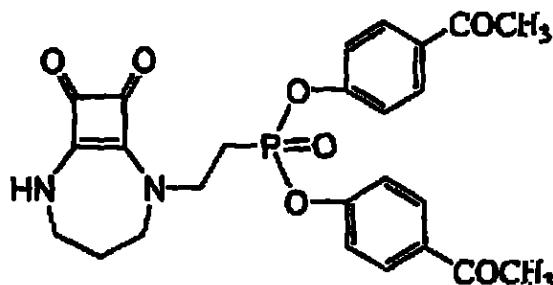
Dioethyl 4,4'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl) bis(oxy)]dibenzoate



[0096] This compound is prepared in accordance with the synthesis of example 1 but starting from diethyl 4,4'-[(vinylphosphoryl)bis(oxy)]dibenzoate.

**EXAMPLE 4:**

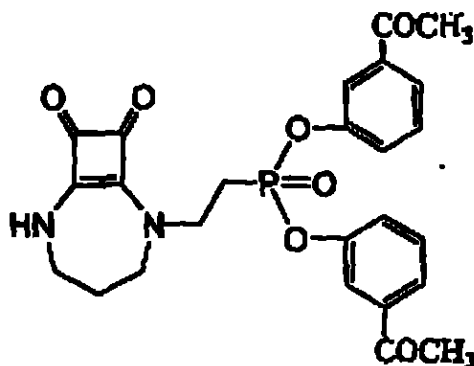
Bis(4-acetylphenyl) (2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl) phosphonate



[0097] This compound is prepared in accordance with the synthesis of example 1 but starting from vinyl-phosphonic acid bis-(4-acetyl-phenyl) ester.

**EXAMPLE 5:**

Bis(3-acetylphenyl) (2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl) phosphonate

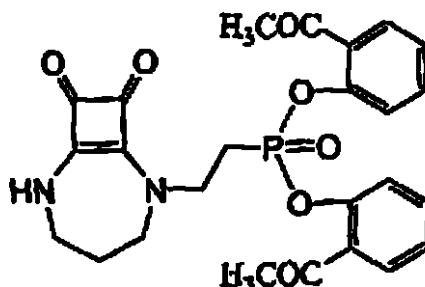


[0098] This compound is prepared in accordance with the synthesis of Example 1 but starting from vinyl-phosphonic acid bis-(3-acetyl-phenyl) ester.

**EXAMPLE 6:**

Bis(2-acetylphenyl)  
yl[ethy]phosphonate

{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-



[0099] This compound is prepared in accordance with the synthesis of Example 1 but starting from vinyl-phosphonic acid bis-(2-acetyl-phenyl) ester.

**BRIEF DESCRIPTION OF BIOLOGICAL TEST PROCEDURE(S) AND SUMMARY OF RESULTS.**

[0100] Example 1 was synthesized and subjected to testing as described below.

**SUBJECTS**

[0101] Individually housed Sprague-Dawley rats had free access to rat chow and water. A 12-h light/12-h dark cycle was in effect (lights on from 6:00 am to 6:00 pm). Animal maintenance and research were conducted in accordance with the guidelines provided by the National Institutes of Health Committee on Laboratory Animal Resources. These subjects were used in the tests below.

**Procedure – Prostaglandin E<sub>2</sub>-induced thermal hypersensitivity:**

[0102] The terminal 10 cm of the tail (rat) was placed into a thermos bottle containing water warmed to 38, 42, 46, 50 or 54 °C. The latency in seconds for the animal to remove the tail from the water was used as a measure of nociception. If the animal did not remove the tail within 20 sec, the experimenter removed the tail and a maximum latency of 20 sec was recorded.

[0103] Following the assessment of baseline thermal sensitivity, thermal hypersensitivity was produced by a 50  $\mu$ L injection of 0.1 mg of prostaglandin  $E_2$  ( $PGE_2$ ) into the terminal 1 cm of the tail. Temperature-effect curves were generated before (baseline) and 30 minutes after the  $PGE_2$  injection. Previous studies in other species (e.g., monkeys; Brandt, et al, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 296:939, 2001) and results from the current study demonstrate that  $PGE_2$  produces a dose- and time-dependent thermal hypersensitivity that peaks 15 min after injection and dissipates after 2 hours.

[0104] The ability of the compounds to reverse  $PGE_2$ -induced thermal hypersensitivity was assessed using a single dose time-course procedure. Under this procedure, a single dose of the compound to be tested was administered orally (PO) 10, 30, 100 or 300 min before the injection of  $PGE_2$ . Tactile sensitivity was assessed 30 min after  $PGE_2$  injection.

**Data Analysis** – The temperature that produced a half-maximal increase in the tail-withdrawal latency (i.e.,  $T_{10}$ ) was calculated from each temperature-effect curve. The  $T_{10}$  was determined by interpolation from a line drawn between the point above and the point below 10 sec on the temperature-effect curve. For these studies, thermal hypersensitivity was defined as a leftward shift in the temperature-effect curve and a decrease in the  $T_{10}$  value. Reversal of thermal hypersensitivity was defined as a return to baseline of the temperature-effect curve and the  $T_{10}$  value and was calculated according to the following equation:

$$\% \text{ MPE} = \frac{(T_{10}^{\text{drug+PGE}_2}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})}{(T_{10}^{\text{baseline}}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})} \times 100$$

In which  $T_{10}^{\text{drug+PGE}_2}$  is the  $T_{10}$  after a drug in combination with  $PGE_2$ ,  $T_{10}^{\text{PGE}_2}$  is the  $T_{10}$  after  $PGE_2$  alone, and  $T_{10}^{\text{baseline}}$  is the  $T_{10}$  under control conditions. A % MPE value of 100 indicates a complete return to the baseline thermal sensitivity observed without the  $PGE_2$  injection. A value of greater than 100% indicates that the compound tested reduced thermal sensitivity more than the baseline thermal sensitivity without the  $PGE_2$  injection.

[0105] Results: Example 1 of the present invention was effective in reversing PGE<sub>2</sub>-induced thermal hypersensitivity by 40% at a dose of 10 mg/kg p.o.

[0106] When ranges are used herein for physical properties, such as molecular weight, or chemical properties, such as chemical formulae, all combinations and subcombinations of ranges specific embodiments therein are intended to be included.

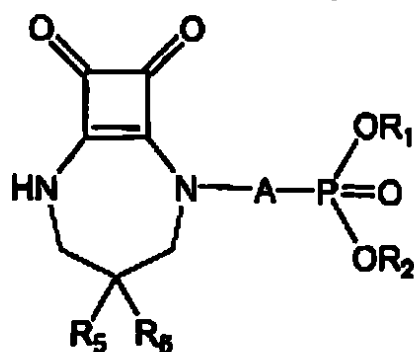
[0107] The disclosures of each patent, patent application and publication cited or described in this document are hereby incorporated herein by reference, in its entirety.

[0108] Those skilled in the art will appreciate that numerous changes and modifications can be made to the preferred embodiments of the invention and that such changes and modifications can be made without departing from the spirit of the invention. It is, therefore, intended that the appended claims cover all such equivalent variations as fall within the true spirit and scope of the invention.

What is claimed is:

0001/2

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

A is alkylene of 1 to 4 carbon atoms, or alkenylene of 2 to 4 carbon atoms;

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently, hydrogen, or C<sub>6</sub> to C<sub>7</sub> aryl optionally substituted with 1 to 2 substituents, independently, selected from the group consisting of -C(O)R<sub>3</sub>, halogen, cyano, nitro, hydroxyl group, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group,

with the proviso that at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is not hydrogen;

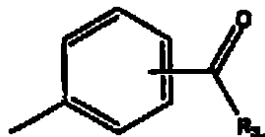
R<sub>3</sub> is, independently, hydrogen, -OR<sub>4</sub>, alkyl, aryl, or heteroaryl,

R<sub>4</sub> is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl,

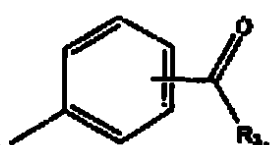
R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are, independently, hydrogen, alkyl, OH, alkoxy, or C<sub>5</sub> to C<sub>7</sub> aryl;

wherein any R<sub>3</sub> to R<sub>6</sub> group having an aryl or heteroaryl moiety can optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy.

2. The compound of claim 1 wherein at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is



3. The compound of claim 2 wherein the other of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is hydrogen.

4. The compound of claim 1 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are both 
5. The compound of any one of claims 1, 2 and 4 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are identical.
6. The compound of any one of claims 1 to 5 wherein each  $R_3$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.
7. The compound of claim 6 wherein  $R_3$  is alkyl.
8. The compound of any one of claims 1 to 5 wherein each  $R_3$  is  $-OR_4$ , where each  $R_4$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.
9. The compound of claim 8 wherein alkyl is ethyl.
10. The compound of any one of claims 1 to 11 wherein A is  $-(CH_2)_n-$  and n is 1 to 4.
11. The compound of claim 10 wherein n is 2.
12. The compound of any one of claims 1 to 11 wherein  $R_3$  and  $R_4$  are the same.
13. The compound of claim 12 wherein  $R_3$  and  $R_4$  are each hydrogen.
14. The compound of claim 1, wherein the compound of formula (I) is:  
     diethyl 3,3'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl}  
     phosphoryl)bis(oxy))dibenzoate;  
     diethyl 2,2'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl}  
     phosphoryl)bis(oxy))dibenzoate;

diethyl 4,4'-((2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl)phosphoryl)bis(oxy))dibenzoate;

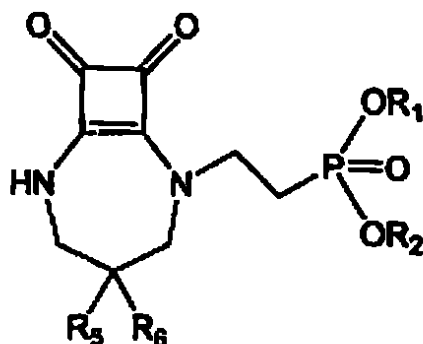
bis(4-acetylphenyl) 2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethylphosphonate;

bis(3-acetylphenyl) 2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethylphosphonate;

bis(2-acetylphenyl) 2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethylphosphonate; or

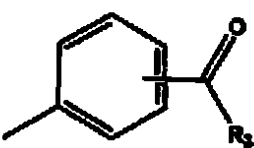
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. A compound of formula (II) or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(II)

wherein:

$R_1$  and  $R_2$  are, independently, is hydrogen or  with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;

$R_3$  is hydrogen, -OR<sub>4</sub>, alkyl, aryl, or heteroaryl;

$R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl;

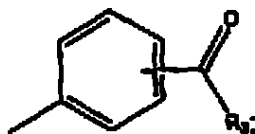
$R_5$  and  $R_6$  are, independently, hydrogen, alkyl, hydroxyl, alkoxy, or C<sub>6</sub> to C<sub>7</sub> aryl;

wherein any  $R_1$  to  $R_6$  group having an aryl or heteroaryl moiety can optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro group, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy.

16. The compound of claim 15 wherein  $R_5$  and  $R_6$  are the same.

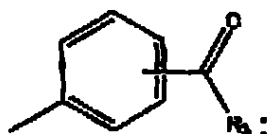
17. The compound of claim 15 wherein  $R_3$  and  $R_4$  are hydrogen.

18. The compound of any one of claims 15 to 17 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are



and each  $R_3$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.

19. The compound of any one of claims 15 to 17 wherein  $R_1$  and  $R_2$  are

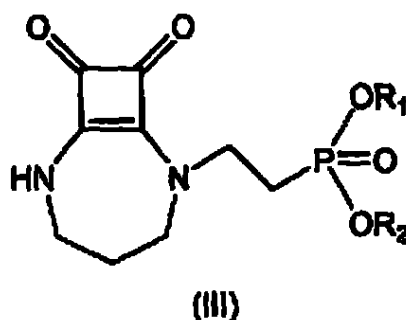


and

$R_3$  is  $-OR_4$ ; and each  $R_4$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.

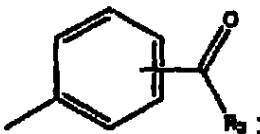
20. The compound of claim 19,  
wherein each  $R_3$  is  $-OR_4$ , and  
each  $R_4$  is identical.

21. A compound of formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

$R_1$  and  $R_2$  are, independently, hydrogen or

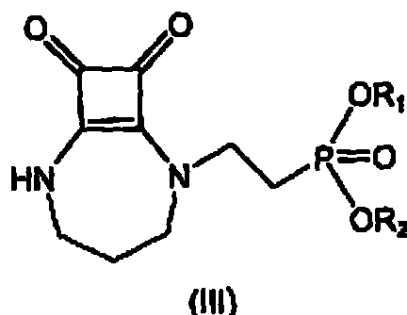


with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen; and

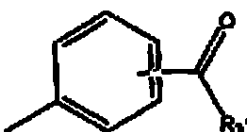
$R_3$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl;

wherein any aryl or heteroaryl moiety can optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl, and  $C_1-C_6$  alkoxy.

22. A compound of formula (III) or pharmaceutically acceptable salt thereof:

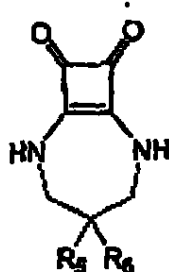


wherein:

$R_1$  and  $R_2$  are, independently, hydrogen or   
with the proviso that at least one of  $R_1$  and  $R_2$  is not hydrogen;  
 $R_3$  is  $-OR_4$ ; and  
 $R_4$  is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl;

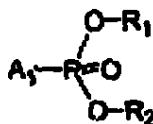
wherein any aryl or heteroaryl moiety can optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl,  $C_1-C_6$  alkyl, and  $C_1-C_6$  alkoxy.

23. A composition comprising at least one compound of any one of claims 1 to 22.
24. A method for making a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1, said method comprising the step of reacting a compound of formula (2):



(2)

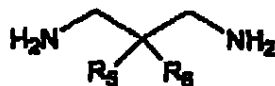
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a compound of formula (3):



(3)

where  $A_1$  is alkenyl having 2 to 4 carbon atoms or alkynyl having 2 to 4 carbon atoms, under conditions effective to form a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The method of claim 24, further comprising the step of isolating a compound of formula (1) or pharmaceutically acceptable salt thereof from said reaction.
26. The method of claim 24 or claim 25 further comprising the step of treating said compound of formula (2) with a base.
27. The method of claims 26 wherein said base is sodium methoxide, potassium t-butoxide, or sodium hydride.
28. The method of any one of claims 24 to 27 wherein said reacting is conducted in an aprotic solvent.
29. The method of claim 28 wherein said aprotic solvent is N,N-dimethylformamide or tetrahydrofuran.
30. The method of any one of claims 24 to 29 wherein said compound of formula 2 is made by reacting a diaminoalkane of formula



with a dialkoxysquarate in a protic solvent.

00050

31. The method of claim 30 wherein said protic solvent is methanol, ethanol, or a combination thereof.

32. The method of any one of claims 24 to 31 wherein the reaction of the compounds of formula (2) and (3) is carried out at a temperature from about 0°C to about 50°C.

33. The method of any one of claims 24 to 32 wherein the compound of formula 3 is made by reacting in an aprotic solvent a compound selected from the group

consisting of  $\text{HO}-\text{R}_1$ ,  $\text{HO}-\text{R}_2$  and combinations thereof, with

$$\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ \text{A}_1-\text{P}=\text{O} \\ | \\ \text{X} \end{array};$$

wherein  $\text{A}_1$  is  $\text{C}_2-\text{C}_4$  alkenyl or  $\text{C}_2-\text{C}_4$  alkynyl; and  
X is halogen.

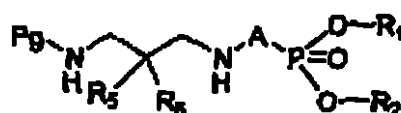
34. The method of claim 33 wherein X is Cl.

35. The method of any one of claims 24 to 34 wherein A is  $(\text{CH}_2)_n$  and n is 2.

36. The method of any one of claims 24 to 34 wherein  $\text{R}_3$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.

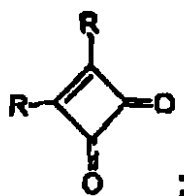
37. The method of any one of claims 24 to 34 wherein  $\text{R}_3$  is  $-\text{OR}_4$ .

38. A method for making a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1, wherein said method comprises the steps of reacting a disubstituted diaminoalkane derivative of formula (6):



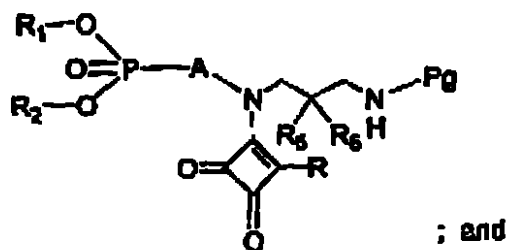
(6)

wherein  $R$  is a protecting group, with a dialkoxysquarate of formula (1):



(1)

wherein  $R$  is alkoxy, in a suitable solvent to yield a tri-substituted diaminoalkane derivative of formula (7):



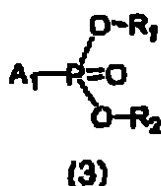
; and

(7)

deprotecting and cyclizing the tri-substituted diaminoalkane derivative of formula (7) to produce said compound of formula (1).

39. The method of claim 38 wherein said solvent comprises acetonitrile.
40. The method of claim 38 or claim 39 wherein said deprotecting is carried out using a protic acid.
41. The method of claim 40 wherein said protic acid is trifluoroacetic acid.
42. The method of claim 41 wherein said deprotecting is performed in an aprotic solvent.
43. The method of claim 42 wherein said aprotic solvent is methylene chloride.
44. The method of any one of claims 38 to 43 wherein said cyclizing is performed using an organic base.

45. The method of claim 44 wherein said organic base is a tertiary amine.
46. The method of claim 45 wherein said tertiary amine is triethylamine.
47. The method of any one of claims 38 to 46 further comprising the step of isolating a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
48. The method of any one of claims 38 to 46 wherein said disubstituted diaminoalkane derivative of formula (6) is prepared by:  
reacting a compound of formula (3):



wherein  $\text{A}_1$  is  $\text{C}_2\text{-C}_4$  alkenyl or  $\text{C}_2\text{-C}_4$  alkynyl, with a mono-protected diaminoalkane of formula (5):



at ambient temperature and in an aprotic solvent.

49. The method of claim 48 wherein said reacting step comprises adding a compound of formula (3) to a mono-protected diaminoalkane of formula (5).
50. The method of claim 38 wherein A in the compound of formula I prepared is  $(\text{CH}_2)_n$  and n is 2.
51. The method of claim 38 wherein  $\text{R}_3$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.
52. The method of claim 38 wherein  $\text{R}_3$  is  $-\text{OR}_4$ .
53. A product prepared by the process of any one of claims 22 to 52.

54. A pharmaceutical composition, comprising at least one pharmaceutically acceptable carrier; and at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
55. A method for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of cerebral vascular disorder selected from the group consisting of cerebral ischemia, cerebral infarction, cerebral vasospasm; cerebral trauma, and combinations thereof; muscular spasm; a convulsive disorder selected from the group consisting of epilepsy, status epilepticus, and combinations thereof; hypoglycemia; cardiac arrest; asphyxia anoxia; spinal chord injury, and combinations thereof, which comprises administering to said mammal  
a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
56. A method for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of glaucoma, diabetic end organ complications, and combinations thereof, which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
57. A method for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of anxiety disorder, mood disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, and combinations thereof,  
which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
58. The method of claim 57,  
wherein:  
said anxiety disorder is panic attack, agoraphobia, panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive compulsive disorder, posttraumatic

stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder, substance-induced anxiety disorder, or a combination thereof;

said mood disorder is bipolar disorder;

said depressive disorder is major depressive disorder, dysthymic disorder, substance-induced mood disorder, or a combination thereof, and

said mood episode is major depressive episode, manic episode, mixed episode, hypomanic episode, or a combination thereof.

59. A method for treating at least one neurodegenerative disorder in a mammal selected from the group consisting of Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, chronic dementia, cognitive impairment, and combinations thereof, which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
60. A method for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of inflammatory diseases; fibromyalgia; complications from herpes zoster; prevention of tolerance to opiate analgesia; withdrawal symptoms from addictive drugs, and combinations thereof, which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
61. A method for treating pain in a mammal, which comprises administering to said mammal a therapeutically effective amount of at least one compound of any one of claims 1 to 22, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
62. A method according to claim 61, further comprising the step of:  
administering a therapeutically effective amount of at least one pain relieving agent.

63. A method according to claim 61 or claim 62,

wherein said pain is neuropathic pain; cancer pain; visceral pain associated with pancreatitis, abdominal region, pelvic region, or perineal region; musculoskeletal pain associated with lower or upper back, spine, fibromyalgia, temporomandibular joint, or myofascial pain syndrome; bony pain associated with bone or joint degenerating disorders; headache; or pain associated with infections, sickle cell anemia, autoimmune disorders, multiple sclerosis, dental procedures, burns or inflammation; or a combination thereof.

64. A method according to claim 63,

wherein said pain comprises neuropathic pain and is associated with at least one of diabetic neuropathy; peripheral neuropathy; post-herpetic neuralgia; trigeminal neuralgia; lumbar radiculopathy; cervical radiculopathy; fibromyalgia; glossopharyngeal neuralgia; reflex sympathetic dystrophy; casalgia; thalamic syndrome; nerve root avulsion; nerve damage cause by injury selected from the group consisting of phantom limb pain, reflex sympathetic dystrophy, postthoracotomy pain and combinations thereof; cancer; chemical injury; toxins; nutritional deficiencies; viral infection, bacterial infection, and combinations thereof.

65. A method according to claim 61 or claim 62,

wherein said pain is associated with small fiber neuropathy, large fiber neuropathy, peripheral neuropathy, or central neuropathy.

66. A method according to claim 61 or claim 62,

wherein said pain is post herpetic neuralgia.

67. A method according to claim 61 or claim 62,

wherein said pain is post-surgical pain.

DERIVADOS DE ÁCIDO [2-(8,9-DIOXO-2,6-DIAZABICICLO[5.2.0]NON-1(7)-EN-2-IL)ALQUIL]FOSFÓNICO Y MÉTODOS DE PREPARACIÓN DE LOS MISMOS

La presente invención se refiere a derivados del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)alquil]fosfónico y a métodos de preparación de los mismos. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles como antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).

El glutamato y el aspartato juegan papeles dobles en el sistema nervioso central como aminoácidos esenciales y como los principales neurotransmisores excitadores. Existen al menos cuatro clases de receptores de aminoácidos excitadores: receptores NMDA, AMPA (ácido 2-amino-3-(metil-3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoico), receptores de kainato y receptores metabotrópicos. Estos receptores de aminoácidos excitadores regulan una amplia serie de eventos de señalización que tienen impacto en las funciones cerebrales fisiológicas. Por ejemplo, se ha demostrado que la activación del receptor NMDA es el evento central que conduce a la excitotoxicidad y a la muerte neuronal en muchas patologías, además de ocasionar hipoxia e isquemia después de un traumatismo craneal, ictus y después de un paro cardíaco. También se sabe que el receptor NMDA juega un papel importante en la plasticidad sináptica que sustenta muchas funciones cognitivas superiores, tales como la memoria y el aprendizaje, en ciertas rutas nociceptivas y en la percepción del dolor. Además, ciertas propiedades de los receptores NMDA sugieren que pueden estar implicados en la información-procesamiento en el cerebro que sustenta la propia conciencia.

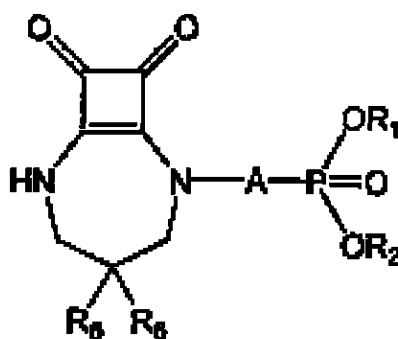
Los receptores NMDA están localizados a lo largo de todo el sistema nervioso central. Los receptores NMDA son canales de cationes de apertura por ligando que modulan el flujo de iones de sodio, potasio y calcio cuando se activan por glutamato junto con glicina. Estructuralmente, se cree que el receptor NMDA está compuesto por canales heteromultiméricos que contienen dos subunidades principales denominadas NR1 y NR2. Estas subunidades contienen un sitio de unión a glicina, un sitio de unión a glutamato y un sitio de unión a poliamina. Para la subunidad NR1 se han identificado múltiples variantes de empalme, mientras que para la subunidad NR2 se han identificado cuatro tipos de subunidades individuales (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D). El receptor NMDA también contiene un sitio de unión a  $Mg^{++}$  situado dentro del poro del ionóforo del complejo receptor NMDA/canal, que bloquea el flujo de iones.

Una evidencia preclínica y clínica sustancial indica que los inhibidores del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) tienen potencial terapéutico para tratar numerosos trastornos. Los trastornos que se consideran responsables de la inhibición de los receptores NMDA incluyen trastornos cerebrovasculares tales como isquemia cerebral (por ejemplo, ictus) o infarto cerebral que ocasiona una serie de afecciones tales como ictus tromboembólico o hemorrágico, o vasoespasmo cerebral; traumatismo cerebral; espasmo muscular; y trastornos convulsivos tales como epilepsia o estado epiléptico. También pueden usarse antagonistas del receptor NMDA para prevenir la tolerancia a la analgesia por opiáceos o para ayudar a controlar los síntomas del síndrome de abstinencia de drogas adictivas.

La investigación de compuestos en los últimos años ha identificado varios antagonistas del receptor NMDA que se han usado en estudios clínicos en seres humanos y animales para demostrar la prueba de concepto para el tratamiento de una diversidad de trastornos. La dificultad para demostrar la utilidad clínica de los antagonistas del receptor NMDA ha sido generalmente la carencia de selectividad de los antagonistas por un subtipo de receptor NMDA y/o su actividad biológica cuando se dosifican por vía oral. Por lo tanto, continúa la búsqueda de antagonistas del receptor NMDA que tengan selectividad de subtipo y/o eficaces por vía oral.

## 20 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En una realización, la invención proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(I)

en la que:

25 A es alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquenilenilo de 2 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, hidrógeno o un arilo C<sub>6</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo constituido por  $-C(O)R_3$ , halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxi  $C_1-C_6$ :

con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;

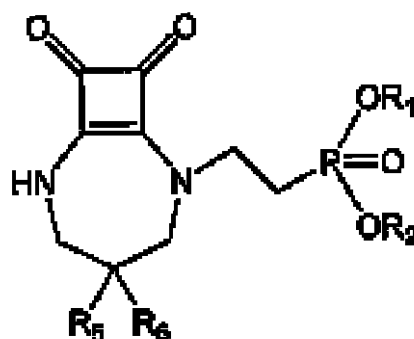
$R_3$  es hidrógeno,  $-OR_4$ , alquilo, arilo o heteroarilo, y

5  $R_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo,

$R_5$  y  $R_6$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, OH, alcoxi o arilo  $C_3$  a  $C_7$ ;

donde cualquier grupo  $R_3$  a  $R_6$  que tiene un resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a  
10 aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxi  $C_1-C_6$ .

En algunas realizaciones adicionales, la invención proporciona compuestos de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



(II)

15 en la que:

$R_1$  y  $R_2$  son, independientemente, hidrógeno o

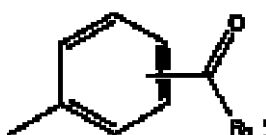
con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;

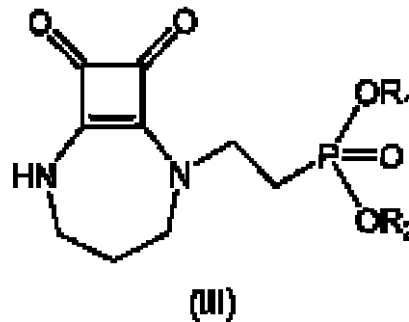
$R_3$  es hidrógeno,  $-OR_4$ , alquilo, arilo o heteroarilo,

$R_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo,

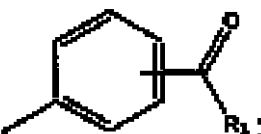
20  $R_5$  y  $R_6$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, OH, alcoxi o arilo  $C_3$  a  $C_7$ ; donde cualquier grupo  $R_3$  a  $R_6$  que tiene un resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxi  $C_1-C_6$ .

25 En algunas realizaciones adicionales, la invención incluye compuestos de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



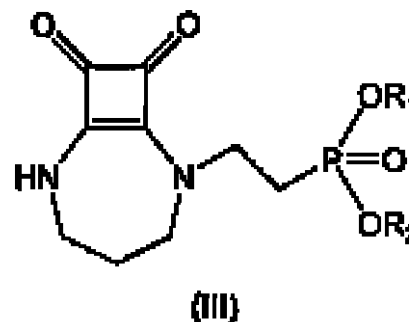


en la que:

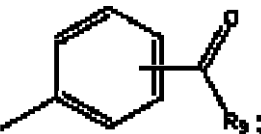
$R_1$  y  $R_2$  son, independientemente, hidrógeno o   $R_3$ ;  
con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;  
 $R_3$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, y

donde cualquier resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, clavo, nitró, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcohol  $C_1-C_6$ .

En otras realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que:

$R_1$  y  $R_2$  son, independientemente, hidrógeno o   $R_3$ ;  
con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;  
 $R^4$  es  $-OR_4$ ;

$R_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo; y

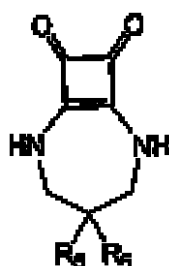
donde cualquier resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes,

Independientemente, halógeno, clano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

En otras realizaciones, la invención proporciona una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

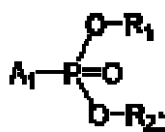
5 En algunas realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos para preparar los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, comprendiendo dicho métodos las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2)



(2)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (3)

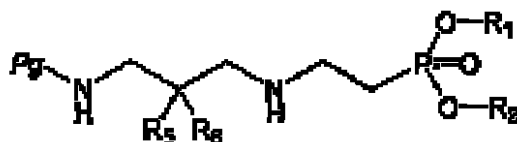


(3)

en la que A<sub>1</sub> es alquénilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o alquínilo que tiene 2-4 átomos de carbono, en condiciones eficaces para formar un  
15 compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones adicionales, la invención proporciona métodos para preparar un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que comprenden las etapas de:

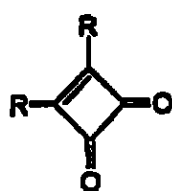
tratar un derivado diaminoalcano disustituido de fórmula (6)



(6)

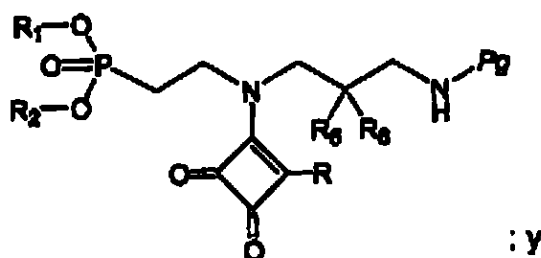
20

en la que Pg es un grupo protector, con un dialcoxiescuarato de fórmula (1)



(1)

en la que R es alcoxi, preferiblemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en un disolvente adecuado para producir un derivado diaminoalcano tri-sustituido de fórmula (7)



(7)

desproteger y ciclar el derivado diaminoalcano tri-sustituido de fórmula (7) para producir un compuesto de fórmula (I).

En otras realizaciones, la invención proporciona un producto preparado mediante cualquiera de los procesos anteriores.

En otras realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por trastorno cerebrovascular seleccionado entre el grupo constituido por isquemia cerebral, infarto cerebral, vasoespasmo cerebral y combinaciones de los mismos; traumatismo cerebral; espasmo muscular; un trastorno convulsivo seleccionado entre el grupo constituido por epilepsia, estado epiléptico y combinaciones de los mismos; hipoglucemia; paro cardíaco; anoxia por asfixia; lesión en la médula espinal y combinaciones de los mismos, que comprenden la etapa de:

administrar a dicho mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por

glaucoma, complicaciones diabéticas de órganos diana y combinaciones de los mismos, que comprenden la etapa de:

5 administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por trastorno de ansiedad; trastorno del estado de ánimo; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo y combinaciones de los mismos, que  
10 comprenden la etapa de:

administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar al  
15 menos un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, seleccionado entre el grupo constituido por enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia crónica, deterioro cognitivo y combinaciones de los mismos, que comprenden la etapa de:

20 administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por enfermedades inflamatorias; fibromialgia; complicaciones de herpes zoster; prevención de la tolerancia a la analgesia por opiáceos; síndrome de abstinencia de  
25 drogas adictivas y combinaciones de los mismos, que comprenden la etapa de:

administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

30 En otras realizaciones, la invención proporciona métodos para tratar el dolor en un mamífero, que comprenden la etapa de:

administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, como se ha descrito anteriormente.

35 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (II) son compuestos de

fórmula (I) preferidos.

En ciertas realizaciones, los compuestos de fórmula (III) son compuestos de fórmula (II) preferidos y, a su vez, compuestos de fórmula (I) preferidos.

A menos que se indique otra cosa:

5 El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática que tiene de 1 a 12 átomos de carbono e incluye, pero sin limitación, cadenas lineales o ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo e isohexilo. La expresión alquilo inferior se refiere a un grupo  
10 alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones de la invención, el alquilo es preferiblemente  $C_1$  a  $C_3$ , y más preferiblemente  $C_1$  a  $C_2$ .

El término "alquilenilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo de unión (o grupo alquilo bivalente), por ejemplo,  $-CH_2-$  o  $-(CH_2)_2-$ .

El término "alquenilo", como se usa en este documento, se refiere a una  
15 cadena de hidrocarburo, lineal o ramificada, alifática, que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y que contiene de 1 a 3 dobles enlaces. Son ejemplos de grupos alquenilo grupos mono-, di- o poliinsaturados, lineales o ramificados, tales como vinilo, prop-1-enilo, alilo, metililo, but-1-enilo, but-2-enilo o but-3-enilo.

El término "alquenilenilo", como se usa en este documento, se refiere a un  
20 grupo alquenilo de unión (o un grupo alquenilo bivalente).

El término "alquinilo", como se usa en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo, lineal o ramificada, alifática, que tiene de 2 a 7 átomos de carbono y que puede contener de 1 a 3 triples enlaces.

El término "acilo", como se usa en este documento, se refiere al grupo R-  
25  $C(=O)-$  en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo acilo  $C_2$  a  $C_7$  se refiere al grupo  $R-C(=O)-$  en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

El término "alcanosulfonilo", como se usa en este documento, se refiere al grupo  $R-S(O)_2-$  en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

30 El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un anillo mono- o bi-carbocíclico, de 5 a 13 miembros, aromático, tal como fenilo o naftilo. Preferiblemente, los grupos que contienen restos arilo son grupos monocíclicos que tienen de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. El término heteroarilo se refiere a un anillo mono- o bi-cíclico, que contiene carbono, de 5 a 13 miembros, aromático, que  
35 tiene de uno a cinco heteroátomos que pueden seleccionarse, independientemente,

entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Preferiblemente, los grupos que contienen restos heteroarilo son grupos monocíclicos que tienen de 5 a 7 miembros en el anillo donde de uno a dos miembros del anillo se seleccionan, independientemente, entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los grupos que contienen restos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos como se define más adelante o sin sustituir.

El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere al grupo  $\text{Ar-C(=O)-}$  en el que Ar es arilo como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, un resto arilo  $\text{C}_6$  a  $\text{C}_{14}$  se refiere al grupo  $\text{Ar-C(=O)-}$  en el que Ar es un anillo carbocíclico, de 5 a 13 miembros, aromático.

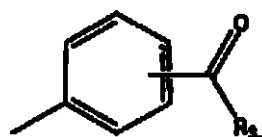
El término "halógeno", como se usa en este documento, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "sustituido", como se usa en este documento, se refiere a un resto, tal como un resto arilo o heteroarilo, que tiene de 1 a aproximadamente 5 sustituyentes y más preferiblemente de 1 a aproximadamente 3 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  y alcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$ . Son sustituyentes preferidos halógeno, hidroxilo o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ .

En algunas realizaciones de la presente invención,  $\text{R}_4$  y  $\text{R}_6$  son preferiblemente, independientemente o a la vez, hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o hidroxilo, y más preferiblemente hidrógeno.

En otras realizaciones, A es preferiblemente un grupo alquilenilo,  $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ , donde n es de 1 a 3, más preferiblemente de 1 a 2 y aún más preferiblemente 2.

En otras realizaciones,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son, independientemente, hidrógeno o

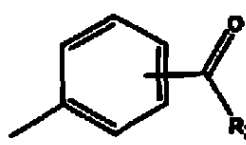


En algunas realizaciones,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  son iguales. En otra realización,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  no son hidrógeno al mismo tiempo.

En otras realizaciones,  $\text{R}_3$  es independientemente hidrógeno,  $\text{-OR}_4$ , alquilo, arilo o heteroarilo. En otras realizaciones más,  $\text{R}_3$  es hidrógeno,  $\text{-OR}_4$  o alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ .

En otras realizaciones,  $\text{R}_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo. En otras realizaciones más,  $\text{R}_4$  es hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1$  a  $\text{C}_6$ , por ejemplo etilo.

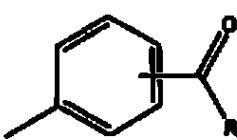
En otras realizaciones,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_2$  are preferiblemente, independientemente,


 hidrógeno o  $R_1$ , con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;

$R_2$  es independientemente hidrógeno,  $-OR_4$ , alquilo, arilo o heteroarilo y

$R_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

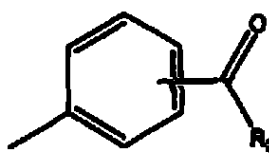
5 En otras realizaciones más,  $R_1$  y  $R_2$  son preferiblemente,


 independientemente, hidrógeno o  $R_1$ , con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;

$R_2$  es hidrógeno,  $-OR_4$ , o alquilo  $C_1$  a  $C_6$ ; y

$R_4$  es hidrógeno o alquilo  $C_1$  a  $C_6$ .

10 En otras realizaciones preferidas de la invención, A es un grupo alquilenilo que tiene la fórmula  $-(CH_2)_n-$ ; n es 2;


 $R_1$  y  $R_2$  son H o

con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;

$R_2$  es un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , preferiblemente metilo, o  $-OR_4$ ;

15  $R_4$  es un grupo alquilo  $C_1$  a  $C_3$ , preferiblemente etilo.

En ciertas realizaciones preferidas, tanto  $R_2$  como  $R_4$  son hidrógeno.

En algunas realizaciones preferidas, el sustituyente carbonilo sobre el anillo fenilo puede estar en la posición 2, 3 ó 4 del anillo fenilo y, más preferiblemente, en la posición 3 del anillo fenilo (tal como en el primer compuesto preferido que se muestra a continuación).

20 Algunos ejemplos preferidos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes:

3,3'-(((2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil)fosforil)bis(oxi))dibenzoato de dietilo (Ejemplo 1);

25 2,2'-(((2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil)fosforil)bis(oxi))dibenzoato de dietilo;

4,4'-(((2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil)fosforil)bis(oxi))dibenzoato de dietilo;

{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}fosfonato de bis(4-

acetilfenilo);

{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosfonato de bis(3-acetilfenilo);

6 {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosfonato de bis(2-acetilfenilo);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras realizaciones, la invención proporciona compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es hidrógeno.

10 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono asimétricos y/o átomos de fósforo y, por lo tanto, pueden dar lugar a isómeros ópticos y diastereoisómeros. Aunque se muestran sin mencionar su estereoquímica en la fórmula (I), (II) ó (III), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, la presente invención incluye tales isómeros ópticos y diastereoisómeros; así como  
15 los estereoisómeros R y S racémicos y resueltos, enantioméricamente puros; y también otras mezclas de los estereoisómeros R y S y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Cuando se da preferencia a un enantiómero, en algunas realizaciones éste puede proporcionarse sustancialmente sin el enantiómero correspondiente. Por lo  
20 tanto, un enantiómero sustancialmente sin el enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se ha aislado o separado por técnicas de separación o se ha preparado sin el enantiómero correspondiente. La expresión "sustancialmente sin", como se usa en este documento, significa que el compuesto se prepara con una proporción significativamente superior de un enantiómero. En realizaciones  
25 preferidas, el compuesto se prepara con al menos aproximadamente un 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto se prepara con al menos aproximadamente un 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los especialistas en la  
30 técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o pueden prepararse por los métodos descritos en este documento. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill,  
35 NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág.

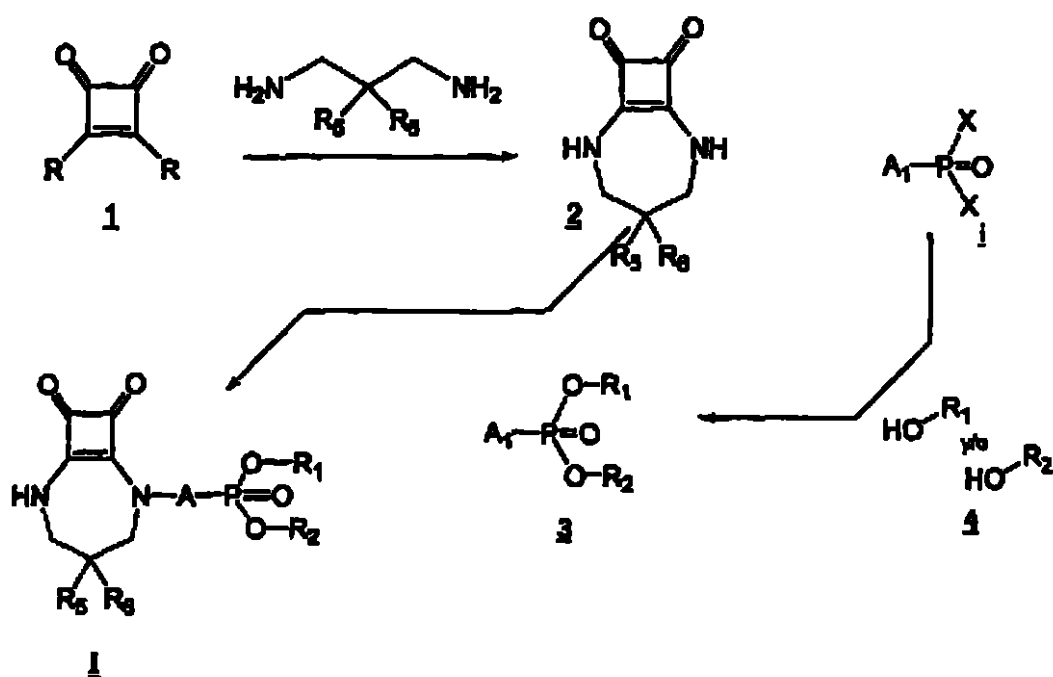
268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Un especialista en la técnica también apreciará que es posible la existencia de tautómeros de fórmula (I), (II) o (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención incluye todos estos tautómeros incluso aunque no  
5 se muestren en las fórmulas (I), (II) y (III), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos útiles en la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III). Por "sales farmacéuticamente aceptables" se entiende cualquier compuesto formado  
10 por la adición de una base farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I), (II) o (III) para formar la sal correspondiente. Por la expresión "farmacéuticamente aceptable" se entiende una sustancia que es aceptable para uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y que no interacciona de forma adversa con el ingrediente activo. Preferiblemente, las sales  
15 farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos (sodio, potasio, litio) o de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio) de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III), o sales de los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) con cationes farmacéuticamente aceptables derivados de amoníaco o de una amina básica. Los ejemplos de estos últimos incluyen, pero sin limitación, amonio, mono-, di- o  
20 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-butilpiperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- o trietanolamonio, tris-(hidroximetil)metilamonio o  
25 fenilmonoetanolamonio.

Los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II) y (III), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden prepararse de acuerdo con los siguientes esquemas y métodos:

Esquema 1

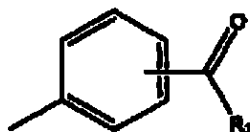


- Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse convenientemente como se muestra en el Esquema 1. De esta manera, la reacción de un diamincalcano con un dialcoxiescuarato (1) en un disolvente prótico adecuado, tal como metanol, etanol y similares, a una temperatura que varía de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C, preferiblemente a una temperatura que varía de aproximadamente 20°C a aproximadamente 30°C, proporciona el intermedio bicíclico de fórmula (2). Por "disolvente adecuado" se entiende un disolvente en el que son al menos parcialmente solubles tanto la amina como el escuarato y con el que no reacciona sustancialmente ninguno de ellos. Típicamente, el tiempo de reacción es de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 25 horas y más preferiblemente de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 18 horas.
- En algunas realizaciones preferidas, el diaminopropano es 1,3-diaminopropano. En algunas realizaciones preferidas, R es alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>. Más preferiblemente, el dialcoxiescuarato es dietoxiescuarato, donde cada R es -OEt. En algunas realizaciones, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son hidrógeno al mismo tiempo. En otras realizaciones, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi o arilo C<sub>6</sub> a C<sub>7</sub>. Cada uno de los grupos alquilo, alcoxi y arilo C<sub>6</sub> a C<sub>7</sub> puede estar opcionalmente sustituido como se ha analizado anteriormente.

El anión del intermedio bicíclico (2) puede formarse poniendo en contacto (2) con una base adecuada tal como un hidruro o alcóxido, incluyendo, por ejemplo,

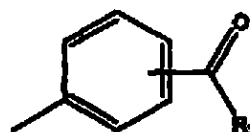
metóxido sódico, t-butóxido potásico, hidruro sódico o similares, en un disolvente aprótico adecuado tal como N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano. Después, el anión se trata con el intermedio de éster de fosfonato (3), donde preferiblemente  $A_1$  es  $(CH_2)_2$ , pero puede ser alqueno  $C_2-C_4$  o alquino  $C_2-C_4$ , y preferiblemente  $R_1$  y

5  $R_2$  son:



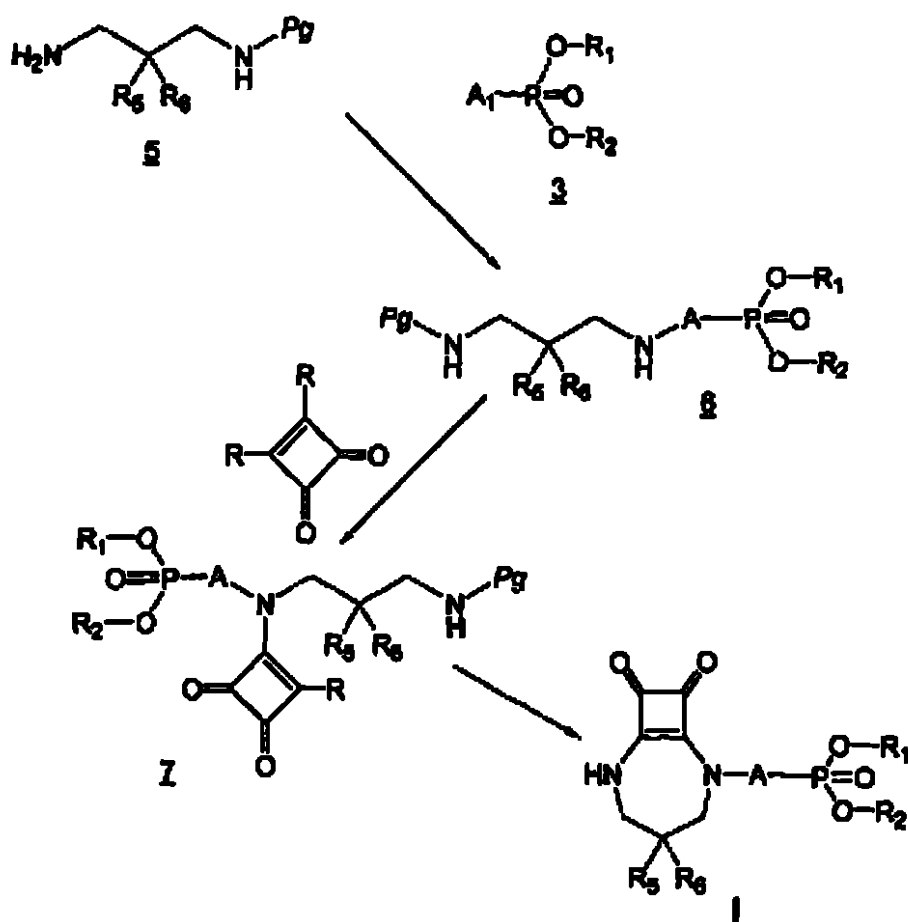
La mezcla se agita a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 25 horas, más preferiblemente de aproximadamente 12 a aproximadamente 18 horas. El compuesto deseado de fórmula (I) se aísla de la mezcla de reacción usando técnicas de purificación adecuadas, tales como cromatografía ultrarrápida o cromatografía líquida de alta presión.

El intermedio de éster de fosfonato (3) puede prepararse por alquilación de un compuesto de fórmula (4) con un dihaluro de fosfono (f), donde X es un haluro,  $A_1$  es como se ha definido anteriormente y  $R_1$  y  $R_2$  son:



en un disolvente aprótico adecuado, tal como diclorometano o similar, a temperaturas que varían de aproximadamente 0°C a aproximadamente 30°C. En una realización preferida,  $A_1$  es  $(CH_2)_2$  y X es Cl. El tiempo de reacción es de aproximadamente 10 horas a aproximadamente 25 horas y más preferiblemente de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 16 horas. Por "disolvente adecuado" se entiende un disolvente en el que los dos reactivos son al menos parcialmente solubles y con el que no reacciona ninguno de los dos reactivos. Preferiblemente, a la mezcla de reacción se le añade opcionalmente un eliminador de ácido (para que reaccione con el subproducto haluro de ácido de la reacción), tal como una amina orgánica, en la reacción para formar el intermedio (3). Preferiblemente, la amina orgánica es una amina secundaria o terciaria y más preferiblemente una amina terciaria, tal como trietilamina.

Esquema 2



Como alternativa, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden obtenerse como se muestra en el Esquema 2 por la adición del intermedio (3), cuya preparación se ha descrito anteriormente, a un diaminoalcano mono-prottegido (5), a temperatura ambiente y en un disolvente aprótico adecuado, tal como tetrahidrofurano. El diaminoalcano puede mono-prottegerse usando un grupo protector adecuado  $Pg$ , tal como t-butoxicarbonilo. Preferiblemente, el derivado de diaminoalcano disustituido (6) resultante se trata a temperatura ambiente con un dialcoxiescuarato (1) en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, para proporcionar el derivado de diaminoalcano tri-sustituido (7). Este último (7) se desprotege, por ejemplo, usando ácido trifluoroacético en un disolvente aprótico adecuado, tal como cloruro de metileno, después de lo cual se realiza la ciclación usando, por ejemplo, una base orgánica, preferiblemente una amina terciaria tal como trietilamina en un disolvente adecuado tal como acetonitrilo. Los especialistas en la técnica reconocerán fácilmente grupos protectores adecuados que pueden usarse en esta síntesis.

En los siguientes Ejemplos se describen con detalle síntesis más específicas de compuestos ejemplares de la invención.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, cuando se administran a mamíferos, son antagonistas de NMDA y, por lo tanto, son útiles para tratar una diversidad de trastornos que se benefician por la inhibición del receptor NMDA en mamíferos. Por la expresión "tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, se entiende aliviar, inhibir, prevenir, mejorar y/o paliar el trastorno al menos parcial o completamente. Por ejemplo, "tratar" y "tratamiento". como se usan en este documento, incluyen aliviar, mejorar o paliar parcial o completamente la afección en cuestión. Además, por ejemplo, se entiende que "tratar" y "tratamiento" incluyen inhibir (es decir, prevenir) total o parcialmente la aparición del dolor.

El término "mamíferos", como se usa en este documento, se refiere a animales vertebrados de sangre caliente, tales como seres humanos.

Por consiguiente, la presente invención proporciona métodos para tratar afecciones en mamíferos que se beneficiarían de la inhibición del receptor NMDA y que incluyen administrar a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Aunque no hay intención de limitarse por ninguna teoría, se cree que los compuestos de la presente invención, después de la administración a un mamífero, forman el ácido fosfónico correspondiente (es decir, donde  $R_1$  y/o  $R_2$  son hidrógenos en la fórmula (I)). Se ha descubierto que, sorprendentemente, los compuestos de la presente invención tienen mejor biodisponibilidad que dichos ácidos fosfónicos correspondientes cuando se administran por vía oral a mamíferos. Además, los compuestos de la presente invención, después de la administración a mamíferos, tienen características únicas de afinidad y selectividad por ciertos sitios de unión en el receptor NMDA. Se cree que estas características únicas de afinidad y selectividad proporcionan un tratamiento eficaz a dosis menores y/o producen menos efectos secundarios a las dosis que proporcionan el tratamiento deseado. Esto es particularmente evidente cuando la afección a tratar es el dolor.

En otras realizaciones, la presente invención proporciona métodos para tratar una o más afecciones asociadas con una anomalía de glutamato que incluyen administrar por vía oral a un mamífero que lo necesita una cantidad

terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Como se usa en este documento, "asociado con" se refiere a afecciones producidas directa o indirectamente por una anomalía de glutamato. "Anomalía de glutamato" se refiere a cualquier afección producida por una enfermedad o un trastorno en el que están implicados el glutamato y/o sus receptores como factores que contribuyen a la enfermedad o al trastorno. Las afecciones que se consideran asociadas con una anomalía de glutamato incluyen, pero sin limitación, trastornos vasculares asociados con una anomalía de glutamato, tales como trastornos cerebrovasculares que incluyen, pero sin limitación, isquemia cerebral (por ejemplo, ictus) o infarto cerebral que ocasiona una serie de afecciones tales como ictus tromboembólico o hemorrágico, o vasoespasmo cerebral; traumatismo cerebral; espasmo muscular; trastornos convulsivos, tales como epilepsia o estado epiléptico; glaucoma; dolor; trastornos de ansiedad, tales como ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad por separación o trastorno de ansiedad inducido por sustancias; trastornos del estado de ánimo tales como trastornos bipolares (por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico), trastornos depresivos (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico o trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias), episodios del estado de ánimo (por ejemplo, episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco); esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; deterioro cognitivo, tal como pérdida de memoria; y trastornos neurodegenerativos crónicos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o demencia crónica relacionada, por ejemplo, con la enfermedad con cuerpos de Lewy, enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal o SIDA. Con respecto a los trastornos mentales indicados anteriormente, tales como esquizofrenia, trastornos del estado de ánimo y trastornos de ansiedad, véase en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994) una descripción más completa de cada uno de los trastornos mentales.

Otras afecciones que se consideran relacionadas con anomalías del glutamato incluyen enfermedades inflamatorias; hipoglucemia; complicaciones diabéticas de órganos diana; paro cardíaco; anoxia por asfixia, tal como en

situación de casi ahogamiento, cirugía pulmonar y traumatismo cerebral; y lesión en la médula espinal. Los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y complicaciones de herpes zoster (herpes), tal como la prevención de la neuralgia posherpética. En la presente invención, los compuestos también pueden usarse para prevenir la tolerancia a la analgesia por opiáceos o para ayudar a controlar el síndrome de abstinencia por drogas adictivas. De esta manera, la presente invención proporciona métodos para tratar cada una de las afecciones mencionadas anteriormente que incluyen administrar por vía oral a un mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II) o (III).

En una realización preferida, los compuestos útiles en la presente invención se usan para tratar el dolor. El dolor puede ser, por ejemplo, dolor agudo (de corta duración) o dolor crónico (recurrente o persistente). El dolor también puede ser centralizado o periférico.

Los ejemplos de dolor que pueden ser agudos o crónicos y que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor lumbosacro, dolor de cuello o de la parte superior de la espalda, dolor visceral, dolor somático, dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor producido por una lesión o por una operación quirúrgica, tal como dolor por quemaduras o dolor dental, o dolores de cabeza, tales como migrañas o cefaleas por tensión, o combinaciones de estos dolores. Un especialista en la técnica reconocerá que estos dolores pueden solapar entre sí. Por ejemplo, un dolor producido por inflamación también puede ser de naturaleza visceral o musculoesquelética.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran a mamíferos para tratar un dolor crónico, tal como el dolor neuropático asociado, por ejemplo, con lesiones o con cambios patológicos en el sistema nervioso central o periférico; dolor por cáncer; dolor visceral asociado, por ejemplo, con la región abdominal, pélvica y/o perineal o con pancreatitis; dolor musculoesquelético asociado, por ejemplo, con la región lumbar o cervical, columna vertebral, fibromialgia, articulación temporomandibular o síndrome de dolor miofascial; dolor óseo asociado, por ejemplo, con trastornos degenerativos de hueso o de articulaciones, tales como

osteoartritis, artritis reumatoide o estenosis espinal; dolores de cabeza tales como migrañas o cefaleas por tensión; o dolor asociado con infecciones, tales como VIH, anemia de células falciformes, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple o inflamación, tal como osteoartritis o artritis reumatoide.

- 5 En una realización más preferida, los compuestos útiles en esta invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan para tratar el dolor crónico que es dolor neuropático, dolor visceral, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor por cáncer o dolor inflamatorio o combinaciones de los mismos, de acuerdo con los métodos
- 10 descritos en este documento. El dolor inflamatorio puede estar asociado con una diversidad de estados médicos, tales como osteoartritis, artritis reumatoide, cirugía o lesiones. El dolor neuropático incluye dolor neuropático periférico, dolor neuropático central o combinaciones de los mismos. El dolor neuropático puede estar asociado, por ejemplo, con neuropatía diabética, neuralgia posherpética,
- 15 neuralgia del trigémino, síndrome de dolor regional complejo, radiculopatías lumbares o cervicales, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, causalgia, síndrome talámico, avulsión de raíces nerviosas, gammopatía monoclonal de significado indeterminado (MGUS), neuropatía, polineuropatía debida a sarcoidosis, neuropatía relacionada con VIH producida por una diversidad
- 20 de causas, tal como por la medicación usada para tratar VIH, neuropatía periférica, tal como neuropatía periférica con enfermedad de tejido conectivo, neuropatía sensorial paraneoplásica, polineuropatía amiloide familiar, polineuropatía amiloide adquirida, neuropatía hereditaria, neuropatía con insuficiencia renal, neuropatía autonómica sensorial hereditaria, enfermedad de Fabry, enfermedad celíaca o lesión nerviosa producida por lesiones que producen una sensibilización periférica
- 25 y/o central, tal como dolor de miembro fantasma, distrofia simpática refleja o dolor postoracotomía, cáncer incluyendo neuropatías producidas por agentes quimioterapéuticos u otros agentes usados para tratar la enfermedad, lesiones químicas, toxinas, tales como neuropatía por arsénico, deficiencias nutricionales,
- 30 infecciones víricas o bacterianas tales como herpes o neuropatía relacionada con VIH, o combinaciones de estas afecciones. Los métodos de uso para los compuestos de esta invención además incluyen tratamientos en los que el dolor neuropático es una afección secundaria a una infiltración metastásica, adiposis dolorosa, quemaduras o estados de dolor central relacionados con afecciones
- 35 talámicas.

Los dolores neuropáticos descritos anteriormente, en algunas circunstancias, también pueden clasificarse como "neuropatías dolorosas de fibras pequeñas" tales como neuropatía sensorial dolorosa idiopática de fibras pequeñas, o "neuropatías dolorosas de fibras grandes" tales como neuropatía desmielinizante o neuropatía axonal, o combinaciones de las mismas. Estas neuropatías se describen con más detalle, por ejemplo, en J. Mendell, *et al*, *N. Engl. J. Med.* 2003, 348: 1243-1255, que se incorpora en este documento como referencia en su totalidad.

Como se ha mencionado previamente, los métodos de la presente invención pueden usarse para tratar dolores de naturaleza somática y/o visceral. Por ejemplo, el dolor somático que puede tratarse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluye dolores asociados con lesiones estructurales o de tejidos blandos que se han producido durante una operación quirúrgica, procedimientos dentales, quemaduras o lesiones corporales traumáticas. Los ejemplos de dolores viscerales que pueden tratarse de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen los tipos de dolor asociados o producidos por trastornos de órganos internos, tales como colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, vejiga irritable, enfermedad de Crohn, dolores reumatológicos (artralgias), tumores, gastritis, pancreatitis, infecciones de órganos o trastornos del tracto biliar, o combinaciones de estos trastornos. Un especialista en la técnica también reconocerá que el dolor tratado de acuerdo con los métodos de la presente invención también puede estar relacionado con estados de hiperalgesia, alodinia o ambos. Además, el dolor crónico puede estar asociado o no a una sensibilización periférica o central.

Los compuestos útiles en esta invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueden usarse para tratar dolores agudos y/o crónicos asociados con afecciones relacionadas con el sexo femenino, que también pueden denominarse dolores específicos del sexo femenino. Este grupo de dolores incluye los que padece únicamente o predominantemente el sexo femenino, incluyendo el dolor asociado con la menstruación, ovulación, embarazo o parto, aborto, embarazo ectópico, menstruación retrógrada, ruptura de un quiste folicular o del cuerpo lúteo, irritación de vísceras pélvicas, fibroides uterinos, adenomiosis, endometriosis, infección e inflamación, isquemia de órganos pélvicos, obstrucción, adhesiones intra-abdominales, distorsión anatómica de las vísceras pélvicas, abscesos ováricos, pérdida de soporte pélvico, tumores, congestión pélvica o dolor reflejo de causas no

ginecológicas.

Como se ha mencionado previamente, se entiende que el término "tratar" o "tratamiento", como se usa en este documento, también incluye la inhibición (es decir, prevención) parcial o total de la aparición de dolor. De esta manera, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un mamífero antes de que el mamífero experimente dolor para inhibir parcial o totalmente la aparición del dolor.

En algunas realizaciones, los compuestos útiles en la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse antes o durante un procedimiento quirúrgico para inhibir parcial o totalmente la aparición de dolor asociado con el procedimiento quirúrgico. En una realización preferida, los compuestos útiles en la presente invención se administran preferiblemente de aproximadamente 0,25 horas a aproximadamente 4 horas antes del procedimiento quirúrgico. Para procedimientos quirúrgicos de mayor duración, la dosificación preferiblemente se repite durante el procedimiento quirúrgico aproximadamente cada intervalo de tiempo correspondiente a la vida media ( $T_{1/2}$ ) *in vivo* del compuesto.

En otra realización de la presente invención, se ha descubierto que la administración de compuestos útiles en la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, antes de un procedimiento quirúrgico puede aumentar la potencia y/o eficacia de otros agentes para aliviar el dolor, tales como analgésicos opiáceos (por ejemplo, morfina) que se administran después del procedimiento quirúrgico, y/o puede reducir la cantidad de agente para aliviar el dolor necesaria para tratar el dolor quirúrgico postoperatorio. De esta manera, la presente invención proporciona métodos para tratar el dolor asociado con un procedimiento quirúrgico que incluye administrar antes o durante el procedimiento quirúrgico un compuesto útil en la presente invención, y administrar después o durante un procedimiento quirúrgico una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente para aliviar el dolor, tal como un analgésico opiáceo. En realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un mamífero también después del procedimiento quirúrgico, preferiblemente en combinación con dicho uno o más agentes para aliviar el dolor. "Procedimiento quirúrgico", como se usa en este documento, incluye todas las manipulaciones terapéuticas, de diagnóstico y/o cosméticas, modificaciones, movimientos, radiaciones, ablaciones, alteraciones

químicas o físicas en cualquier tejido, órgano o sistema corporal incluyendo, pero sin limitación, la sangre, vasos sanguíneos, grasa, piel, tejido conectivo, músculo, órganos internos, glándulas, hueso, cartilago, nervios, médula, fascia, meninges, aparato sensorial, cerebro o médula espinal. El procedimiento quirúrgico incluye, por ejemplo, procedimientos realizados en mamíferos usando técnicas quirúrgicas más recientes, tales como láser, ultrasonidos y radiación además de las técnicas más tradicionales.

En otra realización, los compuestos útiles en la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse para inhibir total o parcialmente la aparición de una afección con dolor neuropático. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse a un mamífero con riesgo de desarrollar una afección con dolor neuropático, tal como un mamífero que ha contraído herpes o un mamífero que se está tratando por un cáncer.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse de cualquier forma conocida por los especialistas en la técnica incluyendo, por ejemplo, por administración oral o parenteral, tal como por administración intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, subcutánea, intramucosa, tal como sublingual o intranasal, vaginal, rectal o transdérmica. En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de la presente invención se administran por vía oral, intramucosa o intravenosa.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz al mamífero que necesita tratamiento. Como se usa en este documento, "una cantidad terapéuticamente eficaz" es al menos la cantidad mínima del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que trata la afección en cuestión en un mamífero. La cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de variables tales como la composición particular usada, la vía de administración, la gravedad de los síntomas y el paciente particular a tratar. Para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a administrar, el médico puede evaluar, por ejemplo, los efectos de un compuesto dado de fórmula (I), (II), (III) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo en el paciente, aumentando gradualmente la dosificación hasta que se consiga el nivel deseado de alivio de los síntomas. Posteriormente puede modificarse el régimen de dosificación continuado para conseguir el resultado

deseado. Por ejemplo, en el caso de una dosificación oral, preferiblemente los compuestos de la presente invención se aumentan gradualmente en un paciente en una cantidad de 3 mg/kg a 1000 mg/kg hasta que se consiga el nivel deseado de alivio de los síntomas. Posteriormente puede modificarse el régimen de dosificación  
5 continuado para conseguir el resultado deseado, siendo el intervalo de dosificación oral preferiblemente de aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día. Pueden seguirse técnicas similares determinando el intervalo de dosificación eficaz para otras vías de administración tales como la vía intravenosa o intramuscular, basándose en los datos de biodisponibilidad.

10 En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse a un mamífero con uno o más agentes farmacéuticos activos distintos, tales como los agentes que se usan para tratar cualquier otro estado médico presente en el mamífero. Los  
15 ejemplos de estos agentes farmacéuticos activos incluyen agentes para aliviar el dolor, agentes antiangiológicos, agentes antineoplásicos, agentes antidiabéticos, agentes antiinfecciosos o agentes gastrointestinales, o combinaciones de los mismos.

Dichos uno o más agentes farmacéuticos activos pueden administrarse en  
20 una cantidad terapéuticamente eficaz simultáneamente (tal como individualmente al mismo tiempo o conjuntamente en una composición farmacéutica) y/o sucesivamente con uno o más compuestos de la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 El método de administración del otro agente farmacéutico activo puede ser igual o diferente de la vía de administración usada para los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los otros agentes farmacéuticos activos pueden administrarse por administración oral o parental, tal como, por ejemplo, por administración intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa,  
30 intramucosa, tal como intranasal o sublingual, subcutánea o transdérmica. La vía de administración preferida dependerá del agente farmacéutico activo particular elegido y su vía de administración recomendada conocida por los especialistas en la técnica.

Puede encontrarse una lista más completa de agentes farmacéuticos activos  
35 en el *Physicians' Desk Reference*, 55ª Edición, 2001, publicado por Medical

Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Cada uno de estos agentes puede administrarse de acuerdo con las dosificaciones y regímenes terapéuticamente eficaces conocidos en la técnica, tales como los descritos para los productos descritos en el *Physicians' Desk Reference*, 55ª Edición, 2001, publicado por  
5 Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de la presente invención, incluyendo los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse a un mamífero con uno o más agentes para aliviar el dolor distintos para tratar el dolor en un  
10 mamífero. Por "agentes para aliviar el dolor" se entiende cualquier agente que trate directa o indirectamente síntomas de dolor. Los ejemplos de agentes indirectos para aliviar el dolor incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios tales como agentes antirreumáticos.

Dichos uno o más agentes para aliviar el dolor distintos pueden administrarse simultáneamente (tal como individualmente al mismo tiempo o conjuntamente en una composición farmacéutica) y/o sucesivamente con los compuestos de la presente invención. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención y dichos uno o más agentes para aliviar el dolor se administran de tal manera que los dos están presentes en el cuerpo del mamífero durante un  
20 cierto periodo de tiempo para tratar el dolor.

El método de administración del otro agente para aliviar el dolor puede ser igual o diferente de la vía de administración usada para el compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los opiáceos preferiblemente se administran por vía oral, intravenosa o intramuscular.

Un especialista en la técnica reconocerá que la dosificación del otro agente para aliviar el dolor administrado al mamífero dependerá del agente para aliviar el dolor particular en cuestión y de la vía de administración deseada. Por consiguiente, el otro agente para aliviar el dolor puede dosificarse y administrarse de acuerdo con las prácticas conocidas por los especialistas en la técnica, tales como las descritas en referencias tales como el *Physicians' Desk Reference*, 55ª Edición, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.  
30

Los ejemplos de agentes para aliviar el dolor que pueden administrarse con el compuesto de la presente invención, incluyendo compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen analgésicos, tales como analgésicos no narcóticos o analgésicos narcóticos; agentes  
35

antinflamatorios tales como agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE),  
 esteroides o agentes antirreumáticos; preparaciones para la migraña tales como  
 agentes bloqueantes beta adrenérgicos, derivados del ergot o isometepteno;  
 antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, desipramina o imipramina;  
 5 antiepilépticos tales como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato  
 sódico o fenitoína; agonistas  $\mu_2$ ; o inhibidores selectivos de la recaptación de  
 serotonina/inhibidores selectivos de la captación de norepinefrina, o combinaciones  
 de los mismos. Un especialista en la técnica reconocerá que algunos agentes  
 descritos en lo sucesivo actúan para aliviar múltiples afecciones, tales como dolor e  
 10 inflamación, mientras que otros agentes pueden aliviar sólo un síntoma, tal como el  
 dolor. Un ejemplo específico de un agente que tiene múltiples propiedades es la  
 aspirina, donde la aspirina es antiinflamatoria cuando se administra a altas dosis  
 pero a dosis menores es sólo un analgésico. El agente para aliviar el dolor puede  
 incluir cualquier combinación de los agentes mencionados anteriormente, por  
 15 ejemplo, el agente para aliviar el 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®), naproxeno (NAPROSYN®), acetaminofeno, indometadina  
 20 o combinaciones de los mismos. Los ejemplos de agentes analgésicos narcóticos  
 que pueden usarse en combinación con el derivado de ciclobuteno incluyen  
 analgésicos opiáceos tales como fentanilo, sufentanilo, morfina, hidromorfona,  
 codeína, oxicodona, buprenorfina o sales farmacéuticamente aceptables de los  
 mismos o combinaciones de éstos. Los ejemplos de agentes antiinflamatorios que  
 25 pueden usarse en combinación con los derivados de ciclobuteno incluyen, pero sin  
 limitación, aspirina; ibuprofeno; ketoprofeno; naproxeno; etodolac (LODINE®);  
 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-  
 30 dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, darbufelona, flosulida, 4-(4-ciclohexil-2-  
 metil-5-oxazolil)-2-fluorobencenosulfonamida, meloxicam, nimesulida, 1-  
 metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluoro-fenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benceno, 4-(1,5-  
 dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotlopirano(4,3-c)pirazol-1-  
 il)bencenosulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenil)ciclobutenona, 4-  
 35 amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-bencenosulfonamida, 1-(7-terc-butil-

2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)-4-ciclopropilbutan-1-ona o sus sales fisiológicamente aceptables, ésteres o solvatos; sulindac (CLINORIL®); diclofenac (VOLTAREN®); piroxicam (FELDENE®); diflunisal (DOLOBID®), nabumetona (RELAFEN®), oxaprozina (DAYPRO®), indometacina (INDOCIN®); o esteroides, tales como solución oral de fosfato sódico de prednisolona PEDIAPED®, succinato sódico de metilprednisolona para inyección SOLU-MEDROL®, y jarabe de prednisolona de marca PRELONE®.

Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios usados preferiblemente para tratar la artritis reumatoide incluyen naproxeno, que está disponible en el mercado en forma de comprimidos de liberación retardada EC-NAPROSYN®, comprimidos NAPROSYN®, ANAPROX® y ANAPROX® DS y suspensión NAPROSYN® de Roche Labs, la marca CELEBREX® de comprimidos de celecoxib, la marca VIOXX® de rofecoxib, la marca CELESTONE® de betametasona, cápsulas de penicilamina de la marca CUPRAMINE®, comprimidos de penicilamina de dosis ajustable de la marca DEPEN®, la marca DEPO-MEDROL de suspensión inyectable de acetato de metilprednisolona, comprimidos de leflunomida ARAVA™, la marca AZULFIDIINE EN-tabs® de comprimidos de liberación retardada de sulfasalazina, cápsulas de piroxicam de la marca FELDENE®, comprimidos de diclofenac potásico CATAFLAM®, comprimidos de liberación retardada de diclofenac sódico VOLTAREN®, comprimidos de liberación prolongada de diclofenac sódico VOLTAREN®-XR o productos de etanercepti ENBREL®.

Los ejemplos de otros agentes usados para tratar inflamaciones, especialmente la artritis reumatoide, incluyen inmunosupresores tales como la marca GENGRAF™ de cápsulas de ciclosporina, la marca NEORAL® de cápsulas o solución oral de ciclosporina o comprimidos de azatioprina o inyección IV de la marca IMURAN®, cápsulas, suspensión oral o supositorios de indometacina de la marca INDOCIN®, sulfato de hidroxiquina de la marca PLAQUENIL®, o infliximab recombinante para inyección IV REMICADE®, o compuestos de oro, tales como auranofin o inyección de tiomalato sódico de oro MYOCHRISYNE®.

En una realización preferida de la presente invención, al menos un compuesto de la presente invención se administra con al menos un analgésico opiáceo de acuerdo con los métodos descritos previamente para tratar el dolor. Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención, cuando se administran con al menos un analgésico opiáceo, tal como morfina, tienen efectos beneficiosos tales como una reducción sinérgica de la percepción del dolor, un

aumento de la duración del alivio del dolor y/o una reducción de los efectos secundarios adversos.

Los compuestos de la presente invención, que incluyen compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse en forma pura (es decir, tal cual) o en una composición farmacéutica que contiene al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. De esta manera, la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I), (II) u (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos que se prefiere que estén presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen los compuestos de fórmula (I), (II), (III) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos descritos previamente como preferidos. Son vehículos farmacéuticamente aceptables los que son compatibles con los demás ingredientes de la formulación y biológicamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse a un mamífero para tratar una diversidad de afecciones que se beneficiarían de la inhibición del receptor NMDA como se ha descrito previamente en este documento.

Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención pueden estar en cualquier forma conocida para los especialistas en la técnica, tal como en forma líquida o sólida. La proporción de ingredientes dependerá de factores tales como la solubilidad y la naturaleza química del compuesto de fórmula (I), (II), (III) y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y la vía de administración elegida. Estas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Las composiciones farmacéuticas, además de contener una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden incluir uno o más ingredientes distintos conocidos para los especialistas en la técnica para formular composiciones farmacéuticas. Estos ingredientes incluyen, por ejemplo, agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, adyuvantes para la compresión, aglutinantes, agentes para disgregar comprimidos, materiales de encapsulación, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes

espesantes, agentes colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmoreguladores, o combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas sólidas preferiblemente contienen uno o más vehículos sólidos y opcionalmente uno o más aditivos distintos, tales como  
5 agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes para disgregar comprimidos o un material de encapsulación. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa  
10 sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión o resinas de intercambio iónico, o combinaciones de los mismos. En las composiciones farmacéuticas en polvo, el vehículo preferiblemente es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En los comprimidos, el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que tiene las propiedades de  
15 compresión necesarias en las proporciones adecuadas y, opcionalmente, otros aditivos, y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Las composiciones farmacéuticas sólidas, tales como polvos y comprimidos, preferiblemente contienen hasta 99% del ingrediente activo.

Las composiciones farmacéuticas líquidas preferiblemente contienen uno o  
20 más compuestos de la presente invención y uno o más vehículos líquidos para formar, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires o composiciones presurizadas. Los vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos, grasas o aceites farmacéuticamente aceptables o combinaciones de los mismos. El vehículo líquido  
25 puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como agentes solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmoreguladores, o combinaciones de los mismos.

30 Los ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración oral o parenteral incluyen agua (que preferiblemente contiene aditivos, tales como derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica), alcoholes o sus derivados (incluyendo alcoholes monohidroxílicos o polihidroxílicos, tales como glicoles) o aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete).  
35 Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso, tal

como oleato de etilo y mixtato de isopropilo. El vehículo líquido para las composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado u otro propulsor farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas para administración oral o a través de la mucosa pueden estar en una forma de composición líquida o sólida.

Los compuestos de esta invención, que incluyen compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse por vía rectal o vaginal en forma de un supositorio convencional. Para la administración por inhalación o insuflación intranasal o intrabronquial, los compuestos de esta invención pueden formularse en una solución acuosa o parcialmente acuosa que después pueda utilizarse en forma de un aerosol. Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía transdérmica por medio del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un vehículo que es inerte para el compuesto activo, no es tóxico para la piel y permite la liberación del agente para la absorción sistémica en la corriente sanguínea a través de la piel. El vehículo puede tener cualquiera de varias formas tales como cremas y pomadas, pastas, geles y dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas del tipo de aceite en agua o de agua en aceite. También pueden ser adecuadas pastas compuestas de polvos absorbentes dispersos en petróleo o petróleo hidrófilo que contiene el ingrediente activo. Pueden usarse diversos dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en la corriente sanguínea, tales como una membrana semipermeable que cubre un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una matriz que contiene el ingrediente activo. En la bibliografía se conocen otros dispositivos oclusivos.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica, además de contener un compuesto de la presente invención, que incluya compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, también pueda contener una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes para aliviar el dolor como los descritos previamente en este documento, y/o una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes farmacéuticos activos distintos como los descritos previamente en este documento.

De esta manera, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la presente invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente farmacéutico activo, tal como un agente para aliviar el dolor como se ha descrito previamente. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede  
5 contener uno o más agentes para aliviar el dolor que incluye un analgésico opiáceo.

Preferiblemente, la composición farmacéutica está en una forma de dosificación unitaria, tal como en forma de comprimidos o cápsulas. En esta forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades  
10 apropiadas del ingrediente activo, que incluye compuestos de fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas de dosificación unitaria pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas rellenas previamente o sobres que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o un  
15 comprimido o puede tener el número apropiado de cualquiera de estas composiciones en forma envasada.

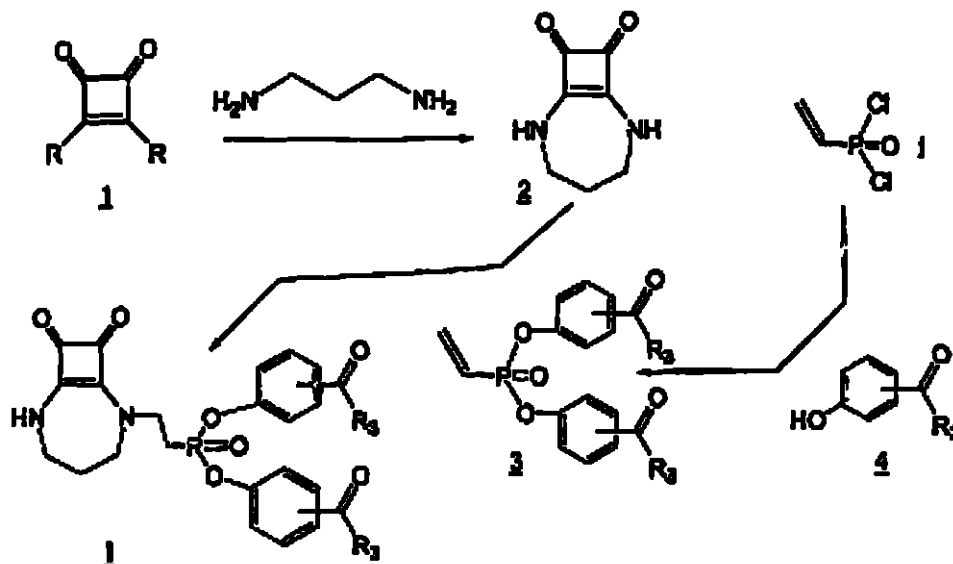
De esta manera, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica en una forma de dosificación unitaria que contiene una dosificación unitaria terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la  
20 presente invención. Como reconocerá un especialista en la técnica, la dosificación unitaria preferida dependerá, por ejemplo, del método de administración y de la afección a tratar. Por ejemplo, una dosificación unitaria para administración oral para tratar el dolor preferiblemente varía de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto de la presente invención.

La presente invención también proporciona un envase terapéutico para dispensar el compuesto de la presente invención, que incluye compuestos de  
25 fórmula (I), (II), (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a un mamífero que se desea tratar. Preferiblemente, el envase terapéutico contiene una o más dosificaciones unitarias del compuesto de la presente invención y un recipiente que contiene dicha una o más dosificaciones unitarias y una etiqueta que  
30 indica el uso del envase para tratar la afección, tal como el dolor, en un mamífero. En una realización preferida, la dosis unitaria está en forma de cápsula o de comprimido. En una realización preferida, cada dosificación unitaria está en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el dolor.

35 EJEMPLOS

A continuación se describe la síntesis de compuestos ejemplares de Fórmula I representados por el *Esquema 1a*, que es una adaptación del Esquema general 1 anterior.

**Esquema 1a**



5

#### Síntesis de Intermedios

##### Diclorovinilfosfonato (I)

Se añadió gota a gota bromuro de trimetilsililo (150 mmol, 23 g) durante 20 minutos a una solución de dimetiviniilfosfonato (40 mmol, 6,12 g) en cloruro de metileno (100 ml) con agitación y en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se evaporó al vacío a sequedad y el residuo se purgó dos veces con tolueno (2 x 30 ml). El aceite resultante de color ligeramente anaranjado se sometió a vacío (133 Pa (1 Torr)) durante una noche para proporcionar 10 g (~100%) del éster silílico. El éster silílico (39,6 mmol, 10 g) se disolvió en cloruro de metileno (20 ml) y se añadió gota a gota a una suspensión de pentacloruro de fósforo (80 mmol, 16,7 g) en cloruro de metileno (100 ml) con agitación y exclusión de la humedad. Se produjo una reacción exotérmica moderada y la mezcla se agitó durante aproximadamente una hora. La solución transparente resultante se evaporó al vacío y el residuo se destiló a presión reducida. La fracción que se destiló a 63-66°C y a 2,13 kPa (16 Torr) dio 5,2 g (90%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

10

15

20

##### 3,3'-[(Vinilfosforil))bis(oxil)]dibenzoato de etilo (3)

Una solución que contenía 3-hidroxibenzoato de etilo (8 mmol, 1,329 g) y

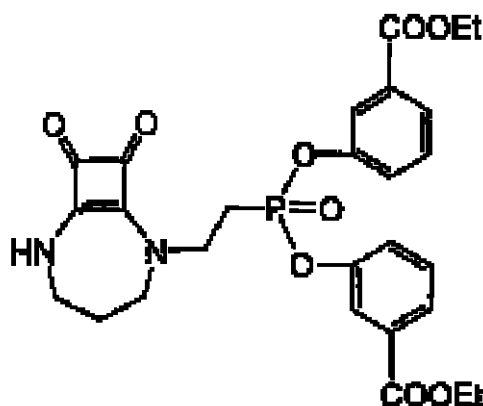
triethylamina (8,3 mmol, 829 mg) en cloruro de metileno (50 ml) se añadió gota a gota a 0°C con agitación a una solución de diclorovinilfosfonato (4 mmol, 0,58 g) en cloruro de metileno (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se lavó dos veces con agua (40 ml cada vez). La capa orgánica  
5 separada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a sequedad al vacío para producir 1,61 g (86-99%) del compuesto del título deseado. MS (APPI+): m/e 405 [M+H]<sup>+</sup>.

2,6-Diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona (2)

Se añadieron gota a gota y paralelamente una solución de 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (20 mmol, 3,4 g) en metanol (80 ml) y una solución de 1,3-diaminopropano (30 mmol, 2,23 g) en metanol (80 ml) durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno seco a temperatura ambiente a metanol (130 ml) con agitación vigorosa. La agitación se continuó durante una noche, después de lo cual el producto precipitado se filtró y se lavó con metanol enfriado con hielo (10 ml). El  
10 polvo ligeramente amarillento obtenido se secó al vacío (133 Pa (1 Torr)) para producir 2,9 g (88-95%) del compuesto del título deseado; p.f. 335°C. MS (ES-): m/e 151,1 [M-H]<sup>-</sup>.

EJEMPLO 1:

3,3'-[({2-[8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosforil)bis(oxi))-  
20 dibenzoato de dietilo

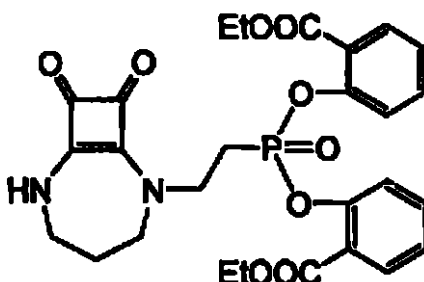


Una suspensión de 2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-eno-8,9-diona (2) (4 mmol, 608 mg) en N,N-dimetilformamida (80 ml) se trató en una atmósfera de nitrógeno seco y con agitación con hidruro sódico al 60% en aceite (4,1 mmol, 164 mg). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción  
25 amarilla se enfrió a 0°C y se añadió de una vez una solución de 3,3'-[({vinilfosforil}bis(oxi))dibenzoato de dietilo (3) (4 mmol, 1,618 g) en N,N-dimetilformamida (30 ml) con agitación vigorosa. Después, la mezcla de reacción se

agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró al vacío y el residuo se repartió entre una solución acuosa de cloruro de amonio al 5% y acetato de etilo (2 x 60 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a sequedad. El residuo (>1,5 g) se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (60 g). La elución con metanol al 2% en cloroformo proporcionó 600 mg (27%) del compuesto del título deseado en forma de un polvo blanco; p.f. 116-7°C. MS (ES+); m/e 557,2 [M+H]<sup>+</sup>.

**EJEMPLO 2:**

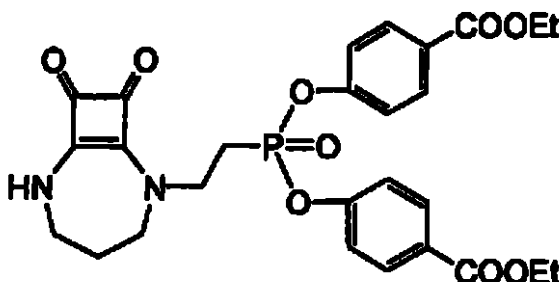
2,2'-[({2-[8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosforil)bis(oxi))-  
dibenzoato de dietilo



Este compuesto se prepara de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 1 pero partiendo de 2,2'-[(vinilfosforil)bis(oxi)]dibenzoato de dietilo.

**EJEMPLO 3:**

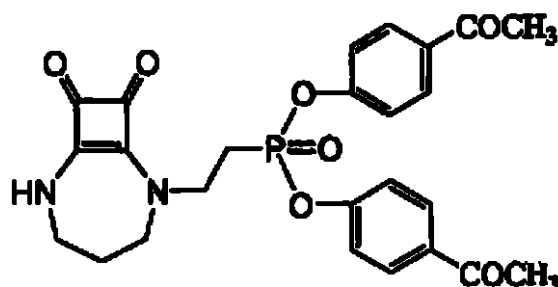
4,4'-[({2-[8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosforil)bis(oxi))-  
dibenzoato de dietilo



Este compuesto se prepara de acuerdo con la síntesis de ejemplo 1 pero partiendo de 4,4'-[(vinilfosforil)bis(oxi)]dibenzoato de dietilo.

**EJEMPLO 4:**

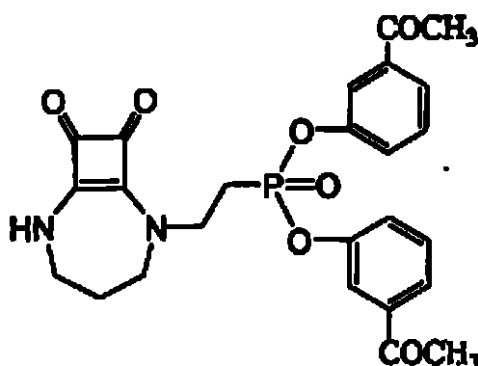
Bis(4-acetilfenil){2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosfonato



Este compuesto se prepara de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 1 pero partiendo de *bis*-(4-acetil-fenil)éster del ácido vinil-fosfónico.

#### EJEMPLO 5:

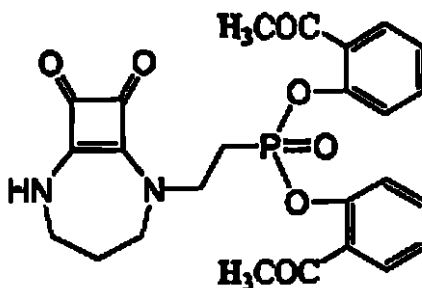
- 5 *Bis*(3-acetilfenil){2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}fosfonato



Este compuesto se prepara de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 1, pero partiendo de *bis*-(3-acetil-fenil)éster del ácido vinil-fosfónico.

#### EJEMPLO 6:

- 10 {2-[8,9-Dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}fosfonato de *bis*(2-acetilfenilo)



Este compuesto se prepara de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 1 pero partiendo de *bis*-(2-acetil-fenil)éster del ácido vinil-fosfónico.

- 15 BREVE DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTO(S) DE ENSAYO BIOLÓGICO(S) Y RESUMEN DE RESULTADOS.

Se sintetizó el Ejemplo 1 y se sometió al ensayo que se describe a

continuación.

## SUJETOS

Ratas Sprague-Dawley enjauladas individualmente que tenían acceso libre a pienso para ratas y agua. Se aplicó un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad (iluminación desde 6:00 am a 6:00 pm). El mantenimiento y la investigación de los animales se realizaron de acuerdo con las directrices proporcionadas por el National Institutes of Health Committee on Laboratory Animal Resources. En los ensayos que se indican a continuación se usaron estos sujetos.

### Procedimiento – Hipersensibilidad térmica inducida por prostaglandina $E_2$ :

Los 10 cm terminales de la cola (rata) se pusieron en un frasco Thermos que contenía agua calentada a 38, 42, 46, 50 ó 54°C. Como medida de nocicepción se usó la latencia en segundos hasta que el animal retiraba la cola del agua. Si el animal no retiraba la cola en 20 segundos, lo hacía el experimentador y se registraba una latencia máxima de 20 segundos.

Después de la evaluación de la sensibilidad térmica basal, se produjo una hipersensibilidad térmica por una inyección de 50  $\mu$ l de 0,1 mg de prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) en último centímetro terminal de la cola. Se generaron curvas de temperatura-efecto antes (valor basal) y 30 minutos después de la inyección de  $PGE_2$ . Los estudios previos en otras especies, (por ejemplo, monos; Brandt, *et al.*, *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 296: 939, 2001) y los resultados del estudio actual demuestran que la  $PGE_2$  produce una hipersensibilidad térmica dependiente de la dosis y del tiempo que alcanza un máximo 15 minutos después de la inyección y desaparece después de 2 horas.

La capacidad de los compuestos de invertir la hipersensibilidad térmica inducida por  $PGE_2$  se evaluó usando un procedimiento de una sola dosis en un período de tiempo. En este procedimiento, se administró por vía oral (PO) una sola dosis del compuesto a ensayar 10, 30, 100 ó 300 minutos antes de la inyección de  $PGE_2$ . La sensibilidad táctil se evaluó 30 minutos después de la inyección de  $PGE_2$ .

**Análisis de los Datos** – A partir de cada curva de temperatura-efecto, se calculó la temperatura que produjo un aumento semi-máximo en la latencia para retirar la cola (es decir,  $T_{10}$ ). La  $T_{10}$  se determinó por interpolación a partir de una línea trazada entre el punto por encima y el punto por debajo de 10 segundos en la curva de temperatura-efecto. Para estos estudios, la hipersensibilidad térmica se definió como un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de temperatura-efecto y una reducción en el valor de  $T_{10}$ . La inversión de la hipersensibilidad térmica se definió

como la vuelta al nivel basal de la curva de temperatura-efecto y el valor de  $T_{10}$  y se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de MPE} = \frac{(T_{10}^{\text{basal}} - T_{10}^{\text{PGE}_2}) - (T_{10}^{\text{basal}} - T_{10}^{\text{basal}})}{(T_{10}^{\text{basal}} - T_{10}^{\text{PGE}_2})} \times 100$$

- 5 donde  $T_{10}^{\text{basal}}$  es el valor de  $T_{10}$  después de administrar un fármaco en combinación con  $\text{PGE}_2$   $T_{10}^{\text{PGE}_2}$  es el valor de  $T_{10}$  después de administrar  $\text{PGE}_2$  sola y el valor de  $T_{10}^{\text{basal}}$  es el valor de  $T_{10}$  en las condiciones de control. Un valor de porcentaje de MPE de 100 indica una vuelta completa a la sensibilidad térmica basal observada sin la inyección de  $\text{PGE}_2$ . Un valor mayor de 100% indica que el compuesto ensayado redujo la sensibilidad térmica por debajo de la sensibilidad térmica basal sin la inyección de  $\text{PGE}_2$ .

Resultados: el Ejemplo 1 de la presente invención fue eficaz para invertir la hipersensibilidad térmica inducida por  $\text{PGE}_2$  en un 40% a una dosis de 10 mg/kg p.o.

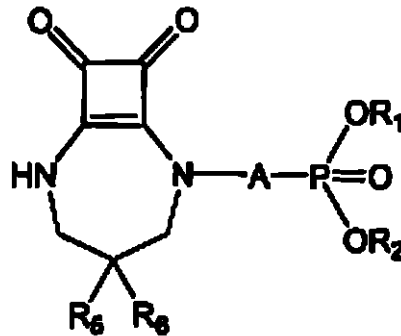
- 15 Cuando en este documento se usan intervalos para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, se pretenden incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de realizaciones específicas de intervalos.

Las descripciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citada o descrita en este documento se incorpora como referencia en su totalidad.

- Los especialistas en la técnica apreciarán que pueden realizarse numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas de la invención y que estos cambios y modificaciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la invención. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas incluyan todas estas variaciones equivalentes que están dentro del verdadero espíritu y alcance de la presente invención.

# REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

5

en la que:

A es alquilenilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alquenilenilo de 2 a 4 átomos de carbono;

- 10  $R_1$  y  $R_2$  son, independientemente, hidrógeno, o arilo  $C_5$  a  $C_7$  opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por  $-C(O)R_3$ , halógeno, ciano, nitró, grupo hidroxilo, grupo alquilo  $C_1-C_6$  y grupo alcoxi  $C_1-C_6$ ,

con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;

$R_3$  es, independientemente, hidrógeno,  $-OR_4$ , alquilo, arilo o heteroarilo,

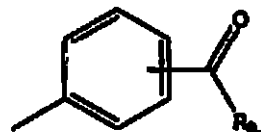
- 15  $R_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo,

$R_5$  y  $R_6$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo, OH, alcoxi o arilo  $C_5$  a  $C_7$ ;

donde cualquier grupo  $R_3$  a  $R_6$  que tiene un resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados, independientemente, entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitró, hidroxilo, alquilo  $C_1-C_6$  y alcoxi  $C_1-C_6$ .

20

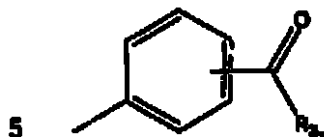
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  es



25

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el otro de  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que tanto  $R_1$  como  $R_2$  son



5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 4, en el que  $R_1$  y  $R_2$  son idénticos.

10 6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada  $R_3$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que  $R_3$  es alquilo.

15 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada  $R_3$  es  $-OR_4$ , donde cada  $R_4$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que alquilo es etilo.

20

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que A es  $-(CH_2)_n-$  y n es de 1 a 4.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que n es 2.

25

12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que  $R_5$  y  $R_6$  son iguales.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que cada uno de  $R_5$  y  $R_6$  es  
30 hidrógeno.

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es:

3,3'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosforil)bis(oxl))-  
dibenzoato de dietilo;

2,2'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosforil)bis(oxl))-  
dibenzoato de dietilo;

5 4,4'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosforil)bis(oxl))-  
dibenzoato de dietilo;

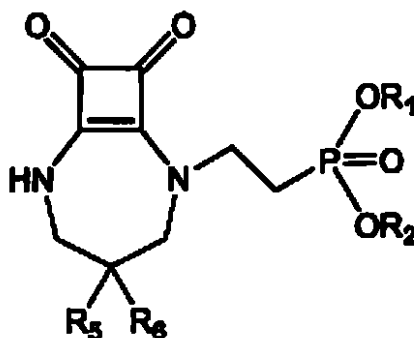
{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosfonato de bis(4-  
acetilfenilo);

10 {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosfonato de bis(3-  
acetilfenilo);

{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]etil}fosfonato de bis(2-  
acetilfenilo); o

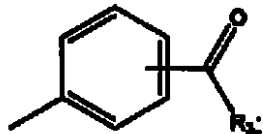
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 15. Un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del  
mismo:



(II)

en la que:

20 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, hidrógeno o  con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sea hidrógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, -OR<sub>4</sub>, alquilo, arilo o heteroarilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcohol o arilo  
C<sub>5</sub> a C<sub>7</sub>;

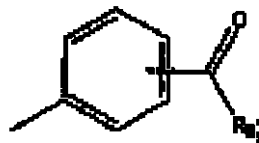
25 donde cualquier grupo R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> que tiene un resto arilo o heteroarilo puede  
estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a

aproximadamente 5 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, grupo nitró, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>.

5 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son iguales.

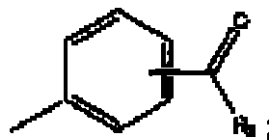
17. El compuesto de la reivindicación 15, en el que R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno.

18. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que  
10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son



y cada R<sub>3</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en el que  
15 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son



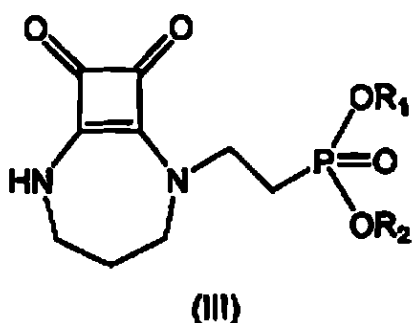
y

R<sub>3</sub> es -OR<sub>4</sub>; y cada R<sub>4</sub> es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

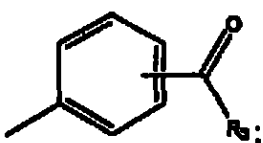
20

20. El compuesto de la reivindicación 19,  
en el que cada R<sub>3</sub> es -OR<sub>4</sub> y todos los R<sub>4</sub> son idénticos.

21. Un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del  
25 mismo:



en la que:

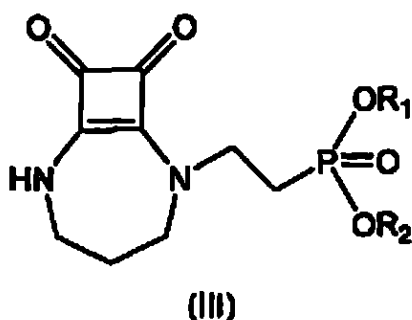
$R_1$  y  $R_2$  son, independientemente, hidrógeno o   
con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno; y  
 $R_3$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;

5

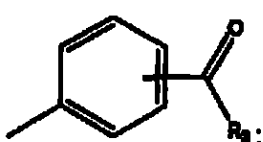
donde cualquier resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente  
sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes,  
seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano,  
nitro, hidroxilo, alquilo  $C_1$ - $C_6$  alquilo y alcoxi  $C_1$ - $C_6$ .

10

22. Un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del  
mismo:



en la que:

$R_1$  y  $R_2$  son, independientemente, hidrógeno o   
con la condición de que al menos uno de  $R_1$  y  $R_2$  no sea hidrógeno;  
 $R_3$  es  $-OR_4$ ; y

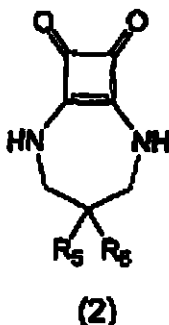
15

$R_4$  es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo;  
donde cualquier resto arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente

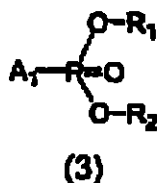
sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitró, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 23. Una composición que comprende al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22.

24. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 1,  
10 comprendiendo dicho método la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (3):



15

en la que A<sub>1</sub> es alquénilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o alquínilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, en condiciones eficaces para formar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 25. El método de la reivindicación 24, que comprende adicionalmente la etapa de aislar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a partir de dicha reacción.

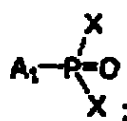
26. El método de la reivindicación 24 o la reivindicación 25, que comprende  
25 adicionalmente la etapa de tratar dicho compuesto de fórmula (2) con una base.

27. El método de la reivindicación 26, en el que dicha base es metóxido sódico, t-butoxido potásico o hidruro sódico.
28. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en el que dicha reacción se realiza en un disolvente aprótico.
29. El método de la reivindicación 28, en el que dicho disolvente aprótico es N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano.
30. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29, en el que dicho compuesto de fórmula 2 se prepara haciendo reaccionar un diaminoalcano de fórmula



con un dialcoxiescuarato en un disolvente prótico.

31. El método de la reivindicación 30, en el que dicho disolvente prótico es metanol, etanol, o una combinación de los mismos.
32. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en el que la reacción de los compuestos de fórmula (2) y (3) se realiza a una temperatura de aproximadamente 0°C a aproximadamente 50°C.
33. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 32, en el que el compuesto de fórmula 3 se prepara haciendo reaccionar en un disolvente aprótico un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en  $\text{HO}-\text{R}_1$ ,  $\text{HO}-\text{R}_2$  y



combinaciones de los mismos, con

donde  $\text{A}_1$  es alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_4$  o alquino  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ; y  
X es halógeno.

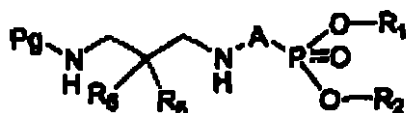
34. El método de la reivindicación 33, en el que X es Cl.

35. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 34, en el que A es  $(CH_2)_n$  y n es 2.

36. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 34, en el que  $R_3$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

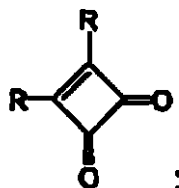
37. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 34, en el que  $R_3$  es  $-OR_4$ .

38. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo dicho método las etapas de hacer reaccionar un derivado de diaminoalcano disustituido de fórmula (6):



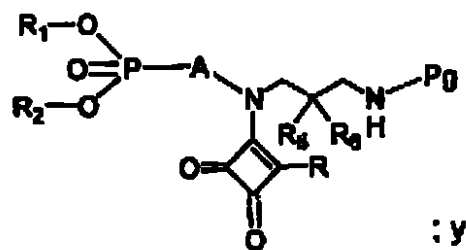
(6)

en la que Pg es un grupo protector, con un dialcoxidescuarato de fórmula (1):



(1)

en la que R es alcoxi, en un disolvente adecuado para producir un derivado de diaminoalcano tri-sustituido de fórmula (7):



(7)

desproteger y ciclar el derivado de diaminoalcano tri-sustituido de fórmula (7) para producir dicho compuesto de fórmula (I).

5 39. El método de la reivindicación 38, en el que dicho disolvente comprende acetonitrilo.

40. El método de la reivindicación 38 o la reivindicación 39, en el que dicha desprotección se realiza usando un ácido prótico.

10

41. El método de la reivindicación 40, en el que dicho ácido prótico es ácido trifluoroacético.

15

42. El método de la reivindicación 41, en el que dicha desprotección se realiza en un disolvente aprótico.

43. El método de la reivindicación 42, en el que dicho disolvente aprótico es cloruro de metileno.

20

44. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 43, en el que dicha ciclación se realiza usando una base orgánica.

45. El método de la reivindicación 44, en el que dicha base orgánica es una amina terciaria.

25

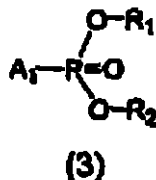
46. El método de la reivindicación 45, en el que dicha amina terciaria es trietilamina.

47. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 46, que comprende adicionalmente la etapa de aislar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

48. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 38 a 46, en el que dicho derivado de diaminoalcano disustituido de fórmula (6) se prepara:

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3):



10

en la que  $\text{A}_1$  es alqueno  $\text{C}_2-\text{C}_4$  o alquino  $\text{C}_2-\text{C}_4$ , con un diaminoalcano mono-protegido de fórmula (5):



a temperatura ambiente y en un disolvente aprótico.

15

49. El método de la reivindicación 48, en el que dicha etapa de reacción comprende añadir un compuesto de fórmula (3) a un diaminoalcano mono-protegido de fórmula (5).

20

50. El método de la reivindicación 38, en el que A en el compuesto de fórmula I preparado es  $(\text{CH}_2)_n$  y n es 2.

51. El método de la reivindicación 38, en el que  $\text{R}_3$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

25

52. El método de la reivindicación 38, en el que  $\text{R}_3$  es  $-\text{OR}_4$ .

53. Un producto preparado mediante el proceso de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 52.

30

54. Una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo

farmacéuticamente aceptable; y al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. Un método para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por trastorno cerebrovascular seleccionado entre el grupo constituido por isquemia cerebral, infarto cerebral, vasoespasmo cerebral; traumatismo cerebral y combinaciones de los mismos; espasmo muscular; un trastorno convulsivo seleccionado entre el grupo constituido por epilepsia, estado epiléptico y combinaciones de los mismos; hipoglucemia; paro cardíaco; anoxia por asfixia; lesión de la médula espinal y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. Un método para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por glaucoma, complicaciones diabéticas de órganos diana y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

57. Un método para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

58. El método de la reivindicación 57, en el que:

dicho trastorno de ansiedad es ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad por separación, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, o una combinación de los mismos;

dicho trastorno del estado de ánimo es trastorno bipolar;

dicho trastorno depresivo es trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, o una combinación de los mismos, y

5       dicho episodio del estado de ánimo es episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto, episodio hipomaníaco o una combinación de los mismos.

59.    Un método para tratar al menos un trastorno neurodegenerativo en un mamífero, seleccionado entre el grupo constituido por enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia crónica, deterioro cognitivo y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15       60.    Un método para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por enfermedades inflamatorias; fibromialgia; complicaciones de herpes zoster; prevención de la tolerancia a analgesia por opiáceos; síndrome de abstinencia de drogas adictivas y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25       61.    Un método para tratar el dolor en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30       62.    Un método de acuerdo con la reivindicación 61, que comprende adicionalmente la etapa de:

          administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente para aliviar el dolor.

35       63.    Un método de acuerdo con la reivindicación 61 o la reivindicación 62, en el que dicho dolor es dolor neuropático; dolor por cáncer; dolor visceral

asociado con pancreatitis, de la región abdominal, región pélvica o región perineal; dolor musculoesquelético asociado con la región lumbar o cervical, columna vertebral, fibromialgia, articulación temporomandibular o síndrome de dolor miofascial; dolor óseo asociado con trastornos degenerativos de los huesos o de las articulaciones; dolor de cabeza; o dolor asociado con infecciones, anemia de células falciformes, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple, procedimientos dentales, quemaduras o inflamación; o una combinación de los mismos.

64. Un método de acuerdo con la reivindicación 63,  
 10 en el que dicho dolor comprende dolor neuropático y está asociado con al menos uno de los siguientes trastornos: neuropatía diabética; neuropatía periférica; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; radiculopatía lumbar; radiculopatía cervical; fibromialgia; neuralgia glossofaríngea; distrofia simpática refleja; causalgia; síndrome talámico; avulsión de raíces nerviosas; lesión nerviosa provocado por una  
 15 lesión seleccionada entre el grupo constituido por dolor de miembro fantasma, distrofia simpática refleja, dolor postoracotomía y combinaciones de los mismos; cáncer; lesión química; toxinas; deficiencias nutricionales; infección vírica, infección bacteriana y combinaciones de los mismos.

20 65. Un método de acuerdo con la reivindicación 61 o la reivindicación 62,  
 en el que dicho dolor está asociado con neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía de fibras grandes, neuropatía periférica o neuropatía central.

66. Un método de acuerdo con la reivindicación 61 o la reivindicación 62,  
 25 en el que dicho dolor es neuralgia posherpética.

67. Un método de acuerdo con la reivindicación 61 o la reivindicación 62,  
 en el que dicho dolor es dolor postquirúrgico.

Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE

☐

Corrección de Error Material

☒

Modificación de una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: WYETH

Dirección: Five Girakia Farm, Madison, NJ 07940-0874 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos  
Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos

Teléfono:  
E-Mail

Fax:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE  
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6o.

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: [patenta.bonnet@bakeract.com](mailto:patenta.bonnet@bakeract.com)

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.143.366

TP 30.381

4

Numero de expediente

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada

El solicitante presenta voluntariamente nuevo capítulo reivindicatorio

6

Comprobante de Pago No. 07-19825

Fecha 08-MAR-07

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☐

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento que acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C. 79.143.366

T.P. 30.381

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2000-F03

P:1. 005

. 00106

706

NET : 800176087-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7 - 19,824  
FECHA : MARZO 3 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACIONES \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE            | TIPO PASO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PASO | FECHA FOL  | VR. PASO      |
|------------------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| RAJSEEX LARA RODRIGUEZ | CONSISTENCIA | BANCO POPULAR | 050-00110-1 | 54689677 | 02/03/2007 | 23,344,500.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTOS \*\*\*\*\*

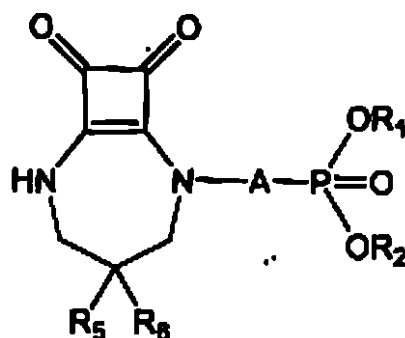
| CANT. REINTENDIDO | CONCEPTO                               | TOTAL CONCEPTO                |           |           |
|-------------------|----------------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|
| 1                 | 50005-01-03 CAMBIO DE MONEDAS Y MONEDA | 12 PANCOS Y LENTE COMERCIALES | 99,000.00 |           |
|                   |                                        | TOTAL :                       | 4         | 99,000.00 |
| 2                 | REVENTA Y MUEVE POR PESOS              |                               |           |           |

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ABONTO No.

What is claimed is:

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

A is alkylene of 1 to 4 carbon atoms, or alkenylene of 2 to 4 carbon atoms;

R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are, independently, hydrogen, or C<sub>6</sub> to C<sub>7</sub> aryl optionally substituted with 1 to 2 substituents, independently, selected from the group consisting of -C(O)R<sub>3</sub>, halogen, cyano, nitro, hydroxyl group, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl group, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy group,

with the proviso that at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is not hydrogen;

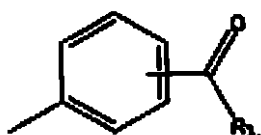
R<sub>3</sub> is, independently, hydrogen, -OR<sub>4</sub>, alkyl, aryl, or heteroaryl,

R<sub>4</sub> is hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl, and

R<sub>5</sub> and R<sub>6</sub> are, independently, hydrogen, alkyl, OH, alkoxy, or C<sub>6</sub> to C<sub>7</sub> aryl;

wherein any R<sub>3</sub> to R<sub>6</sub> group having an aryl or heteroaryl moiety can optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to about 5 substituents, independently, selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, hydroxyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, and C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkoxy.

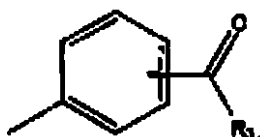
2. The compound of claim 1, wherein at least one of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is



3. The compound of claim 2, wherein the other of R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> is hydrogen.

.. 7/2/11

4. The compound of claim 1, wherein  $R_1$  and  $R_2$  are both



5. The compound of claim 1, wherein  $R_1$  and  $R_2$  are identical.
6. The compound of claim 1, wherein each  $R_3$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.
7. The compound of claim 6, wherein  $R_3$  is alkyl.
8. The compound of claim 1, wherein each  $R_3$  is  $-OR_4$ , where each  $R_4$  is, independently, hydrogen, alkyl, aryl, or heteroaryl.
9. The compound of claim 8, wherein alkyl is ethyl.
10. The compound of claim 1, wherein A is  $-(CH_2)_n-$  and n is 1 to 4.
11. The compound of claim 10, wherein n is 2.
12. The compound of claim 1, wherein  $R_5$  and  $R_6$  are the same.
13. The compound of claim 12, wherein  $R_5$  and  $R_6$  are each hydrogen.
14. The compound of claim 1, wherein the compound of formula (I) is:  
     diethyl 3,3'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl)b/s(oxy)]dibenzoate;  
     diethyl 2,2'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl)b/s(oxy)]dibenzoate;  
     diethyl 4,4'-[({2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl} phosphoryl)b/s(oxy)]dibenzoate;

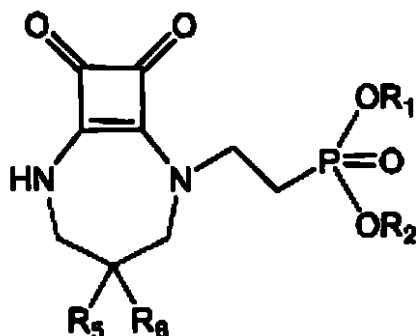
*bis*(4-acetylphenyl) {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl}phosphonate;

*bis*(3-acetylphenyl) {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl}phosphonate;

*bis*(2-acetylphenyl) {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-yl]ethyl}phosphonate; or

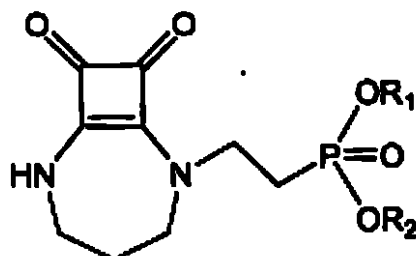
a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound of claim 1, wherein the compound of formula (I) is a compound of formula (II) or pharmaceutically acceptable salt thereof:



(II)

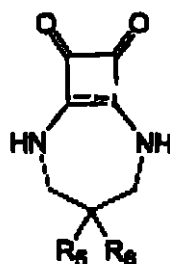
16. The compound of claim 15, wherein the compound of formula (II) is a compound of formula (III) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(III).

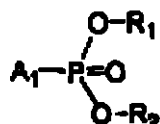
17. A pharmaceutical composition, comprising:  
the compound of claim 1; and  
at least one pharmaceutically acceptable carrier.

18. A method for making a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1, said method comprising the step of reacting a compound of formula (2):



(2)

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with a compound of formula (3):



(3)

where  $A_1$  is alkenyl having 2 to 4 carbon atoms or alkynyl having 2 to 4 carbon atoms, under conditions effective to form a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

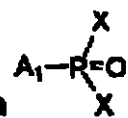
19. The method of claim 18, wherein said compound of formula 2 is made by reacting a diaminoalkane of formula



with a dialkoxysquarate in a protic solvent.

20. The method of claim 18, wherein the compound of formula 3 is made by reacting in an aprotic solvent a compound selected from the group

consisting of  $HO-R_1$ ,  $HO-R_2$  and combinations thereof, with

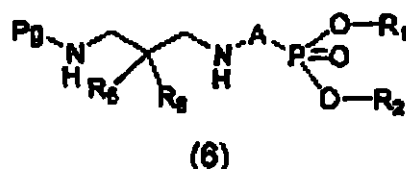


wherein  $A_1$  is  $C_2-C_4$  alkenyl or  $C_2-C_4$  alkynyl; and

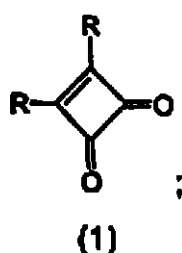
$X$  is halogen.

21. A method for making a compound of formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof as defined in claim 1, wherein said method

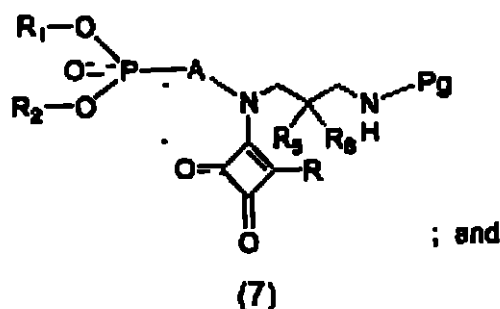
comprises the steps of reacting a disubstituted diaminoalkane derivative of formula (6):



wherein  $Pg$  is a protecting group, with a dialkoxysquarate of formula (1):



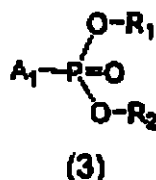
wherein R is alkoxy, in a suitable solvent to yield a tri-substituted diaminoalkane derivative of formula (7):



deprotecting and cyclizing the tri-substituted diaminoalkane derivative of formula (7) to produce said compound of formula (I).

22. The method of claim 21, wherein said disubstituted diaminoalkane derivative of formula (6) is prepared by:

**reacting a compound of formula (3):**



wherein A<sub>1</sub> is C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkynyl, with a mono-protected diaminoalkane of formula (5):



at ambient temperature and in an aprotic solvent.

23. A method for treating at least one condition in a mammal selected from the group consisting of cerebral vascular disorder selected from the group consisting of cerebral ischemia, cerebral infarction, cerebral vasospasm; cerebral trauma, and combinations thereof; muscular spasm; a convulsive disorder selected from the group consisting of epilepsy, status epilepticus, and combinations thereof; hypoglycemia; cardiac arrest; asphyxia anoxia; spinal chord injury, glaucoma, diabetic end organ complications, anxiety disorder, mood disorder, schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, Parkinson's disease, Huntington's disease, Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, chronic dementia, cognitive impairment, inflammatory diseases; fibromyalgia; complications from herpes zoster; prevention of tolerance to opiate analgesia; withdrawal symptoms from addictive drugs, pain, and combinations thereof, which comprises administering to said mammal
 

a therapeutically effective amount of at least one compound of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
24. The method of claim 23, further comprising the step of:
 

administering a therapeutically effective amount of at least one pain relieving agent.
25. The method of claim 23,
 

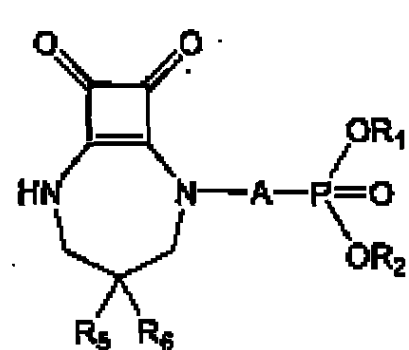
wherein said pain is neuropathic pain; cancer pain; visceral pain associated with pancreatitis, abdominal region, pelvic region, or perineal region; musculoskeletal pain associated with lower or upper back, spine, fibromyalgia, temporomandibular joint, or myofascial pain syndrome; bony pain associated with bone or joint degenerating disorders; headache; pain associated with infections, sickle cell

T13

tolerance to opiate analgesia; withdrawal symptoms from addictive drugs, pain, and combinations thereof.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

A es alquilénilo de 1 a 4 átomos de carbono o alquenilénilo de 2 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, hidrógeno, o arilo C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -C(O)R<sub>3</sub>, halógeno, ciano, nitro, grupo hidroxilo, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y grupo alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sea hidrógeno;

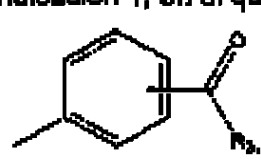
R<sub>3</sub> es, independientemente, hidrógeno, -OR<sub>4</sub>, alquilo, arilo o heteroarilo,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, y

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo, OH, alcoxi o arilo C<sub>1</sub> a C<sub>7</sub>;

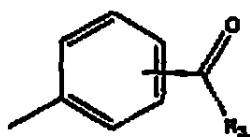
donde cualquier grupo de R<sub>3</sub> a R<sub>6</sub> que tiene un grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es



3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el otro de  $R_1$  y  $R_2$  es hidrógeno.

5 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que tanto  $R_1$  como  $R_2$  son



5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_1$  y  $R_2$  son idénticos.

10 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada  $R_3$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que  $R_3$  es alquilo.

15 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cada  $R_4$  es  $-OR_5$ , donde cada  $R_5$  es, independientemente, hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que alquilo es etilo.

20 10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A es  $-(CH_2)_n-$  y n es de 1 a 4.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que n es 2.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que  $R_3$  y  $R_4$  son iguales.

25

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que cada uno de  $R_3$  y  $R_4$  es hidrógeno.

30

14. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es:

3,3'-[[(2-{8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-  
il[etil]fosforil)bís(oxi)]dibenzoato de dietilo;

2,2'-{[(2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-  
 il)etil]fosforil)bis(oxi)]dibenzoato de dietilo;

4,4'-{[(2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-  
 il)etil]fosforil)bis(oxi)]dibenzoato de dietilo;

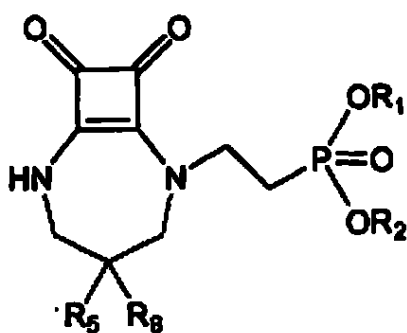
5 {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfonato de  
 bis(4-acetilfenilo);

{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfonato de  
 bis(3-acetilfenilo);

10 {2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfonato de  
 bis(2-acetilfenilo); o

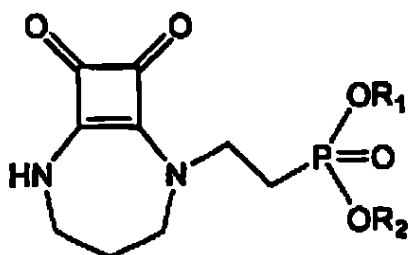
una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 15 15. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I)  
 es un compuesto de fórmula (II) o una sal farmacéuticamente aceptable del  
 mismo:



(II)

- 20 16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que el compuesto de fórmula (II)  
 es un compuesto de fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del  
 mismo:

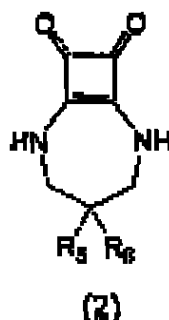


(III).

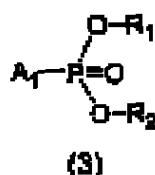
17. Una composición farmacéutica que comprende:

el compuesto de la reivindicación 1; y  
el menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un método para preparar un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo dicho método la etapa de hacer reaccionar un compuesto de fórmula (2):



- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con un compuesto de fórmula (3):



- en la que A<sub>1</sub> es alquenoilo que tiene de 2 a 4 átomos de carbono o alquinito que tiene de 2 a 4 átomos de carbono, en condiciones eficaces para formar un compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. El método de la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de fórmula 2 se prepara haciendo reaccionar un diaminoalcano de fórmula



con un dialcoxiéscuarato en un disolvente prótico.

20. El método de la reivindicación 18, en el que el compuesto de fórmula 3 se prepara haciendo reaccionar en un disolvente aprótico un compuesto

seleccionado entre el grupo constituido por  $\text{HO}-\text{R}_1$ ,  $\text{HO}-\text{R}_2$  y

combinaciones de los mismos, con

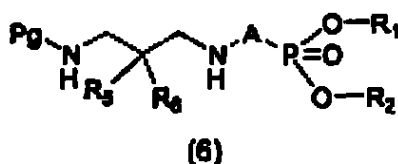
$$\begin{array}{c} \text{X} \\ | \\ \text{A}_1-\text{P}=\text{O} \\ | \\ \text{X} \end{array};$$

donde  $\text{A}_1$  es alquénilo  $\text{C}_2-\text{C}_4$  o alquínilo  $\text{C}_2-\text{C}_4$ ; y  
X es halógeno.

5

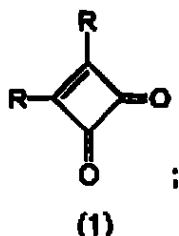
21. Un método para preparar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se ha definido en la reivindicación 1, comprendiendo dicho método las etapas de hacer reaccionar un derivado de diaminoalcano disustituido de fórmula (6):

10



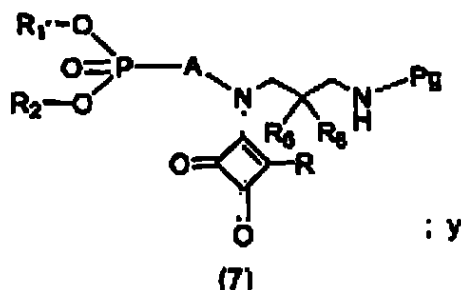
en la que Pg es un grupo protector, con un dialcoxiescuarato de fórmula (1):

15



en la que R es alcoxi, en un disolvente adecuado para producir un derivado de diaminoalcano tri-sustituido de fórmula (7):

20

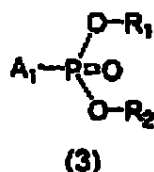


desproteger y ciclar el derivado de diaminoalcano tri-sustituido de fórmula (7) para producir dicho compuesto de fórmula (I).

25

22. El método de la reivindicación 21, en el que dicho derivado de diaminoalcano disustituido de fórmula (6) se prepara:

haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (3):



en la que A<sub>1</sub> es alquienilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, con un diaminoalcano mono-protégido de fórmula (5):



a temperatura ambiente y en un disolvente aprótico.

23. Un método para tratar al menos una afección en un mamífero seleccionada entre el grupo constituido por trastorno cerebrovascular seleccionado entre el grupo constituido por isquemia cerebral, infarto cerebral, vasoespasmo cerebral; traumatismo cerebral y combinaciones de los mismos; espasmo muscular; un trastorno convulsivo seleccionado entre el grupo constituido por epilepsia, estado epiléptico y combinaciones de los mismos; hipoglucemia; paro cardíaco; anoxia por asfixia; lesión de la médula espinal, glaucoma, complicaciones diabéticas de órganos diana, trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia crónica, deterioro cognitivo, enfermedades inflamatorias; fibromialgia; complicaciones de herpes zoster; prevención de la tolerancia a analgesia por opiáceos; síndrome de abstinencia de fármacos adictivos, dolor y combinaciones de los mismos, que comprende administrar a dicho mamífero:
- una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
24. El método de la reivindicación 23, que comprende adicionalmente la etapa de:
- administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente para aliviar el dolor.

25. El método de la reivindicación 23,  
en el que dicho dolor es dolor neuropático; dolor por cáncer; dolor visceral asociado con pancreatitis, región abdominal, región pélvica o región perineal; dolor musculoesquelético asociado con la región lumbar o cervical, columna vertebral, fibromialgia, articulación temporomandibular o síndrome de dolor miofascial; dolor óseo asociado con trastornos degenerativos de los huesos o de las articulaciones; dolor de cabeza; dolor asociado con infecciones, anemia de células falciformes, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple, procedimientos dentales, quemaduras o inflamación; dolor postquirúrgico; o una combinación de los mismos.
26. El método de la reivindicación 23,  
en el que dicho dolor comprende dolor neuropático y está asociado al menos con uno de los siguientes trastornos: neuropatía diabética; neuropatía periférica; neuralgia posherpética; neuralgia del trigémino; radiculopatía lumbar; radiculopatía cervical; fibromialgia; neuralgia glossofaríngea; distrofia simpática refleja; causalgia; síndrome talámico; avulsión de raíces nerviosas; lesión nerviosa provocada por una lesión seleccionada entre el grupo constituido por dolor de miembro fantasma, distrofia simpática refleja, dolor postoracotomía y combinaciones de los mismos; cáncer; lesión química; toxinas; deficiencias nutricionales; infección vírica, infección bacteriana y combinaciones de los mismos.
27. El método de la reivindicación 23,  
en el que dicho dolor está asociado con neuropatía de fibras pequeñas, neuropatía de fibras grandes, neuropatía periférica o neuropatía central.
28. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una afección en un mamífero que lo necesita,  
donde dicha afección se selecciona entre el grupo constituido por trastorno cerebrovascular seleccionado entre el grupo constituido por isquemia cerebral, infarto cerebral, vasoespasmo cerebral; traumatismo cerebral y combinaciones de los mismos; espasmo muscular; un trastorno

- convulsivo seleccionado entre el grupo constituido por epilepsia, estado epiléptico y combinaciones de los mismos; hipoglucemia; paro cardíaco; anoxia por asfixia; lesión de la médula espinal, glaucoma, complicaciones diabéticas de órganos diana, trastorno de ansiedad, trastorno del estado de ánimo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, demencia crónica, deterioro cognitivo, enfermedades inflamatorias; fibromialgia; complicaciones de herpes zoster; prevención de la tolerancia a analgesia por opiáceos; síndrome de abstinencia de fármacos adictivos, dolor y combinaciones de los mismos.

## TENT COOPERATION TREATY

PCT/WAC (SC)

cc: Wyeth Docket  
K. Hill ✓  
Taylor ✓  
IDS Dept ✓

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND  
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL  
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

00122

To:

WOODCOCK WASHBURN LLP  
Attn. Lucci, Joseph  
46th Floor  
One Liberty Place  
Philadelphia, PA 19103  
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED

JAN 31 2006

Woodcock Washburn

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing  
(day/month/year)

25/01/2006

Applicant's or agent's file reference

WYNC-2456 (AM101850)

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2005/035916

International filing date  
(day/month/year)

06/10/2005

Applicant

WYETH

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

**Filing of amendments and statement under Article 19:**

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

**When?** The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.**Where?** Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70**For more detailed instructions**, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:
- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

**4. Reminders**Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

RECEIVED

Name and mailing address of the International Searching Authority

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL-2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eva Bleijs

JAN 31 2006

DOCKET DEPT  
WWKMN

Form PCT/ISA/220 (January 2004)

COPY SENT TO CLIENT

(See notes on accompanying sheet)

ON 2-7-06

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

## INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

### What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

### When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

### Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

### How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

### What documents must/may accompany the amendments?

#### Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:  
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:  
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:  
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or  
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:  
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

**"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)**

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

**Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed**

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

**Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase**

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                    |                                                                                                  |                                                         |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>WYNC-2456 | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/US2005/035916 | International filing date (day/month/year)<br>06/10/2005                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>08/10/2004 |
| Applicant<br><br>WYETH                             |                                                                                                  |                                                         |

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

**2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box II).****3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).****4. With regard to the title,**

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

**5. With regard to the abstract,**

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

**6. With regard to the drawings,**

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/US2005/035916

00126

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
C07F9/645 A61K31/675 A61P25/02

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)  
C07F A61K A61P

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 practical, search terms used)

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category ° | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                       | Relevant to claim No. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | EP 0 496 561 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29 July 1992 (1992-07-29)<br>description pages 1-4, claim 1<br>----- | 1, 24, 38,<br>53-55   |

☐ 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 claim(s) 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.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 2006

Date of mailing of the international search report

25/01/2006

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bourghida, E.M.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

national application No.  
PCT/US2005/035916

11/17/05

722

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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 55-67 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 dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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 effect 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.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

on an patent family members

International Application No.  
PCT/US2005/035916

00128

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 0496561 A                              | 29-07-1992          | 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          |
|                                           |                     | 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 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          |
|                                           |                     | 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 5168103 A               | 01-12-1992          |

JAN 31 2006

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

**PCT**

DOCKET DEPT  
WVKIDN

129

011129

see form PCT/ISA220

**RECEIVED**

JAN 31 2006

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)**

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA210 (second sheet)

Woodcock Washburn

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/US2005/035918

International filing date (day/month/year)  
06.10.2005

Priority date (day/month/year)  
08.10.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
C07F9/645, A61K31/875, A61P25/02

Applicant  
**WYETH**

**1. This opinion contains indications relating to the following items:**

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statements under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statements
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

**2. FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA220.

**3. For further details, see notes to Form PCT/ISA220.**

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office - P.B. 5818 Patentplan 2  
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas  
Tel. +31 70 340 - 2045 Tx- 31 631 epo nl  
Fax: +31 70 340 - 3018

Authorized Officer

Bourghida, E.M.

Telephone No. +31 70 340-9517



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**International application No.  
PCT/US2005/035816**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
  - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
  - a. type of material:
    - ☐ a sequence listing
    - ☐ table(s) related to the sequence listing
  - b. format of material:
    - ☐ in written format
    - ☐ in computer readable form
  - c. time of filing/furnishing:
    - ☐ contained in the international application as filed.
    - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
    - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

 International application No.  
PCT/US2005/035916

**Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

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. 55-67 (with respect to industrial applicability)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 55-67 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 whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
- |                            |                                                            |
|----------------------------|------------------------------------------------------------|
| the written form           | <input type="checkbox"/> has not been furnished            |
|                            | <input type="checkbox"/> does not comply with the standard |
| the computer readable form | <input type="checkbox"/> has not been furnished            |
|                            | <input type="checkbox"/> does not comply with the standard |
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/US2005/035916

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                               |             |      |
|-------------------------------|-------------|------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | 1-67 |
|                               | No: Claims  |      |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-67 |
|                               | No: Claims  |      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-54 |
|                               | No: Claims  |      |

**2. Citations and explanations**

see separate sheet

**Box No. VII Certain defects in the international application**

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**Box No. VIII Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/035916

**Re Item III**

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

- 1.0 Claims 55-67 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).
- 1.1 For the assessment of the present claims 55-67 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.

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

- 2.0 Reference is made to the following document:

D1 : EP 0 496 681 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 29 July 1992 (1992-07-29)

**Novelty:**

- 2.1 Prior art does not disclose the compounds disclosed in claims 1-67, therefore the subject-matter of claims 1-67 is novel (Article 33(2) PCT).

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2005/035916

**Inventive Step:**

**2.2 Document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-67, and discloses (the references in parentheses applying to this document):**

- a class of compounds which are used as antagonists of NMDA (description pages 1-4, claim 1).

**2.3 The present application mainly differs from D1 in that:**

- the substituents on the oxygen atoms of the phosphonate moiety are optionally substituted C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> aryl groups, whereas in D1 they are C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl groups.

**2.4 The problem to be solved can be regarded as the provision of further compounds antagonists of NMDA.**

**2.5 The solution to this problem proposed in claims 1-67 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reason:**

- there are no indications in the prior art, which would lead the person skilled in the art to introduce optionally substituted C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> aryl group as substituents on the oxygen atoms of the phosphonate moiety of the molecule.

**Industrial Applicability:**

**2.6 Claims 1-54 relate to subject-matter which is considered to have an industrial applicability, and therefore the subject-matter of claims 1-54 meets the criteria of**

Article 33(4) PCT.

**Re Item VII**

**Certain defects in the international application**

3.0 The statement "are hereby incorporated herein by reference" in the description paragraph 0107 page 38, implies that the subject-matter for which protection is sought may be different to that defined by the claims, thereby resulting in lack of clarity (Article 6 PCT). This statement should therefore be removed.

**Re Item VIII**

**Certain observations on the international application**

4.0 Claims 15, 21 and 22 are dependent claims of independent claim 1, thus they should clearly refer to the said independent claim (Rule 6.4(a) PCT).

4.1 Product by process claims are only allowable in the rare case that the compounds cannot be described by other technical features. In the present case, the compounds are described by the Markush formula, as described in claim 1.  
Thus, claim 53 is not allowable, since it does not unambiguously refer to the compounds disclosed in claim 1.

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

110126  
International application No.

PCT/US2005/035916

SL/WAC

00127

RECEIVED  
DEC 30 2005

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LUCCI, Joseph  
Woodcock Washburn LLP  
One Liberty Place  
46th Floor  
Philadelphia, PA 19103  
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

|                                                                    |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Date of mailing (day/month/year)<br>19 December 2005 (19.12.2005)  |                                                                            |
| Applicant's or agent's file reference<br>WYNC-2456 AM101850 (HILD) | IMPORTANT NOTIFICATION                                                     |
| International application No.<br>PCT/US2005/035916                 | International filing date (day/month/year)<br>06 October 2005 (06.10.2005) |
| International publication date (day/month/year)                    | Priority date (day/month/year)<br>08 October 2004 (08.10.2004)             |
| Applicant<br>WYETH et al                                           |                                                                            |

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (\*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

| Priority date                | Priority application No. | Country or regional Office<br>or PCT receiving Office | Date of receipt<br>of priority document |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 08 October 2004 (08.10.2004) | 60/617,023               | US                                                    | 05 December 2005 (05.12.2005)           |

The International Bureau of WIPO  
34, chemin des Colombettes  
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

T. Vernhes (Fax 338-8995)

Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Telephone No. +41 22 338 8936

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (January 2004)

COSGTCAU

## PCT

## REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For Receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference  
(if desired) (12 characters maximum) WYNG-2458

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Box No. I TITLE OF INVENTION<br>DERIVATIVES OF [2-(3,4-DIOXO-2,6-DIAZABICYCLO[5.2.0]NON-1(7)-EN-2-YL)ALKYL]<br>PHOSPHONIC ACID AND METHODS OF MAKING THEM                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Box No. II APPLICANT <input type="checkbox"/> This person is also inventor                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Name and address: (Family name followed by given names; for legal entities, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's true (birth, country of residence for State of residence is indicated below.)            | Telephone No.<br>Facsimile No.<br>Teletypewriter No.<br>Applicant's registration No. with the Office                                                                                                                                                                    |
| WYETH<br>Five Giralda Farms<br>Madison, New Jersey 07940-0874<br>United States of America                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| State (that is, country) of nationality:<br>US                                                                                                                                                                                                                                                                                | State (that is, country) of residence:<br>US                                                                                                                                                                                                                            |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplementary List |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Name and address: (Family name followed by given names; for legal entities, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's true (birth, country of residence for State of residence is indicated below.)            | This person is:<br><input type="checkbox"/> applicant only<br><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor<br><input type="checkbox"/> inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)<br>Applicant's registration No. with the Office |
| BAUDY, Reinhardt Richard<br>2572 Kings Mills Road<br>Hellertown, Pennsylvania 18055<br>United States of America                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| State (that is, country) of nationality:<br>DE                                                                                                                                                                                                                                                                                | State (that is, country) of residence:<br>US                                                                                                                                                                                                                            |
| This person is applicant for the purposes of: <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplementary List |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <input type="checkbox"/> Further applicants and/or (inventors) (inventors are indicated on a continuation sheet.                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR AGENCIES FOR CORRESPONDENCE                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:<br><input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Name and address: (Family name followed by given names; for legal entities, full official designation. The address must include postal code and name of country.)                                                                                                                                                             | Telephone No.<br>Facsimile No.<br>Teletypewriter No.<br>Agent's registration No. with the Office                                                                                                                                                                        |
| LUCOL, Joseph; CHOI, Wendy A.<br>WOODCOCK WASHBURN LLP<br>One Liberty Place - 48th Floor<br>Philadelphia, Pennsylvania 19103<br>United States of America                                                                                                                                                                      | 215-568-3100<br>215-568-3439<br>33,307; 36,687                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                         |

| Box No. V DESIGNATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--|----------|--|--|--|--|----------|--|--|--|--|
| <p>The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However,</p> <p><input type="checkbox"/> DE Germany is not designated for any kind of national protection</p> <p><input type="checkbox"/> KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection</p> <p><input type="checkbox"/> RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection</p> <p><i>(The check-boxes above may be used to exclude (or exclude) the designations concerned in order to avoid the crossing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. 7 as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Box No. VI PRIORITY CLAIM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <p>The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="width: 20%;">Filing date of earlier application (day/month/year)</th> <th rowspan="2" style="width: 20%;">Number of earlier application</th> <th colspan="3" style="width: 60%;">Where earlier application is:</th> </tr> <tr> <th style="width: 20%;">national application: country or Member of WTO</th> <th style="width: 20%;">national application: national Office</th> <th style="width: 20%;">international application: receiving Office</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">Item (1)<br/>08 October 2004<br/>(08.10.04)</td> <td style="padding: 2px;">60/817,023</td> <td style="padding: 2px;">US</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Item (2)</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Item (3)</td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.</p> <p>The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> all items    <input type="checkbox"/> item (1)    <input type="checkbox"/> item (2)    <input type="checkbox"/> item (3)    <input type="checkbox"/> other, see Supplemental Box</p> <p>* Where the earlier application is an AIXPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)): .....</p> |                               |                                                |                                       |                                             | Filing date of earlier application (day/month/year) | Number of earlier application | Where earlier application is:                                                             |   |                                                                                                                                                                      | national application: country or Member of WTO | national application: national Office                                                                                                                                             | international application: receiving Office | Item (1)<br>08 October 2004<br>(08.10.04)                                                                                                          | 60/817,023 | US                                                                                                                        |   |  | Item (2) |  |  |  |  | Item (3) |  |  |  |  |
| Filing date of earlier application (day/month/year)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Number of earlier application | Where earlier application is:                  |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               | national application: country or Member of WTO | national application: national Office | international application: receiving Office |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Item (1)<br>08 October 2004<br>(08.10.04)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 60/817,023                    | US                                             |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Item (2)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Item (3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <p>Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the authority chosen; the two-letter code may be used):</p> <p>ISA / ISF .....</p> <p>Request to use results of earlier search: reference to this search (If an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):</p> <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 33%;">Date (day/month/year)</td> <td style="width: 33%;">Number</td> <td style="width: 33%;">Country (or regional Office)</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               |                                                |                                       |                                             | Date (day/month/year)                               | Number                        | Country (or regional Office)                                                              |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Date (day/month/year)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Number                        | Country (or regional Office)                   |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| Box No. VIII DECLARATIONS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <p>The following declarations are contained in Boxes Nos. VII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):</p> <table style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 20%; text-align: center;">Number of declarations</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VII (i) Declaration as to the identity of the inventor :</td> <td style="text-align: center;">:</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :</td> <td style="text-align: center;">:</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :</td> <td style="text-align: center;">:</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :</td> <td style="text-align: center;">:</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Box No. VII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :</td> <td style="text-align: center;">:</td> </tr> </tbody> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                               |                                                |                                       |                                             |                                                     | Number of declarations        | <input type="checkbox"/> Box No. VII (i) Declaration as to the identity of the inventor : | : | <input type="checkbox"/> Box No. VII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent : | :                                              | <input type="checkbox"/> Box No. VII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application : | :                                           | <input type="checkbox"/> Box No. VII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) : | :          | <input type="checkbox"/> Box No. VII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty : | : |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Number of declarations        |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Box No. VII (i) Declaration as to the identity of the inventor :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | :                             |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Box No. VII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | :                             |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Box No. VII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | :                             |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Box No. VII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | :                             |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |
| <input type="checkbox"/> Box No. VII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | :                             |                                                |                                       |                                             |                                                     |                               |                                                                                           |   |                                                                                                                                                                      |                                                |                                                                                                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                    |            |                                                                                                                           |   |  |          |  |  |  |  |          |  |  |  |  |

| Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <p>This international application contains:</p> <p>(a) <b>in paper form</b>, the following number of sheets:</p> <p style="margin-left: 20px;">request (including declaration sheets) : 3</p> <p style="margin-left: 20px;">description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 38</p> <p style="margin-left: 20px;">claims : 12</p> <p style="margin-left: 20px;">abstract : </p> <p style="margin-left: 20px;">drawings : 1</p> <p style="margin-left: 20px;"><b>Sub-total number of sheets</b> : 54</p> <p style="margin-left: 20px;">sequence listing : </p> <p style="margin-left: 20px;">tables related thereto : </p> <p style="margin-left: 20px;"><i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)</i></p> <p style="margin-left: 20px;"><b>Total number of sheets</b> : 54</p> <p>(b) <input type="checkbox"/> <b>only in computer readable form</b> (Section 801(a)(i))</p> <p style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> sequence listing</p> <p style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto</p> <p>(c) <input type="checkbox"/> <b>also in computer readable form</b> (Section 801(a)(ii))</p> <p style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> sequence listing</p> <p style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> tables related thereto</p> <p style="margin-left: 20px;"><b>Type and number of carriers</b> (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the</p> <p style="margin-left: 40px;"><input type="checkbox"/> sequence listing: .....</p> <p style="margin-left: 40px;"><input type="checkbox"/> tables related thereto: .....</p> <p style="margin-left: 20px;"><i>(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)</i></p> | <p>This international application is accompanied by the following item(s) <i>(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)</i>:</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet : 1</p> <p>2. <input type="checkbox"/> original separate power of attorney : </p> <p>3. <input type="checkbox"/> original general power of attorney : </p> <p>4. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: ..... : </p> <p>5. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature : </p> <p>6. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): ..... : </p> <p>7. <input type="checkbox"/> translation of international application into <i>(language)</i>: ..... : </p> <p>8. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material : </p> <p>9. <input type="checkbox"/> sequence listing in computer readable form <i>(indicate type and number of carriers)</i></p> <p style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) : </p> <p style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> <i>(only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column)</i> additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter : </p> <p style="margin-left: 20px;">(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column : </p> <p>10. <input type="checkbox"/> tables in computer readable form related to sequence listing <i>(indicate type and number of carriers)</i></p> <p style="margin-left: 20px;">(i) <input type="checkbox"/> copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) : </p> <p style="margin-left: 20px;">(ii) <input type="checkbox"/> <i>(only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column)</i> additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) : </p> <p style="margin-left: 20px;">(iii) <input type="checkbox"/> together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column : </p> <p>11. <input checked="" type="checkbox"/> other <i>(specify)</i>: <u>transmittal, fee calc sh; return postcard, check</u> : 4</p> | <p>Number of items</p> |
| <p><b>Figure of the drawings</b> which should accompany the abstract:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <p><b>Language of filing of the international application:</b> English</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |
| <p><b>Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE</b></p> <p><i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p style="font-size: 1.2em; font-family: cursive;">Wendy A. Choi</p> <p>Wendy A. Choi, Attorney for Applicant</p> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |

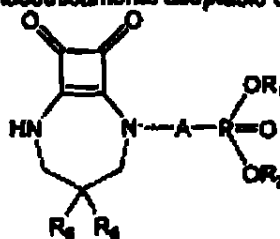
| For receiving Office use only                                                                                                                      |                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>1. Date of actual receipt of the purported international application:</p>                                                                       | <p>2. Drawings:</p> <p><input type="checkbox"/> received:</p> <p><input type="checkbox"/> not received:</p> |
| <p>3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:</p> |                                                                                                             |
| <p>4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):</p>                                                              |                                                                                                             |
| <p>5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /</p>                                                                  | <p>6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid</p>              |

| For International Bureau use only                                      |
|------------------------------------------------------------------------|
| <p>Date of receipt of the record copy by the International Bureau:</p> |

| Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA                   |                     | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br>DIVISION DE NUEVAS CREACIONES<br>EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN<br>SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT |              | nn141                                       |  |
|------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------------------------|--|
| (21) N° de solicitud:                                      |                     | (51) Int Cl: A61K 31/575, A61P 25/02, C07F 9/45                                                                                                 |              |                                             |  |
| (22) Fecha de solicitud:                                   |                     | (71) Solicitante(s): WYETH                                                                                                                      |              |                                             |  |
| (30) Prioridad                                             | (31) No. 60/817,023 | (32) Fecha 08/10/04                                                                                                                             | (33) País US | (72) Inventor(es): BAUDY, Reinhardt Richard |  |
|                                                            |                     |                                                                                                                                                 |              | (74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ       |  |
| (35) Fecha límite inicio fase nacional: 08/05/07           |                     | (87) Publicación internacional                                                                                                                  |              |                                             |  |
| (36) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT |                     | Fecha: 20/04/06                                                                                                                                 |              |                                             |  |
| Fecha de presentación de la solicitud: 08/10/05            |                     | N° publicación: WO2006/041975                                                                                                                   |              |                                             |  |
| No. de solicitud PCT/US2005/035916                         |                     |                                                                                                                                                 |              |                                             |  |
| (54) Título:                                               |                     |                                                                                                                                                 |              |                                             |  |

Reivindicación(es):

- Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en la que:

A es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 4 átomos de carbono;

R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son, independientemente, hidrógeno, o arilo C<sub>6</sub> a C<sub>7</sub> opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por -C(O)R<sub>3</sub>, halógeno, cloro, nitró, grupo hidroxilo, grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y grupo alcoxil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

con la condición de que al menos uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> no sea hidrógeno;

R<sub>3</sub> es, independientemente, hidrógeno, -OR<sub>4</sub>, alquilo, arilo o heteroarilo,

R<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo o heteroarilo, y

R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son, independientemente, hidrógeno, alquilo, OH, alcoxil o arilo C<sub>2</sub> a C<sub>7</sub>;

donde cualquier grupo de R<sub>1</sub> a R<sub>6</sub> que tiene un grupo arilo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo o heteroarilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo constituido por halógeno, cloro, nitró, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y alcoxil C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE**  
**PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

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](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia

**REPÚBLICA DE COLOMBIA**  
**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

143

Bogotá,  
2020

Doctor(a)  
CORREA ORDÓÑEZ ALVARO

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 7 34603           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/US2003/035916 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 18/03/2007        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Eventos                    | 378               |
|            | Actuación                  | 410               |
|            | Oficio No.                 | 1000 9709         |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, deben legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredite la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 19 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

  
ALIX CARMONA CARMONA DE VERGEL  
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpall 