



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 350 449**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/662 (2006.01)	A61P 3/08 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 9/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 21/00 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)	A61P 25/00 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)	A61P 29/00 (2006.01)
A61P 29/02 (2006.01)	A61P 43/00 (2006.01)
C07F 9/645 (2006.01)	

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04759168 .0**

(96) Fecha de presentación : **07.04.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1611144**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.01.2006**

(54) Título: **Derivados de ácido 2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo(5.2.0)non-1(7)en-2-il)alquilfosfónico y su uso como antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA).**

(30) Prioridad: **09.04.2003 US 461490 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2011

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2011

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

(72) Inventor/es: **Butera, John, Anthony y**
Baudy, Reinhardt, Bernhard

(74) Agente: **Carpintero López, Mario**

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**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

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

El glutamato y aspartato juegan papeles duales en el sistema nervioso central como
aminoácidos esenciales y como los neurotransmisores excitadores principales. Hay al menos
cuatro clases de receptores de aminoácidos excitadores: NMDA, AMPA (ácido 2-amino-3-
10 (metil-3-hidroxiisoxazol-4-il)propanoico), cainato y receptores metabotrópicos. Estos receptores
de aminoácidos excitadores regulan un amplio intervalo de eventos de señalización que actúan
sobre las funciones cerebrales fisiológicas. Por ejemplo, la activación del receptor de NMDA ha
demostrado ser el evento central que conduce a la excitotoxicidad y muerte neuronal en
muchos estados de enfermedad, así como también una consecuencia de hipoxia e isquemia
15 tras traumatismo cerebral, apoplejía y tras paro cardíaco. Se sabe también que el receptor de
NMDA juega un importante papel en la plasticidad sináptica que subyace en muchas funciones
cognitivas superiores, tales como memoria y cognición, ciertas rutas nociceptivas y en la
percepción del dolor. Además ciertas propiedades de receptores de NMDA sugieren que
pueden estar implicados en el procesamiento de información en el cerebro lo que fundamenta
20 propiamente la consciencia.

Los receptores de NMDA se localizan en todo el sistema nervioso central. Los
receptores de NMDA son canales de cationes con puerta de ligando que modulan el flujo de
iones de sodio, potasio y calcio cuando se activan con glutamato en combinación con glicina.
Estructuralmente el receptor de NMDA se cree que está comprendido por canales
25 heteromultiméricos que contiene dos subunidades principales designadas como NR1 y NR2.
Estas subunidades contienen un sitio de unión de glicina, un sitio de unión de glutamato y sitio
de unión de poliamina. Para la subunidad NR1 se han identificado múltiples variantes de
empalme, mientras que para la subunidad NR2, se han identificado cuatro tipos de subunidad
individual (NR2A, NR2B, NR2C y NR2D). El receptor de NMDA también contiene un sitio de
30 unión de Mg^{++} localizado dentro del poro del ionóforo del complejo receptor/canal de NMDA,
que bloquea el flujo de iones.

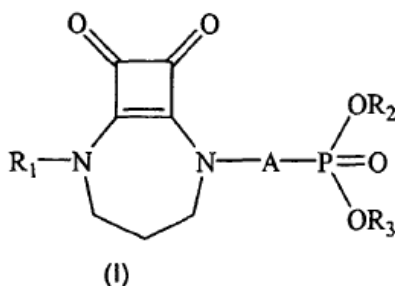
La evidencia preclínica y clínica sustancial indica que los inhibidores del receptor de N-
metil-D-aspartato (NMDA) tienen potencial terapéutico para el tratamiento de numerosos
trastornos. Se cree que los trastornos que son responsables de la inhibición de receptores de
35 NMDA incluyen trastornos cerebrovasculares tales como isquemia cerebral (por ejemplo,

apoplejía) o infarto cerebral que da lugar a un conjunto de afecciones tales como apoplejía tromboembólica o hemorrágica, o vasoespasma cerebral; traumatismo cerebral, espasmo muscular; y trastornos convulsivos tales como epilepsia o estado epiléptico. También se pueden usar antagonistas del receptor de NMDA para evitar la tolerancia a analgesia con opiáceos o para ayudar a controlar síntomas de abstinencia a fármacos adictivos.

El estudio de compuestos en años recientes ha identificado una serie de antagonistas del receptor de NMDA que se han usado en estudios en animales y en humanos clínicos para demostrar el fundamento del concepto para el tratamiento de una variedad de trastornos. La dificultad de demostrar la utilidad clínica de antagonistas del receptor de NMDA ha sido en general la falta de antagonistas de selectividad del subtipo de receptor de NMDA y/o actividad biológica cuando se dosifica por vía oral. Por tanto continúa la búsqueda de antagonistas del receptor de NMDA que sean selectivos del subtipo y/o oralmente eficaces.

SUMARIO DE LA INVENCION

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

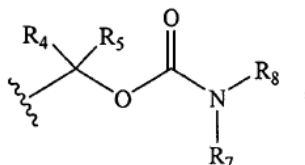
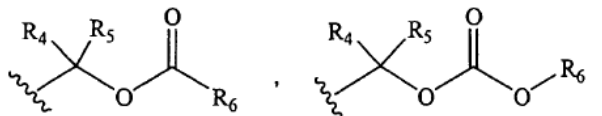


en la que:

R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₂ a C₇, un grupo alcanosulfonilo C₁ a C₆, o un grupo aroilo C₆ a C₁₄;

A es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, o



con la condición de que al menos uno de R_2 y R_3 no sea hidrógeno;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_4 , un grupo arilo C_5 a C_7 , un grupo alquilarilo C_6 a C_{15} que presenta de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo arilo, un grupo alquenilo C_2 a C_7 , o grupo alquinilo C_2 a C_7 , o R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo espirocarbocíclico C_3 a C_8 ;

R_6 es un grupo alquilo lineal o ramificado C_1 a C_{12} , un grupo alquenilo o alquinilo lineal o ramificado C_2 a C_7 , un grupo arilo C_5 a C_{13} , un grupo alquilarilo C_6 a C_{21} que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo; un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_4 a C_8 , un grupo alquilcicloalquilo C_5 a C_{16} que presenta de 4 a 8 átomos de carbono en el anillo cicloalquilo;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1 a C_{12} , un grupo alquenilo o alquinilo lineal o ramificado C_2 a C_7 , un grupo arilo C_5 a C_{13} , un grupo alquilarilo C_6 a C_{21} que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo, un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, o R_7 y R_8 pueden formar conjuntamente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo que presenta en el anillo de 4 a 8 átomos de carbono y opcionalmente uno o dos átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

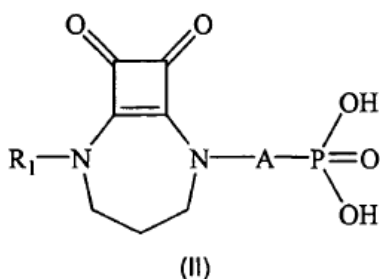
en la que cualquier grupo R_1 a R_8 que presenta un resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente en el resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro o hidroxilo, un grupo alquilo C_1 - C_6 , o un grupo alcoxi C_1 - C_6 .

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento de una o más afecciones en un mamífero que incluye administrar a un mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de afecciones que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluyen trastornos cerebrovasculares tales como isquemia cerebral o infarto cerebral; traumatismo cerebral; espasmo muscular; trastornos convulsivos tales como epilepsia o estado epiléptico; glaucoma; dolor; trastornos de ansiedad; trastornos del humor; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; deterioro cognitivo; trastornos neurodegenerativos crónicos tales como enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o demencia crónica; enfermedades inflamatorias; hipoglucemia;

complicaciones finales diabéticas en órganos; paro cardíaco; anoxia por asfixia; lesión de la médula espinal; fibromialgia, complicaciones de herpes zóster (culebrilla) tal como prevención de neuralgia post-herpética; prevención de tolerancia a analgesia con opiáceos; o síntomas de abstinencia de fármacos adictivos o combinaciones de los mismos.

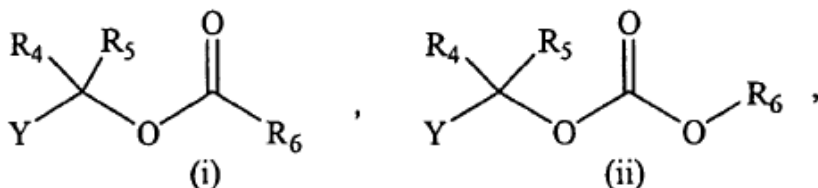
5 En otra realización de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que incluye al menos un compuesto de fórmula (I) y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aún en otra realización de la presente invención se proporciona un producto que se prepara mediante el procedimiento que incluye hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

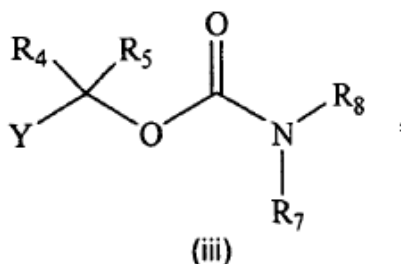


10

y al menos un éster seleccionado de



o

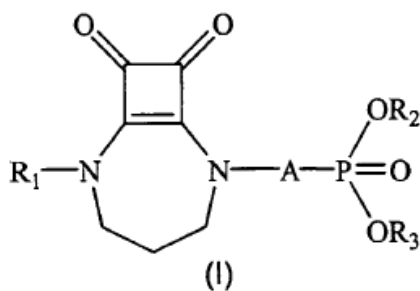


y formar un producto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un grupo saliente.

15 DESDRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención proporciona compuestos de fórmula (I)

5

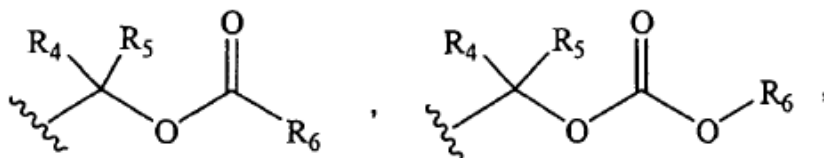


en la que:

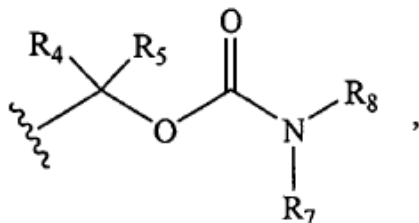
R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₂ a C₇, un grupo alcanosulfonilo C₁ a C₆, o un grupo aroílo C₆ a C₁₄;

A es alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono o alquilenos de 2 a 4 átomos de carbono;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, o



o



con la condición de que al menos uno de R₂ y R₃ no sea hidrógeno;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₄, un grupo arilo C₅ a C₇, un grupo alquilarilo C₆ a C₁₅ que presenta de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo arilo, un grupo alquilenos C₂ a C₇, o grupo alquilenos C₂ a C₇, o R₄ y R₅ pueden formar juntos un anillo espirocarbocíclico C₃ a C₈;

R₆ es un grupo alquilo lineal o ramificado C₁ a C₁₂, un grupo alquilenos o alquilenos lineal o ramificado C₂ a C₇, un grupo arilo C₅ a C₁₃, un grupo alquilarilo C₆ a C₂₁ que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo; un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, un grupo cicloalquilo C₄ a C₈, un grupo alquilocicloalquilo C₅ a C₁₆ que presenta de 4 a 8 átomos de carbono en el anillo cicloalquilo;

R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1 a C_{12} , un grupo alquenilo o alquinilo lineal o ramificado C_2 a C_7 , un grupo arilo C_5 a C_{13} , un grupo alquilarilo C_6 a C_{21} que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo, un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, o R_7 y R_8 pueden formar conjuntamente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo que presenta en el anillo de 4 a 8 átomos de carbono y opcionalmente uno o dos átomos seleccionados de hidrógeno, oxígeno o azufre;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

A menos que se indique de otra forma:

Alquilo o alquilenilo tal como se usan en este documento, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática que presenta de 1 a 12 átomos de carbono e incluye, pero sin limitarse a estos, cadenas lineales o ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que presenta de 1 a 3 átomos de carbono. En algunas realizaciones de la invención, alquilo es preferiblemente C_1 a C_8 y más preferiblemente C_1 a C_6 .

Alquenilo o alquenileno se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que presenta de 2 a 7 átomos de carbono que puede contener de 1 a 3 enlaces dobles. Ejemplos de alquenileno para A son grupos mono-, di- o poli-insaturados lineales o ramificados tales como vinilo, prop-1-enilo, alilo, metalilo, but-1-enilo, but-2-enilo o but-3-enilo.

Alquinilo se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática, lineal o ramificada que presenta de 2 a 7 átomos de carbono que puede contener de 1 a 3 enlaces triples.

Acilo, tal como se usa en este documento, se refiere al grupo $R-C(=O)-$, donde 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 $R-C(=O)-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Alcanosulfonilo, tal como se usa en este documento, se refiere al grupo $R-S(O)_2-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Arilo, tal 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, grupos que contienen restos arilo son monocíclicos que presentan de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo. Heteroarilo significa un carbono de 5 a 13 miembros aromático que contiene anillo mono- o bicíclico que presenta de uno a cinco heteroátomos que pueden ser independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, grupos que contienen restos heteroarilo son monocíclicos que presentan de 5 a 7 miembros en el anillo donde se seleccionan uno o dos de los miembros del anillo independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Grupos que

contienen restos arilo o heteroarilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se define a continuación o no sustituidos.

Aroílo, tal como se usa en este documento, se refiere al grupo Ar-C(=O)- donde Ar es arilo como se definió anteriormente. Por ejemplo, un resto aroílo C_6 a C_{14} se refiere al grupo Ar-C(=O)- donde Ar es un anillo carbocíclico de 5 a 13 miembros aromático.

Alquilarilo, tal como se usa en este documento, se refiere al grupo R-Ar donde Ar es arilo como se definió anteriormente y R es un resto alquilo que presenta de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilarilo incluyen bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo. Alquilheteroarilo, tal como se usa en este documento se refiere al grupo $-\text{R-hetAr}$ donde hetAr es heteroarilo como se definió anteriormente y R es un resto alquilo que presenta de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Cicloalquilo, tal como se usa en este documento, se refiere a un anillo monocarbocíclico que presenta de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Heterocicloalquilo se refiere a un carbono que contiene anillo monocíclico que presenta de 3 a 8 miembros de anillo donde uno a dos átomos de anillo se seleccionan independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Pueden estar sustituidos opcionalmente grupos que contienen restos cicloalquilo o heterocicloalquilo como se define a continuación o estar no sustituidos.

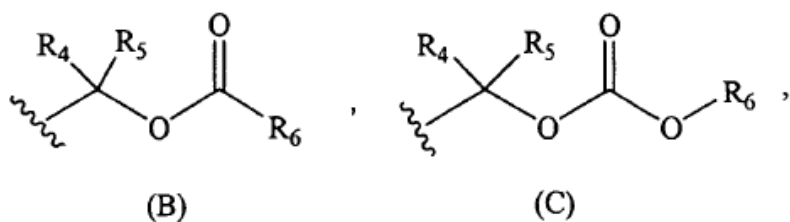
Alquilocicloalquilo, tal como se usa en este documento, se refiere al grupo $-\text{R-cicloalquilo}$ donde cicloalquilo es un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente y R es un resto alquilo que presenta de 1 a 8, preferiblemente de 1 a 6, y más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono.

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

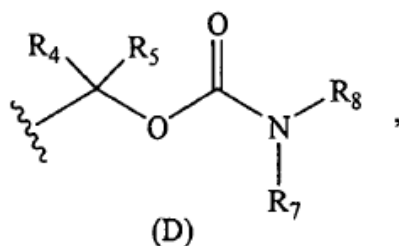
Sustituido, tal como se usa en este documento, se refiere a un resto, tal como un resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo que presenta de 1 a aproximadamente 5 sustituyentes, y más preferiblemente de 1 a aproximadamente 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro o hidroxilo, un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, o un grupo alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$. Sustituyentes preferidos son un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$.

En la fórmula (I) anterior, en una realización de la presente invención, R_1 es preferiblemente H o un alquilo C_1 a C_4 y más preferiblemente H. En otra realización de la presente invención, A es preferiblemente un grupo alquilenilo, $-(\text{CH}_2)_n-$, donde n es 1 a 3, más preferiblemente 1 a 2 y lo más preferiblemente 2.

En otra realización, R_2 y R_3 se seleccionan independientemente preferiblemente de H o:

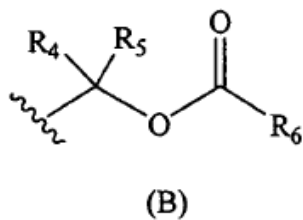


o



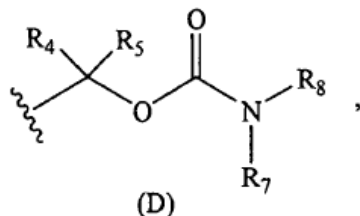
con la condición de que al menos uno de R_2 y R_3 no sea H. Cuando ambos R_2 y R_3 no son hidrógeno, se prefiere que sean el mismo. R_4 y R_5 se seleccionan preferiblemente de H o un grupo alquilo C_1 a C_4 , y más preferiblemente H o metilo. R_6 se selecciona preferiblemente de un grupo alquilo lineal o ramificado C_3 a C_{10} , un grupo arilo C_5 a C_7 , un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, o un grupo cicloalquilo que presenta en el anillo de 5 a 7 átomos de carbono. En una realización preferida R_6 es un grupo arilo C_5 a C_7 .

En otra realización preferida de la presente invención, R_2 y R_3 de fórmula (I) son H o el resto (B) o (D),



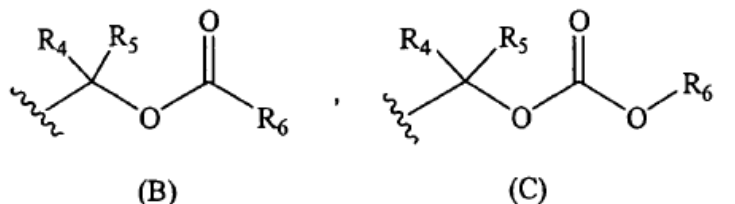
10

o

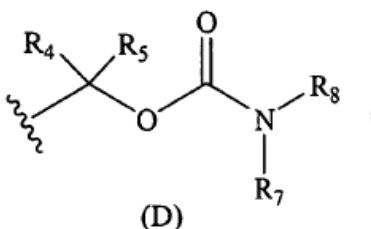


más preferiblemente H o el resto (B), y lo más preferiblemente ambos son el resto (B), donde R_4 , R_5 y R_6 son como se definieron anteriormente.

Aún en otra realización preferida de la presente invención R_1 es H o un grupo alquilo C_1 a C_4 ; A es un grupo alquileno que presenta la fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n es 1 a 3; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H o:



o



- 5 con la condición de que al menos uno de R_2 y R_3 no sea H; R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H o un grupo alquilo C_1 a C_4 ; y R_6 se selecciona de un grupo alquilo lineal o ramificado C_3 a C_{10} , un grupo arilo C_5 a C_7 , un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, o un grupo cicloalquilo que presenta en el anillo de 5 a 7 átomos de carbono.

10 En realizaciones adicionales R_6 se selecciona de fenilo, n-hept-4-ilo, ciclohexilo, isopropilo y t-butilo. Aún en realizaciones adicionales R_7 y R_8 son ambos metilo.

Ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

- benzoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il] etil}-3-oxido-7-oxo-7-fenil-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;
- 15 2-propilpentanoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1 (7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-8-propil-2,4,6-trioxa-3-fosfaundec-1-ilo;
- éster (2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-[2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo [5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfinoiloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo [5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-1,5-dimetil-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;
- 20 ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo [5.2. 0] non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;

éster diisopropoxycarboniloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0] non-1-(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico;

éster bis[1-(benzoiloxi)etílico] del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico;

5 éster [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-hidroxifosfinoiloximetílico de ácido benzoico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y

éster di-dimetilcarbamoiloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo [5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

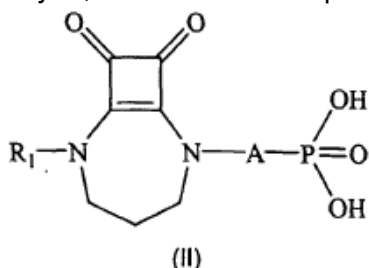
10 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono y/o átomos de fósforo asimétricos, y por tanto pueden dar lugar a isómeros ópticos y diastereoisómeros. Aunque se muestra independientemente de la estereoquímica en la fórmula (I), la presente invención incluye tales isómeros ópticos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

 Cuando se prefiere un enantiómero este puede, en algunas realizaciones proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por tanto un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto
20 que se aísla o separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", tal como se usa en esta invención, significa que el compuesto está constituido por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En realizaciones preferidas, el compuesto está constituido por al menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras realizaciones de la invención el compuesto
25 está constituido por al menos aproximadamente 99% en peso de un enantiómero preferido. Se pueden aislar enantiómeros preferidos de mezclas racémicas mediante cualquier procedimiento conocido por los especialistas en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o se preparan mediante procedimientos descritos en esta invención. Véase, por ejemplo, Jacques, y col., Enantiomers.
30 Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., y col., 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).

Un especialista en la técnica también reconocerá que es posible que existan tautómeros de fórmula (I). La presente invención incluye todos esos tautómeros incluso aunque no se muestren en la fórmula (I).

Los compuestos útiles en la presente invención también incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I). Por “sal farmacéuticamente aceptable” se entiende cualquier compuesto formado por la adición de una base farmacéuticamente aceptable y un compuesto de fórmula (I) para formar la sal correspondiente. Con el término “farmacéuticamente aceptable” se entiende una sustancia que sea aceptable para uso en aplicaciones farmacéuticas desde una perspectiva toxicológica y no interactúe adversamente con el principio activo. Preferiblemente las sales farmacéuticamente aceptables son sales de metales alcalinos (sodio, potasio, litio) o sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio) de los compuestos de fórmula (I), o sales de los compuestos de fórmula (I) con cationes farmacéuticamente aceptables derivados de amoníaco o de una amina básica. Ejemplos de estos últimos incluyen, pero sin limitarse a estos, 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-metil- piperidinio, 1-isopropilpirrolidinio, 1,4-dimetilpiperazinio, 1-n-butil- piperidinio, 2-metilpiperidinio, 1-etil-2-metilpiperidinio, mono-, di-, o trietanolamonio, tris- (hidroximetil)metilamonio, o fenilmonoetanolamonio. Preferiblemente las sales se pueden formar cuando uno de R_2 o R_3 es hidrógeno.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante síntesis del compuesto de fórmula (II), donde A y R_1 se definen como para la fórmula (I)

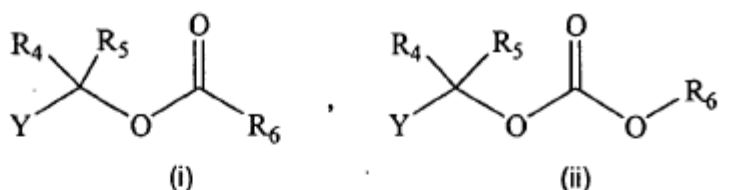


de acuerdo con procedimientos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.168.103, 5.240.946, 5.990.307 y 6.011.168. Una ruta de síntesis preferida se describe en el ejemplo 5 de las patentes de Estados Unidos números 5.990. 307 y 6.011.168.

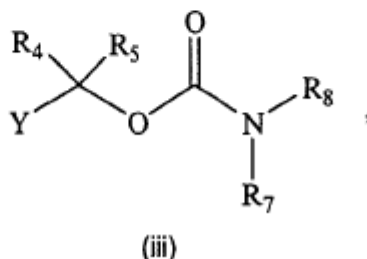
El compuesto de fórmula (II) obtenido se disuelve luego en un disolvente adecuado tal como dimetilformamida. Por “disolvente adecuado” se entiende un disolvente tal que el compuesto de fórmula (II) sea soluble en y no reactivo con el mismo. Preferiblemente se añade un limpiador de ácido (para reaccionar con el subproducto de la reacción con haluro de ácido)

tal como una amina, a la mezcla de reacción preferiblemente a temperatura ambiente. La amina es preferiblemente una amina secundaria o terciaria estéricamente impedida y más preferiblemente una amina terciaria tal como diisopropiletilamina. De forma apropiada se añade a la mezcla de reacción un éster sustituido de fórmula:

5



o



donde R_4 , R_5 , y R_6 se definen como en la fórmula (I), e Y es grupo saliente. Tal como se usa en este documento, el término “grupo saliente” se refiere a un resto que se puede desplazar selectivamente por otro resto, tal como por sustitución nucleófila o eliminación, durante una reacción química. De forma típica grupos salientes incluyen restos que cuando se eliminan mediante sustitución nucleófila o eliminación son relativamente estables en forma aniónica. Los grupos salientes son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, haluros (por ejemplo, cloruro, bromuro y yoduro) y alquil- y arilsulfonatos tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato, triflato y similares. En una realización preferida Y es un átomo de halógeno.

10

15

La mezcla de reacción se calienta de aproximadamente 50° C a aproximadamente 80° C, y más preferiblemente de aproximadamente 65° C a aproximadamente 75° C durante un tiempo de reacción suficiente de modo que el haloéster reacciona con el compuesto de fórmula (II) formando un compuesto de fórmula (I). De forma típica, para rendimientos preferibles, el tiempo de reacción es de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 40 horas, y más preferiblemente de aproximadamente 25 horas a aproximadamente 35 horas. Una vez se completa la reacción, la mezcla de reacción se enfría preferiblemente a temperatura ambiente, y se aísla el compuesto de fórmula (I) usando técnicas convencionales conocidas por los especialistas en la técnica. Un procedimiento de aislamiento preferido es repartir la mezcla de

20

reacción entre una base débil, tal como bicarbonato de sodio acuoso, y un disolvente orgánico tal como acetato de etilo. La fase acuosa se re-extrae preferiblemente varias veces con el disolvente orgánico, y las capas orgánicas reunidas se lavan de nuevo con una base débil. Las capas orgánicas se secan luego, por ejemplo, con salmuera y sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. Luego se somete el residuo preferiblemente a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice usando técnicas convencionales para aislar el compuesto.

Los compuestos de la presente invención, cuando se administran a mamíferos, son antagonistas de NMDA, y por tanto son útiles para el tratamiento de una variedad de trastornos que mejoran con la inhibición del receptor de NMDA en mamíferos. Por “tratamiento”, tal como se usa en este documento, se entiende el alivio, inhibición, prevención, mejora y/o mitigación parcial o completa del trastorno. Por ejemplo, “tratar”, tal como se usa en este documento incluye alivio, inhibición o mitigación parcial o completa de la afección en cuestión. “Mamíferos” tal como se usa en este documento se refiere a animales vertebrados de sangre caliente, tal como humanos.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de afecciones en mamíferos que mejorarían con la inhibición del receptor de NMDA que incluye administración a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I).

Sin pretender unirse a teoría alguna, se cree que los compuestos de la presente invención tras administración a un mamífero, forman el ácido fosfónico correspondiente (es decir, donde R2 y/o R3 son hidrógeno en la fórmula (I)). Se ha descubierto de forma sorprendente que los compuestos de la presente invención en relación a los compuestos de fórmula (II) han mejorado la biodisponibilidad cuando se administran por vía oral a mamíferos. Adicionalmente los compuestos de la presente invención, tras administración a mamíferos, presentan una afinidad y selectividad únicas por ciertos sitios de unión en el receptor de NMDA. Esta afinidad y selectividad únicas se cree que proporcionan tratamiento efectivo a dosis menores y/o provocan menos efectos secundarios a dosis dando lugar al tratamiento deseado. Esto es particularmente evidente cuando la afección que se trata es dolor.

En una realización, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de afecciones asociadas con anomalías de glutamato que incluye la administración a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I). Tal como se usa en esta invención, “asociado con” se refiere a afecciones provocadas directa o indirectamente por anomalías de glutamato. “Anomalías de glutamato” se refiere a cualquier afección provocada por una enfermedad o un trastorno en el que glutamato, de forma típica en cantidades elevadas, se ve implicado

como un factor de contribución a la enfermedad o trastorno. Afecciones que se cree están asociadas con anormalidad de glutamato incluyen, pero sin limitarse a estas, trastornos cerebrovasculares tales como isquemia cerebral (es decir, apoplejía) o infarto cerebral que da lugar a un conjunto de afecciones tales como apoplejía tromboembólica o hemorrágica, o

5 vasos espasmo cerebral; traumatismo cerebral; espasmo muscular; trastornos convulsivos tales como epilepsia o estado epiléptico; glaucoma; dolor; trastornos de la ansiedad tales como ataque de pánico, agorafobia, trastorno del dolor, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de la ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad por separación, o trastorno de la ansiedad

10 inducida por sustancia; trastornos del humor tal 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 humor inducido por sustancia), episodios de humor (por ejemplo, episodio depresivo mayor, episodio maniaco, episodio mixto, y episodio hipomaniaco); esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno

15 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 con, por ejemplo, enfermedad del corpúsculo de Lewy, enfermedad de Alzheimer, fronto temporal, o SIDA. En lo que respecta a los trastornos mentales enumerados

20 anteriormente tales como esquizofrenia, trastornos del humor y trastornos de la ansiedad, se hace referencia a Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª edición, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994) para una descripción más completa de cada uno de los trastornos mentales. Más afecciones que se cree están relacionadas con anormalidades de glutamato incluyen enfermedades inflamatorias; hipoglucemia;

25 complicaciones finales diabéticas en órgano; paro cardíaco; anoxia por asfixia, tales como síndrome de inmersión, cirugía pulmonar y traumatismo cerebral; y lesión de la médula espinal. Los compuestos de la presente invención se pueden usar también para tratar fibromialgia y complicaciones de herpes zóster (culebrilla) tales como la prevención de neuralgia post-herpética. Por tanto, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de

30 cada una de las afecciones o combinaciones de estas afecciones anteriormente citadas que incluye la administración a un mamífero en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I).

En una realización preferida los compuestos de la presente invención se usan para tratar dolor. El dolor puede ser, por ejemplo, dolor agudo (duración corta) o dolor crónico

35 (recurrente regularmente o persistente). El dolor puede ser también centralizado o periférico.

Ejemplos de dolor que pueden ser agudos o crónicos y que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluyen dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor óseo, dolor lumbosacral, dolor de cuello o espalda superior, dolor visceral, dolor somático, dolor neuropático, dolor de cáncer, dolor provocado por lesión o cirugía tal como dolor de quemadura o dolor dental, o dolores de cabeza tales como migrañas o dolores de cabeza por tensión, o combinaciones de estos dolores. Un especialista en la técnica reconocerá que estos dolores pueden solaparse unos con otros. Por ejemplo, un dolor provocado por inflamación puede ser visceral o musculoesquelético por naturaleza.

En una realización preferida de la presente invención los compuestos útiles en la presente invención se administran a mamíferos para tratar dolor crónico tal como dolor neuropático asociado por ejemplo con daño a o cambios patológicos en los sistemas nerviosos periférico o central; dolor de cáncer; dolor visceral asociado con, por ejemplo, las regiones abdominal, pélvicas y/o perineal o pancreatitis; dolor musculoesquelético asociado con, por ejemplo, la espalda inferior o superior, médula espinal, fibromialgia, articulación temporomandibular, o síndrome de dolor miofascial; dolor óseo asociado con, por ejemplo, trastornos degenerativos óseos o articulares tales como osteoartritis, artritis reumatoide, o estenosis espinal; dolores de cabeza tales como migraña o dolores de cabeza por tensión; o dolor asociado con infecciones tales como VIH, herpes zóster (culebrilla), anemia de células falciformes, trastornos autoinmunes, esclerosis múltiple o inflamación tal como osteoartritis o artritis reumatoide.

En una realización más preferida los compuestos útiles en esta invención se usan para tratar dolor crónico que es dolor neuropático, dolor visceral, dolor musculoesquelético, dolor de huesos, dolor de cáncer o dolor inflamatorio o combinaciones de los mismos, de acuerdo con los procedimientos descritos en esta invención. El dolor inflamatorio se puede asociar con una variedad de afecciones médicas tales como osteoartritis, artritis reumatoide, cirugía, o lesión. El dolor neuropático se puede asociar, por ejemplo, con neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngeal, distrofia simpática refleja, casualgia, síndrome del tálamo, avulsión de raíz nerviosa, o daño a nervio provocado por lesión que da lugar a sensibilización periférica y/o central tal como dolor de extremidad fantasma, distrofia simpática refleja o dolor de post-toracotomía, cáncer, lesión química, toxinas, deficiencias nutricionales o infecciones virales o bacterianas tales como culebrilla o VIH, o combinaciones de los mismos. Los procedimientos de uso para compuestos de esta invención incluyen además tratamientos en los que el dolor neuropático es una afección de infiltración secundaria

a metastásica, adiposis dolorosa, quemaduras o estados de dolor central relacionados con afecciones del tálamo.

Como se citó previamente, los procedimientos de la presente invención se pueden usar para tratar dolor que sea somático y/o visceral por naturaleza. Por ejemplo, dolor somático que se puede tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluyen dolores asociados con lesión de tejido estructural o blando sufrida durante cirugía, procedimientos dentales, quemaduras o lesiones corporales traumáticas. Ejemplos de dolor visceral que se pueden tratar de acuerdo con los procedimientos de la presente invención incluyen aquellos tipos de dolor asociados con o que resultan de enfermedades de los órganos internos tales como colitis ulcerosa, síndrome del intestino irritable, vejiga irritable, enfermedad de Crohn, enfermedades reumatológicas (artralgias), tumores, gastritis, pancreatitis, infecciones de los órganos, o trastornos del tracto biliar, o combinaciones de las mismas. Un especialista en la técnica también reconocerá que el dolor tratado de acuerdo con los procedimientos de la presente invención se pueden relacionar también con afecciones de hiperalgesia, alodinia, o ambas. Adicionalmente el dolor crónico puede ser también con o sin sensibilización periférica o central.

Los compuestos útiles en esta invención se pueden usar también para tratar dolores agudos y/o crónicos asociados con afecciones femeninas, que se pueden denominar también como dolor específico femenino. Tales grupos de dolor incluyen aquellos que se encuentran solamente o de forma predominante en hembras, incluyendo dolor asociado con la menstruación, ovulación, embarazo o parto, aborto, embarazo ectópico, menstruación retrógrada, rotura de un quiste folicular o quiste del cuerpo lúteo, irritación de las vísceras pélvicas, fibroides uterinas, adenomiosis, endometriosis, infección e inflamación, isquemia de órgano pélvico, obstrucción, adhesiones intra-abdominales, distorsión anatómica de las vísceras pélvicas, absceso de ovarios, pérdida de soporte pélvico, tumores, congestión pélvica o dolor de causas no ginecológicas.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar también para prevenir la tolerancia a analgesia por opiáceos o para ayudar en el control de síntomas de abstinencia a fármacos adictivos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar de cualquier modo conocido por los especialistas en la técnica, incluyendo, por ejemplo, por administración por vía oral o parenteral tal como administración por vía intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, subcutánea, intramucosal 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, intramucosal o intravenosa. En lo que

respecta a la administración por vía intranasal se hace referencia al documento WO 2004/091633 publicado el 28 de Octubre de 2004; y titulado "Pharmaceutical Compositions For Intranasal Administration Of [2-(8,9-Dioxo-2,6-Diazabicyclo[5.2.0]Non-1 (7)-En-2-Yl)Alkyl]Phosphonic Acid And Derivatives And Methods Of Use Thereof".

5 Los compuestos de la presente invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva al mamífero que necesita el tratamiento. Tal como se usa en esta invención "una cantidad terapéuticamente efectiva" es al menos la cantidad mínima del compuesto o una forma de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que trata la afección en cuestión en un mamífero. La cantidad terapéuticamente efectiva dependerá de variables
10 tales como la composición particular usada, la ruta de administración, la gravedad de los síntomas, y el paciente particular que se va a tratar. Para determinar la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto que se va a administrar el facultativo puede, por ejemplo, evaluar los efectos de un compuesto dado de fórmula (I) en el paciente aumentando la dosificación hasta que se consiga el nivel de alivio sintomático deseado. La pauta posológica
15 que sigue se puede modificar luego para conseguir el resultado deseado. Por ejemplo, en el caso de una dosificación por vía oral, preferiblemente los compuestos de la presente invención se aumentan en un paciente en una cantidad de 3 mg/kg a 1000 mg/kg hasta que se consigue el nivel de alivio sintomático deseado. La pauta posológica que sigue se puede modificar luego para conseguir el resultado deseado, siendo el intervalo de dosificación oral preferiblemente de
20 aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 900 mg/día. Pueden seguir técnicas similares determinando el intervalo de dosis efectivo para otras vías de administración tales como por vía intravenosa o intramuscular basadas en datos de biodisponibilidad.

En otra realización de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero con uno o más de otros agentes farmacéuticos activos
25 tales como aquellos agentes que se usan para tratar cualquier otra afección médica presente en el mamífero. Ejemplos de tales agentes farmacéuticamente activos incluyen agentes de alivio del dolor, agentes anti-angiogénicos, agentes anti-neoplásicos, agentes anti-diabéticos, agentes anti-infección o agentes gastrointestinales o combinaciones de los mismos.

El o los otros agentes farmacéuticos activos se pueden administrar en una cantidad
30 terapéuticamente efectiva simultáneamente (tal como individualmente al mismo tiempo, o juntos en una composición farmacéutica), y/o sucesivamente con uno o más compuestos de la presente invención.

El procedimiento de administración del otro agente farmacéutico activo puede ser el mismo o diferente de la vía de administración usada para los compuestos de la presente
35 invención. Por ejemplo, los otros agentes farmacéuticos activos se pueden administrar por

administración por vía oral o parenteral, tal como por ejemplo, por administración por vía intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa, intramucosal tal como por administración por vía intranasal o sublingual, subcutánea o transdérmica. La vía de administración preferida dependerá del agente farmacéutico activo determinado seleccionado y su vía(s) de administración recomendada(s) conocida(s) por los especialistas en la técnica.

Se puede encontrar un listado más completo de agentes farmacéuticos activos en Physicians' Desk Reference, edición 55, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Cada uno de estos agentes se puede administrar de acuerdo con las dosificaciones terapéuticamente efectivas y regímenes conocidos en la técnica, tal como los descritos para los productos en Physicians' Desk Reference, edición 55, 2001, publicado por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

En una realización preferida de la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un mamífero con uno o más agentes de alivio del dolor para tratar dolor en un mamífero. Por "agentes de alivio del dolor" se entiende cualquier agente que trata directa o indirectamente síntomas de dolor. Ejemplos de agentes de alivio del dolor indirectos incluyen, por ejemplo, agentes anti-inflamatorios, tales como agentes anti-reumáticos.

El o los 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 los compuestos de la presente invención. Preferiblemente los compuestos de la presente invención y el o los demás agentes de alivio del dolor se administran de una forma tal que ambos están presentes en el cuerpo del mamífero durante un cierto periodo de tiempo 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 compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se administran preferiblemente opiáceos por vías de administración oral, intravenosa, o intramuscular.

Un especialista 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 implicado y de la vía de administración deseada. De acuerdo con lo anterior, el otro agente de alivio del dolor se puede dosificar y administrar de acuerdo con las prácticas conocidas por los especialistas en la técnica tales como las descritas en referencias tales como Physicians' Desk Reference, edición 55, 2001, publicada por Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

Ejemplos de agentes de alivio del dolor que se pueden administrar con el compuesto de la presente invención incluyen analgésicos tales como analgésicos no narcóticos o analgésicos

narcóticos; agentes anti-inflamatorios tales como agentes anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID), esteroides o agentes anti-reumáticos; preparaciones para migraña tales como agentes de bloqueo beta-adrenérgicos, derivados del ergot, o isometepteno; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, desipramina, o imipramina; anti-epilépticos tales como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sodio o fenitoína; agonistas α_2 ; o inhibidores de recaptación de la serotonina selectivos / inhibidores de captación de la norepinefrina selectivos, o combinaciones de los mismos. Un especialista en la técnica reconocerá que algunos agentes descritos en adelante actúan para aliviar múltiples afecciones tales como dolor e inflamación, mientras que otros agentes pueden aliviar justamente un síntoma tal como dolor. Un ejemplo específico de un agente que presenta múltiples propiedades es la aspirina, siendo la aspirina anti-inflamatoria cuando se administra a dosis altas, pero a dosis bajas es justamente un analgésico. El agente de alivio del dolor puede incluir cualquier combinación de los agentes anteriormente citados, por ejemplo, el agente de alivio del dolor puede ser un analgésico no narcótico en combinación con un analgésico narcótico.

Analgesicos no narcóticos útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo, salicilatos tales como aspirina, ibuprofeno (MOTRIN®, ADVIL®), cetoprofeno (ORUDIS®), naproxeno (NAPROSYN®), 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 opiáceos tal como fentenilo, sufentanilo, morfina, hidromorfona, codeína, oxicodona, 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 sin limitarse a estos, aspirina; ibuprofeno; cetoprofeno; naproxeno; etodolac (LODINE®); inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib (CELEBREX®), rofecoxib (VIOXX®), valdecoxib (BEXTRA®), parecoxib, etoricoxib (MK663), deracoxib, 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanosulfonil-fenil)-pirazol[1,5-b]piridazina, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-oxazol-4-il)bencenosulfonamida, darbufelona, flosulida, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobencenosulfonamida, meloxicam, nimesulida, 1-metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benceno, 4-(1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotiopirano(4,3-c)pirazol-1-il)benceno-sulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenil)ciclobutenona, 4-amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-bencenosulfonamida, 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®); diclofenac (VOLTAREN®); piroxicam (FELDENE®); diflunisal (DOLOBID®), nabumetona (RELAFEN®), oxaprozina (DAYPRO®), indometacina

(INDOLIN®); o esteroides tales como solución oral de fosfato de prednisolona sódica PEDIAPED®, succinato de metilprednisolona sódica para inyección SOLU-MEDROL®, jarabe de prednisolona de marca PRELONE®.

5 Ejemplos adicionales de agentes anti-inflamatorios usados preferiblemente para el tratamiento de artritis reumatoide incluyen naproxeno, que se encuentra comercialmente disponible en la forma de comprimidos de liberación retardada EC-NAPROSYN®, NAPROSYN®, ANAPROX® y comprimidos ANAPROX® DS y suspensión NAPROSYN® de Roche Labs, marca CELEBREX® de comprimidos de celecoxib, marca VIOXX® de rofecoxib, betametasona de marca CELESTONE®, cápsulas de penicilamina de marca CUPRAMINE®,
10 comprimidos de penicilamina dosificables marca DEPEN®, marca DEPO-MEDROL de suspensión inyectable de acetato de metilprednisolona, comprimidos de leflunomida ARAVA™, marca AZULFIDIINE EN-tabs® de comprimidos de liberación retardada de sulfasalazina, cápsulas piroxicam de marca FELDENE®, comprimidos de diclofenac potásico CATAFLAM®, comprimidos de liberación retardada de diclofenac sódico VOLTAREN®, comprimidos de liberación extendida de diclofenac sódico VOLTAREN®-XR, o productos de etanercept ENBREL®.

Ejemplos de otros agentes usados para tratar inflamaciones, especialmente artritis reumatoide incluyen inmunosupresores tales como cápsulas de ciclosporina de marca GENGRAF™, cápsulas de ciclosporina o solución oral de marca NEORAL®, o comprimidos de azatrioprina o inyección por vía IV de marca IMURAN®; cápsulas, suspensión oral o supositorios de indometacina de marca INDOCIN®; sulfato de hidroxycloquina de marca PLAQUENIL®; o infliximab recombinante para inyección por vía IV REMICADE®; o compuestos de oro tales como auranofina o inyección de tiomato sódico de oro MYOCHRISYNE®.

25 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 procedimientos descritos previamente en este documento para tratar el dolor. Se ha encontrado que los compuestos de la presente invención, cuando se administran con al menos un analgésico opiáceo tal como morfina, presentan efectos beneficiosos tales como percepción
30 del dolor sinérgicamente reducida, aumento de la duración del alivio del dolor, y/o reducción de efectos secundarios adversos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar sin mezcla (es decir, como tales) o en una composición farmacéutica que contiene al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por tanto la presente invención también proporciona
35 composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva de al

menos un compuesto de fórmula (I) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Compuestos preferidos para estar presentes en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellos compuestos de fórmula (I) descritos previamente como preferidos. Vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y biológicamente aceptables. Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a un mamífero para tratar una variedad de afecciones que se verían beneficiadas por la inhibición del receptor de NMDA como se ha descrito previamente en esta invención.

Composiciones farmacéuticas útiles en la presente invención pueden estar en cualquier forma conocida por los especialistas en la técnica tales como en forma líquida o sólida. La proporción de ingredientes dependerá de factores tales como la solubilidad y naturaleza química del compuesto de fórmula (I) y de la ruta de administración seleccionada. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como los descritos en Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985).

Las composiciones farmacéuticas, además de contener una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, pueden incluir uno o más ingredientes conocidos por los especialistas en la técnica para la formulación de composiciones farmacéuticas. Tales ingredientes incluyen, por ejemplo, agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, agentes de deslizamiento, adyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos, materiales de encapsulación, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes espesantes, agentes colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes o reguladores de ósmosis, o combinaciones de los mismos.

Las composiciones farmacéuticas sólidas contienen preferiblemente uno o más vehículos sólidos y opcionalmente uno o más de otros aditivos tales como agentes aromatizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, cargas, agentes de deslizamiento, adyuvantes de compresión, aglutinantes o agentes disgregantes de comprimidos o un material de encapsulación. Vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión o resinas de intercambio iónico, o combinaciones de los mismos. En composiciones farmacéuticas en polvo el vehículo es preferiblemente un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos el ingrediente activo se mezcla con un vehículo que presenta las propiedades de compresión

necesarias en proporciones adecuadas, y opcionalmente, otros aditivos, y se compacta en la forma y tamaño deseados. Las composiciones farmacéuticas sólidas, tales como polvos y comprimidos, contienen preferiblemente hasta 99% del ingrediente activo.

5 Las composiciones farmacéuticas líquidas contienen preferiblemente uno o más compuestos de la presente invención y uno o más vehículos líquidos para formar, por ejemplo, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, o composiciones presurizadas. Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, agua, disolvente orgánico, aceites o grasa farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, 10 emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizantes o reguladores de la ósmosis, o combinaciones de los mismos.

Ejemplos de vehículos líquidos adecuados para administración por vía oral o parenteral incluyen agua (que contiene preferiblemente aditivos tales como derivados de celulosa tales 15 como carboximetilcelulosa sódica), 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 administración por vía parenteral el vehículo puede ser también un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburos halogenados u otro 20 propelente farmacéuticamente aceptable.

Se pueden administrar por vía parenteral composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles, por ejemplo, mediante inyección por vía intramuscular, intraperitoneal, epidural, intratecal, intravenosa o subcutánea. Composiciones farmacéuticas para administración por vía oral o transmucosal pueden estar en forma de composición líquida 25 o sólida.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar por vía rectal o vaginal en la forma de un supositorio convencional. Para administración por vía intranasal o inhalación intrabronquial o insuflación, los compuestos de esta invención se pueden formular en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que se puede usar luego en la forma de un aerosol. 30 Los compuestos de esta invención se pueden administrar también por vía transdérmica mediante el uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un vehículo que es inerte para el compuesto activo, es no tóxico para la piel y permite la liberación del agente para absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede tomar cualquiera de una pluralidad de formas tal como cremas y pomadas, pastas, geles y 35 dispositivos oclusivos. Las cremas y pomadas pueden ser emulsiones líquidas o semisólidas

viscosas del tipo aceite-en-agua o agua-en-aceite. Pueden ser también adecuadas pastas constituidas por polvos absorbentes dispersados en vaselina o vaselina hidrófila que contiene el ingrediente activo. Se pueden usar también una variedad de dispositivos oclusivos para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre un recipiente que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una mezcla que contiene el ingrediente activo. Se conocen de la bibliografía otros dispositivos oclusivos.

En otra realización de la presente invención, la composición farmacéutica, además de contener un compuesto de la presente invención puede contener también una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes de alivio del dolor como se describieron previamente en esta invención, y/o una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes farmacéuticos activos como se describieron previamente en esta invención. Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente farmacéutico activo, tal como un agente de alivio del dolor como se describió previamente. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede contener uno o más agentes de alivio del dolor que incluye un analgésico opiáceo.

Preferiblemente la composición farmacéutica es una forma de farmacéutica unitaria, tal como comprimidos o cápsulas. En esta forma la composición está subdividida en monodosis que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo. Las formas farmacéuticas unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringuillas pre-rellenadas o bolsas que contienen líquidos. La forma farmacéuticas unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido propiamente, o puede ser el número apropiado de cualquier composición de estas en forma de envase.

Por tanto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica en forma farmacéutica unitaria que contiene una dosificación unitaria terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la presente invención. Como reconocerá un especialista en la técnica, la dosificación unitaria preferida dependerá, por ejemplo, del procedimiento de administración y de la afección que se va a tratar. Por ejemplo, una dosificación unitaria para administración por vía oral para el tratamiento de dolor varía preferiblemente 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 a un mamífero que se va a tratar. Preferiblemente, el envase terapéutico contiene una o más dosificaciones unitarias del compuesto de la presente invención y un recipiente que contiene la o las dosificaciones unitarias y etiquetado que se

refiere al uso del envase para el tratamiento de la afección, tal como dolor, en un mamífero. En una realización preferida la dosis unitaria está en forma de comprimido o cápsula. En una realización preferida cada dosis unitaria se encuentra en una cantidad terapéuticamente efectiva para tratar el dolor.

5 EJEMPLOS

Se prepararon compuestos de la presente invención y se evaluaron en relación a su capacidad para tratar dolor. En la síntesis de ejemplos 1 a 10, se preparó el material de partida ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico de acuerdo con el procedimiento descrito en la patente de Estados Unidos número 5.990.307, ejemplo nº 5.

10 Todos los productos químicos e intermedios usados en los ejemplos se encuentran comercialmente disponibles, se pueden preparar mediante procedimientos convencionales que se encuentran en la bibliografía o se describen en los ejemplos.

Ejemplo 1 – Benzoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-7-fenil-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo

15 Se trató una solución de ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico (20,16 mmol, 5,25 g) en DMF seco (120 ml) con N,N-diisopropiletilamina (80,64 mmol, 14 ml) durante 1/2 hora a temperatura ambiente. Se añadió éster clorometílico del ácido benzoico (60,49 mmol, 10,32 g, síntesis descrita a continuación) a temperatura ambiente con exclusión de humedad. Se calentó la mezcla de reacción a 65° C durante 20 horas. Se
20 aumentó luego la temperatura hasta 72° C y se agitó a 72° C durante 16 horas después de lo cual se completó la reacción. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se repartió entre bicarbonato de sodio al 10% y acetato de etilo. Tras la separación de las capas se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (6 veces) hasta que no había más producto en la fase de agua (mediante TLC en gel de sílice, amoníaco 2M al 7% en metanol y cloroformo al
25 93%). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida en 400 g de gel de sílice usando una mezcla de disolvente de amoníaco 2M al 1% en metanol y cloroformo al 99%. Gradualmente aumentó el porcentaje de amoníaco en metanol hasta cloroformo al 7% y 93%. Se evaporó el disolvente a vacío dando el producto
30 deseado (10,5 g, 99%; material tipo vidrio). EM (ES-): m/e 527 (M-H).

Preparación del reactante éster clorometílico de ácido benzoico:

Se mezclaron para-formaldehído (4,5 g) y cloruro de cinc (cantidad catalítica) juntos a 0° C. Se añadió cloruro de benzoílo (0,142 mol, 20 g) por goteo durante 1 hora. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente, luego se calentó a 55° C durante 10 horas. Se siguió el
35 progreso de la reacción por TLC (gel de sílice, 5/95, acetato de etilo/hexano). Debido a que

aún se observaba material de partida se añadió 1 g adicional de para-formaldehído. Se continuó agitando la reacción a 55° C durante 10 horas más, se enfrió y se sometió a cromatografía ultrarrápida en 500 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de disolvente de acetato de etilo al 2% y hexano al 98%. Se evaporó el disolvente a vacío. Debido a que el producto tenía un punto de ebullición bajo, la temperatura del baño del rotavapor no estaba por encima de 35° C. Se obtuvo el producto deseado, 11,82 g (49%) como un aceite claro. EM (ES+): m/e 171 (M+H).

Ejemplo 2 - 2-Propilpentanoato de 3-2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil-3-oxido-7-oxo-8-propil-2,4,6-trioxa-3-fosfaundec-1-ilo

Se trató una solución del ácido [2-(8,9-dioxo-2, 6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (26 mmol, 6,765 g) de partida en DMF seco (250 ml) con N,N-diisopropiletilamina (104 mmol, 13,442 g) seguido de éster clorometílico del ácido 2-propilpentanoico (88 mmol, 17 g, síntesis descrita a continuación) a temperatura ambiente y con exclusión de humedad. Se calentó la mezcla de reacción a 65° C y se mantuvo, con agitación, a 65° C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a vacío y se repartió el residuo (2 veces) entre agua y éter. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad dando aproximadamente 16 g de producto bruto como un aceite amarillo denso. Este aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida en 350 g de gel de sílice. La elución con metanol/acetato de etilo al 8% dio 8,4 g (56%) del producto deseado como una cera solidificada incolora. EM (ES+): m/e 573 (M+H).

Preparación de reactante éster clorometílico del ácido 2-propil-pentanoico:

Se mezclaron conjuntamente para-formaldehído (1 g) y cloruro de cinc (cantidad catalítica) a 0° C. Se añadió por goteo cloruro de 2,2-di-n-propilacetilo (30 mol, 4,88 g) durante 1 hora. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente, se calentó luego a 50-55° C durante 6 horas. Se continuó agitando la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se recogió la mezcla de reacción con cloruro de metileno (5 ml) y se sometió a cromatografía ultrarrápida en 150 g de gel de sílice. Elución con 1 a 5% de acetato de etilo / hexano dando 3,3 g (58%) del producto deseado.

Ejemplo 3 – Éster (2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-[2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfinoiloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico

Se trató una solución del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (20 mmol, 5,2 g) de partida en DMF seco (60 ml) con N,N-diisopropiletilamina (80 mmol, 10,34 g) seguido de pivalato de clorometilo obtenido comercialmente (66 mmol, 9,94 g) a temperatura ambiente y con exclusión de humedad. Se calentó la mezcla de reacción a 65° C y se mantuvo, con agitación, a 65° C durante 16 horas. Se eliminó el disolvente por

destilación a vacío y se repartió el residuo (2 veces) entre agua y tolueno. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad dando unos 14 g de producto bruto como un aceite ámbar denso. Este aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida en 400 g de gel de sílice. La elución con metanol/acetato de etilo al 6% dio 5,88 g (60,2%) del producto deseado. EM (ES+): m/e 489 (M+H).

Ejemplos 4 a 5 - Estereoisómeros de ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-1,5-dimetil-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo

Se trató una solución del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (10 mmol, 2,6 g) de partida en DMF seco (30 ml) con N,N-diisopropiletilamina (33 mmol, 4,3 g) seguido de éster 1-cloroetílico del ácido ciclohexanocarboxílico (33 mmol, 6,293 g) a temperatura ambiente y con exclusión de humedad. Se calentó la mezcla de reacción a 65° C y se mantuvo, con agitación, a 65° C durante 24 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a vacío y se repartió el residuo (2 veces) entre agua y tolueno. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad dando unos 14 g de producto bruto como un aceite denso. Este aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida en 250 g de gel de sílice. La elución con metanol/acetato de etilo al 3% dio 0,95 g (17%) del ejemplo 4. EM (ES-): m/e 567 (M-H). Se eluyó un diastereómero menos polar de ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-1,5-dimetil-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo (ejemplo 5) dando tras evaporación a vacío 0,35 g (6%) del ejemplo 5. EM (ES-): m/e 567 (M-H).

Ejemplo 6 – 7 - Ciclohexanocarboxilato de ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]-etil-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo

Se trató una solución del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (8,17 mmol, 2,1 g) de partida en DMF seco (50 ml) con N,N-diisopropiletilamina (33,34 mmol, 5,7 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente se añadió ciclohexanocarboxilato de clorometilo (4,33 g, 8,17 mmol) a temperatura ambiente y con exclusión de humedad. Se calentó la mezcla de reacción a 72° C y se mantuvo, con agitación, a 72° C durante 36 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se añadió bicarbonato de sodio acuoso (10%, 50 ml) y se extrajo el producto con acetato de etilo (5 veces con 50 ml cada vez). Se lavaron las capas orgánicas reunidas con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. Se sometió a cromatografía ultrarrápida el residuo obtenido en 200 g de gel de sílice. La elución con un gradiente de metanol/acetato de etilo de 1 a 5% dio 3,2 g (73%) del ejemplo 6. El producto se cristalizó en acetato de etilo : éter

: hexano, 70:15:15 dando 2,75 g del producto deseado como un sólido microcristalino blanco que funde a 64-65° C. EM (ES+): m/e 541 (M+H).

Ejemplo 7 – Éster diisopropoxycarboniloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico

5 Se trató una vez una solución del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (9,61 mmol, 2,5 g) de partida en DMF seco (40 ml) con N,N-diisopropiletilamina (33,62 mmol, 5,86 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se añadió éster isopropílico del éster clorometílico del ácido carbónico (28,82 mmol, 4,4 g, síntesis descrita a continuación). Se calentó la mezcla
10 con agitación a 70° C durante 24 horas. Después de esto se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se añadió ácido cítrico (solución acuosa al 2%, 40 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo (2 veces con 40 ml cada vez) seguido de otra extracción con cloroformo (2 veces con 40 ml cada vez). Se secaron las capas orgánicas reunidas sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se sometió a cromatografía
15 ultrarrápida el residuo en gel de sílice. La elución con un gradiente de amoníaco de 2 a 7% en cloroformo seguido de una cristalización en acetato de etilo / éter / hexano dio 2,1 g (44,4%) del producto como un sólido blanquecino que funde a 74-75° C. EM (ES+): m/e 493 (M+H).

Preparación del reactante éster isopropílico del éster clorometílico del ácido carbónico

Se añadió 2-propanol (73,14 mmol, 5,6 ml) a una solución de cloroformato de
20 clorometilo (73,85 mmol, 6,5 ml) en éter (100 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a 0° C y se añadió por goteo piridina (74,18 mmol, 6 ml) con agitación. Después de esto se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se filtraron los sólidos formados y se lavó el filtrado con ácido cítrico (1% acuoso), agua, solución de bicarbonato de sodio (1%) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta
25 sequedad dando 10,26 g (92%) de un aceite incoloro. EM (ES+): m/e 152 (M+H).

Ejemplos 8 a 9 – Estereoisómeros de éster bis[1-(benzoiloxi)etilico del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico

Se trató una vez una solución del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico (19,22 mmol, 5 g) de partida en DMF seco (100 ml) con N,N-diisopropiletilamina (76,88 mmol, 13,39 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente después de lo cual se añadió éster 1-cloroetilico del ácido benzoico (57,66 mmol, 10,65 g, síntesis descrita a continuación). Se agitó luego la mezcla a 70° C durante 36 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con ácido cítrico (solución acuosa al 2%, 70 ml). Se extrajo el producto con acetato de etilo (3 veces con 50 ml cada vez),
35 se lavó con bicarbonato de sodio (3%) y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió a cromatografía ultrarrápida el residuo en gel de sílice. La elución con un gradiente de metanol en cloroformo de 2 a 8% dio 1,66 g (15,5%) de un estereoisómero de éster bis[1-(benzoiloxi)etilico del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico (ejemplo 8) [EM (ES+): m/e 557 (M+H)] y 0,73 g (6,8%) de un diastereoisómero menos polar de éster bis[1-(benzoiloxi)etilico del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico (ejemplo 9) [EM (ES+): m/e 557 (M+H)].

Preparación del reactante éster 1-cloroetilico del ácido benzoico

Se enfrió una mezcla de cloruro de benzoílo (177,85 mmol, 20,63 ml) y cloruro de cinc (0,2 g) a -20° C. Se añadió por goteo acetaldehído (178,88 mmol, 10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a -20° C durante 1 hora, luego se calentó a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 18 horas. Se sometió a cromatografía ultrarrápida toda la mezcla en gel de sílice. La elución con un gradiente de acetato de etilo en hexano de 2 a 7% dio 22,43 g (68%) del producto como un aceite incoloro. EM (ES+): m/e 171 (M+H).

Ejemplo 10 – éster [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-bicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-hidroxifosfinoiloximetílico del ácido benzoico

Se añadió una solución de benzoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-7-fenil-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo (ejemplo 1, 0,75 mmol, 397 mg) en acetonitrilo (15 ml) a una solución de tetraborato de sodio decahidratado (0,9 mmol, 344 mg), ácido bórico (3,6 mmol, 223 mg) y cloruro de sodio (210 mg) en agua (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 45° C durante 10 horas. Se concentró la mezcla de reacción a vacío para eliminar el acetonitrilo. Se neutralizó la fase que queda a pH 7 usando tampón de fosfato (1:10) diluido y se extrajo luego 3 veces con cloruro de metileno (10 ml, 5 ml, 5 ml). Se concentró la fase acuosa a vacío hasta un volumen de 7 ml y luego se sometió en 6 alícuotas de 1,2 ml de cada una a una columna de HPLC preparativa empaquetada con Primesphere 10 C 18,5 x 25 cm. La elución se llevó a cabo isocráticamente en acetonitrilo al 10% en acetato de amonio 10 mmol. Se evaporó el acetonitrilo de las fracciones apropiadas recogidas y liofilizó el tampón acuoso dando 140 mg del compuesto deseado como un polvo blanco.

EM (ES+): m/e 412 (M+H).

Ejemplo 11 – Éster di-dimetilcarbamoiloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico

Se trata una solución de ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0] non-1(7)-en-2-il)etil]-fosfónico (10 mmol, 2,602 g) en DMF seco (130 ml) a temperatura ambiente con N,N-diisopropiletilamina (40 mmol, 5,17 g) y se agita durante 30 minutos. Se añade éster clorometílico del ácido dimetil-carbámico (30 mmol, 4,14 g) a la mezcla de reacción a

temperatura ambiente y con exclusión de humedad. Se calentó la mezcla de reacción a 70° C y se mantuvo con agitación a 70° C durante 26 horas. Se eliminó el disolvente por destilación a vacío y se repartió el residuo (2 veces) entre agua y éter. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Se sometió el producto
 5 obtenido a cromatografía ultrarrápida en 200 g de gel de sílice usando metanol / cloroformo al 8%.

Ejemplo 12 – Evaluación de compuestos de la presente invención para el tratamiento del dolor en modelos preclínicos

Se evaluaron los compuestos de la presente invención en relación a su efectividad para
 10 tratar el dolor. Se ensayó también el compuesto ácido [2- (8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)etil]fosfónico, un compuesto de fórmula (II), y se indica en la tabla 1 como comparativo 1. Se han usado los procedimientos de ensayo usados en este documento por otros especialistas en la técnica para evaluar la efectividad de los compuestos para aliviar el dolor. Véase, por ejemplo, Bennett GJ y Xie TK, A peripheral mononeuropathy in rat produces
 15 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).

20 **Especímenes**

Ratas Sprague-Dawley alojadas individualmente tenían acceso libre a pienso de rata y agua. Se estableció un ciclo de 12 horas de luz / 12 horas de oscuridad (luces encendidas a las 6:00 am hasta 6:00 pm). Se llevaron a cabo el mantenimiento e investigación con los animales de acuerdo con las directrices proporcionadas por el National Institutes of Health
 25 Committee on Laboratory Animal Resources. Estos especímenes se usaron en los ensayos siguientes.

Protocolo - Hipersensibilidad térmica inducida por prostaglandina E₂

Se dispusieron los 10 cm terminales de la cola en una botella termostatzada que contenía agua calentada a 38, 42, 46, 50 o 54° C. Se usó la latencia en segundos para que el
 30 animal retirase la cola del agua como una medida de nocicepción. Si el animal no retiraba la cola en 20 segundos, el experimentador retiraba la cola y se registraba una latencia máxima de 20 segundos.

Tras la valoración de la sensibilidad térmica basal, se provocó la hipersensibilidad térmica con una inyección de 50 µl de 0,1 mg de prostaglandina E₂ (PGE₂) en el 1 cm terminal
 35 de la cola. Se generaron curvas de temperatura-efecto antes (basal) y 30 minutos después de

la inyección de PGE₂. Estudios previos en otras especies (por ejemplo, monos; Brandt y col., J. Pharmacol. Exper. Ther. 296: 939,2001) y resultados del presente estudio demuestran que la PGE₂ produce una hipersensibilidad térmica dependiente de la dosis y del tiempo que alcanza 15 minutos tras la inyección y se disipa después de 2 horas.

5 La capacidad de los compuestos para invertir la hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂ se valoró usando un protocolo de progresión temporal con dosis simple. Con este procedimiento se administró una dosis simple del compuesto que se va a ensayar por vía oral (PO) 10, 30, 100 o 300 minutos antes de la inyección de PGE₂. Se valoró la sensibilidad táctil 30 minutos tras la inyección de PGE₂.

10 Análisis de datos – se calculó la temperatura que producía un aumento de la mitad del máximo en la latencia de resistencia de la cola (es decir, T₁₀) en cada curva de temperatura-efecto. La T₁₀ se determinó mediante interpolación de una línea trazada entre el punto anterior 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
15 de temperatura-efecto y una reducción en el valor de T₁₀. La reversión de la hipersensibilidad térmica se definió como un retorno al basal de la curva de temperatura-efecto y el valor T₁₀ y se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:

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

20 en la que T₁₀^{fármaco+PGE₂} es la T₁₀ tras un fármaco en combinación con PGE₂, T₁₀^{PGE₂} es la T₁₀ tras PGE₂ solo, y T₁₀^{basal} es la T₁₀ en condiciones de control. Un valor de % de MPE de 100 indica un retorno completo a la sensibilidad térmica basal observada sin inyección de PGE₂. Un valor de más del 100% indica que el compuesto ensayado redujo la sensibilidad térmica más que la sensibilidad térmica basal sin la inyección de PEG₂.

25 Resultados: los compuestos de la presente invención eran efectivos en la reversión de la hipersensibilidad térmica inducida por PEG₂ (tabla 1).

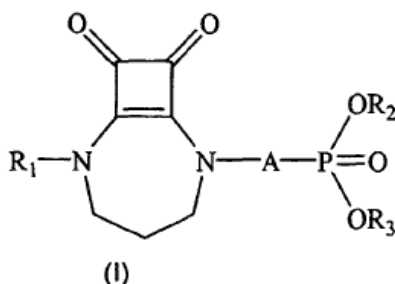
Tabla 1. Reversión de la hipersensibilidad térmica inducida por PEG₂

Compuesto	10 mg/kg	30 mg/kg
	% de MPE (+ 1 SEM)*	% de MPE (+ 1 SEM)
Comparativo 1	-4,7 (10,6)**	44 (9,5)
Ejemplo 1	57,2 (4,7)	81 (3,4)

Ejemplo 2	45,6 (13,9)	76,5 (3,3)
Ejemplo 3		87,6 (3,3)
Ejemplo 4		78,9 (5,8)
Ejemplo 5		55,9 (9,8)
Ejemplo 6		16,8 (6,8)
Ejemplo 7	47,0 (12,6)	77,5 (6,7)
* SEM es la desviación estándar de la media		
** El número en paréntesis es el error del % de MPE indicado. Por ejemplo, para el ejemplo 1, con una dosis de 10 mg/kg, el valor de % de MPE es 57,2 \pm 4,7.		

REIVINDICACIONES

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



5

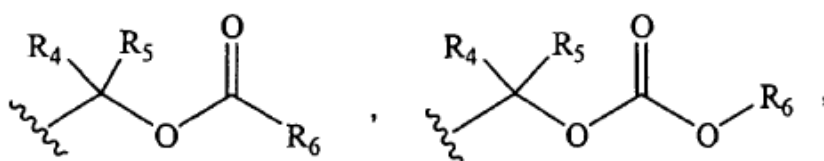
en la que:

R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₆, un grupo acilo C₂ a C₇, un grupo alcanosulfonilo C₁ a C₆, o un grupo aroílo C₆ a C₁₄;

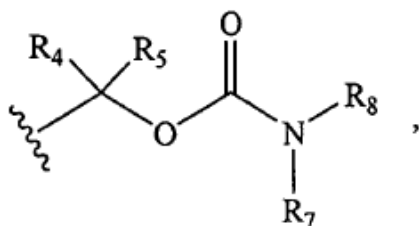
A es alquileo de 1 a 4 átomos de carbono o alquenileo de 2 a 4 átomos de carbono;

10

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de hidrógeno, o



o



con la condición de que al menos uno de R₂ y R₃ no sea hidrógeno;

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C₁ a C₄, un grupo arilo C₅ a C₇, un grupo alquilarilo C₆ a C₁₅ que presenta de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo arilo, un grupo alquenilo C₂ a C₇, o grupo alquinilo C₂ a C₇, o R₄ y R₅ pueden formar juntos un anillo espirocarbocíclico C₃ a C₈;

15

R₆ es un grupo alquilo lineal o ramificado C₁ a C₁₂, un grupo alquenilo o alquinilo lineal o ramificado C₂ a C₇, un grupo arilo C₅ a C₁₃, un grupo alquilarilo C₆ a C₂₁ que presenta

de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo; un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_4 a C_8 , un grupo alquilocicloalquilo C_5 a C_{16} que presenta de 4 a 8 átomos de carbono en el anillo cicloalquilo;

- 5 R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C_1 a C_{12} , un grupo alqueno o alquino lineal o ramificado C_2 a C_7 , un grupo arilo C_5 a C_{13} , un grupo alquilarilo C_6 a C_{21} que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo, un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, o R_7 y R_8
- 10 pueden formar conjuntamente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo que presenta en el anillo de 4 a 8 átomos de carbono y opcionalmente uno o dos átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;

- en la que cualquier grupo R_1 a R_8 que presenta un resto arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente en el resto arilo, heteroarilo,
- 15 cicloalquilo o heterocicloalquilo con 1 a aproximadamente 5 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo ciano, nitro o hidroxilo, un grupo alquilo C_1 - C_6 , o un grupo alcoxi C_1 - C_6 .

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que R_1 es H o un grupo alquilo C_1 a C_4 .
- 20

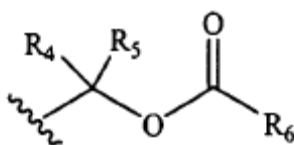
3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que A es un grupo alqueno que presenta la fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n es 1 a 3.

- 25 4. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 3, en el que n es 2.

5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H o un grupo alquilo C_1 a C_4 , y R_6 se selecciona de un grupo alquilo lineal o ramificado C_3 a C_{10} , un grupo arilo C_5 a C_7 , un grupo
- 30 heteroarilo de 5 a 7 miembros, o un grupo cicloalquilo que presenta en el anillo de 5 a 7 átomos de carbono.

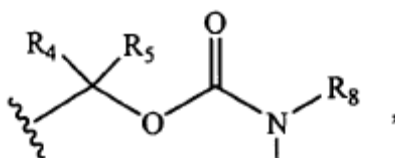
6. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H o el resto:

34



(B)

o



(D)

con la condición de que al menos uno de R_2 y R_3 no sea H.

5

7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_2 y R_3 se seleccionan independiente de H o el resto (B).

8. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_6 es un grupo arilo C_5 a C_7 .

10

9. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de fórmula (I) de:

a) benzoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-7-fenil-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;

15

b) 2-propilpentanoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-8-propil-2,4,6-trioxa-3-fosfaundec-1-ilo;

c) éster (2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-[2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfinoiloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;

20

d) ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-1,5-dimetil-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;

e) ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;

f) éster diisopropoxycarboniloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1-(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico;

25

g) éster bis[1-(benzoiloxi)etílico] del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico;

h) éster [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-hidroxi-fosfinoiloximetílico de ácido benzoico; o

i) éster di-dimetilcarbamoiloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

10 a) benzoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-7-fenil-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;

b) éster bis[1-(benzoiloxi)etílico] del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico; o

15 c) éster [2-(8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-hidroxi-fosfinoiloximetílico de ácido benzoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

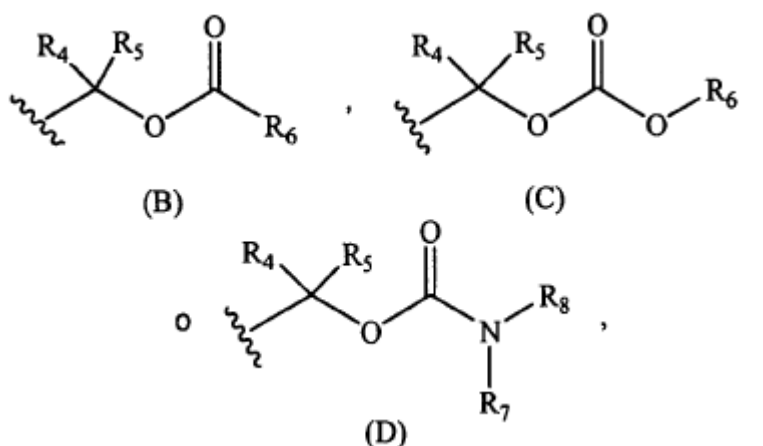
11. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para el tratamiento de al menos una afección en un mamífero seleccionada de un trastorno cerebrovascular seleccionado de isquemia cerebral, infarto cerebral o vasoespasma cerebral; traumatismo cerebral; espasmo muscular; un trastorno convulsivo seleccionado de epilepsia o estado epiléptico; glaucoma; complicaciones finales diabéticas en órganos; hipoglucemia; paro cardíaco; anoxia por asfixia; o lesión de la médula espinal; o el tratamiento de al menos una afección en un mamífero seleccionada de trastornos de la ansiedad; trastornos del humor; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; o deterioro cognitivo o el tratamiento de al menos un trastorno neurodegenerativo crónico en un mamífero seleccionado de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o demencia crónica o el tratamiento de al menos una afección en un mamífero seleccionada de enfermedades inflamatorias; fibromialgia; complicaciones de herpes zóster; prevención de tolerancia a analgesia con opiáceos; o síntomas de abstinencia de fármacos adictivos o el tratamiento de dolor en un mamífero.

12. Uso de un compuesto de fórmula I como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de al menos una afección en un mamífero seleccionada de un trastorno cerebrovascular seleccionado de

isquemia cerebral, infarto cerebral o vasoespasmo cerebral; traumatismo cerebral; espasmo muscular; un trastorno convulsivo seleccionado de epilepsia o estado epiléptico; glaucoma; complicaciones finales diabéticas en órganos; hipoglucemia; paro cardíaco; anoxia por asfixia; o lesión de la médula espinal o el tratamiento de al menos una afección en un mamífero seleccionada de trastornos de la ansiedad; trastornos del humor; esquizofrenia; trastorno esquizofreniforme; trastorno esquizoafectivo; o deterioro cognitivo o el tratamiento de al menos un trastorno neurodegenerativo crónico en un mamífero seleccionado de enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica o demencia crónica o el tratamiento de al menos una afección en un mamífero seleccionada de enfermedades inflamatorias; fibromialgia; complicaciones de herpes zóster; prevención de tolerancia a analgesia con opiáceos; o síntomas de abstinencia de fármacos adictivos o el tratamiento de dolor en un mamífero.

13. Una composición farmacéutica que comprende:
 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 y b) al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición como se reivindica en la reivindicación 13, en la que
 R_1 es H o un grupo alquilo C_1 a C_4 ;
 A es un grupo alquileo de fórmula $-(CH_2)_n-$, donde n es 1 a 3;
 R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de H o:

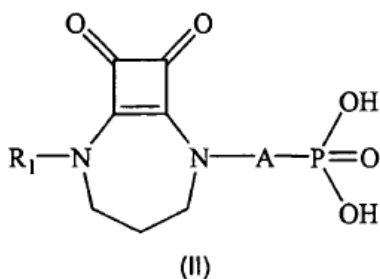


con la condición de que al menos uno de R_2 y R_3 no sea H;
 R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de H o un grupo alquilo C_1 a C_4 ; y

R₆ se selecciona de un grupo alquilo lineal o ramificado C₃ a C₁₀, un grupo arilo C₅ a C₇, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros, o un grupo cicloalquilo que presenta en el anillo de 5 a 7 átomos de carbono.

- 5 15. Una composición como se reivindica en la reivindicación 13 ó 14, en la que R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H o el resto (B) y R₆ es un grupo arilo C₅ a C₇.
16. Una composición como se reivindica en la reivindicación 13, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:
- 10 a) benzoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-7-fenil-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;
- b) 2-propilpentanoato de 3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-8-propil-2,4,6-trioxa-3-fosfaundec-1-ilo;
- c) éster (2,2-dimetil-propioniloximetoxi)-[2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo [5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfinoiloximetílico del ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- 15 d) ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-1,5-dimetil-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;
- e) ciclohexanocarboxilato de 7-ciclohexil-3-{2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil}-3-oxido-7-oxo-2,4,6-trioxa-3-fosfahept-1-ilo;
- 20 f) éster diisopropoxycarboniloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico;
- g) éster bis[1-(benzoiloxi)etílico] del ácido [2-[8,9-dioxo-2,6-diazabicyclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il]etil]-fosfónico;
- h) éster [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-hidroxi-
- 25 fosfinoiloximetílico de ácido benzoico; o
- i) éster di-dimetilcarbamoiloximetílico del ácido [2-(8,9-dioxo-2,6-diaza-biciclo[5.2.0]non-1(7)-en-2-il)-etil]-fosfónico;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 17. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

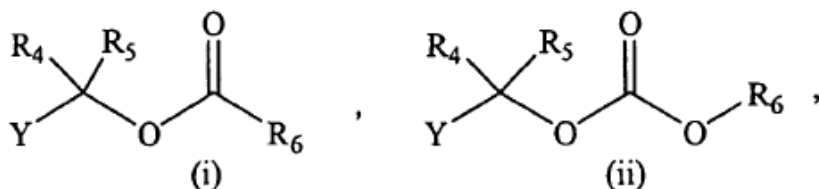
38



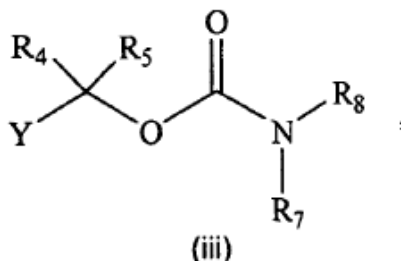
en la que R_1 es hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_6 , un grupo acilo C_2 a C_7 , un grupo alcanosulfonilo C_1 a C_6 , o un grupo aroílo C_6 a C_{14} ;

A es alquileno de 1 a 4 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 4 átomos de carbono;

5 con al menos un éster seleccionado de



o



en las que Y es un grupo saliente;

R_4 y R_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo C_1 a C_4 , un grupo arilo C_5 a C_7 , un grupo alquilarilo C_6 a C_{15} que presenta de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo arilo, un grupo alquenilo C_2 a C_7 , o grupo alquinilo C_2 a C_7 , o R_4 y R_5 pueden formar juntos un anillo espirocarbocíclico C_3 a C_8 ;

R_6 es un grupo alquilo lineal o ramificado C_1 a C_{12} , un grupo alquenilo o alquinilo lineal o ramificado C_2 a C_7 , un grupo arilo C_5 a C_{13} , un grupo alquilarilo C_6 a C_{21} que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo; un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, un grupo cicloalquilo C_4 a C_8 , un grupo alquilocicloalquilo C_5 a C_{16} que presenta de 4 a 8 átomos de carbono en el anillo cicloalquilo; y

5

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de hidrógeno, un grupo alquilo lineal o ramificado C₁ a C₁₂, un grupo alqueno o alquino lineal o ramificado C₂ a C₇, un grupo arilo C₅ a C₁₃, un grupo alquilarilo C₆ a C₂₁ que presenta de 5 a 13 átomos de carbono en el resto arilo, un grupo heteroarilo de 5 a 13 miembros, un grupo alquilheteroarilo de 6 a 21 miembros que presenta de 5 a 13 miembros en el resto heteroarilo, o R₇ y R₈ pueden formar conjuntamente un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo que presenta en el anillo de 4 a 8 átomos de carbono y opcionalmente uno o dos átomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre;