



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 356**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/662** (2006.01)

**A61K 31/197** (2006.01)

**A61K 31/4245** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02789180 .3**

96 Fecha de presentación : **09.10.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1434588**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2004**

54

Título: **Derivados del ácido 2-(amino-3,4-dioxido-1-ciclobuten-1-il)aminoalquilo para el tratamiento del dolor.**

30

Prioridad: **10.10.2001 US 328245 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**02.11.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**02.11.2011**

73

Titular/es: **WYETH L.L.C.**  
**Five Giralda Farms**  
**Madison, New Jersey 07940, US**

72

Inventor/es: **Brandt, Michael, Richard;**  
**Zaleska, Margaret, Maria y**  
**Moyer, John, Allen**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 367 356 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de ácido 2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)aminoalquilo para el tratamiento del dolor

**Antecedentes de la invención**

5 El dolor se ha caracterizado y se ha descrito de varias maneras diferentes en la literatura. Por ejemplo, el dolor puede ser intenso, localizado, agudo o punzante, y/o sordo, fijo difuso o de quemazón en la naturaleza. El dolor también puede estar centralizado, situándose en el asta posterior de la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebro, o periférico, situándose en la zona de la lesión y en el tejido que lo rodea. El dolor que se produce durante periodos de tiempo extensos (es decir, persistente) generalmente se denomina dolor crónico. Ejemplos de dolor crónico incluyen dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor por cáncer. Estos dolores pueden estar relacionados con hiperalgesia y/o alodinia, donde hiperalgesia se refiere a un incremento en la sensibilidad a un estímulo normalmente nocivo y alodinia se refiere a un incremento en la sensibilidad a un estímulo normalmente no nocivo.

10 Un tipo de dolor crónico que carece actualmente de un tratamiento farmacológico adecuado es el dolor neuropático. El dolor neuropático se considera generalmente como un dolor crónico provocado por un daño en o cambios patológicos en los sistemas nerviosos central o periférico. Ejemplos de cambios patológicos relacionados con dolor neuropático incluyen sensibilización neuronal central o periférica prolongada, daño relacionado con sensibilización central de funciones inhibitoras y/o excitadoras del sistema nervioso entre los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. Un amplio intervalo de afecciones clínicas se pueden asociar con o forman la base para el dolor neuropático incluyendo, por ejemplo, diabetes, dolor postraumático por amputación, lumbalgia, cáncer, lesión química o toxinas, otras cirugías importantes, daño a los nervios periféricos debido a una compresión de lesión traumática, deficiencias nutricionales, o infecciones tales como herpes VIH.

15 Existen varios tipos de agentes que se usan actualmente para tratar el dolor, tales como por ejemplo, analgésicos no narcóticos tales como aspirina, acetaminofeno o ibuprofeno; fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE); analgésicos narcóticos, tales como morfina, hidromorfona, fentanilo, codeína o meperidina; esteroides tales como prednisona o dexametasona; antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, desipramina, o imipramina; antiepilépticos tales como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sodio o fenitoína; o combinaciones de estos diferentes agentes. Sin embargo, estos agentes son normalmente insatisfactorios para tratar el dolor de naturaleza crónica, y pueden tener efectos adversos tales como somnolencia, mareo, sequedad en la boca, aumento de peso, alteración de la memoria, y/o hipotensión ortostática.

20 De interés más reciente ha sido el uso de inhibidores de los receptores de N-metil-D-aspartato ("NMDA") para tratar el dolor (denominados a continuación en el presente documento "antagonistas del receptor de NMDA"). Se ha mostrado que los receptores de NMDA están implicados en un amplio rango de procesos incluyendo, muerte neuronal tras isquemia, plasticidad sináptica asociada con la formación de memoria y la sensibilización central durante el dolor persistente. Se cree que el glutamato, que regula los receptores de NMDA, desempeña un papel clave en el dolor y especialmente en el dolor crónico.

30 Los receptores de NMDA están localizados a lo largo del sistema nervioso central. Los receptores de NMDA son canales de cationes regulados por ligando que modulan el flujo de iones de sodio, potasio y calcio cuando se activan por glutamato en combinación con glicina. Estructuralmente, se cree que el receptor de NMDA consiste en canales heteromultiméricos que contienen dos subunidades principales designadas como 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 ajuste, mientras que para la subunidad NR2, se han identificado cuatro tipos de subunidades individuales (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D). El receptor de NMDA también contiene un sitio de unión a  $Mg^{++}$  situado en el interior del poro del ionóforo del complejo receptor de NMDA/canal, que bloquea el flujo de iones. Parece que la fenciclidina, así como otros compuestos, se unen a este sitio de  $Mg^{++}$ . Para que PCP tenga acceso al receptor de PCP, en primer lugar se debe abrir el canal por glutamato y glicina (es decir, dependencia de uso).

35 Se han desarrollado distintos antagonistas de NMDA para interactuar con estos sitios del receptor de NMDA. Por ejemplo, los antagonistas del sitio de glutamato del receptor de NMDA se refieren a aquellos antagonistas que interactúan con el sitio de unión a glutamato de la subunidad NR2. Ejemplos de antagonistas del sitio de glutamato del receptor de NMDA que han mostrado en modelos que suprimen el dolor incluyen CGS-19755 (Selfotel; ácido cis-4-fosfonometil-2-piperidin-carboxílico), CPP (ácido 3-(2-carboxi-piperazinil-4-il)propil-1-fosfónico) y AP5 (ácido D-2 5-fosfonopentanoico). Véase por ejemplo, Karisten y Gordh, *Drugs and Aging* 11: 398-412, (1997). Se han identificado otros antagonistas del receptor de NMDA que interactúan en el sitio de glicina insensible a estricnina (glicina<sub>B</sub>) tales como L701324 (7-cloro-4-hidroxi-3-(3-fenoxi)fenil-2(1H)-quinotina) y en el sitio de poliamina tal como ifenprodil. Los antagonistas bloqueantes del canal del receptor de NMDA no competitivos que se encontraron que son efectivos en la supresión del dolor incluyen dextrometorfano, cetamina, memantina y amantadina. Véase por ejemplo, Hao et al., *Pain* 66:279-285 (1996); Chaplan et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 280:829-838 (1997); Suzuki et al., *Pain* 91:101-109, (2000); Bennett, *J. Pain Symptom Management* 19: S2 (2000); Sang, *J. Pain Symp. Manag.* 19 (1): S21, (2000).

Se han usado antagonistas del receptor de NMDA en ámbitos clínicos para tratar el dolor. Por ejemplo, se ha usado cetamina para tratar dolor por neuralgia postherpética, dolor del miembro fantasma, dolor por lesiones nerviosas posteriores, dolor postoperatorio y dolor por quemadura. Asimismo, por ejemplo se ha usado dextrometorfano para tratar dolor por neuropatía diabética, y dolor postoperatorio; y se ha usado amantadina para tratar el dolor en pacientes con cáncer.

La utilidad clínica de estos antagonistas del receptor de NMDA se ha limitado por efectos adversos tales como cefalea, alteraciones de la función motora tales como ataxia, sedación y/o efectos psicomiméticos tales como mareo, alucinaciones, disforia o alteraciones de la función cognitiva a dosis analgésicas. Véase por ejemplo, Hao et al., Pain 66:279-285 (1996); Chaplan et al., J. Pharmacol. Exper. Ther. 280:829-838 (1997); Suzuki et al., Pain 91:101-109, (2000); Bennett, J. Pain Symptom Management 19: S2 (2000); Sang, J. Pain Symp. Manag. 19 (1): S21, (2000). Por ejemplo, el bloqueante del canal del receptor de NMDA de alta afinidad, cetamina, que ocasionalmente se usa para el dolor relacionado con las quemaduras, ha registrado efectos adversos que han limitado su uso en pacientes (Pal et al., Burns 23: 404-412, 1997). Adicionalmente, se suspendió el desarrollo del antagonista bloqueante del canal del receptor de NMDA, dizocilpina (MK-801), debido a los efectos psicomiméticos similares a los producidos por fenciclidina (es decir, PCP). Se ha sugerido que los bloqueantes del canal de menor afinidad tales como dextrometorfano, amantadina y memantina podrían tener menos efectos adversos que los bloqueantes de alta afinidad (Rogawski, Trends Pharmacol. Sci. 14:325, 1998). En apoyo de esta opinión, el dextrometorfano tuvo efectos analgésicos en pacientes que padecen neuropatía diabética con menos efectos adversos que la cetamina (Sang, J. Pain Symp. Manag. 19 (1): S21, 2000). De forma similar, la amantadina alivió el dolor neuropático quirúrgico en pacientes con cáncer con menos efectos adversos (Hewitt, Clin. J. Pain 16: 573, 2000).

Sin embargo, incluso con los antagonistas bloqueantes del canal del receptor de NMDA no competitivos de menor afinidad, al igual que los antagonistas no competitivos de mayor afinidad, se han observado efectos psicomiméticos indeseables que han obstaculizado su desarrollo. Por ejemplo, en modelos preclínicos, los bloqueantes del canal del receptor de NMDA de afinidades variables producen de forma consistente efectos estimulantes discriminatorios similares a PCP en ratas entrenadas para discriminar entre solución salina y PCP. Memantina, cetamina y dizocilpina son todas sustitutas para los efectos estimulantes discriminatorios similares a PCP en ratas (Nicholson et al., Behav. Pharmacol. 9(3): 231-243, 1998; Mori et al., Behav. Brain Res. 119:33-40, 2001). Además, al igual que PCP, la memantina mantiene la auto-administración en monos lo que sugiere que puede tener un potencial uso indebido en seres humanos (Nicholson et al., Behav. Pharmacol. 9(3): 231-243, 1998). Los bloqueantes del canal del receptor de NMDA dependientes de uso también pueden incrementar la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, lo que puede limitar además su utilidad clínica.

Aunque los antagonistas del glutamato del receptor de NMDA no tienen el grado de efectos secundarios psicomiméticos en seres humanos o de efectos estimulantes discriminatorios similares a PCP en seres no humanos (véase por ejemplo, Baron y Woods, Psychopharmacol. 118 (1): 42-51, (1995); Mori et al., Behav. Brain Res. 119:33-40, (2001); France et al., J. Pharmacol. Exper. Ther. 257(2): 727-734, (1991); France et al., Eur. J. Pharmacol. 159(2): 133-139, (1989)), han demostrado tener muchos efectos secundarios no deseados. Por ejemplo, el antagonista del glutamato de NMDA, CGS-19755, ha demostrado tener una inducción reversible transitoria de vacuolas en algunas capas de las cortezas cingular y retrosplenial de ratones y ratas a dosis de comportamiento efectivas (es decir, proporción de efectividad/vacuolización de 1). Véase por ejemplo, Herring et al., Excitatory Amino Acids Clinical Results with Antagonists, publicado por Academic Press, capítulo 1 (1997). Aunque las implicaciones funcionales de la vacuolización no están claras, los estudios previos sugieren que esta vacuolización se correlaciona con los efectos psicomiméticos producidos por antagonistas del receptor de NMDA (véase por ejemplo, Olney et al., Science, 244: 1630-1632, 1989; Olney et al., Science 254: 1515-1518, 1991) y podría conducir a una muerte celular neuronal limitada como en el caso de dizocilpina (Fix et al., Exp. Neurol. 123: 204-215, 1993).

Por lo tanto, sería deseable encontrar compuestos alternativos eficaces en el tratamiento del dolor. Preferentemente, estos compuestos reducirían los efectos secundarios adversos y/o serían más efectivos en el tratamiento del dolor.

La patente de los Estados Unidos N.º 5.168.103 de Kinney et al. (a continuación en el presente documento "Kinney") da a conocer varios derivados de [[2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]alquil]-ácido útiles como agentes neuroprotectores y anticonvulsivos. Estos derivados de [[2-(amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]alquil]-ácido se dan a conocer como antagonistas de NMDA competitivos útiles para tratar varios trastornos del sistema nervioso central tales como convulsiones, daño celular cerebral y trastornos neurodegenerativos relacionados.

Los efectos secundarios de uno de los compuestos dados a conocer en la patente de Kinney, el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico, se evaluaron previamente en voluntarios sanos en un estudio en fase I realizado en Europa. Este estudio estaba relacionado con el desarrollo de este compuesto para el tratamiento de isquemia relacionada con apoplejía en pacientes (Bradford et al., Stroke and Cerebral Circulation abstract, 1998).

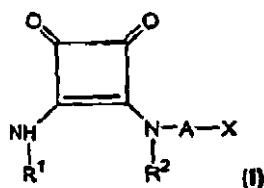
Los presentes inventores han encontrado que los derivados de ciclobuteno en Kinney son eficaces en el tratamiento del dolor de muchos modelos de dolor preclínicos. Por ejemplo, los presentes inventores han encontrado que estos derivados de ciclobuteno pueden aliviar el dolor en condiciones en las que los antagonistas del receptor de NMDA

comparadores sometidos a prueba en el presente documento no lo hacen. Adicionalmente, estos derivados de ciclobuteno sorprendentemente no tienen el grado de efectos secundarios adversos mostrados por antagonistas del receptor de NMDA conocidos a dosis necesarias para aliviar el dolor.

5 Por ejemplo, los presentes inventores, como se describe a continuación en el presente documento con más detalle, han encontrado que los compuestos dados a conocer en Kinney, tales como ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico, no producen ataxia ni sedación en comparación con otros antagonistas del glutamato competitivos comunicados (CGS-19755), antagonistas de poliamina competitivos (ifenprodil) y bloqueantes del canal dependientes del uso (MK-801, memantina; dizocilpina, cetamina) a dosis necesarias para aliviar el dolor en modelos preclínicos. Adicionalmente, como se menciona previamente, se encontró  
10 que algunos antagonistas del receptor de NMDA, tales como CGS-19755, mostraban una inducción reversible transitoria de vacuolas en algunas capas de las cortezas cingular y retrosplenial de ratones y ratas. Al contrario que CGS-19755, que provocaba la vacuolización a dosis de comportamiento efectivas, los derivados de ciclobuteno tales como ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico tenían una proporción de efectividad/vacuolización tan grande como 16. Además, a diferencia de los antagonistas bloqueantes del canal del receptor de NMDA mencionados anteriormente en el presente documento, los derivados de ciclobuteno tales como ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico no fueron sustitutos para PCP en ratas, lo que indica que este compuesto no estaría asociado con efectos psicotomiméticos similares a PCP ni contienen el riesgo de uso indebido similar a PCP. Además, el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7-en-2-il)etil]fosfónico carecía de muchos efectos similares a PCP hasta dosis de 4-10 veces mayores que las efectivas en un modelo de isquemia.

## 20 Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



en la que:

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

25  $R^2$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o  $R^1$  y  $R^2$  tomados conjuntamente son Z, que es  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ , donde  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{10}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{11}$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

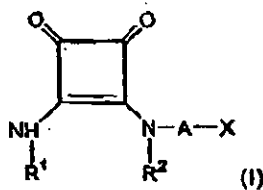
30 X es  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{P}(\text{OR})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ , 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-ilo o 5-tetrazolilo, donde  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene: una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tomados conjuntamente son Z y las variables restantes se definen como antes; y al menos un vehículo farmacéutico. En una realización preferida, esta composición también contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente de alivio del dolor. También se proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor del compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente de alivio del dolor.

40 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria y un envase terapéutico que contiene el compuesto de fórmula (I) en forma de dosificación unitaria para el tratamiento del dolor en un mamífero.

## Descripción detallada de la invención

Los compuestos útiles en la presente invención incluyen derivados de ciclobuteno de fórmula (I)



en la que

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;

5 R<sup>2</sup> es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquenido de 2 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> tomados conjuntamente son Z, que es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>C(R<sup>6</sup>)(R<sup>9</sup>)-(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)CH<sub>2</sub>-, donde R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

10 X es CO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, P(O)(OR<sup>4</sup>)(OR<sup>5</sup>), 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-ilo o 5-tetrazolilo donde R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> son, independientemente, hidrógeno o un alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

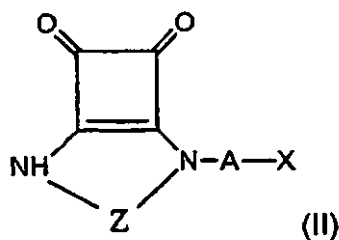
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Ejemplos de alquilo para R<sup>1-11</sup> y alquileo para A son grupos lineales o ramificados tales como metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo, isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo), pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo) o hexilo. Preferentemente, los grupos alquilo de la presente invención tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de alquenido para R<sup>2</sup> y alquenileo para A son grupos mono-, di- o poliinsaturados lineales o ramificados tales como vinilo, prop-1-enilo, alilo, metalilo, but-1-enilo, but-2-enilo o but-3-enilo.

Ejemplos de grupos fenilalquilo para R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son tales grupos en los que el resto alquilo es una cadena de carbonos lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono tales como bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo, o 4-fenilbutilo.

20 Valores preferidos para R<sup>1</sup> son hidrógeno, metilo, etilo o bencilo. Valores preferidos para R<sup>2</sup> son hidrógeno, metilo, etilo, alilo, metalilo o bencilo.

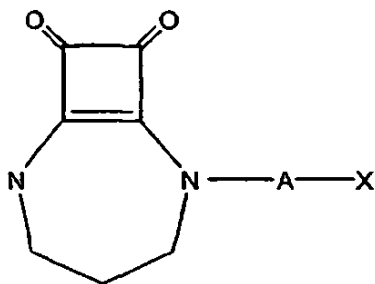
Otros valores preferidos son en los que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman conjuntamente para formar un resto Z en la fórmula (II):



25 en la que Z es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C(R<sup>6</sup>)(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>-, o -CH<sub>2</sub>C(R<sup>8</sup>)(R<sup>9</sup>)-C(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)CH<sub>2</sub>-, y preferentemente -CH<sub>2</sub>C(R<sup>8</sup>)(R<sup>7</sup>)CH<sub>2</sub>-, donde R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>10</sup> son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>11</sup> son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Preferentemente, de R<sup>8</sup> a R<sup>11</sup> son hidrógeno.

30 Con respecto a A, ejemplos preferidos de grupos alquileo son grupos de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como: -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-. Ejemplos preferidos de grupos alquenileo para A son grupos cis o trans que tienen preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono, tales como -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH-, -CH=C(CH<sub>3</sub>)-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-CH=C(CH<sub>3</sub>)-. Preferentemente, A es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono o trans-2-butileno. Sustituyentes preferidos para X son carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

En una realización más preferida de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención tienen la fórmula (III):



(III)

en la que A y X se definen como antes.

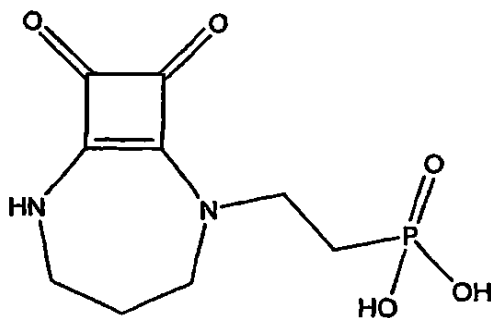
Los compuestos útiles en la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Por "sal farmacéuticamente aceptable", se quiere decir cualquier compuesto formado por la adición de una base o un ácido farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) para formar la sal correspondiente. Por el término "farmacéuticamente aceptable" se quiere decir una sustancia que es aceptable para su uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúa de forma adversa con el ingrediente activo. Preferentemente, las sales farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos (sodio, potasio, litio) o de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio) de los compuestos de fórmula (I), o sales de los compuestos de fórmula (I) con cationes farmacéuticamente aceptables derivados de amoníaco o una amina básica. Ejemplos de lo último incluyen, pero no se limitan a, amonio, mono-, di- o trimetilamonio, mono-, di- o trietilamonio, mono-, di- o tripropilamonio (iso y normal), etildimetilamonio, bencildimetilamonio, ciclohexilamonio, bencilamonio, dibencilamonio, piperidinio, morfolinio, pirrolidinio, piperazinio, 1-metilpiperidinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butil-piperidinio, 2-metil-piperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di- o trietanolamonio, tris-(hidroximetil)metilamonio o fenilmonoetanolamonio.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar por los procedimientos descritos en la patente de los Estados Unidos N.º 5.168.103 (Kinney et al.), expedida el 1 de diciembre de 1992, de la que todo el contenido se incorpora en el presente documento por referencia. También se pueden preparar los compuestos de esta invención por los procedimientos descritos en las patentes de los Estados Unidos N.º 5.240.946 (Kinney et al.), 5.990.307 (Asselin et al.), o 6.011.168 (Asselin et al.); el contenido de estas patentes también se incorporan en su totalidad en el presente documento por referencia.

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

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

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



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Aunque de ningún modo se pretende vincular a ninguna teoría, se cree que los derivados de ciclobuteno de la presente invención tienen una afinidad y selectividad únicas para determinados sitios de unión sobre el receptor de NMDA. Se cree que esta afinidad y selectividad únicas proporciona un tratamiento efectivo del dolor a dosis más bajas y/o provoca menos efectos secundarios a dosis necesarias para aliviar el dolor.

Los derivados de ciclobuteno descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento del dolor en mamíferos, de acuerdo con los procedimientos de la presente invención. Por "tratar", como se usa en el presente documento, se quiere decir aliviar, inhibir, mejorar y/o mitigar parcial o completamente el dolor. Por ejemplo, "tratar" como se usa en el presente documento, incluye aliviar, inhibir o mitigar parcial o completamente el dolor durante un periodo de tiempo. "Tratar" también incluye mejorar completamente el dolor.

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

Ejemplos de dolor que puede ser agudo o crónico y que se puede tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluyen dolor antiinflamatorio, 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 provocado por lesión o cirugía tal como dolor por quemadura, o cefaleas, tales como migrañas o cefaleas tensionales, o combinaciones de estos dolores. Un experto en la técnica reconocerá que estos dolores se pueden superponer. Por ejemplo, un dolor provocado por inflamación también puede ser visceral o musculoesquelético en su naturaleza.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención se administran en mamíferos para tratar dolor crónico tal como dolor neuropático asociado, por ejemplo, con daño a o cambios patológicos en el sistema nervioso central o periférico; dolor por cáncer; dolor visceral asociado con, por ejemplo, las regiones abdominales, pélvicas, y/o perineales o pancreatitis; dolor musculoesquelético asociado con, por ejemplo, la parte inferior o superior de la espalda, columna vertebral, fibromialgia, articulación temporomandibular, o fibrositis; dolor óseo asociado, por ejemplo con trastornos degenerativos de hueso o articulación tales como artrosis, artritis reumatoide, o estenosis de la columna vertebral; cefaleas tales como migraña o cefaleas tensionales; o dolor asociado con infecciones tales como VIH, anemia drepanocítica, trastornos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, o inflamación tal como artrosis o artritis reumatoide.

En una realización preferida, los compuestos útiles en esta invención se usan para tratar el dolor crónico que es dolor neuropático, dolor visceral, dolor musculoesquelético, dolor óseo, cefalea, dolor de cáncer o dolor inflamatorio o combinaciones de los mismos, de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. El dolor inflamatorio puede estar asociado con muchas afecciones médicas tales como artrosis, artritis reumatoide, cirugía, o lesión. El dolor neuropático puede estar asociado, por ejemplo, con neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, causalgia, síndrome talámico, avulsión de la raíz del nervio, o daño del nervio provocado por lesión dando como resultado sensibilización central y/o periférica, tal como dolor del miembro fantasma, distrofia simpática refleja o dolor post-toracotomía, cáncer, lesión química, toxinas, deficiencias nutricionales, o infecciones víricas o bacterianas tales como herpes o VIH, o combinaciones de las mismas. Los compuestos para su uso en procedimientos de esta invención incluyen además tratamientos utilizados en los que el dolor neuropático es una afección secundaria a la infiltración metastásica, adiposis dolorosa, quemaduras o afecciones de dolor central relacionadas con afecciones talámicas.

Como se menciona previamente, el dolor tratado es somático y/o visceral en su naturaleza. Por ejemplo, el dolor somático que se puede tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluye dolores asociados a lesión estructural o de tejidos blandos experimentada durante cirugía, intervenciones dentales, quemaduras o lesiones

corporales traumáticas. Ejemplos de dolor visceral que se puede tratar de acuerdo con la presente invención incluyen aquellos tipos del dolor asociado a o que resultan de enfermedades de los órganos internos tales como colitis ulcerosa, síndrome de colon irritable, vejiga irritable, enfermedad de Crohn, reumatológicas (artralgias), tumores, gastritis, pancreatitis, infecciones de los órganos, trastornos de las vías biliares, o combinaciones de las mismas. Un experto en la técnica también reconocerá que el dolor tratado de acuerdo con los procedimientos de la presente invención también puede estar relacionado con las afecciones de hiperalgesia, alodinia, o ambas. Adicionalmente, el dolor crónico puede ser con o sin sensibilización central o periférica.

Los compuestos útiles en esta invención también se pueden usar para tratar dolores agudos y/o crónicos asociados con afecciones femeninas, que también se pueden denominar como dolor específico femenino. Tales grupos de dolor incluyen aquellos que se dan única o predominantemente en hembras o mujeres, incluyendo el dolor asociado con menstruación, ovulación, gestación o parto, aborto, embarazo ectópico, menstruación retrógrada, ruptura de un folículo o quiste de cuerpo lúteo, irritación de vísceras pélvicas, fibroides uterinos, adenomiosis, endometriosis, infección e inflamación, isquemia de órganos pélvicos, obstrucción, adherencias intra-abdominales, distorsión anatómica de vísceras pélvicas, absceso ovárico, pérdida de soporte pélvico, tumores, congestión pélvica o dolor referido de causas no ginecológicas.

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención se pueden administrar de muchas formas incluyendo por ejemplo administración oral, intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, subcutánea, intramucosa tal como sublingual o intranasal, o transdérmica. En una realización preferida de la presente invención, los compuestos útiles en la presente invención se administran por vía oral, intramucosa o intravenosa.

Los compuestos útiles en la presente invención se administran en una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor al mamífero que necesita el tratamiento para el dolor. Como se usa en el presente documento, "una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor" es al menos la cantidad mínima del derivado de ciclobuteno o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que trata el dolor en cuestión. Para determinar la cantidad efectiva en el tratamiento del dolor del compuesto que se va a administrar en el tratamiento del dolor, el médico puede, por ejemplo, evaluar los efectos de un derivado de ciclobuteno administrado al paciente incrementando gradualmente la dosificación, tal como una dosificación oral, preferentemente desde aproximadamente 3 mg/kg hasta aproximadamente 1000 mg/kg hasta que se logre el nivel de alivio sintomático deseado. Entonces, se puede modificar el régimen de dosis continua para lograr el resultado deseado, siendo el intervalo para la dosificación oral preferentemente de desde aproximadamente 150 mg/día hasta aproximadamente 900 mg/día. Se pueden seguir técnicas similares determinando el intervalo de dosis efectiva para otras vías de administración tales como por vías intravenosa o intramuscular basado en los datos de biodisponibilidad. Por ejemplo, se estima que las dosificaciones intravenosas variarán preferentemente desde aproximadamente 3 mg/día hasta aproximadamente 50 mg/día.

Aunque los derivados de ciclobuteno se pueden administrar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención como el ingrediente activo único para tratar el dolor, los presentes inventores han encontrado que los derivados de ciclobuteno también se pueden administrar con uno o más de otros agentes de alivio del dolor. Por "agentes de alivio del dolor" se quiere decir cualquier agente que trate directa o indirectamente síntomas de dolor. Ejemplos de agentes de alivio del dolor indirectos incluyen, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios, tales como agentes anti-reumatoideos.

El uno o más de otros agentes de alivio del dolor, se pueden administrar simultáneamente (tal como individualmente al mismo tiempo, o juntos en una composición farmacéutica), y/o sucesivamente con uno o más derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención. Preferentemente, el derivado de ciclobuteno y el uno o más agentes de alivio del dolor se administran de forma de ambos estén presentes en el cuerpo del mamífero durante un periodo de tiempo determinados para tratar el dolor.

El procedimiento de administración del otro agente de alivio del dolor, puede ser el mismo o diferente de la vía de administración usada para el derivado de ciclobuteno. Por ejemplo, el otro agente de alivio del dolor, se puede administrar por administración oral, intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, intramucosa tal como por administración intranasal o sublingual, subcutánea o transdérmica. La vía de administración preferida dependerá del agente de alivio del dolor particular elegido y de su(s) vía(s) de administración recomendada(s) conocidas por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los opioides se administran preferentemente por vías de administración oral, intravenosa o intramuscular.

Un experto en la técnica reconocerá que la dosificación del otro agente de alivio del dolor administrado al mamífero dependerá del agente de alivio del dolor particular en cuestión y de la vía de administración deseada. En consecuencia, el otro agente de alivio del dolor se puede dosificar y administrar de acuerdo con las prácticas conocidas por el experto en la técnica, tales como las dadas a conocer en referencias tales como Physicians' Desk Reference, 55ª edición, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Ejemplos de agentes de alivio del dolor que se pueden administrar con derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención incluyen analgésicos tales como analgésicos no narcóticos o analgésicos narcóticos; agentes antiinflamatorios, tales como agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE), esteroideos o agentes anti-reumáticos;



preparaciones para migraña tales como agentes bloqueantes beta adrenérgicos, derivados del cornezuelo, o isometepteno; antidepresivos tricíclicos, tales como amitriptilina, desipramina, o imipramina; anti-epilépticos tales como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sodio o fenitoína; antagonistas de  $\alpha_2$ ; inhibidores de recaptación de serotonina selectivos/inhibidores de recaptación de norepinefrina selectivos, o combinaciones de los mismos. Un experto en la técnica reconocerá que algunos agentes descritos a continuación en el presente documento actúan para aliviar múltiples afecciones tales como dolor e inflamación, mientras que otros agentes sólo pueden aliviar un síntoma tal como el dolor. Un ejemplo específico de un agente que tiene múltiples propiedades es la aspirina, en el que la aspirina es antiinflamatoria cuando se administra en dosis altas, pero a dosis más bajas sólo es un analgésico. El agente de alivio del dolor puede incluir cualquier combinación de los agentes mencionados anteriormente, por ejemplo, el agente de alivio del dolor puede ser un analgésico no narcótico en combinación con un analgésico narcótico.

Los analgésicos no narcóticos útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, salicilatos, tales como aspirina, ibuprofeno (MOTRIN<sup>®</sup>, ADVIL<sup>®</sup>), cetoprofeno (ORUDIS<sup>®</sup>), naproxeno (NAPROSYN<sup>®</sup>), acetaminofeno, indometacina o combinaciones de los mismos. Ejemplos de agentes analgésicos narcóticos que se pueden usar en combinación con los derivados de ciclobuteno incluyen analgésicos opioides tales como fentanilo, sufentanilo, morfina, hidromorfina, codeína, oxycodona, buprenorfina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o combinaciones de los mismos. Ejemplos de agentes anti-inflamatorios que se pueden usar en combinación con los derivados de ciclobuteno incluyen pero no se limitan a, aspirina; ibuprofeno; cetoprofeno; naproxeno; etodolac (LODINE<sup>®</sup>); inhibidores de COX-2 tales como celecoxib (CELEBREX<sup>®</sup>), rofecoxib (VIOXX<sup>®</sup>), valdecoxib (BEXTRA<sup>®</sup>), parecoxib, etoricoxib (MK663), deracoxib, 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b]piridazina, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidrooxazol-4-il)benzenosulfonamida, darbufelona, flosulida, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobenzenosulfonamida, meloxicam, nimesulida, 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benzeno, 4-(1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotiopirano-(4,3-c)pirazol-1-il)benzenosulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenil)ciclobutenona, 4-amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-benzenosulfonamida, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzo-furanil)-4-ciclopropilbutan-1-ona, o sus sales, ésteres o solvatos fisiológicamente aceptables; sulindac (CLINORIL<sup>®</sup>); diclofenaco (VOLTAREN<sup>®</sup>); piroxicam (FELDENE<sup>®</sup>); diflunisal (DOLOBID<sup>®</sup>), nabumetona (RELAFEN<sup>®</sup>), oxaprozina (DAYPRO<sup>®</sup>), indometacina (INDOCIN<sup>®</sup>); o esteroides tales como solución oral de fosfato de sodio de prednisolona PEDIAPED<sup>®</sup>, succinato de sodio de metilprednisolona SOLU-MEDROL<sup>®</sup> para inyección, jarabe de prednisolona de marca PRELONE<sup>®</sup>.

Otros ejemplos de agentes antiinflamatorios usados preferentemente para tratar artritis reumatoide incluyen naproxeno, que está comercialmente disponible en forma de comprimidos de liberación retardada EC-NAPROSYN<sup>®</sup>, comprimidos NAPROSYN<sup>®</sup>, ANAPROX<sup>®</sup> y ANAPROX<sup>®</sup> DS y suspensión NAPROSYN<sup>®</sup> de Roche Labs, comprimidos de celecoxib de marca CELEBREX<sup>®</sup>, rofecoxib de marca VIOXX<sup>®</sup>, betametasona de marca CELESTONE<sup>®</sup>, cápsulas de penicilamina de marca CUPRAMINE<sup>®</sup>, comprimidos de penicilamina valorable de marca DEPEN<sup>®</sup>, marca DEPO-MEDROL de suspensión inyectable de acetato de metilprednisolona, comprimidos de leflunomida de ARAVA<sup>™</sup>, comprimidos de liberación retardada de sulfasalazina de marca AZULFIDIINE EN-tabs<sup>®</sup>, cápsulas de piroxicam de marca FELDENE<sup>®</sup>, comprimidos de diclofenaco de potasio CATAFLAM<sup>®</sup>, comprimidos de liberación retardada de diclofenaco de sodio VOLTAREN<sup>®</sup>, comprimidos de liberación extendida de diclofenaco de sodio VOLTAREN<sup>®</sup>-XR o productos de etanercept ENBREL<sup>®</sup>.

Ejemplos de otros agentes usados para tratar inflamaciones, especialmente artritis reumatoide incluyen inmunosupresores, tales como cápsulas de ciclosporina de marca GENGRAF<sup>™</sup>, cápsulas o solución oral de ciclosporina de marca NEORAL<sup>®</sup> o comprimidos o inyección IV de azatioprina de marca IMURAN<sup>®</sup>; cápsulas, suspensión oral o supositorios de indometacina de marca INDOCIN<sup>®</sup>; sulfato de hidroxiquina de marca PLAQUENIL<sup>®</sup>; o infliximab recombinante REMICADE<sup>®</sup> para inyección IV; o compuestos de oro tales como auranofin o inyección de tiomato de oro y sodio MYOCHRISYINE<sup>®</sup>.

Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención también se pueden administrar con uno o más de otros agentes farmacéuticos activos, tales como los agentes que se usan para tratar cualquier otra afección médica presente en el mamífero que está relacionada o no relacionada con el dolor que está experimentando el mamífero. Ejemplos de tales agentes farmacéuticos activos incluyen agentes anti-angiogénicos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-diabéticos, agentes anti-infectivos o agentes gastrointestinales, o combinaciones de los mismos.

Un listado más completo de agentes activos farmacéuticos, incluyendo agentes de alivio del dolor, se puede encontrar en Physicians' Desk Reference, 55<sup>a</sup> edición, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Cada uno de estos agentes se puede administrar de acuerdo con las dosificaciones y los regímenes farmacéuticamente efectivos conocidos en la técnica, tales como los descritos para los productos en Physicians' Desk Reference, 55<sup>a</sup> edición, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

En una realización preferida de la presente invención, se administra al menos un derivado de ciclobuteno con al menos un analgésico opioide, de acuerdo con los procedimientos descritos previamente en el presente documento. Sorprendentemente se ha encontrado que los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención, cuando se administran con al menos un analgésico opioide tal como morfina, tienen tales efectos beneficiosos como la

disminución de forma sinérgica de la percepción del dolor, el incremento de la duración del alivio del dolor, y/o la disminución de efectos secundarios adversos en mayor medida que otros antagonistas de NMDA comparadores.

5 Los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención se pueden administrar solos (es decir, como son) o en una composición farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención pueden estar en cualquier forma conocida por los expertos en la técnica, tal como en forma de líquido o sólido.

10 Las composiciones farmacéuticas, además de contener una cantidad efectiva para el tratamiento del dolor de uno o más derivados de ciclobuteno de la presente invención, pueden incluir uno o más ingredientes conocidos por los expertos en la técnica para composiciones farmacéuticas de formulación. Tales ingredientes incluyen por ejemplo, vehículos (por ejemplo, en forma de sólido o líquido), agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, coadyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos, materiales encapsulantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de viscosidad, estabilizantes o osmo-reguladores, o combinaciones de los mismos.

15 Preferentemente, las composiciones farmacéuticas sólidas contienen uno o más vehículos sólidos, y opcionalmente uno o más de otros aditivos tales como agentes edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, deslizantes, coadyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes de disgregación de comprimidos o un material encapsulante. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de fusión baja o resinas de intercambio de iones, o combinaciones de los mismos. En  
20 composiciones farmacéuticas en polvo, preferentemente el vehículo es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo está mezclado con un vehículo que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas, y opcionalmente, otros aditivos, y compactados con la forma y el tamaño deseados. Las composiciones farmacéuticas sólidas, tales como polvos y comprimidos, contienen preferentemente hasta el 99% del ingrediente activo.

25 Las composiciones farmacéuticas líquidas contienen preferentemente uno o más derivados de ciclobuteno y uno o más vehículos líquidos para formar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires o composiciones presurizadas. Los vehículos líquidos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agua, disolvente orgánico, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de  
30 viscosidad, estabilizantes u osmo-reguladores, o combinaciones de los mismos.

Ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración oral o parenteral incluyen agua (conteniendo preferentemente aditivos tales como derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes o sus derivados (incluyendo alcoholes monohídricos o alcoholes polihídricos tales como glicoles) o aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un  
35 éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburos halogenados u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

40 Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo por inyección intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa o subcutánea. Las composiciones farmacéuticas para administración transmucosa o puede estar en forma de composición líquida o bien sólida.

45 En una realización preferida de la presente invención, la composición farmacéutica, además de contener el derivado de ciclobuteno también puede contener una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más agentes de alivio del dolor como se describe previamente en el presente documento, y/o una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más de otros agentes activos farmacéuticos como se describe previamente en el presente documento. Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica para tratar el dolor que contiene una cantidad efectiva para el tratamiento del dolor de al menos un derivado de ciclobuteno útil en la presente invención y una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente de alivio del dolor como de describe previamente. En una realización más preferida, el agente de alivio del dolor incluye un analgésico opioide.

50 Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria, tal como comprimidos o cápsulas. En esta forma, la composición está subdividida en dosis unitaria que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo. Las formas de dosificación unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos, viales, ampollas, jeringuillas precargadas o sobres que contienen líquidos, envasados. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido en sí mismo, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma de envase.

55 Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria para el tratamiento del dolor en un mamífero que contiene una dosificación unitaria efectiva para el tratamiento del dolor de al menos un derivado de ciclobuteno de la presente invención. Como reconocerá un experto en la técnica, la

dosificación unitaria efectiva en el tratamiento del dolor dependerá, por ejemplo, del procedimiento de administración. Por ejemplo, una dosificación unitaria para administración oral varía preferentemente desde aproximadamente 75 mg hasta aproximadamente 300 mg y más preferentemente desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 300 mg del derivado de ciclobuteno útil en la presente invención.

- 5 La presente invención también proporciona un envase terapéutico para la dispensación del derivado de ciclobuteno útil en la presente invención a un mamífero que se está tratando para el dolor. Preferentemente, el envase terapéutico contiene una o más dosificaciones unitarias del derivado de ciclobuteno y un recipiente que contiene las una o más dosificaciones unitarias y el etiquetado del modo de empleo del envase para el tratamiento del dolor en un mamífero. En una realización preferida, la dosis unitaria está en forma de comprimido o de cápsula. En una realización preferida, cada dosificación unitaria es una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor.

### Ejemplos

Se evaluaron los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención para determinar su eficacia para tratar el dolor. También se sometieron a prueba los antagonistas del receptor de NMDA conocidos por aliviar el dolor para comparación.

- 15 Los procedimientos de prueba usados en el presente documento se han usado por otros expertos en la técnica para evaluar la eficacia de compuestos para aliviar el dolor. Véase por ejemplo, Bennett GJ y Xie TK, A peripheral mononeuropathy in rat produces disorders of pain sensation like those seen in man, Pain 33: 87-107 (1988); Chaplan SR, Bach RW, Pogrel JW, Chung JM y Yaksh TL, Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods 53: 55-63 (1994); y Mosconi T y Kruger L, Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations Pain 64: 37-57 (1996).

### Sujetos

- 25 Ratas Sprague-Dawley alojadas individualmente tuvieron libre acceso a alimento para rata y agua. Se llevó a cabo un ciclo de 12 h de luz/12 h de oscuridad (con luz encendida desde 6:00 am hasta 6:00 pm). Se llevó a cabo el mantenimiento y la investigación animal de acuerdo con las directrices proporcionadas por los Institutos Nacionales del Comité de Salud sobre Recursos de animales de laboratorio. Se usaron estos sujetos en las pruebas a continuación.

### Compuestos sometidos a prueba

Los derivados de ciclobuteno sometidos a prueba en los ejemplos fueron:

- A. Ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (denominado Compuesto A); y  
30 B. 2-[(1H-Tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]-non-1-(7)-eno-8,9-diona (denominado Compuesto B).

Se produjeron los compuestos A y B de acuerdo con los procedimientos de síntesis descritos en la patente de los Estados Unidos N.º 5.990.307 de Asselin y en la patente de los Estados Unidos N.º 5.168.103 de Kinney et al., respectivamente.

- 35 Se compararon los derivados de ciclobuteno de la presente invención con uno o más de los siguientes antagonistas de NMDA conocidos por aliviar el dolor:

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

Cetamina y dizocilpina son bloqueantes del canal del receptor de NMDA dependientes del uso de alta afinidad, mientras que memantina es un bloqueante del canal del receptor de NMDA dependiente del uso de afinidad moderada. CGS-19755 es un antagonista de NMDA competitivo e ifenprodil es un antagonista de poliamina competitivo.

### Procedimiento de prueba 1: Hipersensibilidad térmica inducida por prostaglandina E<sub>2</sub>.

- 45 Se situaron los 10 cm del extremo de la cola en un frasco térmico que contenía agua calentada hasta 38, 42, 46, 50, 54 o 58°C. Como medida de nocicepción se usó la latencia en segundos que tarda el animal en retirar la cola del agua. Si el animal no retiraba la cola en el plazo de 20 s, el experimentador retiraba la cola y se registraba una latencia máxima de 20 s.

- 50 Después de la evaluación de la sensibilidad térmica de línea base, se produjo hipersensibilidad térmica por inyección de 50 µl de 0,1 mg de prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) en el cm 1 del extremo de la cola. Se generaron curvas de efecto de la temperatura antes (línea base) y después (15, 30, 60, 90 y 120 min) de la inyección de PGE<sub>2</sub>. Estudios previos en otras

especies (por ejemplo, monos; Brandt et al., J. Pharmacol. Exper. Ther. 296:939, 2001) y los resultados del presente estudio demuestran que PGE<sub>2</sub> produce una hipersensibilidad térmica dependiente de la dosis y del tiempo que alcanza el máximo 15 min después de la inyección y se disipa después de 2 h.

5 Estudios de compuesto individual. Se evaluó la capacidad de los fármacos para revertir la hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub> usando un procedimiento de curso temporal de dosis individual. Bajo este procedimiento, se administró una dosis individual del compuesto que va a ser sometido a prueba por vía intraperitoneal (IP), por vía oral (PO) o por vía intranasal (IN) 30 min antes de la inyección de PGE<sub>2</sub>. Se evaluó la sensibilidad táctil 30 min después de la inyección de PGE<sub>2</sub>.

10 Estudios del compuesto de combinación. Se llevaron a cabo estudios de combinación con antagonistas del receptor de NMDA junto con el agonista opiode de mu morfina. Se administró una dosis mínimamente efectiva de morfina (5,6 mg/kg) sola, y en combinación con dosis no efectivas de antagonistas del receptor de NMDA en el ensayo térmico de retirada de cola en agua caliente. Se administraron los compuestos IP a la misma hora 30 min antes de las pruebas.

15 También se llevaron a cabo los estudios de combinación con antagonistas del receptor de NMDA junto con el agonista opiode de mu morfina en el ensayo de hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub>. Se administró una dosis de morfina (5,6 mg/kg) que revirtió completamente la hipersensibilidad térmica (es decir, volvió al valor de línea base) sola, y en combinación con dosis de antagonistas del receptor de NMDA en el ensayo térmico de retirada de cola del agua caliente inducida por PGE<sub>2</sub>. Se administraron IV los compuestos en el mismo momento que PGE<sub>2</sub>, que se administró 30 min antes de las pruebas.

20 Análisis de datos del procedimiento de prueba 1 - Se calculó la temperatura que produjo un incremento de la mitad del máximo en la latencia de retirada de la cola (es decir, T<sub>10</sub>) a partir de cada curva de efecto de la temperatura. Se determinó la T<sub>10</sub> por interpolación a partir de una línea trazada entre el punto superior y el inferior a 10 s sobre la curva del efecto de la temperatura. Para estos estudios, se definió la hipersensibilidad térmica como el cambio hacia la izquierda en la curva de efecto de la temperatura y un descenso en el valor de T<sub>10</sub>. Se definió la reversión de la hipersensibilidad térmica como una vuelta al valor de línea base de la curva de efecto de la temperatura y se calculó el  
25 valor de T<sub>10</sub> de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

30 en la que T<sub>10</sub><sup>fármaco+PGE<sub>2</sub></sup> es la T<sub>10</sub> después de un fármaco en combinación con PGE<sub>2</sub>, T<sub>10</sub><sup>PGE<sub>2</sub></sup> es la T<sub>10</sub> después de PGE<sub>2</sub> sola, y T<sub>10</sub><sup>línea base</sup> es la T<sub>10</sub> bajo condiciones de control. Un valor de MPE en % de 100 indica una vuelta completa a la sensibilidad térmica de línea base observada sin la inyección de PGE<sub>2</sub>. Un valor de más del 100% indica que el compuesto sometido a prueba redujo la sensibilidad térmica más que la sensibilidad térmica de línea base sin la inyección de PGE<sub>2</sub>.

#### Procedimiento de prueba 2: Lesión por constricción crónica

35 Se anestesiaron las ratas con halotano al 3,5% en O<sub>2</sub> a 1 Umin y se mantuvieron con halotano al 1,5% en O<sub>2</sub> durante la cirugía. Se produjo una lesión por constricción del nervio ciático crónica modificada (Mosconi y Kruger, 1996; Bennett y Xie, 1988) por una incisión cutánea y una disección roma a través del bíceps femoral para dejar expuesto el nervio ciático. Se situó un manguito (de 2mm de longitud) de un tubo de polietileno PE 90 (Intramedic, Clay Adams; Becton Dickinson Co.) alrededor del nervio ciático al nivel del medio muslo. Se cerró la herida en capas usando sutura de seda 4-0 y grapas para heridas. Se llevaron a cabo las pruebas 6-10 días después de la cirugía.

40 Se situaron los animales en jaulas de alambre elevadas y se dejaron durante 45-60 minutos para aclimatarse a la sala de pruebas. Se evaluó la sensibilidad táctil de línea base usando una serie de monofilamentos de von Frey calibrados (Stoelting; Wood Dale, IL) 0-3 días antes de la cirugía. Se aplicaron los monofilamentos de Von Frey a la pata trasera medio plantar en orden secuencial ascendente o descendente, según fue necesario, para aproximarse en la mayor medida posible al valor umbral de respuestas. Se indicó el valor umbral por la menor fuerza que evoca una respuesta de retirada rápida a los estímulos. Por tanto, una respuesta de retirada condujo a la presentación del siguiente estímulo más ligero y la ausencia de una respuesta de retirada condujo a la presentación del siguiente estímulo más fuerte. Se  
45 excluyeron del estudio las ratas con valores umbrales de línea base de fuerza < 10 g. Aproximadamente una semana después de la cirugía CCI, se reevaluaron las sensibilidades táctiles y se excluyeron de las pruebas adicionales los animales que exhibieron deficiencia motora (es decir, arrastre de pata) o que fallaron al exhibir hipersensibilidad táctil

posterior (valor umbral < 10 g). Bajo condiciones de dosificación acumulada, se administraron IP compuestos cada 30 minutos incrementando la dosis acumulada aumentándola en incrementos unitarios de ½ log. Se evaluó la hipersensibilidad táctil 20-30 minutos después cada administración de fármaco.

- 5 Análisis de datos del procedimiento de prueba 2 - Se calcularon los valores umbral del 50% (en gm de fuerza) estimados por la prueba no paramétrica de Dixon (Chaplan et al, 1994) y se usaron quince gramos de fuerza como la fuerza máxima. Se generaron curvas de efecto de la dosis para cada condición experimental para cada rata. Se promediaron los valores umbral de hipersensibilidad táctil individual para proporcionar un promedio ( $\pm 1$  EEM). Se definió la reversión de hipersensibilidad táctil como una vuelta a la sensibilidad táctil de línea base y se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

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

- 15 Procedimiento de prueba 3: Respuesta controlada programada.

Se entrenaron las ratas bajo un procedimiento de ciclo múltiple durante sesiones experimentales llevadas a cabo durante cinco días cada semana. Cada ciclo de entrenamiento consistió de un periodo de pretratamiento de 10 min seguido de un periodo de respuesta de 10 min. Durante el periodo de pretratamiento, no se iluminaron con luces de estímulo, y la respuesta no tuvo consecuencias programadas. Durante el periodo de respuesta, se iluminaron las luces de estímulo izquierda o derecha (compensado entre los sujetos), se extendió la palanca de respuesta y los sujetos pudieron responder bajo un programa de proporción fija 30 de presentación de alimento. Las sesiones de entrenamiento consistieron en 3 ciclos consecutivos. Las sesiones de pruebas fueron idénticas a las sesiones de entrenamiento excepto porque se administró una dosis individual del fármaco al inicio del primer ciclo.

20 Análisis de los datos. Se promediaron las tasas de respuesta operantes de animales individuales para los tres ciclos durante las sesiones de prueba y se convirtieron a porcentaje de tasas de respuestas de control usando la tasa promedio del día de entrenamiento previo como valor de control (es decir, promedio de tres ciclos). Se presentan los datos como la tasa de respuesta promedio ( $\pm 1$  EEM) como un porcentaje de control. Por tanto, por ejemplo, un valor de prueba del 100% indicaría que la tasa de respuesta después de la administración del compuesto que se va a someter a prueba fue la misma que la tasa de respuesta y que no hubo efecto adverso del compuesto sometido a prueba.

### Resultados

#### Procedimiento de prueba 1: Nocicepción térmica de línea base e hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub>.

35 Bajo condiciones de línea base, se obtuvieron normalmente las latencias de retirada de cola máximas (es decir, 20 s) con temperaturas de 38, 42 y 46°C. Cuando se incrementó la temperatura del agua hasta 50°C, las latencias de retirada de cola para ratas individuales fueron normalmente de entre 5 y 15 s. La temperatura más alta de 54°C produjo latencias de retirada de cola inferiores a 10 s en todas las ratas. Los valores de T<sub>10</sub> de línea base promedio (retirada en 10 segundos) fueron de entre 49°C y 51°C.

40 Una dosis de 0,1 mg de PGE<sub>2</sub> produjo una hipersensibilidad térmica dependiente de la dosis y del tiempo manifestada como un cambio hacia la izquierda en la curva de efecto de la temperatura y una disminución en el valor de T<sub>10</sub>. Las disminuciones máximas en latencias de retirada de cola se produjeron 15 min después de la administración, y las latencias volvieron a la línea base 120 min después de la inyección.

45 La tabla 1 a continuación muestra los efectos de PGE<sub>2</sub> en combinación con compuestos antagonistas de NMDA comparativos. Hasta dosis que produjeron señales observables de sedación y ataxia (es decir, Ejemplo comparativo 1 - < 10 mg/kg, Ejemplo comparativo 2 - < 100 mg/kg, Ejemplo comparativo 3 - < 0,3 mg/kg, Ejemplo comparativo 4 a 6 - < 30 mg/kg), ninguno de los compuestos comparativos, incluyendo memantina (Ejemplo comparativo 1 y 2), dizocilpina (Ejemplo comparativo 3), cetamina (Ejemplo comparativo 4), ifenprodil (Ejemplo comparativo 5) o CGS-19755 (Ejemplo comparativo 6), produjo una reversión de más del 25% de hipersensibilidad térmica inducida por

- 5 PGE<sub>2</sub>. En comparación, el ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico, un derivado de ciclobuteno útil en la presente invención (compuesto A), produjo una reversión del 79% después de administración IP a 10 mg/kg y una reversión del 87% después de administración PO a 100 mg/kg. Estas dosis (tan altas como 178 mg/kg) no se asociaron con sedación o ataxia como se observa con los compuestos comparativos. Además, 1 mg o 3 mg del compuesto A administrados por vía intranasal (EN) produjeron una reversión del 37% o del 79%, respectivamente. La dosis promedio calculada para el peso del sujeto representa dosis de 2,6 y 7,5 mg/kg, respectivamente. De forma similar, otro derivado de ciclobuteno útil en la presente invención, 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1-(7)-eno-8,9-diona (Compuesto B) produjo una reversión completa de la hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub>.
- 10 La eficacia de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención, tales como los compuestos A y B, en el alivio del dolor, tal como hipersensibilidad térmica, es sorprendente e inesperada. Por ejemplo, todos los compuestos sometidos a prueba de acuerdo con el procedimiento de prueba 1 eran antagonistas del receptor NMDA, sin embargo, los compuestos A y B actuaron sustancial y significativamente mejor que los compuestos comparativos. Es especialmente importante resaltar que ambos compuestos A y B, al igual que el compuesto CGS-19755 comparativo son antagonistas del receptor de NMDA-glutamato competitivo, pero los compuestos A y B actuaron significativa y sustancialmente mejor.

**Tabla 1: Resultados de la hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub>**

Ejemplo	Compuesto sometido a prueba	Procedimiento de admin.	Dosis de MPE en % (mg/kg)						
			0,3	1	3	10	18	30	100
Ej. Comp. 1	memantina	IP			13%	15%			
Ej. Comp. 2	memantina	PO				-1%		11%	5%
Ej. Comp. 3	dizocilpina	IP	18%						
Ej. Comp. 4	cetamina	IP				14%	9%		
Ej. Comp. 5	ifenfrodil	IP				1%		14%	
Ej. Comp. 6	CGS-19755	IP			9%	25%		9%	
Ejemplo 7	A	IP		-7%	66%	79%			
Ejemplo 8	A	PO				5%		23%	87%
Ejemplo 9	A	IN			37%*	79%**			
Ejemplo 10	B	PO			16%	92%		101%	

\* mostrado en la columna para aproximación; la dosis promedio real es de 2,6 mg/kg  
 \*\* mostrado en la columna para aproximación; la dosis promedio real es de 7,5 mg/kg

- 20 También se sometieron a prueba los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención con un analgésico opioide para determinar la capacidad del derivado de ciclobuteno para reducir la sensibilidad térmica en combinación con un analgésico opioide, morfina. Se administró una dosis mínimamente efectiva de morfina se administró sola, y en combinación con dosis no efectivas de los compuestos que se van a someter a prueba. La tabla 1-2 muestra ejemplos en el ensayo de retirada de la cola en agua caliente. Una dosis de 5,6 mg/kg de morfina IP (ejemplo comparativo 11) produjo un aumento pequeño pero significativo en la T<sub>10</sub> (51,2 ± 0,7) comparado con la T<sub>10</sub> de vehículo (48,9 ± 0,1). Cuando se administró en combinación con 5,6 mg/kg de morfina, una dosis no efectiva de 18 mg/kg de cetamina IP (ejemplo comparativo 12) produjo un incremento no significativo en la T<sub>10</sub> (52,8 ± 0,5) comparado con la morfina sola (ejemplo comparativo 13). En cambio, una dosis no efectiva de 10 mg/kg del compuesto A IP (ejemplo 14) en combinación con morfina incrementó significativa y sorprendentemente la T<sub>10</sub> (55,8 ± 1,3) comparado con la morfina sola (ejemplo 15).

**Tabla 1-2: Estudios de combinación de retirada de la cola del agua caliente**

Ejemplo	Compuesto sometido a prueba	Dosis (mg/kg)	Cambio desde la línea base
Ej. Comp. 11	Morfina	5,6	+ 2,3
Ej. Comp. 12	Cetamina	18,0	- 0,3
Ej. Comp. 13	Morfina + Cetamina	5,6 + 18,0	+ 3,9
Ejemplo 14	A	10,0	- 0,3

Ejemplo 15	Morfina + A	5,6 + 10,0	+ 6,9
------------	-------------	------------	-------

También se sometieron a prueba los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención con un analgésico opioide para determinar la capacidad del derivado de ciclobuteno para reducir la hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub> en combinación con un analgésico opioide, morfina. La tabla 1-3 muestra ejemplos en el ensayo de hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub>. La PGE<sub>2</sub> inyectada en la cola disminuyó significativamente la T<sub>10</sub> (44,8 ± 0,1) comparado con la T<sub>10</sub> de vehículo (50,3 ± 0,4; ejemplo comparativo 16). Una dosis de 5,6 mg/kg de morfina (ejemplo comparativo 17) revirtió significativamente la T<sub>10</sub> a un valor similar al vehículo (50,6 ± 0,5). Cuando se administró en combinación con 5,6 mg/kg de morfina, una dosis no efectiva de 18 mg/kg del ejemplo 3 IP (ejemplo comparativo 18) produjo un incremento no significativo en la T<sub>10</sub> (51,7 ± 0,2) comparado con la morfina sola (ejemplo comparativo 19). En cambio, una dosis no efectiva de 10 mg/kg del ejemplo 6 IP (T<sub>10</sub> = 48,8 ± 0,2; ejemplo 20) en combinación con morfina incrementó significativa y sorprendentemente la T<sub>10</sub> (55,3 ± 0,2) comparado con la morfina sola (ejemplo 21).

**Tabla 1-3: Estudios de combinación de hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub>**

Ejemplo	Compuesto sometido a prueba	Dosis (mg/kg)	Cambio desde la línea base
Ej. Comp. 16	vehículo		- 5,6
Ej. Comp. 17	Morfina	5,6	+ 0,3
Ej. Comp. 18	Cetamina	18,0	- 5,5
Ej. Comp. 19	Morfina + Cetamina	5,6 + 18,0	+ 1,4
Ejemplo 20	A	10,0	- 1,5
Ejemplo 21	Morfina + A	5,6 + 10,0	+ 5,0

Resultados del procedimiento de prueba 2: Lesión por constricción crónica

La tabla 2 muestra los efectos de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención para revertir la hipersensibilidad táctil inducida por CCI en animales que recibieron cirugía CCI una semana antes de las pruebas. También se sometieron a prueba los antagonistas del receptor de NMDA memantina (ejemplo comparativo 22) y CGS-19755 (ejemplo comparativo 23) para comparación. Hasta dosis que produjeron señales observables de sedación y ataxia (es decir, ejemplo comparativo 22 - < 10 mg/kg, ejemplo comparativo 23 - < 30 mg/kg), ninguno de los compuestos comparativos produjo ninguna reversión de la hipersensibilidad táctil inducida por CCI. En comparación, el compuesto A (ejemplo 24) produjo una reversión del 97% después de administración IP y el compuesto B (ejemplo 25) produjo una reversión del 40% después de administración IP. Las dosis para los compuestos A y B no estaban asociadas con sedación ni ataxia como se observó con los compuestos comparativos.

**Tabla 2: Hipersensibilidad táctil inducida por lesión por constricción crónica**

Ejemplo	Compuesto sometido a prueba	Procedimiento de admin.	Dosis de reversión en % (mg/kg)			
			1	3	10	30
Ej. Comp. 22	memantina	IP		-25%	-45%	
Ej. Comp. 23	CGS-19755	IP		-9%	-5%	-17%
Ejemplo 24	A	IP	13%	45%	97%	
Ejemplo 25	B	IP	13%	14%	40%	12%

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

Resultados del procedimiento de prueba 3:

Para evaluar los posibles efectos adversos de los derivados de ciclobuteno útiles en la presente invención, se administró el compuesto A a animales que respondieron bajo un programa de presentación de alimento. También se sometieron a prueba los antagonistas del receptor de NMDA memantina y dizocilpina para comparación. La tabla 3 muestra que memantina (ejemplo comparativo 26) y dizocilpina disminuyeron dependientemente de la dosis las tasas de respuesta. Estas fueron dosis que tampoco revirtieron la hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub> ni la

hipersensibilidad táctil inducida por CCI. En cambio, el compuesto A administrado IP (ejemplo 28) o PO (ejemplo 29), inesperadamente no modificó de forma significativa las tasas de respuesta a dosis que revertían la hipersensibilidad térmica inducida por PGE<sub>2</sub> o la hipersensibilidad táctil inducida por CCI.

**Tabla 3: Respuesta operante**

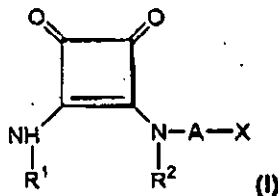
Ejemplo	Compuesto sometido a prueba	Procedimiento de admin.	Dosis (mg/kg)					
			0,1	0,3	3	10	30	100
Ej. Comp. 26	memantina	IP			93%	2%		
Ej. Comp. 27	dizocilpina	IP	63%	16%				
Ejemplo 28	A	IP			111%	86%		
Ejemplo 29	A	PO				112%	97%	100%

5



## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



en la que:

- 5  $R^1$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono;  
 $R^2$  es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alqueno de 2 a 6 átomos de carbono o fenilalquilo de 7 a 12 átomos de carbono; o  
 $R^1$  y  $R^2$  tomados conjuntamente como Z son  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{R}^8)(\text{R}^9)-\text{C}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})\text{CH}_2-$ ,  
 10 en los que  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^{10}$  son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o hidroxilo y  
 $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^9$  y  $\text{R}^{11}$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;  
 A es alqueno de 1 a 6 átomos de carbono o alqueno de 2 a 6 átomos de carbono;  
 X es  $\text{CO}_2\text{R}^3$ ,  $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^4)(\text{OR}^5)$ , 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidin-2-ilo o 5-tetrazolilo, en los que  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  y  $\text{R}^5$  son,  
 independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo  
 para su uso en el tratamiento del dolor en un mamífero.

2. Una composición farmacéutica que comprende:

- a) una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor de al menos un compuesto de fórmula (I) como se define  
 en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
 20 b) una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente de alivio del dolor para su uso en el  
 tratamiento del dolor en un mamífero.

3. Uso de un compuesto que tiene la fórmula (I) como se define en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente  
 aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero.

4. Uso de una composición farmacéutica que comprende:

- a) una cantidad efectiva en el tratamiento del dolor de al menos un compuesto de fórmula (I) como se define  
 en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y  
 25 b) una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente de alivio del dolor para la preparación de  
 un medicamento para el tratamiento del dolor en un mamífero.

5. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,  
 en el que  $\text{R}^1$  es hidrógeno, metilo, etilo o bencilo.

30 6. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,  
 en el que  $\text{R}^2$  es hidrógeno, metilo, alilo, metalilo o bencilo.

7. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,  
 en el que  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  tomados conjuntamente son Z.

8. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 7, en el que Z es  $-(\text{CH}_2)_3-$ .

35 9. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8,  
 en el que A es un alqueno de cadena lineal o ramificada seleccionado de  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ ,  
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ,  $-(\text{CH}_2)_3-$  y  $-(\text{CH}_2)_4-$ .

10. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9,  
 en el que los sustituyentes para X se seleccionan de carboxilo, fosfonilo o 5-tetrazolilo.

40 11. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10,  
 en el que el compuesto de fórmula (I) comprende al menos uno de:

N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)beta-alanina,  
 2-[2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil]-1,2,4-oxadiazolidina-3,5-diona,

- N-(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)-N-(2-propenil)glicina,  
 ácido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]etil]fosfónico,  
 ácido [(E)-4-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)amino]-2-butenil]fosfónico,  
 ácido [2-[(2-amino-3,4-dioxo-1-ciclobuten-1-il)metilamino]etil]fosfónico,  
 5 ácido [2-(7,8-dioxo-2,5-diazabicyclo[4.2.0]oct-1(6)-en-2-il)etil]fosfónico,  
 ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico,  
 ácido [2-(4-hidroxi-8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)en-2-il)etil]fosfónico,  
 ácido 8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-eno-2-acético,  
 10 2-[(1H-tetrazol-5-il)metil]-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1-(7)-eno-8,9-diona,  
 ácido [2-(9,10-dioxo-2,7-diazabicyclo[6.2.0]dec-1(8)-en-2-il)etil]fosfónico,
- o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de éstos.
12. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el dolor es dolor agudo o dolor crónico.
- 15 13. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en las reivindicación 12, en el que el dolor es 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 de cáncer, dolor provocado por lesión o cirugía o dolor por cefalea, o combinaciones de los mismos.
14. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 12, en el que el dolor crónico está asociado con alodinia, hiperalgesia, o ambas.
- 20 15. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 14, en el que el dolor crónico es dolor neuropático; dolor por cáncer; dolor visceral; dolor musculoesquelético; dolor óseo; dolor por cefalea; o dolor asociado con infecciones, anemia drepanocítica, trastornos autoinmunitarios, esclerosis múltiple, o inflamación, o combinaciones de los mismos.
- 25 16. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 12, en el que el dolor comprende dolor neuropático.
- 30 17. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 16, en el que el dolor neuropático está asociado con neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia del trigémino, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, causalgia, síndrome talámico, avulsión de la raíz del nervio, dolor del miembro fantasma, distrofia simpática refleja, dolor post-toracotomía, cáncer, lesión química, toxinas, deficiencias nutricionales, o infecciones víricas o bacterianas, o combinaciones de los mismos.
18. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 3, para la preparación de un medicamento que comprende además una cantidad farmacéuticamente efectiva de al menos un agente de alivio del dolor.
- 35 19. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 18, en el que el agente de alivio del dolor comprende uno o más analgésicos; agentes antiinflamatorios; preparaciones para migraña; antidepresivos tricíclicos; anti-epilépticos; agonistas de  $\alpha_1$ ; o inhibidores de recaptación de serotonina selectivos/inhibidores de captación de norepinefrina selectivos; o combinaciones de los mismos.
- 40 20. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en la reivindicación 19, en el que el agente de alivio del dolor comprende un analgésico opioide.
21. Compuesto o composición para su uso, o uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 20, en el que el medicamento está en forma de un comprimido o cápsula.
22. Composición para su uso reivindicado en la reivindicación 2, en la que la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o cápsula.
- 45 23. Uso como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 21, en el que el medicamento está comprimido en un envase que comprende un etiquetado del modo de empleo del envase para tratar el dolor en un mamífero y un recipiente que comprende el medicamento en una o más dosificaciones unitarias.