



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



OBS

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

2000-33396

54. TITULO

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO
DE LA MIGRANA. Nuevo titulo = Composición farmacéutica que
comprende un agonista de receptores 5HT₁ en combinación con un
inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (cox-2) para el tratamiento de Migraña

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31/475
31/42 II 31/45

71. SOLICITANTE

PFIZER PRODUCTS INC.
Eastern Point Road, Estado de Connecticut

DOMICILIO

Estados Unidos de América

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

MAYO 19, 2000

202038

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

DATOS DEL SOLICITANTE

Nombres y Apellidos o Razón Social

PFIZER PRODUCTS INC

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00033396 00000300

Folios: 92

Fecha (AMD): 2000-05-10 10:56:34

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 33396

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

ESTADO DE CONNECTICUT

Dirección

EASTERN POINT ROAD, GROTON, CONNECTICUT 06340

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

GEORGE HARRY SANDS

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

SIT - 6017

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Mayo 14, 1999

(31) No. Solicitud

60/134,309

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente s

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/475 // 31/42 // 31/35

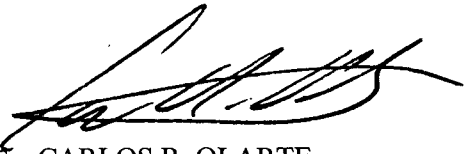
RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto** ☒
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia de la primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Modelo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☒
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA



NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 21,349
FECHA : MARZO 31 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00033396 00000000
Fecha (AMD): 2000-05-10 10:56:34
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 92

***** CONSIGNACION *****

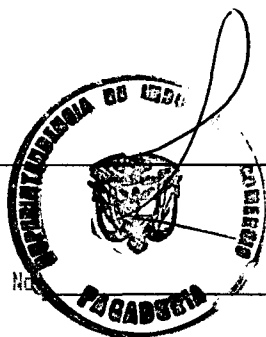
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDONEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	950432	18,995,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

120 / 100
41

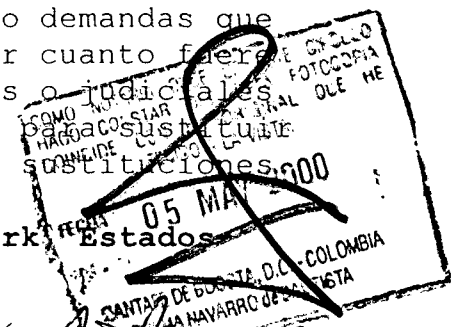
Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

PODER

La abajo firmante **PFIZER PRODUCTS INC.**, una sociedad constituida bajo las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en **Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, Estados Unidos de América**, declara por el presente otorgar a **ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o JAMES W.F. RAISBECK y/o LUZ HELENA VILLAMIL y/o CARLOS R. OLARTE** poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: **Registro de marcas, renovaciones, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, depósitos de nombres comerciales, cambios de dirección registro de patentes de invención, fusiones, cambios de nombre, traspasos, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de dirección**, a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante par recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quien vayan a representar a la compañía judicial y estrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América.

A los 8 días del mes de Octubre de 1997



[Signature]
ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

5

PFIZER PRODUCTS INC.
(Firma ilegible)
ALLEN J. SPIEGEL
Vicepresidente

Estado de nueva York)
Condado de nueva York)

SUSCRITO Y JURADO ante mí a los 8 días del mes de octubre de 1997.

Firmado John (ilegible)

JOHN ALPHONSO

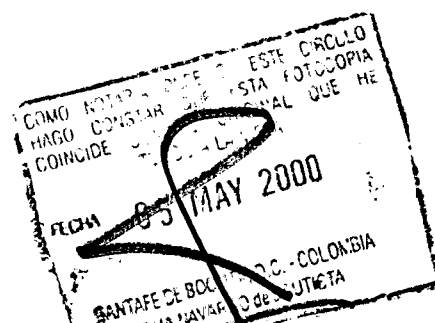
Notario Público, Estado de Nueva York

No. 30-4859888

Calificado en el Condado de Nassau

Certificado Registrado en el Condado de Nueva York

Comisión expira el 19 de mayo de 1998



Roberto M. Duarte
ROBERTO M. DUARTE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996

S
X

Raisbeck, Lara, Rodríguez
Miembros de la Firma
BAKER & MCKENZIE
Abogados
Apartado Aéreo 3746
Teléfono : 285-1400
Santa fe de Bogotá, D.C.
Colombia

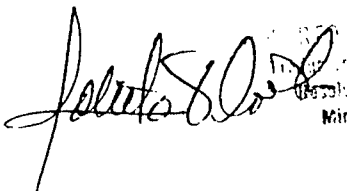
CERTIFICADO NOTARIAL

A los 8 días del mes de Octubre de 1997, el suscrito Notario

DA FE

1. Que **ALLEN J. SPIEGEL**, mayor y domiciliado en **Nueva York, Estado de New York, Estados Unidos de América**, suscribió de su puño y letra el siguiente documento que antecede
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de **Vicepresidente** de la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.**
4. Que la persona jurídica **PFIZER PRODUCTS INC.** con sede en **Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América** está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta y que está es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efectuar se exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia

Resolución de Pfizer Products Inc. de fecha 24 de febrero de 1997.


Minijusticia 1996

7

Firmado John (ilegible)
JOHN ALPHONSO
El Notario Público
Notario Público, Estado de Nueva York
No. 30-4859888
Calificado en el Condado de Nassau
Certificado Registrado en el Condado de Nueva York
Comisión expira el 19 de mayo de 1998-08-13

Estado de Nueva York)

)b.j.

Condado de Nueva York)

No. 21320

Yo, **NORMAN GOODMAN**, Funcionario del Condado y Funcionario de la Corte Suprema del Estado de Nueva York, en y para el Condado de Nueva York, una Corte de Registro, poseedor, por ley, un sello, CERTIFICO POR EL PRESENTE que

JOHN ALPHONSO

A través de quién se ejecutó el anterior reconocimiento de prueba, y cuyo nombre está suscrito en el mismo, era en el momento de ejecutar dicha prueba, un NOTARIO PUBLICO residente en el Estado de Nueva York, debidamente comisionada juramentada y autorizada por las leyes de dicho Estado, para tomar tales reconocimiento de prueba de escrituras y de otros instrumentos por escrito para ser registrados en dicho estado, y para tomar juramentos o afirmaciones en dicho Condado; que he comparado la firma de dicho NOTARIO PUBLICO con el ejemplar de su firma del archivo de mi oficina y creo firmemente que la firma del anterior certificado original es genuina.

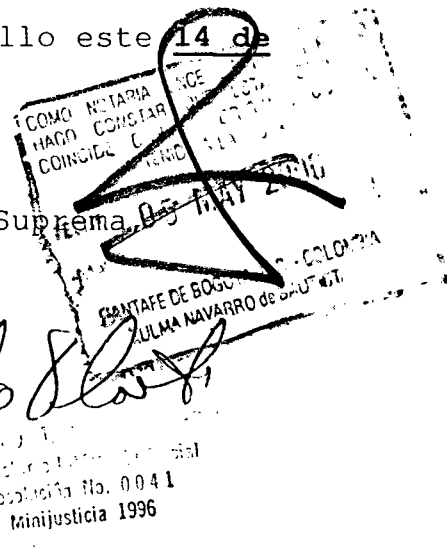
EN TESTIMONIO DE LO CUAL, fijo mi firma y sello este 14 de octubre de 1997.

Firma ilegible

Funcionario del Condado

Funcionario de la Corte Suprema

Condado de Nueva York



Legalización No. **148381** del Consulado de Colombia en Nueva York de la firma de Norman Goodman como Funcionario del Condado de Nueva York. Julio 31 de 1997.

Firma ilegible

Federico Mejía Mejía

Cónsul de Colombia

Legalización No. **065918** del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia de la firma de Federico Mejía como Cónsul de Colombia en Nueva York, Estados Unidos de América. Santa fe de Bogotá, agosto 13 de 1998.

Firma ilegible

Jefe de Legalizaciones

Traducción Oficial, de un texto del idioma inglés.
Traducción Oficial realizada por **ROBERTO M. OLARTE GARCIA**, Traductor e intérprete oficial juramentado según Resolución 0041 del Ministerio de Justicia 1996. Santa fe de Bogotá, agosto 13, 1998.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 19 AM 9:53

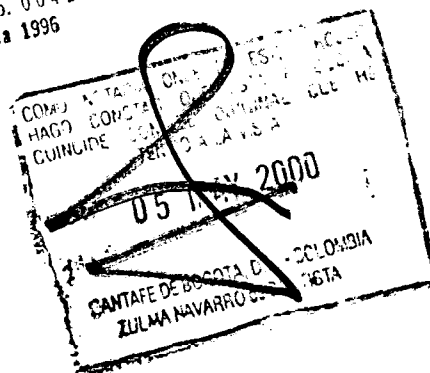
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

173812

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

ROBERTO M. OLARTE GARCIA
Traductor e intérprete oficial
Resolución No. 0041
Minijusticia 1996





CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

10 EAST 46TH STREET, NUEVA YORK, NY 10017

TEL. (212) 370-0004 FAX (212) 972-1725

EL SUSCRITO CONSUL DE COLOMBIA

VISTOS LOS DOCUMENTOS PRESENTADOS POR LOS INTERESADOS

CERTIFICA:

Que el (la) Sr.(a) NORMAN GOODMAN, Clerk del Condado de New York Estados Unidos de América, certifica que JOHN ALPHONSO es Notario Público del Estado de New York y que ejercía en la fecha las funciones allí expresadas y que la firma y sellos que en el documento aparecen como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

Que el notario citado autenticó el documento adjunto firmado por ALLEN SPIEGEL en su calidad de VICEPRESIDENTE de la firma PFIZER PRODUCTS INC., compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de su país y cumple con su objeto social de acuerdo con las mismas.

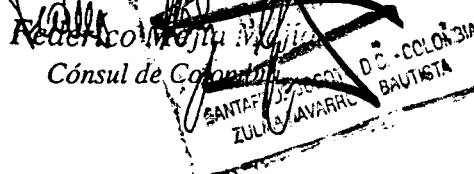
Que ha tenido a la vista los documentos probatorios de los hechos citados constatados por el Notario Público y el County Clerk de New York, los cuales forman parte integral del presente documento.

Se expide esta certificación en concordancia con el artículo 259 del Código de Procedimiento Civil y 480 del Código de Comercio a solicitud del interesado a los 31 días del mes de Julio de 1998.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD POR EL CONTENIDO DE LOS DOCUMENTOS ADJUNTOS.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE Y DERECHOS CONSULARES

VALOR CINCUENTA Y SEIS DOLARES US\$56.00 RECIBO No. 14881



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ
COLOMBIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

[Signature]
055418

CUYA FIRMA APARECE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 AUG 13 AM 9:15

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



State of New York
County of New York, } ss.:

NEW YORK

21320

Form 1

I, NORMAN GOODMAN, County Clerk and Clerk of the Supreme Court of the State of New York, in and for the County of New York, a Court of Record, having by law a seal,
DO HEREBY CERTIFY pursuant to the Executive Law of the State of New York, that

John Alphonso

whose name is subscribed to the annexed affidavit, deposition, certificate of acknowledgment or proof, was at the time of taking the same a NOTARY PUBLIC in and for the State of New York duly commissioned, sworn and qualified to act as such; that pursuant to law, a commission or a certificate of his official character, with his autograph signature has been filed in my office; that at the time of taking such proof, acknowledgment or oath, he was duly authorized to take the same; that I am well acquainted with the handwriting of such NOTARY PUBLIC or have compared the signature on the annexed instrument with his autograph signature deposited in my office, and I believe that such signature is genuine.

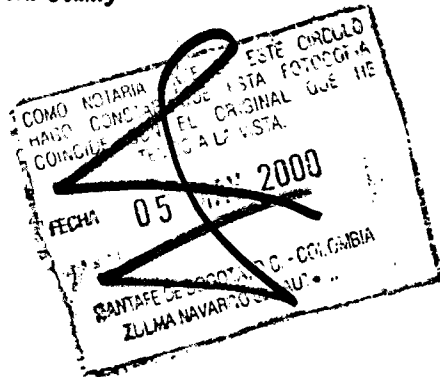
IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand affixed my official seal this

OCT 14 1997

FEE PAID \$3.00

Norman Goodman

County Clerk and Clerk of the Supreme Court, New York County



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned, PFIZER PRODUCTS INC., a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America, located in Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340, United States of America, declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
JAMES W.F. RAISBECK and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS R. OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

Trademark registrations, renewals, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, deposit of commercial names, changes of address.

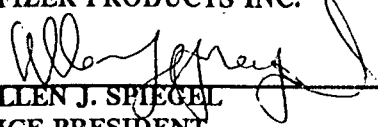
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address,

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the marks, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in New York, New York, USA

Dated 08 October 1997

PFIZER PRODUCTS INC.


ALLEN J. SPIEGEL
VICE PRESIDENT

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road, Groton
Connecticut 06340,
Estados Unidos de América.

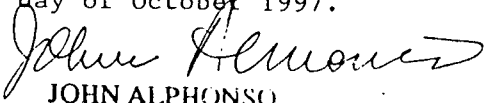
declara por el presente otorgar a
ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
JAMES W. F. RAISBECK y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS R. OLARTE

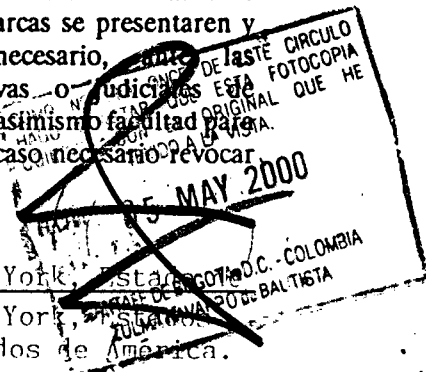
poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de: Registro de marcas renovaciones, fusiones, cambios de nombre, trasposos, presentación y tramitación de oposiciones, depositos de nombres comerciales, cambios de dirección, continua atrás a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las marcas se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales, para cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en New York, Estados Unidos de América.
a los 8 días del mes de Octubre/1997

State of New York)
County of New York)

SUBSCRIBED AND SWORN to before me this
8th day of October 1997.

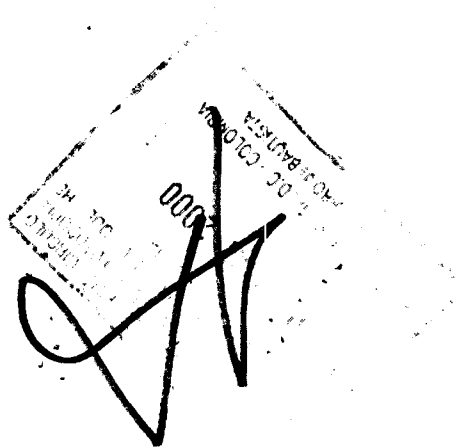

JOHN ALPHONSO
Notary Public, State of New York
No. 30-4859888
Qualified in Nassau County
Certificate filed in New York County
Commission Expires May 19 1998





* Continuación...

Registro de Patentes de Invención,
fusiones, cambios de nombre,
traspasos, presentación y
tramitación de oposiciones,
cambios de dirección.



RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 8th day of October

1997, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That ALLEN J. SPIEGEL

of legal age and domiciled in New York, New York,
United States of America,

set his hand on the foregoing document

2. That the grantor is to me personally know and that he/she has
legal capacity to execute the instrument

3. That the grantor has executed the foregoing document
as

VICE PRESIDENT

of the juridical person

PFI PRODUCTS INC.

4. That the juridical person
PFIZER PRODUCTS INC.

having its home office in Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340, United States of America,

is duly organized, has present existence and that the purposes for
which the power of attorney is given within the scope of its corporate
purposes.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her
representation is legal.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention
specifically, giving their dates and their origin or source:

Resolution of Pfizer Products Inc. dated
24 February 1997.

JOHN ALPHONSO

Notary Public, State of New York

Notary No. 59888

Qualified in Nassau County

Certificate filed in New York County

Commission Expires May 19, 1998

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 8 dias del mes de Octubre

de 19 97, el suscrito Notario

DA FE

1. Que ALLEN J. SPIEGEL

mayor y domiciliado en
New York, Estado de New York,
Estados Unidos de América.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de:

Vice-presidente

de la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

4. Que la persona jurídica

PFIZER PRODUCTS INC.

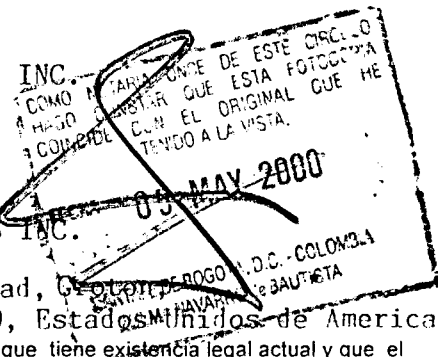
con sede en
Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el
acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los
que constituyen su objeto social

5. Que el otorgante efectivamente tiene la representación que ostenta
y que esta es legítima

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y
que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su
origen o procedencia:

Resolución de Pfizer Products Inc, de
fecha 24 de febrero de 1997.

El Notario Público



13
X
Esta es una traducción parcial al idioma español de un
documento escrito originalmente en el idioma inglés.

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Enero 12, 2000

15

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA
FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE
REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA
DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos)
111.

20

NO. DE SOLICITUD: 60/134,309

FECHA DE PRESENTACION: 14 de Mayo de 1999

25

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

P. SWAIN

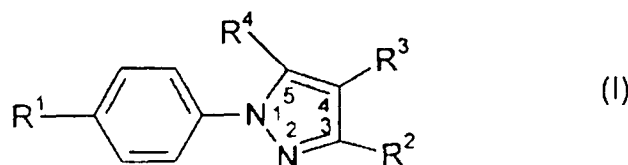
Oficial de Certificación

30

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con (a) un compuesto de fórmula



en la que:

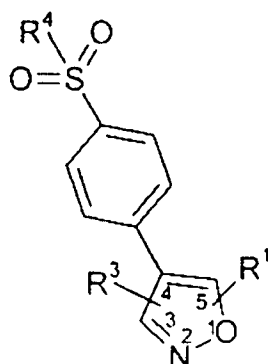
R¹ es sulfamilo,

R² es haloalquilo,

R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueni-
lo, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo,
alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, alquilsulfonilo, ciano,
carboxilo, alcoxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido,
N-monoarilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido,
haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi,
sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino,
N,N-dialquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilami-
no,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un compuesto de fórmula



en la que:

R¹ se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloalquialcoxi, aralquiltio, cicloalquiltio, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxilo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxicarboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicarboniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

R³ se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, estando R³ sustituido opcionalmente en una posición

16
/

sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio y

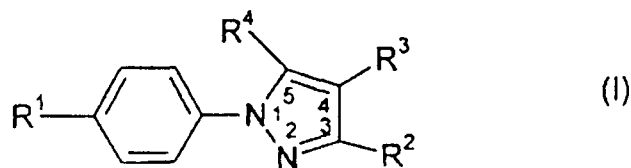
R⁴ se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino, o una sal farmacéutica aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agonista de receptores 5HT₁ se selecciona de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán.

3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 es Celecoxib o Valdecoxib.

4. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad antimigrañosa eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero un agonista de receptores 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con (a) un compuesto de fórmula



5 en la que:

R¹ es sulfamilo,

R² es haloalquilo,

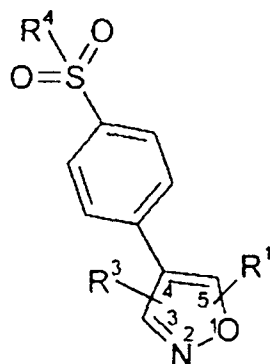
R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueni-

lo, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo,
alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, alquilsulfonilo, ciano,
carboxilo, alcoxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido,
N-monoarilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido,
15 haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi,
sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino,
N,N-dialquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilami-
no,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o con (b)

20 un compuesto de fórmula



en la que:

R¹ se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloalquilalcoxi, alquiltio, aralquiltio, cicloalquiltio, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxilo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxicarboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicarboniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

R³ se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, estando R³ sustituido opcionalmente en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo,

19

haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio y

5 R⁴ se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades que hagan que la combinación de estos dos agentes activos sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

3 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ se selecciona de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y nara-

15 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 es Celecoxib o Valdecoxib.

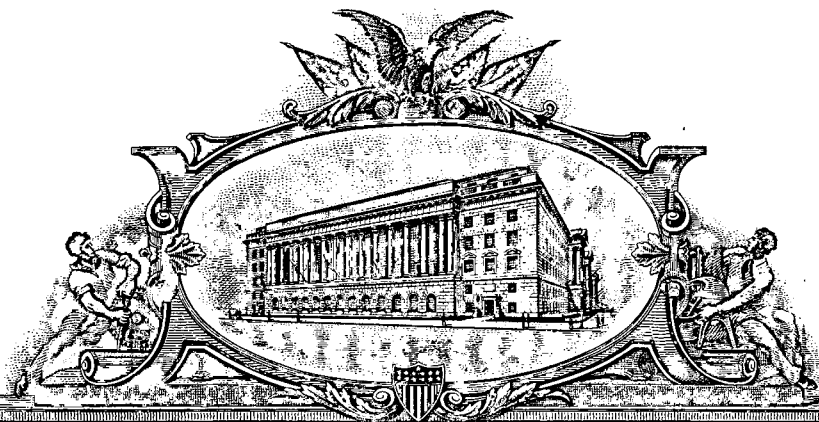
20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ y el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 se administran por separado de acuerdo con un régimen de dosificación que haga que la combinación de los agentes activos administrados por separado sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

25 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ y el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que haga que la combinación de los

agentes activos administrados sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg por día y el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg por día.

PA 194609



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

January 12, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/134,309

FILING DATE: May 14, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**P. SWAIN
Certifying Officer**

05/14/99



JCS15 U.S. PTO

A/PROV
22 2

PROVISIONAL APPLICATION COVER SHEET

a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION under 37 CFR 1.53 (b)(2).

		Docket Number	PC10606	Type a plus sign (+) inside this box	+
INVENTOR(s)/APPLICANT(s)					
LAST NAME	FIRST NAME	MIDDLE INITIAL	RESIDENCE (CITY AND EITHER STATE OR FOREIGN COUNTRY)		
Sands	George	H.	New York, New York USA		
TITLE OF THE INVENTION (280 characters max)					
COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Paul H. Ginsburg Pfizer Inc 235 East 42nd Street New York, NY 10017-5755					
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒ Specification Number of Pages 14 ☒ Claim(s) Number of Pages pages 4					
☐ Drawing(s) Number of Sheets ☒ Other (specify) Abstract page 1					
METHOD OF PAYMENT (check one)					
☒ A check or money order is enclosed to cover the Provisional filing fees The Commissioner is hereby authorized to charge all required filing fees to, and credit any overpayment to Deposit Account Number: 16-1445. Two copies of this page are enclosed.				PROVISIONAL FILING FEE AMOUNT(\$)	\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.

- ☒ No.
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are: _____

Respectfully submitted,

SIGNATURE *Timothy Creagan*

DATE: May 14, 1999

TYPED or PRINTED NAME Timothy Creagan

REGISTRATION NO: 39,156
(if appropriate)

- ☐ Additional inventors are being named on separately numbered sheets attached hereto.

PROVISIONAL APPLICATION FILING ONLY EL162031840US

23

F

5

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

The present invention relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, by administering to the mammal a 5HT₁ receptor agonist in combination with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor. It also relates to pharmaceutical compositions containing a pharmaceutically acceptable carrier, a 5HT₁ receptor agonist and a COX-2 inhibitor. Examples of agonists of 5HT₁ receptors are agonists of one or more of the 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E}, and 5HT_{1F} receptors.

The combined use of 5HT₁ agonists (e.g. eletriptan, rizatriptan, naratriptan, sumatriptan, zolmitriptan) and a COX-2 inhibitor (Celecoxib or Valdecoxib) for the acute treatment of migraine offers enhanced efficacy than currently used therapies.

15

Symptomatic treatment helps relieve the pain associated with migraine. Abortive treatment targets the pathophysiology of migraine and decreases many of the symptoms of migraine, including pain, nausea, photophobia and phonophobia.

20

NSAIDs have been shown to help in the symptomatic treatment of migraine headache. Its combination with the abortive treatment of the 5HT₁ agonists is expected to provide an additional effect than the use of either treatment alone.

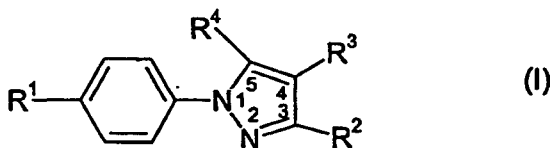
25

COX-2 inhibitors have evolved from the NSAIDs and are expected to have similar efficacy with additional safety and tolerability. By selectively inhibiting the COX-2 isoenzyme associated with inflammation and pain, COX-2 inhibitors would be expected to decrease migraine pain with less or no effect on the COX-1 isoenzyme. This isoenzyme maintains gastrointestinal and renal environments. The effect of the NSAIDs on the COX-1 isoenzyme is thought to be responsible for the large incidence of gastrointestinal and renal adverse experiences associated with NSAIDs treatment. Therefore, the use of the COX-2 inhibitors is advantageous with its additional safety and tolerability.

SUMMARY OF THE INVENTION

30

The present invention relates to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine in a mammal, including a human, comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with (a) a compound of the formula



35

wherein R¹ is sulfamyl;

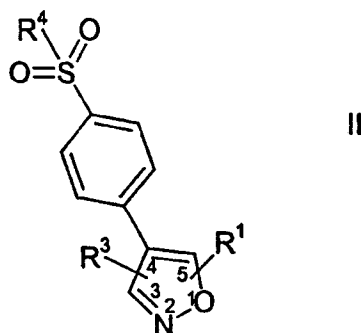
wherein R² is haloalkyl;

wherein R³ is selected from hydrido, and alkyl; and

EXPRESS MAIL NO. EL162031840US

24

- 5 wherein R^4 is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R^4 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, alkylthio, alkylsulfinyl, alkyl, alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, amido, N-monoalkylamido, N-monoarylamido, N,N-dialkylamido, N-alkyl-N-arylamido, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, haloalkoxy, sulfamyl, N-alkylsulfamyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino;
- 10 or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or (b) a compound of the formula

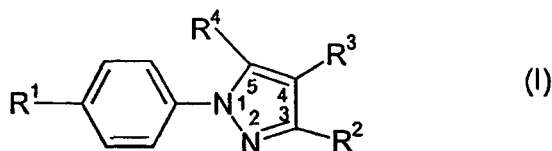


- wherein R^1 is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxyalkoxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxycarbonylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;
- 15
- 20

- wherein R^3 is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R^3 is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; and
- 25

wherein R^4 is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;
and a pharmaceutically acceptable carrier.

- 30 This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal an amount of a pharmaceutical composition comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof, with (a) a compound of the formula



5

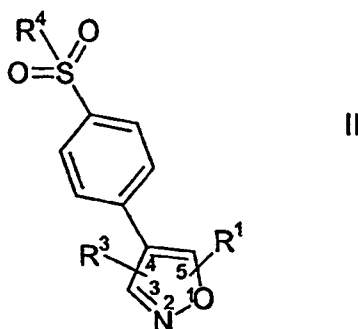
wherein R¹ is sulfamyl;

wherein R² is haloalkyl;

wherein R³ is selected from hydrido, and alkyl; and

wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substituable position with one or more radicals selected from halo, alkylthio, alkylsulfinyl, alkyl, alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, amido, N-monoalkylamido, N-monoarylamido, N,N-dialkylamido, N-alkyl-N-arylamido, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, haloalkoxy, sulfamyl, N-alkylsulfamyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino;

15 or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or (b) a compound of the formula



wherein R¹ is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxy carbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkoxy carbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxy carbonyloxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxy carbonylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;

wherein R³ is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R³ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; and

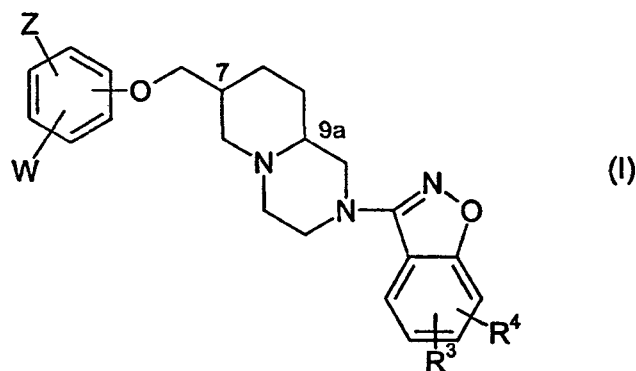
- 5 wherein R^4 is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;
and a pharmaceutically acceptable carrier, that is effective in treating migraine.

10 This invention also relates to a method of treating migraine in a mammal, including a human, comprising administering to said mammal a 5HT₁ receptor agonist, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in amounts that render the combination of such two active agents effective in the treatment or prevention of migraine.

15 Preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the 5HT₁ receptor agonist is selected from eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan, almotriptan, avitriptan, frovatriptan, alniditan, zolmitriptan, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 and BMS-181885.

20 Other preferred embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the COX-2 inhibitor is Celecoxib or Valdecoxib.

Other embodiments of this invention relate to pharmaceutical compositions for the treatment of migraine and methods of treating migraine, as described above, wherein the 5HT₁ receptor agonist is a compound of the formula



- 25 wherein R^3 , R^4 , and Z are selected, independently, from hydrogen, halo (e.g., chloro, fluoro, bromo or iodo), (C₁-C₄) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, and (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl wherein each of the alkyl moieties may optionally be substituted with from one to three fluorine atoms;

- 30 W is -CH₂-O-(C₁-C₆) alkyl wherein the alkyl moiety can be straight or branched;
or W is -CH₂NR¹R² wherein R¹ and R² are independently selected from hydrogen and straight or branched (C₁-C₆)alkyl;

5 or R¹ and R², together with the nitrogen to which they are attached, form a saturated four membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic five to seven membered monocyclic ring or a saturated or unsaturated nonaromatic seven to ten membered bicyclic ring which may optionally contain one or two heteroatoms in addition to the nitrogen of NR¹R², wherein said heteroatoms are independently selected from: oxygen, nitrogen and
10 sulfur, and wherein from one to three of the ring carbon atoms, or one of the ring nitrogen atoms, may optionally and independently be substituted with straight or branched (C₁-C₄) alkyl, straight or branched (C₁-C₆) alkoxy, straight or branched (C₁-C₃) alkyl-(C₃-C₇) cycloalkyl, hydroxy, amino, cyano, halo, aryl-(straight or branched (C₁-C₃) alkyl) or heteroaryl-(straight or branched (C₁-C₃) alkyl), wherein said aryl is selected from phenyl and naphthyl and said
15 heteroaryl is selected from oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, pyrazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, triazolyl, thienyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, pyrazinyl, cinnolinyl, pyridinyl and pyrimidinyl;

with the proviso that in any ring formed by NR¹R²: (a) there can be no more than one ring oxygen atom; (b) there can be no hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, cyano, amino or
20 alkylamino moiety bonded directly to any ring nitrogen atom; and (c) no ring carbon that is double bonded to another ring carbon and not part of an aromatic ring system can be bonded to a ring oxygen atom or ring nitrogen atom;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

25 The following patents and patent applications exemplify 5HT₁ agonists that can be used, in combination with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and refer to methods of preparing the same: U.S. Patent 5,545,644, issued August 13, 1996; European Patent 776,323, granted February 11, 1998; United States Patent 5,618,834, issued April 8, 1997; World Patent Application
30 PCT/EP98/04176, which designates the United States and was filed on July 1, 1998; European Patent 503,440, granted June 18, 1998; United States Patent 4,816,470, issued March 28, 1989; Japanese Patent 9,423,197, granted March 30, 1994; Canadian Patent 1,241,004, granted August 23, 1988; European Patent 497,512, granted September 24, 1997; United States Patent 5,300,506, issued April 15, 1994; European Patent Application 711,769, published May 15,
35 1996; World Patent Application WO 94/2460, published February 3, 1994; United States Patent 5,541,180, issued July 30, 1996; European Patent Application 591,280, published April 13, 1994; European Patent 639,192, granted May 15, 1996; European Patent Application 674,621, published October 4, 1995 and European Patent 486,666, granted August 13, 1997. The foregoing patents and patent applications are incorporated herein by reference in their entireties.

[illegible]

20

25

30

40

5 of administration. The COX-2 inhibitors can be administered orally, intranasally, intravenously, as a rectal suppository or using a "flash" formulation (i.e., allowing the medication to dissolve in the mouth without the need to use water.)

The following tables exemplify preferred dosage ranges of certain specific 5HT₁ agonists when used in combination with cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors

10

TABLE 1

5HT ₁ AGONIST	DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN	DOSAGE RANGE FOR MEDICATION TAKEN INTRANASALLY (mg)
Eletriptan	20 to 80	-
Rizatriptan	5 to 10	-
Zolmitriptan	1 to 5	-
Sumatriptan	25 to 100	5 to 20
Naratriptan	1 to 5	-
Dihydroergotamine	-	0.5 to 2
Ergotamine	0.5 to 2	-

TABLE 2

COX2-Inhibitors	DOSAGE RANGE (mg) P.O.
Celecoxib TM	50 to 300
Valdecoxib TM	50 to 300

15 The 5HT₁ receptor agonists with a cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor that are employed in the pharmaceutical compositions and methods of this invention, and their pharmaceutically acceptable salts, may be administered alone (two active agents administered together or separately) or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents. They may be formulated in a conventional manner using one or more pharmaceutically acceptable carriers. Such compounds may be administered orally, buccally, intranasally, 20 parenterally (e.g., intravenously, intramuscularly or subcutaneously) or rectally, or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation.

For oral administration (two active agents administered together or separately), the pharmaceutical compositions may take the form of, for example, tablets or capsules prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable excipients such as binding agents 25 e.g., pregelatinised maize starch, polyvinylpyrrolidone or hydroxypropyl methylcellulose; fillers (e.g., lactose, microcrystalline cellulose or calcium phosphate), lubricants (e.g., magnesium stearate, talc or silica); disintegrants (e.g., potato starch or sodium starch glycollate); or wetting agents (e.g., sodium lauryl sulphate). The tablets may be coated by methods well known in the art. Liquid preparations for oral administration may take the form 30 of, for example, solutions, syrups or suspensions, or they may be presented as a dry product

30 X

5 for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may
be prepared by conventional means with pharmaceutically acceptable additives such as
suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose or hydrogenated edible fats);
emulsifying agents (e.g., lecithin or acacia); non-aqueous vehicles (e.g., almond oil, oily
esters or ethyl alcohol); and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoates or
10 sorbic acid).

For buccal administration the composition (two active agents administered together or
separately) may take the form of tablets or lozenges formulated in a conventional manner.

The 5HT₁ agonists of the invention and their salts with a cyclooxygenase-2 (COX-2)
inhibitor may be formulated for parenteral administration (two active agents administered
15 together or separately) by injection, including using conventional catheterization techniques or
infusion. Formulations for injection may be presented in unit dosage form, e.g., in ampules or
in multi-dose containers, with an added preservative. The compositions may take such forms
as suspensions, solutions or emulsions in oily or aqueous vehicles, and may contain
formulating agents such as suspending, stabilizing and/or dispersing agents.

20 Alternatively, the active ingredient (two active agents administered together or
separately) may be in powder form for reconstitution with a suitable vehicle, e.g., sterile
pyrogen-free water, prior to use.

The 5HT₁ agonists of this invention and their salts with a cyclooxygenase-2 (COX-2)
inhibitor may also be formulated (two active agents administered together or separately) in
25 rectal compositions such as suppositories or retention enemas, e.g., containing conventional
suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of
the invention (two active agents administered together or separately) are conveniently delivered
in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or
30 pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a
nebulizer, with the use of a suitable propellant, e.g., dichlorodifluoromethane,
trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, carbon dioxide or other suitable gas. In the
case of a pressurized aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to
deliver a metered amount. The pressurized container or nebulizer may contain a solution or
35 suspension of the active compound. Capsules and cartridges (made, for example, from
gelatin) for use in an inhaler or insufflator may be formulated containing a powder mix of a
compound of the invention and a suitable powder base such as lactose or starch.

Aerosol formulations (two active agents administered together or separately) for the
treatment of migraine in the average adult human are preferably made so that each metered
40 dose or "puff" of aerosol contains 20 µg to 1000 µg of the active compounds of the invention.

31
32

- 5 The overall daily dose with an aerosol will generally be within the range of about 100 µg to 10 mg. Administration may be several times daily, for example, 2, 3, 4 or 8 times, giving, for example, 1, 2 or 3 doses each time.

The 5-HT₁ receptor agonist activity of a compound or salt can be measured in in vitro receptor binding assays as described for the 5-HT_{1A} receptor, using rat cortex as the receptor
10 source and [³H]8-OH-DPAT as the radioligand (D. Hoyer et al., Europ. J. Pharmacol., 1985; 118: 13), and as described for the 5-HT_{1D} receptor, using bovine caudate as the receptor source and [³H]5-HT as the radioligand (R.E. Heuring and S. J. Peroutka, J. Neuroscience, 1987; 7: 894).

The in vitro activity of a compound at the 5-HT_{1D} binding site may be determined
15 according to the following procedure. Bovine caudate tissue is homogenized and suspended in 20 volumes of a buffer containing 50 mM TRIS-hydrochloride (tris[hydroxymethyl]aminomethane hydrochloride) at a pH of 7.7. The homogenate is then centrifuged at 45,000G for 10 minutes. The supernatant is then discarded and the resulting pellet resuspended in approximately 20 volumes of 50 mM TRIS-hydrochloride buffer at
20 pH 7.7. This suspension is then pre-incubated for 15 minutes at 37°C, after which the suspension is centrifuged again at 45,000G for 10 minutes and the supernatant discarded. The resulting pellet (approximately 1 gram) is resuspended in 150 ml of a buffer of 15 mM TRIS-hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid with a final pH of 7.7 and also containing 10 mM pargyline and 4 mM calcium chloride (CaCl₂). The suspension is kept on
25 ice at least 30 minutes prior to use.

The inhibitor, control or vehicle is then incubated according to the following procedure. To 50 ml of a 20 percent dimethylsulfoxide (DMSO)/80 percent distilled water solution is added 200 ml of tritiated 5-hydroxytryptamine (2 nM) in a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride containing 0.01 percent ascorbic acid at pH 7.7 and also containing 10
30 mM pargyline and 4 mM calcium chloride, plus 100 nM of 8-hydroxy-DPAT (dipropylaminotetraline) and 100 nM of mesulergine. To this mixture is added 750 ml of bovine caudate tissue, and the resulting suspension is vortexed to ensure a homogenous suspension. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 25°C. After incubation is complete, the suspension is filtered using glass fiber filters (e.g.,
35 Whatman GF/B-filters). The pellet is then washed three times with 4 ml of a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.7. The pellet is then placed in a scintillation vial with 5 ml of scintillation fluid (aquasol 2) and allowed to sit overnight. The percent inhibition can be calculated for each dose of the compound. An IC₅₀ value can then be calculated from the percent inhibition values.

32

5 The ability of a compound or salt to bind to 5-HT_{1A} receptors can be determined according to the following procedure. Rat brain cortex tissue is homogenized and divided into samples of 1 gram lots and diluted with 10 volumes of 0.32 M sucrose solution. The suspension is then centrifuged at 900G for 10 minutes and the supernatant separated and
10 resuspended in 10 volumes of 15 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.5. The suspension is allowed to incubate for 15 minutes at 37°C. After pre-incubation is complete, the suspension is centrifuged at 70,000G for 15 minutes and the supernate discarded. The resulting tissue pellet is resuspended in a buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM of calcium chloride and 0.01 percent ascorbic acid. The tissue is stored at -70°C until ready for
15 an experiment. The tissue can be thawed immediately prior to use, diluted with 10 mM pargyline and kept on ice.

The tissue is then incubated according to the following procedure. Fifty microliters of control, inhibitor, or vehicle (1 percent DMSO final concentration) is prepared at various dosages. To this solution is added 200ml of tritiated DPAT at a concentration of 1.5 nM in a
20 buffer of 50 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.7 containing 4 mM calcium chloride, 0.01 percent ascorbic acid and pargyline. To this solution is then added 750 ml of tissue and the resulting suspension is vortexed to ensure homogeneity. The suspension is then incubated in a shaking water bath for 30 minutes at 37°C. The solution is then filtered, washed twice with 4 ml of 10 mM TRIS-hydrochloride at pH 7.5 containing 154 mM of sodium chloride. The
25 percent inhibition is calculated for each dose of the compound, control or vehicle. IC₅₀ values are calculated from the percent inhibition values.

The agonist and antagonist activities compounds at 5-HT_{1A} and 5-HT_{1D} receptors can be determined using a single saturating concentration according to the following procedure. Male Hartley guinea pigs are decapitated and 5-HT_{1A} receptors are dissected out of the
30 hippocampus, while 5-HT_{1D} receptors are obtained by slicing at 350 mM on a McIlwain tissue chopper and dissecting out the substantia nigra from the appropriate slices. The individual tissues are homogenized in 5 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) using a hand-held glass-Teflon® homogenizer and centrifuged at 35,000 x g for 10 minutes at 4°C. The pellets are resuspended in 100 mM HEPES buffer containing 1 mM EGTA (pH 7.5) to a
35 final protein concentration of 20 mg (hippocampus) or 5 mg (substantia nigra) of protein per tube. The following agents are added so that the reaction mix in each tube contained 2.0 mM MgCl₂, 0.5 mM ATP, 1.0 mM cAMP, 0.5 mM IBMX, 10 mM phosphocreatine, 0.31 mg/mL creatine phosphokinase, 100 mM GTP and 0.5-1 microcuries of [32P]-ATP (30 Ci/mmol: NEG-003 - New England Nuclear). Incubation is initiated by the addition of tissue to
40 siliconized microfuge tubes (in triplicate) at 30°C for 15 minutes. Each tube receives 20 mL

33
34

- 5 tissue, 10 mL drug or buffer (at 10X final concentration), 10mL 32 nM agonist or buffer (at 10X final concentration), 20mL forskolin (3 mM final concentration) and 40 mL of the preceding reaction mix. Incubation is terminated by the addition of 100 mL 2% SDS, 1.3 mM cAMP, 45 mM ATP solution containing 40,000 dpm [³H]-cAMP (30 Ci/mmol: NET-275 - New England Nuclear) to monitor the recovery of cAMP from the columns. The separation of [³²P]-ATP and
- 10 [³²P]-cAMP is accomplished using the method of Saiomon *et al.*, *Analytical Biochemistry*, 1974, 58, 541-548. Radioactivity is quantified by liquid scintillation counting. Maximal inhibition is defined by 10 mM (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors, and 320 nM 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. Percent inhibitions by the test compounds are then calculated in relation to the inhibitory effect of (R)-8-OH-DPAT for 5-HT_{1A} receptors or 5-HT for 5-HT_{1D} receptors. The
- 15 reversal of agonist induced inhibition of forskolin-stimulated adenylate cyclase activity is calculated in relation to the 32 nM agonist effect.

Compounds can be tested for in vivo activity for antagonism of 5-HT_{1D} agonist-induced hypothermia in guinea pigs according to the following procedure.

- Male Hartley guinea pigs from Charles River, weighing 250-275 grams on arrival and
- 20 300-600 grams at testing, serve as subjects in the experiment. The guinea pigs are housed under standard laboratory conditions on a 7 a.m. to 7 p.m. lighting schedule for at least seven days prior to experimentation. Food and water are available ad libitum until the time of testing.

- The compounds of the invention can be administered as solutions in a volume of
- 25 1 ml/kg. The vehicle used is varied depending on compound solubility. Test compounds are typically administered either sixty minutes orally (p.o.) or 0 minutes subcutaneously (s.c.) prior to a 5-HT_{1D} agonist, such as [3-(1-methylpyrrolidin-2-ylmethyl)-1H-indol-5-yl]-(3-nitropyridin-3-yl)-amine, which can be prepared as described in PCT publication WO93/111 06, published June 10, 1993 which is administered at a dose of 5.6 mg/kg, s.c. Before a first temperature
- 30 reading is taken, each guinea pig is placed in a clear plastic shoe box containing wood chips and a metal grid floor and allowed to accclimate to the surroundings for 30 minutes. Animals are then returned to the same shoe box after each temperature reading. Prior to each temperature measurement each animal is firmly held with one hand for a 30-second period. A digital thermometer with a small animal probe is used for temperature measurements. The
- 35 probe is made of semi-flexible nylon with an epoxy tip. The temperature probe is inserted 6 cm. into the rectum and held there for 30 seconds or until a stable recording is obtained. Temperatures are then recorded.

In p.o. screening experiments, a "pre-drug" baseline temperature reading is made at -90 minutes, the test compound is given at -60 minutes and an additional -30 minute reading

Year	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	

Data are analyzed with two-way analysis of variants with repeated measures in Newman-Keuls post hoc analysis.

Compounds and salts can be evaluated as anti-migraine agents by testing the extent to which they mimic sumatriptan in contracting the dog isolated saphenous vein strip (P.P.A. Humphrey et al., Br. J. Pharmacol., 1988; 94: 1128.). This effect can be blocked by methiothepin, a known serotonin antagonist. Sumatriptan is known to be useful in the treatment of migraine and produces a selective increase in carotid vascular resistance in the anaesthetized dog. It has been suggested that this is the basis of its efficacy by Fenwick et al., British Journal of Pharmacology., 1989; 96: 83.

Human cell based COX-1 assay

40 Human cell based COX-2 assay

40 Human cell based COX-2 assay

35

5 Inhibition of COX-2 activity after induction of COX-2 by hIL-1 β

The human cell based COX-2 assay is carried out as previously described (Moore *et al.*, *Inflam. Res.*, **45**, 54, 1996). Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 μ l of RPMI1640 containing 2% FCS and incubated with hIL-1 β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24
10 hr. After washing, the activated HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 μ M) in Hanks buffer containing 0.2% BSA, 20 mM Hepes and test compound (0.1 nM - 100 μ M) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%) at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1 α , stable metabolite of PGI $_2$, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's
15 procedure.

Inhibition of COX-2 during the induction phase

Confluent human umbilical vein endothelial cells (HUVECs, Morinaga) in a 96-well U bottom plate are washed with 100 μ l of RPMI1640 containing 2% FCS and test compound (0.1 nM - 100 μ M) dissolved in DMSO (final concentration; less than 0.01%), and incubated
20 with hIL-1 β (final concentration 300 U/ml, R & D Systems) at 37 °C for 24 hr. After washing, the HUVECs are stimulated with A23187 (final concentration 30 μ M) in Hanks buffer containing 0.2% BSA and 20 mM Hepes at 37 °C for 15 minutes. 6-Keto-PGF1 α , a stable metabolite of PGI $_2$, in the supernatant is quantitated after adequate dilution by using a radioimmunoassay kit (Amersham) according to the manufacturer's procedure.

25 In vivo assays

Carrageenan induced foot edema in rats

Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles River Japan) are fasted overnight. A line is drawn using a marker above the ankle on the right hind paw and the paw volume (V $_0$) was measured by water displacement using a plethysmometer (Muromachi). Animals
30 are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (2.5 ml per 100 grams body weight). One hour later, the animals are then injected intradermally with λ -carrageenan (0.1 ml of 1% w/v suspension in saline, Zushikagaku) into right hind paw (Winter *et al.*, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **111**, 544, 1962; Lombardino *et al.*, *Arzneim. Forsch.*, **25**, 1629, 1975) and three hours later, the paw volume (V $_3$) is measured
35 and the increase in volume (V $_3$ -V $_0$) calculated. Since maximum inhibition attainable with classical NSAIDs is 60-70%, ED $_{30}$ values are calculated.

Gastric ulceration in rats

The gastric ulcerogenicity of test compound is assessed by a modification of the conventional method (Ezer *et al.*, *J. Pharm. Pharmacol.*, **28**, 655, 1976; Cashin *et al.*, *J.*
40 *Pharm. Pharmacol.*, **29**, 330 - 336, 1977). Male Sprague-Dawley rats (5 weeks old, Charles

SECRETED

36 X

5 River Japan), fasted overnight, are given orally either vehicle (0.1% methyl cellulose or 5% Tween 80) or a test compound (1 ml per 100 grams body weight). Six hours after, the animals are sacrificed by cervical dislocation. The stomachs are removed and inflated with 1% formalin solution (10 ml). Stomachs are opened by cutting along the greater curvature. From the number of rats that showed at least one gastric ulcer or haemorrhaging erosion (including
10 ecchymosis), the incidence of ulceration is calculated. Animals do not have access to either food or water during the experiment.

Data Analysis

Statistical program packages, SYSTAT (SYSTAT, INC.) and StatView (Abacus Concepts, Inc.) for Macintosh is used. Differences between test compound treated group and
15 control group are tested for using ANOVA. The IC₅₀ (ED₅₀) values are calculated from the equation for the log-linear regression line of concentration (dose) versus percent inhibition.

COX-2 selectivity can be determined by ratio in terms of IC₅₀ value of COX-1 inhibition to COX-2 inhibition. In general, it can be said that a compound showing a COX-1/COX-2 inhibition ratio of more than 2 has good COX-2 selectivity.

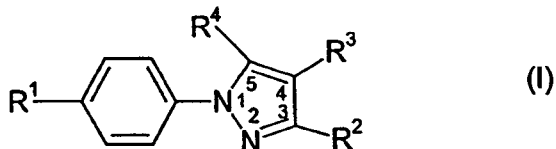
COX-2 selectivity

37
38

5

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition for the treatment of migraine comprising a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof with (a) a compound of the formula



10

wherein R¹ is sulfamyl;

wherein R² is haloalkyl;

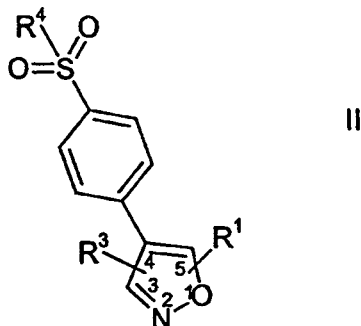
wherein R³ is selected from hydrido, and alkyl; and

wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substituable position with one or more radicals selected from halo, alkylthio, alkylsulfanyl, alkyl, alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, amido, N-monoalkylamido, N-monoarylamido, N,N-dialkylamido, N-alkyl-N-arylamido, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy, hydroxyalkyl, haloalkoxy, sulfamyl, N-alkylsulfamyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino;

15

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or (b) a compound of the formula

20



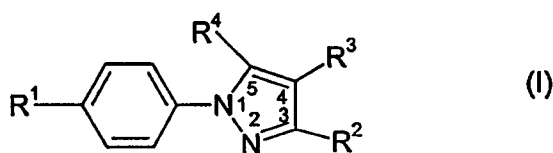
wherein R¹ is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxycarbonyloxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxycarbonylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;

25

EXPRESS MAIL NO. EL162031840US

30
/

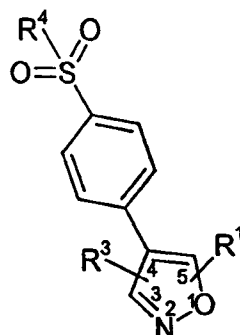
- 5 wherein R³ is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R³ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; and
- 10 wherein R⁴ is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;
and a pharmaceutically acceptable carrier.
2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the 5HT₁ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan, sumatriptan and naratriptan.
- 15 3. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is Celecoxib or Valdecoxib.
4. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said mammal an antimigraine effective amount of a pharmaceutical composition according to claim 1.
5. A method of treating migraine in a mammal, comprising administering to said
- 20 mammal a 5HT₁ receptor agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof with (a) a compound of the formula



- wherein R¹ is sulfamyl;
wherein R² is haloalkyl;
- 25 wherein R³ is selected from hydrido, and alkyl; and
wherein R⁴ is selected from aryl, cycloalkyl, and cycloalkenyl; wherein R⁴ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals selected from halo, alkylthio, alkylsulfinyl, alkyl, alkylsulfonyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, amido, N-monoalkylamido, N-monoarylamido, N,N-dialkylamido, N-alkyl-N-arylamido, haloalkyl, hydroxyl, alkoxy,
- 30 hydroxyalkyl, haloalkoxy, sulfamyl, N-alkylsulfamyl, amino, N-alkylamino, N,N-dialkylamino, heterocyclic, nitro and acylamino;
or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or (b) a compound of the formula

39

2/10



II

5

wherein R¹ is selected from alkyl, carboxyalkyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, aminocarbonylalkyl, alkoxycarbonylalkyl, carboxyl, alkoxy, haloalkoxy, aralkoxy, cycloalkylalkoxy, alkylthio, aralkylthio, cycloalkylalkylthio, alkoxyalkyl, aralkoxyalkyl, alkylthioalkyl, aralkylthioalkyl, alkylaminoalkyl, aryloxyalkyl, arylthioalkyl, hydroxyl, amino, hydroxyalkyl, haloalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, aralkyl, halo, alkylamino, aralkylamino, N-alkyl-N-aralkylamino, N-alkyl-N-cycloalkylalkylamino, arylcarbonyloxyalkyl, arylcarbonylthio, alkoxycarbonyloxyalkyl, alkylaminocarbonyloxyalkyl, alkoxycarbonylthioalkyl, and alkylaminocarbonylthioalkyl;

10

wherein R³ is selected from cycloalkyl, cycloalkenyl, and aryl; wherein R³ is optionally substituted at a substitutable position with one or more radicals independently selected from alkyl, cyano, carboxyl, alkoxycarbonyl, haloalkyl, hydroxyl, hydroxyalkyl, haloalkoxy, amino, alkylamino, arylamino, aminoalkyl, nitro, alkoxyalkyl, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, aminosulfonyl, halo, alkoxy and alkylthio; and

15

wherein R⁴ is selected from lower alkyl, hydroxyl, and amino;

20

or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;

in amounts that render the combination of such two active agents effective in the treatment of migraine.

6. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist is selected from eletriptan, rizatriptan, zolmitriptan sumatriptan and naratriptan.

25

7. A method according to claim 5, wherein the cyclooxygenase-2 inhibitor is Celecoxib or Valdecoxib.

8. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered separately according to a dose regimen that renders the combination of the separately administered active agents effective in the treatment of migraine.

30

9. A method according to claim 5, wherein the 5HT₁ receptor agonist and the cyclooxygenase-2 inhibitor are administered together according to a dose regimen that renders the combination of the administered active agents effective in the treatment of migraine.

✓

Year	1900	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1900	1901	1902	1903	1904	1905	1906	1907	1908	1909	1910	1911	1912	1913	1914	1915	1916	1917	1918	1919	1920	1921	1922	1923	1924	1925	1926	1927	1928	1929	1930	1931	1932	1933	1934	1935	1936	1937	1938	1939	1940	1941	1942	1943	1944	1945	1946	1947	1948	1949	1950	1951	1952	1953	1954	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961	1962	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF MIGRAINE

Abstract

10

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, incluido el hombre, administrando al mamífero un agonista de receptores 5HT₁ combinado con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

También se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un vehículo farmacéuticamente aceptable, un agonista de receptores 5HT_{1A} y un inhibidor de la COX-2. Ejemplos de agonistas de receptores 5HT₁ son agonistas de uno o más de los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1C}, 5HT_{1D}, 5HT_{1E} y 5HT_{1F}.

El uso combinado de agonistas de receptores 5HT₁ (por ejemplo, eletriptán, rizatriptán, naratriptán, sumatriptán, zolmitriptán) y un inhibidor de la COX-2 (Celecoxib o Valdecoxib) para el tratamiento agudo de la migraña ofrece una eficacia mejorada en comparación con las terapias actualmente usadas.

El tratamiento sintomático ayuda a aliviar el dolor asociado a la migraña. El tratamiento abortivo está dirigido a la patofisiología de la migraña y disminuye muchos de los síntomas de la migraña, incluidos dolor, náuseas, fotofobia y fonofobia.

Se ha indicado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) ayudan en el tratamiento sintomático de la cefalea migrañosa. Se supone que su combinación con el

43

tratamiento abortivo a base de agonistas de receptores 5HT₁, proporciona un efecto adicional al uso de cualquier tratamiento solo.

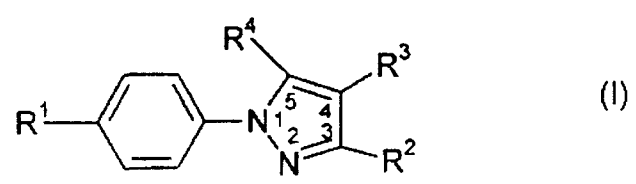
Los inhibidores de la COX-2 se han desarrollado a partir de los NSAID y se supone tienen eficacia similar con inocuidad y tolerabilidad adicionales. Inhibiendo selectivamente la isoenzima COX-2 asociada a la inflamación y el dolor, se podría suponer que los inhibidores de la COX-2 disminuyen el dolor migrañoso con menos o ningún efecto sobre la isoenzima COX-1. Esta isoenzima mantiene entornos gastrointestinales y renales. Se cree que el efecto de los NSAID sobre la isoenzima COX-1 es responsable de la gran incidencia de experiencias gastrointestinales y renales adversas asociadas al tratamiento con NSAID. Por lo tanto, el uso de inhibidores de la COX-2 es ventajoso con su inocuidad y tolerabilidad adicionales.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña en un mamífero, incluido el hombre, que comprende un agonista de receptores 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con (a) un compuesto de fórmula

44

3



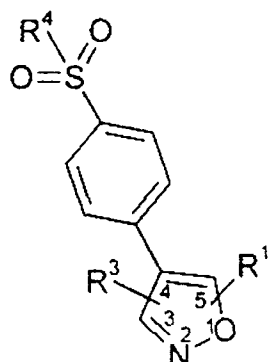
5 en la que

R¹ es sulfamilo,

R² es haloalquilo,

R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueni-
10 lo, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo,
alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, alquilsulfonilo, ciano,
carboxilo, alcoxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido, N-mono-
arilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido, haloal-
15 quilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi,
sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino, N,N-di-
alquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilamino,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un
compuesto de fórmula



en la que:

10 R¹ se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcoxicar-
bonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcoxicarbonil-
alquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloal-
quilalcoxi, alquiltio, aralquiltio, cicloalquiltio, alcoxial-
quilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo,
15 alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxio-
lo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquil-
amino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilal-
quilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxi-
20 carboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicar-
boniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

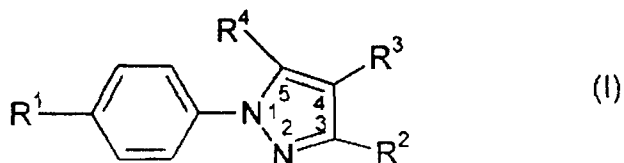
 R³ se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y
arilo, estando R³ sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados indepen-
25 dientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo,

haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio y

5 R⁴ se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención se refiere también a un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, incluido el hombre,
10 que comprende administrar al citado mamífero una cantidad de una composición farmacéutica que comprende un agonista de receptores 5HT₁ o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con (a) un compuesto de fórmula

15



en la que:

R¹ es sulfamilo,

20

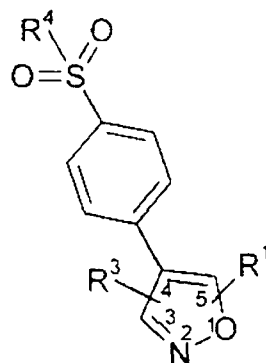
R² es haloalquilo,

R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

25

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueni-
lo, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo,
alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, alquilsulfonilo, ciano,

carboxilo, alcóxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido, N-mono-
 arilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido, haloal-
 quilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi,
 sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino, N,N-di-
 5 alquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilamino,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un
 compuesto de fórmula



en la que:

R¹ se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcóxicar-
 bonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcóxicarbonil-
 alquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloal-
 20 quilalcoxi, alquiltio, aralquiltio, cicloalquiltio, alcóxial-
 quilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo,
 alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxí-
 lo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo,
 cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquil-
 25 amino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilal-

48
quilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxi-
carboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicar-
boniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

5 R^3 se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y
arilo, estando R^3 sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados indepen-
dientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo,
haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino,
alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo,
10 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo,
alcoxi y alquiltio y

R^4 se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino,
o con una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que es eficaz para
15 tratar la migraña.

La invención se refiere también a un procedimiento para
tratar la migraña en un mamífero, incluido el hombre, que
comprende administrar al citado mamífero un agonista de
receptores $5HT_1$, o una sal farmacéuticamente aceptable del
20 mismo, y un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2); en
cantidades que hagan que la combinación de estos dos agentes
activos sea eficaz en el tratamiento o la prevención de la
migraña.

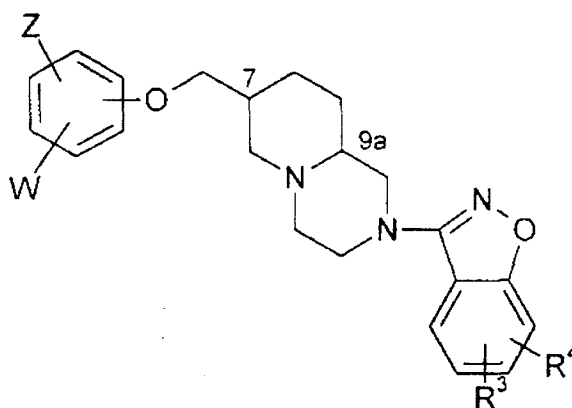
Realizaciones preferidas de esta invención se refieren
25 a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la

49
15

migraña y a procedimientos para tratar la migraña, como los descritos, en los que el agonista de receptores 5HT₁ se selecciona de eletriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, almotriptán, avitriptán, frovatriptán, alniditán, zolmitriptán, LY 334370, LY 306258, BMS-180048 y BMS-181885.

Otras realizaciones preferidas de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos para tratar la migraña, como los descritos anteriormente, en los que el inhibidor de la COX-2 es Celecoxib o Valdeloxib.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la migraña y a procedimientos para tratar la migraña, como los descritos anteriormente, en los que el agonista de receptores 5HT₁ es un compuesto de fórmula



en la que:

R³, R⁴ y Z se seleccionan independientemente de hidróge-

no, halo (por ejemplo, cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con de uno a tres átomos de flúor, alcoxi C_1-C_4 sustituido opcionalmente con de uno a tres átomos de flúor, (alcoxi C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4) en el que cada
5 de uno de los restos alquilo puede estar sustituido opcionalmente con de uno a tres átomos de flúor,

W es $-CH_2-O-$ alquilo C_1-C_6 , en el que el resto alquilo puede ser lineal o ramificado,

o W es $-CH_2NR^1R^2$, en el que R^1 y R^2 se seleccionan
10 independientemente de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 lineal o ramificado,

o R^1 y R^2 , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo monocíclico saturado de cuatro miembros o un anillo monocíclico no aromático saturado o insaturado de
15 cinco a siete miembros o un anillo bicíclico no aromático saturado o insaturado de siete a diez miembros, que pueden contener opcionalmente uno o dos heteroátomos además del nitrógeno de NR^1R^2 , en los que los citados heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, nitrógeno y
20 azufre, y en los que de uno a tres de los átomos de carbono del anillo o uno de los átomos de nitrógeno del anillo pueden estar sustituidos opcional e independientemente con alquilo C_1-C_4 lineal o ramificado, alcoxi C_1-C_6 lineal o ramificado, (alquil C_1-C_3 lineal o ramificado)(cicloalquilo C_3-C_7),
25 hidroxí, amino, ciano, halo, aril(alquilo C_1-C_3 lineal o

51
2

ramificado) o heteroaril (alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado),
en los que el citado arilo se selecciona de fenilo y naftilo
y el citado heteroarilo se selecciona de oxazolilo, isoxazo-
lilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirroli-
5 lo, tetrazolilo, triazolilo, tienilo, imidazolilo, pirazini-
lo, pirazolilo, indolilo, isoindolilo, pirazinilo, cinnolini-
lo, piridinilo y pirimidinilo,

con la condición de que en cualquier anillo formado por
NR¹R²: (a) no haya más de un átomo de oxígeno en el anillo,
10 (b) no haya ningún resto hidroxilo, alcoxi, alcoxialquilo,
ciano, amino o alquilamino unido directamente a cualquier
átomo de nitrógeno del anillo y (c) ningún carbono del anillo
esté unido por un doble enlace a otro carbono del anillo y
ninguna parte de un sistema de anillo aromático esté unida
15 a un átomo de oxígeno del anillo o a un átomo de hidrógeno
del anillo,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 Las siguientes patentes y solicitudes de patentes
ejemplifican agonistas de receptores 5HT₁ que se pueden usar
combinados con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)
en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta
invención y se refieren a procedimientos para prepararlas:
25 patente de los Estados Unidos 5.545.644 expedida el 13 de

agosto de 1996; patente europea 776.323 concedida el 11 de febrero de 1998; patente de los Estados Unidos 5.618.834 expedida el 8 de abril de 1997, solicitud de patente mundial PCT/EP98/04176 que designa a los Estados Unidos y que fue
5 presentada el 1 de julio de 1998, patente europea 503.440 concedida el 18 de junio de 1998, patente de los Estados Unidos 4.816.470 expedida el 28 de marzo de 1989, patente japonesa 9.423.197 concedida el 30 de marzo de 1994, patente canadiense 1.241.004 concedida el 23 de agosto de 1988,
10 patente europea 497.512 concedida el 24 de septiembre de 1997, patente de los Estados Unidos 5.300.506 expedida el 15 de abril de 1994, solicitud de patente europea 711.769 publicada el 15 de mayo de 1996, solicitud de patente mundial WO 94/2460 publicada el 3 de febrero de 1994, patente de los
15 Estados Unidos 5.541.180 expedida el 30 de julio de 1996, solicitud de patente europea 591.280 publicada el 13 de abril de 1994, patente europea 639.192 concedida el 15 de mayo de 1996, solicitud de patente europea 674.621 publicada el 4 de octubre de 1995 y patente europea 486.666 concedida el 13 de
20 agosto de 1997. Las patentes y solicitudes de patentes antes mencionadas se incorporan a este documento en su totalidad como referencia.

Las siguientes referencias se refieren a propiedades farmacológicas de algunos de los agonistas de receptores 5HT₁
25 antes mencionados que se emplean en realizaciones preferidas

B X

de esta invención: Robert et al., *Cephalagia*, 18 (6), 406, julio/agosto de 1998; Marathe et al., *Biopharm. Drug Dispos.*, 19 (6), 381-394, septiembre de 1998; Saxena et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 351 (3), 329-339, 26 de junio de 1998; Goldstein et al., *Cephalagia*, 18 (6), 410, julio/agosto de 1998; Buchan et al., *Cephalagia*, 18 (6), 410, julio/agosto de 1998; Block et al., *Cephalagia*, 18 (6), 409-410, julio/agosto de 1998; Sheftell et al., *Cephalagia*, 18 (6), 403-404, julio/agosto 1998; Perry et al., *Drugs* (Nueva Zelanda), 55 (6), 889-922, Junio de 1998; Bomhof et al., *Cephalagia* (Noruega), 18(1), 33-37, enero de 1998; Klasson et al., *Headaches* (Estados Unidos), 37 (10), 640-645, noviembre/diciembre de 1997; Goldstein et al., *Cephalagia* (Noruega), 16 (7), 497-502, noviembre de 1996; Parsons et al., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* (Estados Unidos), 32 (2), 220-224, agosto de 1998); y J. Schoenen, *Current Opin. Neurol.*, 10 (3), 237-243, junio de 1997. Estas referencias se incorporan a este documento en su totalidad como referencia.

Las siguientes patentes y solicitudes de patentes ejemplifican inhibidores de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) que se pueden usar, combinados con agonistas de receptores 5HT₁, en las composiciones farmacéuticas y procedimientos de esta invención y se refieren a procedimientos para prepararlas: patente de los Estados Unidos 5.466.823 expedida el 14 de noviembre de 1995 y patente de los Estados Unidos 5.633.272

expedida el 27 de mayo de 1997. Las patentes antes mencionadas se incorporan a este documento en su totalidad como referencia.

El término "tratar", tal como se usa en este documento, se refiere a retrasar o invertir el progreso de un trastorno o dolencia o a aliviar o prevernir el trastorno o dolencia al que se aplica el término "tratar" o uno o más síntomas de dicho trastorno o dolencia. El término "tratamiento", tal como se usa en este documento, se refiere al acto de tratar un trastorno o dolencia, significando el término "tratar" lo que se ha definido anteriormente.

La invención se refiere a procedimientos para tratar la migraña en los que el agonista de receptores 5HT₁ con un inhibidor de la ciclooxygenasa 2 (COX-2) se administran juntos como parte de la misma composición farmacéutica, así como a procedimientos en los que estos dos agentes activos se administran por separado como parte de un régimen de dosificación apropiado diseñado para obtener los beneficios de la terapia combinada. El régimen de dosificación apropiado, la cantidad de cada dosis administrada y los intervalos entre dosis de los agentes activos dependerán del agonista de receptores 5HT₁ y del inhibidor de la COX-2 que se estén usando, del tipo de formulaciones farmacéuticas que se estén usando, de las características del paciente que se esté tratando y de la gravedad de la migraña. Generalmente, para

realizar los procedimientos de esta invención, el agonista de receptores 5HT₁ se administrará por vía oral a una persona adulta media de 70 kg en una cantidad que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg por día, en una única
5 dosis o en dosis divididas, y los inhibidores de la COX-2 se administrarán generalmente en cantidades que varían de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg por día, dependiendo del inhibidor de la COX-2, de la gravedad de la cefalea y de la vía de administración. Los inhibidores de la
10 COX-2 se pueden administrar por vía oral, intranasal, intravenosa, como supositorios o usando una formulación "instantánea" (esto es, que permite que el medicamento se disuelva en la boca sin necesidad de usar agua).

Las tablas siguientes ejemplifican intervalos de dosificación preferidos de ciertos agonistas específicos de
15 receptores 5HT₁ cuando se usan combinados con inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).

TABLA 1

5

Agonista de receptores 5HT ₁	Intervalo de dosificación para medicación tomada	Intervalo de dosificación para medicación tomada por vía intranasal (mg)
Eletriptán	20 a 80	-
Rizatriptán	5 a 10	-
Zolmitriptán	1 a 5	-
Sumatriptán	25 a 100	5 a 20
Naratriptán	1 a 5	-
Dihidroergotamina	-	0,5 a 2
Ergotamina	0,5 a 2	-

10

TABLA 2

15

Inhibidores de la COX-2	Intervalo de dosificación por vía oral (mg)
Celecoxib®	50 a 300
Valdecoxib®	50 a 300

20

Los agonistas de receptores 5HT₁ con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) que se emplean en las composiciones farmacéuticas y en los procedimientos de esta invención, y

57
X
2

sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser administrados solos (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) o combinados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Pueden ser formulados de una manera convencional usando uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichos compuestos pueden ser administrados por vía oral, bucal, intranasal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular o subcutánea) o rectal o en una forma adecuada para ser administrados por inhalación o insuflación.

Para administración oral (los dos agentes activos administrados juntos o por separado), las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma, por ejemplo, de comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, como agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa), cargas (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato cálcico), lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco o sílice), disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico) o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir por procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones

58
10

o se pueden presentar en forma de producto seco para ser reconstituido con agua o con otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o acacia), vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleosos o alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo o ácido sórbico).

Para administración bucal, la composición (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) puede tomar la forma de comprimidos o pastillas formulados de una manera convencional.

Los agonistas de receptores 5HT₁ de la invención y sus sales, con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), pueden ser formulados para ser administrados por vía parenteral (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) mediante inyecciones, incluido el uso de técnicas convencionales de cateterización o infusión. Las formulaciones inyectables se pueden presentar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo ampollas, o en envases de varias dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en

51
X

vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

5 Como alternativa, el ingrediente activo (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) pueden estar en forma de polvo para ser reconstituido con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

10 Los agonistas de receptores 5HT₁ y sus sales, con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), pueden ser formulados (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) en forma de composiciones rectales, como supositorios o enemas de retención, que contienen, por ejemplo, bases convencionales para supositorios, como manteca de cacao u
15 otros glicéridos.

Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) se suministran convenientemente en forma de una solución o
20 suspensión en un recipiente de rociado por bomba que se exprime o bombea por el paciente, o en forma de una pulverización de aerosol en un recipiente a presión o en un nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluor
25 roetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso

de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para dispensar una cantidad medida. El recipiente a presión o el nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo. Las cápsulas y cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso como inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla de polvos de un compuesto de la invención y una base para polvos adecuada, como lactosa o almidón.

Las formulaciones de aerosol (los dos agentes activos administrados juntos o por separado) para el tratamiento de la migraña en una persona adulta media se preparan preferiblemente de modo que cada dosis medida o "golpe" de aerosol contenga de 20 a 1.000 μg de los compuestos activos de la invención. La dosis diaria total con un aerosol estará generalmente dentro del intervalo de aproximadamente 100 μg a 10 mg. La administración puede ser varias veces al día, por ejemplo, 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo, 1, 2 ó 3 dosis cada vez.

La actividad agonista de receptores 5-HT₁ de un compuesto o sal puede ser medida mediante ensayos *in vitro* de unión de receptores como los descritos para el receptor de 5-HT_{1A}, usando córtex de rata como fuente de receptores y [³H]-8-OH-DPAT como radioligando [D. Hoyer et al., *Europ. J. Pharmacol.*, 118, 13 (1985)] y como los descritos para el receptor

61
A

5-HT_{1D}, usando tejido caudado bovino como fuente de receptores y [³H]-5-HT como radioligando [R.E. Heuring y S.J. Peroutka, *J. Neuroscience*, 7, 894 (1987)]).

La actividad *in vitro* de un compuesto en el sitio de
5 unión de 5-HT_{1D} puede ser determinada de acuerdo con el
siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido caudado
bovino y se suspende en 20 volúmenes de un tampón que
contiene clorhidrato de TRIS [clorhidrato de tris(hidroxi-
metil)aminometano] 50 mM a un pH de 7,7. El homogeneizado se
10 centrifuga después a 45.000g durante 10 minutos. El líquido
sobrenadante se desecha y el sedimento resultante se vuelve
a suspender en aproximadamente 20 volúmenes de tampón
clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7. Esta suspensión se
preincuba durante 15 minutos a 37°C, después de lo cual la
15 suspensión se centrifuga de nuevo a 45.000g durante 10
minutos y el líquido sobrenadante se desecha. El sedimento
resultante (aproximadamente 1 gramo) se vuelve a suspender
en 150 ml de un tampón de clorhidrato de TRIS 15 mM que
contiene 901 por ciento de ácido ascórbico con un ph final
20 de 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro
cálcico (CaCl₂) 4 mM. La suspensión se conserva en hielo por
lo menos 30 minutos antes de usarla. MARCA

El inhibidor, control o vehículo se incuba después de
acuerdo con el siguiente procedimiento. A 50 ml de una
25 solución de 20 por ciento de dimetil sulfóxido (DMSO) y 80

62
H

por ciento de agua destilada se añaden 200 ml de 5-hidroxi-triptamina tritiada (2 nM) en un tampón de clorhidrato de TRIS 50 mM que contiene 0,01 por ciento de ácido ascórbico a pH 7,7 y que contiene también pargilina 10 mM y cloruro cálcico 4 mM más 8-hidroxi-DPAT (dipropilaminotetralina) 100 nM y mesulergina 100 nM. A esta mezcla se añaden 750 ml de tejido caudado bovino y la suspensión resultante se agita en un Vortex para asegurar una suspensión homogénea. La suspensión se incuba después en un baño oscilante de agua a 25°C durante 30 minutos. Después de haberse completado la incubación, la suspensión se filtra usando filtros de fibra de vidrio (por ejemplo, filtros Whatman GF/B). El sedimento se lava después tres veces con 4 ml de un tampón de clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7. El sedimento se coloca después en un vial de centelleo con 5 ml de fluido de centelleo (Aquasol 2) y se deja en reposo durante una noche. Se puede calcular el porcentaje de inhibición para cada dosis del compuesto. Después se calcula el valor de la IC_{50} a partir de los valores de los porcentajes de inhibición.

La capacidad de un compuesto o sal de unirse a receptores 5-HT_{1A} puede ser determinada de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se homogeneiza tejido de córtex de cerebro de rata y se divide en muestras de lotes de 1 gramo y se diluye con 10 volúmenes de solución de sacarosa 0,32M. La suspensión se centrifuga después a 900 g durante 10 minutos y el líquido

63
✓

sobrenadante se separa y se vuelve a centrifugar a 70.000 g durante 15 minutos. El líquido sobrenadante se desecha y el sedimento se vuelve a suspender en 10 volúmenes de clorhidrato de TRIS 15 mM a pH 7,5. Se incuba la suspensión a 37°C durante 15 minutos. Después de haberse completado la preincubación, la suspensión se centrifuga a 70.000 g durante 15 minutos y el líquido sobrenadante se desecha. El sedimento resultante de tejido se vuelve a suspender en un tampón de clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM y 0,01 por ciento de ácido ascórbico. El tejido se guarda a -70°C listo para experimentación. El tejido se puede congelar inmediatamente antes de usarlo, diluir con pargilina 10 mM y conservar en hielo.

El tejido se incuba después de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se preparan a diversas dosificaciones cincuenta microlitros de control, inhibidor o vehículo (concentración final de DMSO: 1 por ciento). A esta solución se añaden 200 µl de DPAT tritiada a una concentración de 1,5 nM en un tampón de clorhidrato de TRIS 50 mM a pH 7,7 que contiene cloruro cálcico 4 mM, 0,01 por ciento de ácido ascórbico y pargilina. A esta solución se añaden después 750 µl de tejido y la suspensión resultante se agita en un Vortex para asegurar la homogeneidad. Esta suspensión se incuba después en un baño oscilante de agua a 37°C durante 30 minutos. Después la solución se filtra y se lava dos veces con 4 ml

64
/

de clorhidrato de TRIS a pH 7,5 que contiene cloruro sódico 154 mM. Se calcula el porcentaje de inhibición para cada dosis del compuesto, control o vehículo. Se calculan los valores de la IC_{50} a partir de los valores de los porcentajes de inhibición.

Las actividades agonistas y antagonistas de compuestos en los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1D} pueden ser determinadas usando una única concentración saturante de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se decapitan cobayas Hartley machos y se extraen los receptores 5-HT_{1A} del hipocampo, mientras que los receptores 5-HT_{1D} se obtienen cortando rodajas a 350 mM con una cortadora de tejidos McIlwain y extrayendo de las rodajas apropiadas la sustancia negra. Los tejidos individuales se homogeneizan en tampón HEPES 5 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) usando un homogeneizador manual de vidrio Teflón® y se centrifugan a 35.000 g durante 10 minutos a 4°C. Los sedimentos se vuelven a suspender en tampón HEPES 100 mM que contiene EGTA 1 mM (pH 7,5) hasta una concentración final de proteína de 20 mg (hipocampo) o de 5 mg (sustancia negra) de proteína por tubo. Se añaden los siguientes agentes para que la mezcla de reacción de cada tubo contenga MgCl₂ 2,0 mM, ATP 0,5 mM, cAMP 1,0 mM, IBMX 0,5 mM, fosfocreatina 10 mM, 0,31 mg/ml de creatina fosfoquinasa, GTP 100 mM y 0,5-1 microcurios de [³²P]-ATP (30 Ci/ml: NEG-003, New England Nuclear). Se inicia la incubación por adición de tejido a

65
7

tubos de microcentrífuga siliconizados (por triplicado) a 30°C durante 15 minutos. Cada tubo recibe 20 ml de tejido, 10 ml de fármaco o tampón (concentración final 10X), 10 ml de agonista o tampón 32 nM (concentración final 10 X), 20 ml de forskolina (concentración final 3 mM) y 40 ml de la mezcla de reacción precedente. La incubación se termina por adición de 100 ml de SDS al 2%, cAMP 1,3 mM, solución de ATP 45 mM que contiene 40.000 dpm de [³H]-cAMP (30 Ci/mol: NET-275, New England Nuclear) para seguir la recuperación de cAMP de las columnas. La separación de [³²P]-ATP y [³²P]-cAMP se realiza usando el procedimiento de Salomon et al., *Analytical Biochemistry*, 58, 541-548 (1974). Se cuantifica la radiactividad mediante recuento de centelleo líquido. Se define la inhibición máxima por (R)-8-OH-DPAT 10 mM para receptores 5-HT_{1A} y por 5-HT 320 nM para receptores 5-HT_{1D}. Se calculan después los porcentajes de inhibición por los compuestos de ensayo con respecto al efecto inhibidor de (R)-8-OH-DPAT para receptores 5-HT_{1A} y de 5-HT para receptores 5-HT_{1D}. Se calcula el inverso de la inhibición, inducida por agonista, de la actividad de la adenilato ciclasa estimulada por forskolina con respecto al efecto agonista 32 nM.

En los compuestos se puede ensayar *in vivo* la actividad de antagonismo de la hipotermia inducida por agonistas de receptores 5-HT_{1D} en cobayas, de acuerdo con el siguiente procedimiento.

Como sujetos del experimento sirven cobayas machos Hartley de Charles River, con un peso de 250-275 gramos a la llegada y de 300-600 gramos en el momento del ensayo. Los cobayas se alojan en condiciones estándar de laboratorio con un horario de iluminación de 7 de la mañana a 7 de la tarde durante por lo menos siete días antes del experimento. Tienen disponible *ad libitum* agua y alimento hasta el momento del ensayo.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en forma de solución en un volumen de 1 ml/kg. El vehículo usado varía dependiendo de la solubilidad del compuesto. Los compuestos de ensayo se administran típicamente por vía oral sesenta minutos, o por vía subcutánea 0 minutos, antes de un agonista de receptores 5-HT_{1D}, como [3-(1-metilpirrolidin-2-ilmetil)-1H-indol-5-il]-(3-nitropiridin-3-il)amina, que puede ser preparada como se describe en la publicación PCT WO93/111 06, publicada el 10 de junio de 1993 y que se administra a una dosis de 5,6 mg/kg por vía subcutánea. Antes de hacer una primera lectura de la temperatura, cada cobaya se coloca en una caja de zapatos de plástico transparente que contiene astillas de madera y un suelo de rejilla metálica y se deja que se aclimate al medio durante 30 minutos. Los animales se devuelven a la misma caja de zapatos después de cada lectura de la temperatura. Antes de cada medición de la temperatura, cada animal se sujeta firmemente con la mano durante un

período de 30 segundos. Para las mediciones de la temperatura se usa un termómetro digital con una pequeña sonda animal. La sonda es de nailon semiflexible con una punta de material epoxídico. La sonda de temperatura se inserta 6 cm en el recto y se mantiene allí durante 30 segundos o hasta que se obtenga una lectura estable. Se anotan después las temperaturas.

En experimentos de investigación por vía oral, se hace una lectura de la temperatura de referencia "antes de la administración del fármaco" en el minuto -90, se administra el compuesto de ensayo en el minuto -60 y se lee la temperatura en el minuto -30. Se administra después el agonista de receptores 5-HT_{1D} en el minuto 0 y se leen las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

En experimentos de investigación por vía subcutánea, se hace una lectura de la temperatura de referencia "antes de la administración del fármaco" en el minuto -30. Se administran simultáneamente el compuesto de ensayo y los agonistas de receptores 5-HT_{1D} y se leen las temperaturas 30, 60, 120 y 240 minutos más tarde.

Se analizan los datos con un análisis doble de variantes con mediciones repetidas en análisis *post hoc* de Newman-Keuls.

La actividad agonista de receptores 5-HT₁ puede ser determinada mediante el ensayo *in vivo* de unión a receptores

68/70

descrito para el receptor 5-HT_{1A} usando córtex de rata como fuente de receptores y [³H]-8-OH-DPAT como radioligando [D. Hoyer et al., *Eur. J. Pharm.*, 118, 13 (1985)] y el descrito para el receptor 5-HT_{1D} usando caudado bovino como fuente de receptores y [³H]-serotonina como radioligando [R.E. Heuring y S.J. Peroutka, *J. Neuroscience*, 7, 894 (1987)]. De los compuestos activos ensayados, todos exhibían en cada ensayo una IC₅₀ de 1 mM o inferior.

Los compuestos y sales pueden ser evaluados como agentes antimigrañosos ensayando la extensión con que imitan al sumatriptán en contraer la tira de vena safena aislada de perro [P.P.A. Humphrey et al., *J. Pharmacol.*, 94, 1.128 (1988)]. Este efecto puede ser bloqueado por la metiotepina, un conocido antagonista de la serotonina. Se sabe que el sumatriptán es útil en el tratamiento de la migraña y produce un incremento selectivo de la resistencia vascular de la carótida en el perro anestesiado. Fenwick et al. [*British Journal of Pharmacology*, 96, 83 (1989)] han sugerido que esto es la base de su eficacia.

La actividad de los inhibidores de la COX-2 de la presente invención puede ser demostrada por los siguientes ensayos.

Ensayo de COX-1 basado en células humanas

Se obtiene sangre periférica humana de voluntarios sanos

y se diluye a 1/10 en volumen con solución de citrato sódico del 3,8%. Se obtiene inmediatamente plasma rico en plaquetas y se lava con cloruro sódico 0,14 M que contiene Tris-HCl 12 mM (pH 7,4) y EDTA 1,2 mM. Las plaquetas se lavan después con
5 tampón de plaquetas [tampón Hanks (exento de Ca) que contiene 0,2% de BSA y HEPES 20 mM]. Finalmente, las plaquetas humanas lavadas se suspenden en tampón de plaquetas en una concentración de $2,85 \times 10^8$ células/ml y se guardan a temperatura ambiente hasta usarlas. La suspensión de plaquetas humanas
10 lavadas (partes alícuotas de 70 μ l; concentración final $2,0 \times 10^7$ células/ml) se coloca en un placa de fondo en U con 96 pocillos y se añaden partes alícuotas de 10 μ l de CaCl_2 12,6 mM. Las plaquetas se incuban con A23187 (Sigma; concentración final 10 μ M) con el compuesto de ensayo (0,1-100 μ M)
15 disuelto en DMSO (concentración final inferior a 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. La reacción se inactiva por adición de EDTA (concentración final 7,7 mM) y se cuantifica el TxB_2 en el líquido sobrenadante usando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del
20 fabricante.

Ensayo de COX-2 basado en células humanas

Inhibición de la actividad de la COX-2 después de la inducción de COX-2 por hIL-1 β

25 Se realiza el ensayo de COX-2 basado en células humanas

70
27

como se ha descrito anteriormente [Moore et al., *Inflam. Res.*, 45, 54 (1996)]. Células endoteliales de vena umbilical confluentes humanas (HUVEC, Morinaga) colocadas en una placa de fondo en U con 96 pocillos se lavan con 100 μ l de RPMI1640 que contiene 2% de FCS y se incuban con hIL-1 β (concentración final 300 U/ml; R&D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después de lavar, las HUVEC activadas se estimulan con A23187 (concentración final 30 μ M) en tampón Hanks que contiene 0,2% de BSA, HEPES 20 mM y compuesto de ensayo (0,1 nM-100 μ M) disuelto en DMSO (concentración final inferior a 0,01%) a 37°C durante 15 minutos. Se cuantifica el 6-ceto-PGF1 α , un metabolito estable de PGI₂, en el líquido sobrenadante después de una dilución adecuada usando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

Inhibición de COX-2 durante la fase de inducción

Células endoteliales de vena umbilical confluentes humanas (HUVEC, Morinaga) colocadas en una placa de fondo en U con 96 pocillos se lavan con 100 μ l de RMPI1640 que contiene 2% de FCS y compuesto de ensayo (0,1 nM-100 μ M) disuelto en DMSO (concentración final inferior a 0,01%) y se incuban con hIL-1 β (concentración final 300 U/ml; R&D Systems) a 37°C durante 24 horas. Después de lavar, las HUVEC se estimulan con A23187 (concentración final 30 μ M) en tampón Hanks que contiene 0,2% de BSA y HEPES 20 mM a 37°C durante

15 minutos. Se cuantifica el 6-ceto-PGF 1α , un metabolito estable de PGI 2 , en el líquido sobrenadante después de una dilución adecuada usando un estuche de radioinmunoensayo (Amersham) de acuerdo con el procedimiento del fabricante.

5

Ensayos in vivo

Edema inducido por carragenano en patas de ratas

Se mantienen en ayuno durante una noche ratas macho Sprague-Dawley (de 5 semanas de edad; Charles River Japón).
10 Usando un marcador se traza una línea por encima del tobillo de la pata trasera derecha y se mide el volumen de la pata (V_0) por desplazamiento de agua usando un pletismómetro (aparato para medir variaciones de tamaño de un órgano) (Muromachi). Se administra a los animales por vía oral un
15 vehículo (0,1% de metilcelulosa o 5% de Tween 80) o un compuesto de ensayo (2,5 ml por 100 gramos de peso corporal). Una hora más tarde, se inyecta a los animales carragenano λ [0,1 ml de una suspensión del 1% (p/v) en solución salina, Zushikagaku] por vía intradérmica en la pata trasera derecha
20 [Winter et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 111, 544 (1962); Lombardino et al., *Arzneim. Forsch.*, 25, 1.629 (1975)] y tres horas más tarde se mide el volumen de la pata (V_3) y se calcula el incremento de volumen ($V_3 - V_0$). Como la inhibición máxima que se puede conseguir con NSAID clásicos es del 60-
25 70%, se calculan valores de ED $_{30}$.

Ulceración gástrica en ratas

La ulcerogenicidad gástrica de compuestos de ensayo se valora mediante una modificación del procedimiento convencional [Ezer et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 655 (1976); 5 Cashin et al., *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 330-336 (1977)]. Se administra por vía oral a ratas machos Sprague-Dawley (de 5 semanas de edad, Charles River Japón), mantenidas en ayuno durante una noche, un vehículo (0,1% de metilcelulosa o 5% de Tween 80) o un compuesto de ensayo (1 ml por 100 gramos 10 de peso corporal). Seis horas más tarde, se sacrifican los animales mediante dislocación cervical. Se extraen los estómagos y se inflan con solución de formalina al 1% (10 ml). Se abren los estómagos cortando a lo largo de la curvatura mayor. A partir del número de ratas que muestran 15 por lo menos una úlcera gástrica o erosión hemorrágica (incluida equimosis) se calcula la incidencia de ulceración. Durante el experimento, los animales no tienen acceso ni a alimento ni a agua.

Análisis de los datos

20 Se usaron programas estadísticos, SYSTAT (SYSTAT INC.) y StatView (Abacus Concepts Inc.) para Macintosh. Se ensayan las diferencias entre el grupo tratado con compuestos de ensayo y el grupo de control usando ANOVA. Se calculan los valores de la IC₅₀ (ED₃₀) a partir de la ecuación de la línea 25 de regresión logarítmica lineal de la concentración (dosis)

23
~~24~~

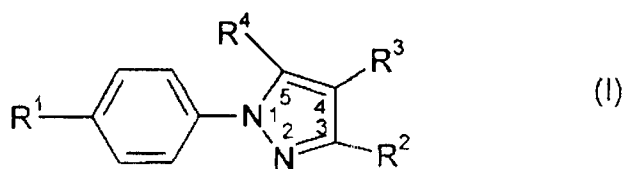
frente al porcentaje de inhibición.

La selectividad de la COX-2 puede ser determinada como relación del valor de la IC_{50} de la inhibición de la COX-1 respecto a la inhibición de la COX-2. En general, se puede
5 decir que un compuesto que muestra una relación de inhibición de COX-1/COX-2 superior a 2 tiene una buena selectividad hacia la COX-2.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con (a) un compuesto de fórmula



en la que:

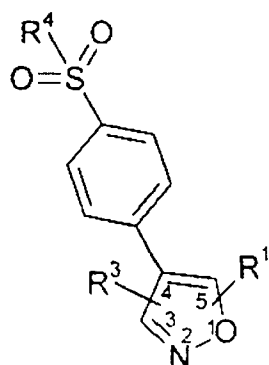
R¹ es sulfamilo,

R² es haloalquilo,

15 R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueni-
lo, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición
sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo,
alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, alquilsulfonilo, ciano,
20 carboxilo, alcóxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido,
N-monoarilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido,
haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi,
sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino,
N,N-dialquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilami-
25 no,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un compuesto de fórmula



en la que:

R¹ se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloalquialcoxi, aralquiltio, cicloalquiltio, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxilo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxicarboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicarboniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

R³ se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, estando R³ sustituido opcionalmente en una posición

75
78

sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxycarbonilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio y

R⁴ se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino, o una sal farmacéutica aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el agonista de receptores 5HT₁ se selecciona de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y naratriptán.

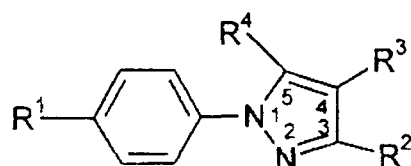
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 es Celecoxib o Valdecoxib.

4. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero una cantidad antimigrañosa eficaz de una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1.

5. Un procedimiento para tratar la migraña en un mamífero, que comprende administrar al citado mamífero un agonista de receptores 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con (a) un compuesto de fórmula

DESI

DESI



(I)

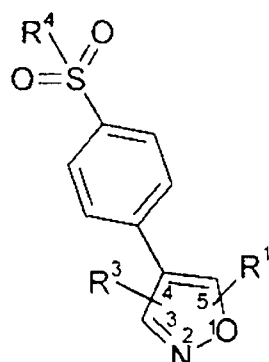
5 en la que:

R¹ es sulfamilo,

R² es haloalquilo,

R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueni-
 10 lo, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición
 sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo,
 alquiltio, alquilsulfinilo, alquilo, alquilsulfonilo, ciano,
 carboxilo, alcoxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido,
 N-monoarilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido,
 15 haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi,
 sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino,
 N,N-dialquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilami-
 no,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o con (b)
 20 un compuesto de fórmula



en la que:

10 R^1 se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloalquilalcoxi, alquiltio, aralquiltio, cicloalquiltio, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxilo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxicarboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicarboniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

25 R^3 se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, estando R^3 sustituido opcionalmente en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo,

haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio y

5 R⁴ se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades que hagan que la combinación de estos dos agentes activos sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

10 6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ se selecciona de eletriptán, rizatriptán, zolmitriptán, sumatriptán y nara- triptán.

15 7. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 es Celecoxib o Valdecoxib.

20 8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ y el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 se administran por separado de acuerdo con un régimen de dosificación que haga que la combinación de los agentes activos administrados por separado sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

25 9. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ y el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 se administran juntos de acuerdo con un régimen de dosificación que haga que la combinación de los

79
X

*
DESI

*
DESI

*
DESI

*
DESI

agentes activos administrados sea eficaz en el tratamiento de la migraña.

10. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en el que el agonista de receptores 5HT₁ se administra en una cantidad de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg por día y el inhibidor de la ciclooxigenasa 2 se administra en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg por día. *Desist* *

TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA

RESUMEN

La presente invención se refiere a un procedimiento para
tratar la migraña en un mamífero, incluido el hombre,
5 administrando al mamífero un agonista de receptores 5HT₁
combinado con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2 (COX-2).
También se refiere a composiciones farmacéuticas que contie-
nen un vehículo farmacéuticamente aceptable y un agonista de
receptores 5HT₁ con un inhibidor de la ciclooxigenasa 2
10 (COX-2).

Nota

Los folios

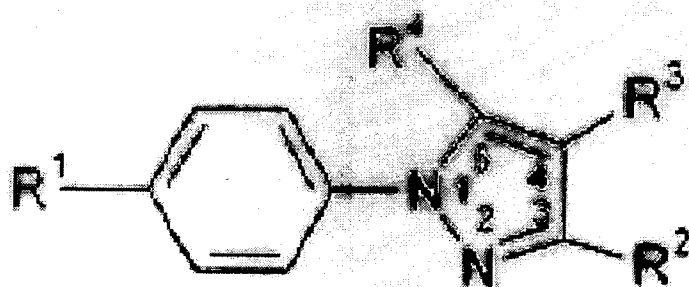
80 Tarjeta archivo propietarios
87-89 " " temático,

fueron retirados para archivar.

Julio 7, 2000

82

8/8



83 98

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:	(51) INT. CL.
(22) FECHA DE PRESENTACION:	(71) SOLICITANTE : PFIZER PRODUCTS INC.
(30) PRIORIDAD:	
(31) No. DE SOLICITUD: 60/134,309	(72) INVENTOR/ES : GEORGE HARRY SANDS
(32) FECHA DE PRESENTACION: 14-05-99	
(33) PAIS: US	(74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : TERAPIA COMBINADA PARA EL TRATAMIENTO DE LA MIGRAÑA.

(57) RESUMEN :

Una composición farmacéutica para el tratamiento de la migraña, que comprende un agonista de receptores 5HT₁ o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con (a) un compuesto de fórmula :

en la que:

R¹ es sulfamilo,

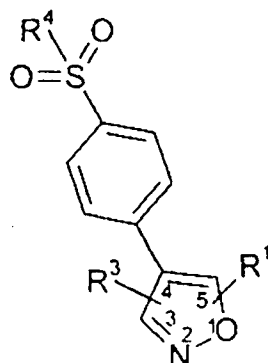
R² es haloalquilo,

R³ se selecciona de hidrido y alquilo y

R⁴ se selecciona de arilo, cicloalquilo y cicloalqueno, estando R⁴ sustituido opcionalmente en una posición sustituible con uno o más radicales seleccionados de halo, alquiltio, alquilsulfino, alquilo, alquilsulfonilo, ciano, carboxilo, alcóxicarbonilo, amido, N-monoalquilamido, N-monoarilamido, N,N-dialquilamido, N-alquil-N-arilamido, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialquilo, haloalcoxi, sulfamilo, N-alquilsulfamilo, amino, N-alquilamino, N,N-dialquilamino, un radical heterocíclico, nitro y acilamino,

Continúa ver páginas adjuntas....

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o (b) un compuesto de fórmula



en la que:

R¹ se selecciona de alquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, alcoxicarbonilalquilo, carboxilo, alcoxi, haloalcoxi, aralcoxi, cicloalquialcoxi, aralquiltio, cicloalquiltio, alcoxialquilo, aralcoxialquilo, alquiltioalquilo, aralquiltioalquilo, alquilaminoalquilo, ariloxialquilo, ariltioalquilo, hidroxilo, amino, hidroxialquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, aralquilo, halo, alquilamino, aralquilamino, N-alquil-N-aralquilamino, N-alquil-N-cicloalquilamino, arilcarboniloxialquilo, arilcarboniltio, alcoxicarboniloxialquilo, alquilaminocarboniloxialquilo, alcoxicarboniltioalquilo y alquilaminocarboniltioalquilo,

R³ se selecciona de cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo, estando R³ sustituido opcionalmente en una posición

85
42

sustituible con uno o más radicales seleccionados independientemente de alquilo, ciano, carboxilo, alcoxicarbonilo, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, haloalcoxi, amino, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilamino, arilamino, aminoalquilo, nitro, alcoxialquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, halo, alcoxi y alquiltio y

R⁴ se selecciona de alquilo inferior, hidroxilo y amino, o una sal farmacéutica aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 53 []
- Reivindicaciones 76 []
- Resumen 83 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA ☒

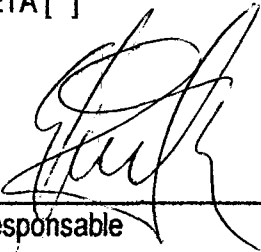
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00033396 00000000 Folios: 92
Fecha (AMD): 2000-05-10 10:56:34
Fecha Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

87

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-05-11
430

EXPEDIENTE 2000-33396

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

- | | | |
|-----------------|---------------|--|
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI [x] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999). |
| SI [x] | NO [] | EXTEMPORANEAMENTE [] Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris. |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI [X] | NO [] | NO APLICABLE [] Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI [X] | NO [] | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [X] **NO []** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [X] **NO []** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 11 de Mayo del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

SIN FECHA
430

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1027
00 033.396
A61K 31/415 // 31/42 // 31/415

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☐ NO ☒ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Julio 7, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1027
EXPEDIENTE 00 033.396
IPC A 61 K 31/475 // 31/42 // 31/415

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza a los compuestos para la terapia combinada para el tratamiento de la migraña que han sido inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse nuevo extracto para publicación y nuevas tarjetas de los archivos temático y de propietarios de acuerdo con las modificaciones en el título y el capítulo reivindicatorio.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 7, 2000
--	------------------------------------	---

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 2000-33396

AUTO 1487

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor CARLOS R. OLARTE como apoderado de la Sociedad solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

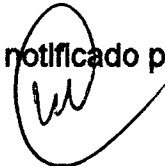
NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 08 AGO 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 08 AGO. 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha. 

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA