

ST

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL  
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

10-2341

SOLICITUD DE PATENTE DE  
INVENCION

TÍTULO: COMBINACIONES SINÉRGICAS DE ANTAGONISTAS DE VR-1 E  
INHIBIDORES DE COX-2

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 12 de Enero de 2010

P2009/000228

Fr. 18-02-2010

# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUPE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002341- -00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:24:51 Dep: 2020 DIR.NULVASCR  
Hoja: 11 PATENTILYII Lva: 378 FASLNACIONALI  
Act: 411 PRESENTACION Folios: 102



## PETITORIO - FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD

### PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000228

#### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE  
(71)**

**Nombre:** NOVARTIS AG

**Dirección:** Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

**Nacionalidad o Domicilio:** Suiza

**Lugar de Constitución:** Suiza

**Teléfono:** \_\_\_\_\_ **Fax:** \_\_\_\_\_

**E-mail:** \_\_\_\_\_

#### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE  
O APODERADO**

**Nombre:** CARLOS R. OLARTE

**Dirección:** World Trade Center Torre A,  
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

**Teléfono:** 601-7700 **Fax:** 601-7799

**E-mail:** office@olarteraisbeck.com

#### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295

**INVENTOR (ES)  
(72)**

**Nombre:** 1) Alyson FOX 2) Mark Nash 3) Bindi SOHAL 4. Elliot LILLEY

**Dirección:** Todos) Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road,  
Horsham West Sussex RH12 5AB

**Nacionalidad o Domicilio:** Británicos

5

#### PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/059296 Fecha Julio 16, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/010529 Fecha Enero 22, 2009

6

**Título (54)** COMBINACIONES SINÉRGICAS DE ANTAGONISTAS DE VR-1 E  
INHIBIDORES DE COX-2

**Clasificación Internacional (51)** A61P 45/06, A61P 29/00, A61P 31/4418, A61P  
31/517

#### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Julio 18, 2007

(31) Número de  
Solicitud

07112679.1

9

Comprobante de pago No. 10-1936

Fecha Enero 7, 2010

10

**ANEXOS**

☒ x

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒ x

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ x

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-122 129

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒ x

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒ x

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

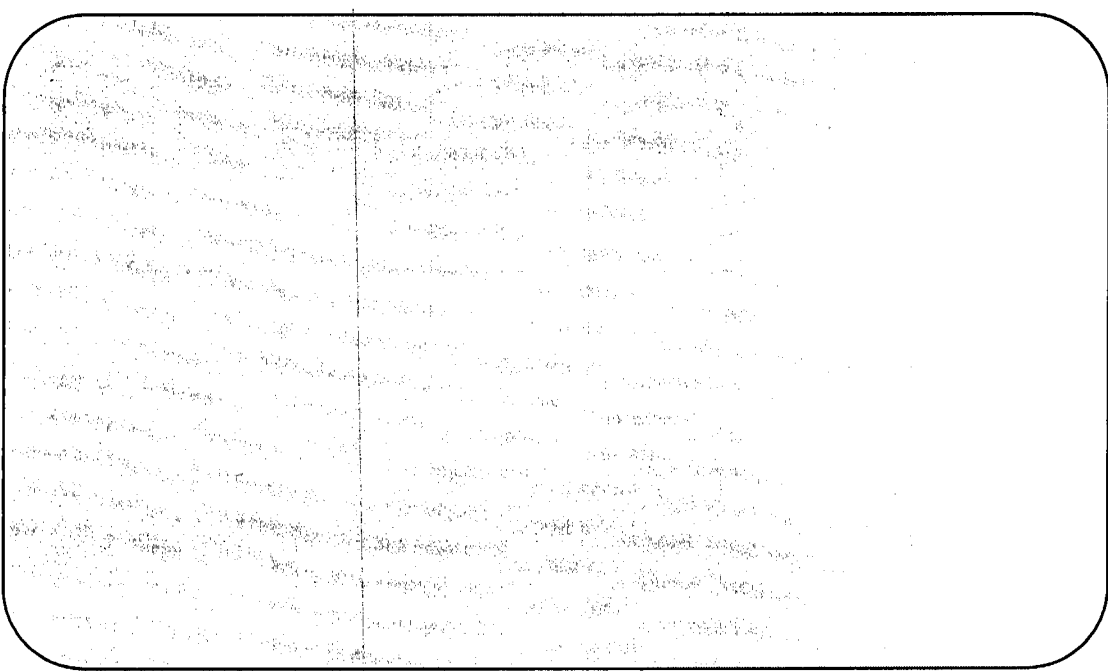
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒ x

Otros. Búsqueda Internacional.

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS P. OLAFTE

FIPMA:

C.C. 79.732.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 1.936  
FECHA : ENERO 7 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-002341-00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:24:34 Dep: 2020 DIR NPI CASOR  
Tra: 11 PATENTILLAS Lva: 378 FASE NACIONAL  
Act: 411 PRESENTACION Folios: 102

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE   | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|---------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| LARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 131167820 | 07/01/2010 | 5.130.000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|-------------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-01 | SOLICITUDES                         |                |
|       |             | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 554.000.00     |
|       |             | TOTAL :                             | \$ 554.000.00  |

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
22 January 2009 (22.01.2009)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 2009/010529 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2008/059296

(22) International Filing Date: 16 July 2008 (16.07.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

07112679.1 18 July 2007 (18.07.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FOX, Alyson [GE/GE]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). NASH, Mark [GE/GE]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). SOHAL, Bindi [GE/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). LILLEY, Elliot [GE/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agents: VOEGELI-LANGE, Regina et al.; Novartis Pharma Ag, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BI, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MI, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, QA, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, EG, FZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

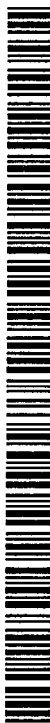
— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report  
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATIONS OF VR-1 ANTAGONISTS AND COX-2 INHIBITORS

(57) Abstract: A synergistic combination of a vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of either or both compounds thereof.



WO 2009/010529 A1

## SYNERGISTIC COMBINATIONS OF VR-1 ANTAGONISTS AND COX-2 INHIBITORS

The present invention relates to combinations of a vanilloid receptor (VR-1, TRPV1 or capsaicin receptor) antagonist and a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID), such as a COX-2 inhibitor, for use in the treatment of disorders mediated by VR-1.

WO2004056394 describes combinations of VR-1 antagonists and NSAIDs, such as COX-2 inhibitors. The application discloses the ability of the VR-1 antagonist in the combination to reduce the required therapeutic dose of the NSAID and thereby reducing the propensity for any side effects. The application does not disclose any combinations where a synergistic or supra-additive effect is achieved between the two components. Thus, there is a need for improved therapeutic agents which can provide effective treatment at reduced doses with minimum side effects.

The present inventors have found that certain ratios of vanilloid VR-1 antagonists in combination with an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, surprisingly interact in a synergistic manner to provide a particularly beneficial effect in the treatment of VR-1 mediated disorders, such as pain, and in alleviating the symptoms associated therewith. The agents may be administered simultaneously, sequentially or separately. This synergy allows a reduction in the prospective dose required of each compound, leading to a reduction in the side effects and enhancement of the clinical utility of the compounds.

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are already used for the treatment of conditions associated with pain and in alleviating the symptoms associated therewith. However, significant side effects such as, *inter alia*, gastrointestinal erosion and renal impairment limit their use. The combination of the present invention is perceived to be particularly beneficial since such combinations allow an increased alleviation of conditions associated with disorders such as pain and their associated symptoms without compromising the therapeutic benefit.

The combinations of the present invention may also facilitate the attainment of the same level of alleviation of conditions associated with pain and their associated symptoms as higher doses of solely administered NSAIDs by using lower doses of NSAIDs in combination with the VR-1 receptor antagonists and thereby lowering the

risk of significant side effects associated with NSAID use.

The combinations of the present invention may suitably comprise a sub-maximal amount of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or an NSAID, such as a COX-2 inhibitor. Such compositions are indicated to provide a beneficial effect on pain and the conditions associated therewith.

When used herein the term 'sub-maximal' amount of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or an NSAID, such as a COX-2 inhibitor means an amount lower than the appropriate non-combination dose for the active agent in question, as described or referred to in reference texts such as the British National Formulary (BNF), British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co. ), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press). A suitable sub-maximal dose is less than 100% and typically within the range of from 5-95% of the appropriate non-combination dose for the active agent in question, for example 75%, 80%, 90% or 95% of the appropriate non-combination dose for the active agent in question.

In particular, lowering the dose of the NSAID, such as a COX-2 inhibitor, by the use of a sub-maximal dosage, in the presence of a full dose of a vanilloid receptor VR-1 antagonist also has the benefit of reducing side effects associated with NSAID use.

Similarly, potential side-effects associated with VR-1 antagonists, for example hyperthermia (Gavva et al., J Neurosci. Vol 27, No 13 pp3366-3374, 2007), may be reduced by using a sub-maximal dosage of VR-1 antagonist in combination with a synergistic dose of the NSAID, such as a COX-2 inhibitor.

Drug efficacy may be assessed using a variety of pre-clinical acute and chronic somatic pain models such as, but not limited to, the carrageenan model (Guilbaud G. & Kayser V. Pain 28 (1987) 99-107) for acute inflammatory pain, the FCA model (Freund's Complete Adjuvant) (Hay et al., Neuroscience Vol 78, No 3 pp843-850, 1997) for acute and chronic inflammatory pain, or the CCI model (Chronic Constriction Injury) (Bennett, G. J. & Xie, Y. K. (1988) Pain, 33: 87-107) for neuropathic pain. Effects on visceral pain can be assessed using preclinical models such as the mustard oil model (Laird et al., Pain Vol 92, No 3 pp335-342), chemical- or mechanical-induced inflammatory visceral hyperalgesia models (Burton and

Gebhart Brain Res Vol 672, No1-2 pp77-82) or stress-induced visceral hyperalgesia models (Schwetz et al., Vol 286, No 4 ppG683-691).

Thus, as a first aspect, the present invention provides a synergistic combination of a vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of either or both compounds thereof.

It will be appreciated that reference to treatment is intended to include prophylaxis as well as the alleviation of established symptoms.

According to another aspect of the invention, there is provided the use of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or a pharmaceutical acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of VR-1 mediated disorders, such as pain and the alleviation of symptoms associated thereof, in synergistic combination with an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, or a pharmaceutical acceptable derivative thereof.

As a further or alternative aspect of the invention, there is provided the use of an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, or a pharmaceutical acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of VR-1 mediated disorders, such as pain and the alleviation of symptoms associated thereof, in synergistic combination with a vanilloid receptor VR-1 antagonist or a pharmaceutical acceptable derivative thereof.

Compounds with biological activity as VR-1 antagonists are indicated to be useful in the treatment and/or prophylaxis of VR-1 mediated disorders, particularly the treatment or prevention of chronic pain with an inflammatory component such as rheumatoid arthritis; bone and joint pain (osteoarthritis); post-surgical or trauma pain including dental pain e.g. following third molar extraction, post mastectomy pain and pain associated with sprains or fractures; musculo-skeletal pain such as fibromyalgia; myofascial pain syndromes; headache, including migraine, acute or chronic tension headache, cluster headache, temporomandibular pain, and maxillary sinus pain; ear pain; episiotomy pain; burns, and especially primary hyperalgesia associated therewith; deep and visceral pain, such as heart pain, muscle pain, eye pain, orofacial pain, abdominal pain, gynaecological pain, such as dysmenorrhoea, and labour pain; hemorrhoids; pain associated with the urogenital tract such as cystitis and vulvadynia; chronic pain associated with nerve injury and/or diseases affecting

the nervous system, such as neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia, diabetic neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, amputations ("phantom limb pain"), nerve entrapment and brachial plexus avulsions, low back pain, sciatica and ankylosing spondylitis, reflex sympathetic dystrophy and other chronic nerve injuries; complex regional pain syndromes; Glossodynia or burning mouth syndrome; central nervous system pain, such as pain due to spinal cord or brain stem damage, multiple sclerosis or stroke; gout; scar pain; pain associated with carcinoma, often referred to as cancer pain; pain associated with viral (e.g. HIV)-induced neuropathy, alcohol and narcotic abuse; pain and other symptoms associated with sun or UV burn, exposure to VR1 agonist (e.g. capsaicin, acid, tear gas, noxious heat or pepper spray), snake, spider or insect bite and jellyfish sting.

VR-1 antagonists used in accordance with the invention are useful for treating gastrointestinal disorders including those associated with gastrointestinal hypersensitivity, visceral pain and/or altered motor responses (including electrolyte/water secretion) such as functional bowel disorders and functional gastrointestinal disorders, including irritable bowel syndrome (IBS), functional dyspepsia, heartburn, non-erosive reflux disease, intestinal pseudo-obstruction, functional abdominal bloating, and functional abdominal pain; other conditions associated with visceral hypersensitivity including gastro-oesophageal reflux disease and emesis, oesophagitis, post-operative visceral pain, post-operative ileus, visceral smooth muscle spasms, ulcerative colitis, Crohn's disease, ulcers, chronic constipation, diarrhea, early satiety, epigastric pain, nausea, vomiting, burbulence, anal incontinence, faecal urgency and rectal hypersensitivity, gastroparesis, e. g. diabetic gastroparesis, pancreatitis and Hirschsprung's disease.

Urinary incontinence ("UI") or overactive bladder to be treated with VR-1 antagonists in accordance with the invention is a broad term that covers a range of disorders and symptoms including urge UI, stress UI, mixed urge/stress UI, neurogenic UI, bladder detrusor hyperreflexia (neurogenic detrusor overactivity), detrusor instability (idiopathic detrusor overactivity), decreased bladder compliance, weakness of urethral sphincter, urinary outlet obstruction, interstitial cystitis, nephritis, uveitis, sensory urgency, motor urgency, nocturia, and bladder-related visceral pain.

VR-1 antagonists are also useful as agents for the therapy of hyperreactive, inflammatory or obstructive airways diseases including asthma, inflammatory airways disease, e.g. chronic obstructive pulmonary or airways disease (COPD or COAD),

adult respiratory distress syndrome (ARDS), chronic bronchitis, pneumoconiosis, e.g. aluminosis, anthracosis, asbestosis, chalcosis, pilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, byssinosis; rhinitis including allergic rhinitis such as seasonal and perennial rhinitis, and non-allergic rhinitis; cough, either idiopathic or associated with respiratory diseases such as COPD, asthma, cystic fibrosis, cancer, or gastrointestinal disturbances such as gastro-oesophageal reflux.

VR-1 antagonists may also have therapeutic benefit in inflammatory skin disorders, for example psoriasis and eczema, or itch of non-specific origin; contact dermatitis and hypersensitivity; autoimmune or inflammatory diseases, including Crohn's disease, ulcerative colitis and Guillain Barre Syndrome; multiple chemical sensitivity; neurological diseases like anxiety, panic disorders, depression, schizophrenia, cognition, Parkinson's Disease and Alzheimer's Disease; hair loss; diabetes; obesity and obesity-related diseases; as anti-spasmodics, e.g. for the treatment of spasm of the gastrointestinal tract or uterus; for the therapy of septic shock, e.g. as anti-hypovolaemic and / or anti hypotensive agents; and cerebral oedema.

Synergistic combinations of a VR-1 antagonist and an NSAID described by the invention are particularly useful as analgesics for treating or preventing pain. They may be used to improve the condition of a host, typically of a human being, suffering from pain. They may be employed to alleviate pain in a host. Thus, the combinations of the invention may be used as an analgesic to treat acute pain such as musculoskeletal pain, post operative pain and surgical pain, chronic pain such as chronic inflammatory pain (e. g. rheumatoid arthritis (RA) and osteoarthritis (OA), neuropathic pain (e. g. post herpetic neuralgia (PHN), trigeminal neuralgia, neuropathies associated with diabetes and sympathetically maintained pain) and pain associated with cancer and fibromyalgia. The combinations of the invention may also be used in the treatment or prevention of migraine and/or pain associated with migraine, tension headache and cluster headaches and pain associated with Functional Bowel Disorders (e. g. Irritable Bowel Syndrome), non cardiac chest pain and non ulcer dyspepsia. Synergistic combinations of a VR-1 antagonist and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, may also have particular use in the treatment of UI and diseases involving inflammation, for example inflammatory airways disorders and gastro-oesophageal reflux disease.

Suitable physiologically acceptable salts according to the invention include acid addition salts formed with inorganic acids such as hydrochlorides, hydrobromides,

phosphates and sulphates and with organic acids, for example tartrates, maleates, fumarates, succinates and sulfonates.

Suitable vanilloid receptor (VR-1) antagonists include, but are not limited to, the examples and generic descriptions found in the following publications, hereby incorporated by reference in their entirety; co-pending GB Patent Applications GB 0303464.2, GB 0305291.7, GB 0305290.9, GB 0305165.3, GB 0305426.9, GB 0305285.9, GB 0305163.3 and GB 0316554.5; US 20030158188; US 20030158198; US 20040157845; US 20040157849; US 20040209384; US 20050009841; US 20050080095; US 20050085512; WO 02008221; WO 02030956; WO 02072536; WO 02076946; WO 02090326; WO 03006019; WO 03014064; WO 03022809; WO 03029199; WO 03049702; WO03053945; WO03055484; WO03055484; WO 03055848; WO 03062209; WO 03066595; WO 03068749; WO 03070247; WO 03074520; WO 03080578; WO 03093236; WO 03095420; WO 03097586; WO 03097670; WO 03099284; WO 04002983; WO 04007459; WO 04007495; WO 04011441; WO 04014871; WO 04024710; WO 04028440; WO 04029031; WO 04029044; WO 04033435; WO 04035533; WO 04035549; WO 04046133; WO 04052845; WO 04052846; WO 04054582; WO 04055003; WO 04055004; WO 04056774; WO 04058754; WO 04072020; WO 04072069; WO 04074290; WO 04078101; WO 04078744; WO 04078749; WO 04089877; WO 04089881; WO 04096784; WO 04099177; WO 04100865; WO 04103231; WO 04103133; WO 04110986; WO 04111009; WO 05003084; WO 05004866; WO 05007646; WO 05007648; WO 05007652; WO 05009977; WO 05009980; WO 05009982; WO 05009987; WO 05009988; WO 05012287; WO 05014580; WO 05016915; WO 05016922; WO 05030753; WO 05030766; WO 05032493; WO 05033105; WO 05035471; WO 05028445; WO 05033105; US 2005080095; WO 05040121; WO 05051390; US 20050277643; US-7015233; WO 06031852; WO 06033620; WO 06033620; WO 06033041; WO 06047279; WO 06033041; WO 06033871; WO 06033871; WO 06042289; WO 06044527; WO 06047492; WO 06045498; US-7037927; US 20060100460; US 20060100245; US 20060111337; WO 2006058338; WO 2006062981; US 20060128689; WO 2006063178; US 20060128704; US 20060128755; US 20060135505; US 20060128704; WO 2006065872; WO 2006065846; US 7067553(B2); WO 2006068593; WO 2006068592; WO 2006068618; US 7071335; US 20060148814(A1); WO 2006071538; WO 2006072736; WO 2006076646(A2); WO 2006078907(A1); WO 2006078992(A2); WO 2006081388(A2); WO 2006080821; US 2006089311(A1); US 2006133745; WO 2006093832(A2); US 20060194805(A1); US 2006205773 (A1); WO

2006095263(A1); WO 2006094627(A2); WO 2006097817(A1); WO 2006098554;  
 WO 2006101316; WO 2006101321; WO 2006102645; WO 2006100520; WO  
 2006103503; WO 2006105971; US 20060235036; WO 2006111346; US  
 20060240097; US 20060241296; WO 2006115168; WO 2006122250; US  
 2006120481(A2); US 2006122200(A1); WO 2006122769; WO 2006122770; WO  
 2006122771(A2); WO 2006122772(A2); WO 2006122773(A1); WO 2006122776(A1);  
 WO 2006122777(A2); WO 2006122799(A1); WO 2006124753(A2); US  
 20060270682(A1); US 20060270682(A1); WO 2006125276(A1); WO  
 2006136245(A1); WO 2007009798(A2); WO 2007010383(A1); WO 2007010138(A2).

Exemplary VR1 antagonists include those compounds generically and specifically disclosed in International Patent Application, Publication Number WO 02/076946 (Novartis AG), which discloses compounds of formula (I) :



wherein

$R^1$  and  $R^2$  together are  $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$ ,  $-NR^7-C(R^8)=N-C(O)-$ ,  $-N=C(SR^9)-NR^{10}-C(O)-$ ,  $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$ ,  $-NH-X-NH-$ ,  $-NH-X-N=C(R^{13})-$ ,  $-NH-X-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-$ ,  $-N=Z-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-C(O)-$  and  $-N=Z-N=C(R^{14})-$ , wherein X is C(O), C(S) or C(O)-C(O); Z is N or CR<sup>15</sup>, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cycloalkyl or form together with the adjacent atoms a 5 or 6 membered heterocyclic ring; R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> together are C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylene; R<sup>11</sup> is hydrogen; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl substituted by C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or phenyl substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>12</sup> is hydrogen, NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or phenyl substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>13</sup> is hydrogen, halogen, NH<sub>2</sub> or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy; R<sup>14</sup> is hydrogen, hydroxy, halogen, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy; and R<sup>15</sup> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy or SCH<sub>2</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

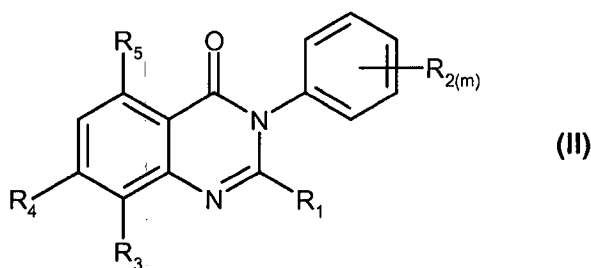
R<sup>3</sup> is hydrogen; OH; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; phenyl; or C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl;

R<sup>4</sup> is hydrogen; halogen; NH<sub>2</sub>; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted by OH; phenyl; phenyl substituted by OH, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy; benzyl; benzoyl substituted by OH; or C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; 5 or 6 membered aromatic or aliphatic heterocyclic ring;

R<sup>5</sup> is hydrogen; OH; NH<sub>2</sub>; halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted by halobenzyl; C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cycloalkyl; phenyl; pyridinyl; NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or N=CHN(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)<sub>2</sub>;

with the proviso that compounds of formula I are not pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione and 6-chloro-2-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-d]pyrimidine; in free base or acid addition salt form. Preferred compounds are referred to as Examples 1, 2, 1.1-1.5, 2.1-2.15 and 3.1-3.6, particularly Example 2.

Further exemplary VR1 antagonists include those compounds generically and specifically disclosed in International Patent Application Publication Number WO2005120510, which discloses compounds of formula (II):



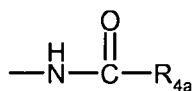
wherein

R<sub>1</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino or di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino;

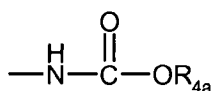
each R<sub>2</sub>, independently, is halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, halogen-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, cyano or a group -C(=O)-R<sub>2a</sub>, where R<sub>2a</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl;

R<sub>3</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, cyano, -C(=O)H, phenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxycarbonylamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylcarbonylamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy;

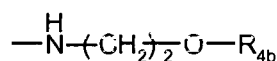
R<sub>4</sub> is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino, a group



or a group,



where R<sub>4a</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl or halogen-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, or a group



where R<sub>4b</sub> is benzyl or phenylethyl;

R<sub>5</sub> is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

in free form or in salt form, and, where possible, in acid addition salt form, as a vanilloid antagonist. Preferred compounds are referred to as Examples 1 to 28 and Examples 29.1 to 29.54, particularly Example 29.31.

Further suitable vanilloid receptor (VR-1) antagonists are (2R)-4- (3-chloropyridin-2-yl)-2-methyl-N- [4-trifluoromethyl] phenyl] piperazine-1-carboxamide (Example 20, WO 02/08221) and N- (2-Bromophenyl)-N'- [ (R)-1- (5-trifluoromethyl-2-pyridyl) pyrrolidin-3-yl] urea (Example 1, WO 03/022809).

In a preferred aspect of the invention there is provided a synergistic combination of a compound selected from 7-tert.-Butyl-6-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one and 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, or a pharmaceutical acceptable derivative thereof.

The above-mentioned patent applications describe in relation to the vanilloid VR-1 antagonists they disclose both suitable methods for their preparation and doses for their administration.

Suitable NSAIDS for use according to the invention include : naproxen, fenbufen, fenoprofen, flurbiprofen, ketoprofen, dexketoprofen, tiaprofenic acid, azapropazone, diclofenac, aceclofenac, diflunisal, indomethacin, ketorolac, mefenamic acid, nabumetone, phenylbutazone, piroxicam, sulindac, tenoxicam, tolfenamic acid, oxaprozin, ibuprofen and COX-2 selective inhibiting compounds (herein referred to as "COX-2 inhibitors").

It will be appreciated that the present invention relates to the use of a synergistic combination of any compound having vanilloid receptor VR-1 antagonist known in the art particularly in conjunction with any compound having COX-2 inhibitor activity known in the art.

A variety of COX-2 inhibitors have been described in the art, for example those mentioned in the following patent applications:

AU9719132 CA2164559 CA2180624 EP-799823 EP-846689

EP-863134 FR2751966 GB2283745 GB2319772 GB2320715

JP08157361 US5510368 US5681842 US5686460 US5776967

US5763597 US5824699 US5830911 US5859036 US5869524W094/13635

W094/20480W094/26731W095/00501W0952/1817  
W096/03385 W096/03387 W096/06840 W096/09293 W096/09304 W096/13483  
W096/16934 W096/19462 W096/19463 W096/19469W096/21667 W096/23786  
W096/24584 W096/24585 W096/25405 W096/26921 W096/31509 W096/36617  
W096/36623 W096/37467  
W096/37469W096/39418 W096/38442W096/40143 W097/03953  
W097/09977 W097/13755 W097/13767 W097/14691 W097/16435  
W097/25045 W097/25046 W097/25047 W097/25048 W097/27181 W097/28120  
W097/28121 W097/30030 W097/34882 W097/36863  
W097/37984 W097/38986 W097/40012 W097/46524 W097/46532  
W098/03484 W098/04527 W098/06702 W098/06715 W098/07425 W098/11080  
W098/15528 W098/21195 W098/22442 W098/28292  
W098/29362 W098/41511 W098/41516 W098/43966 W098/45294  
W098/46594 W098/46611 W098/47890 W098/51667 W098/57924  
W099/01455 W099/05104 W099/10331 W099/10332 W099/11605  
W099/12930 W099/14194 W099/14195 W099/14205 W099/15505  
ZA9704806 ZA9802823 all incorporated herein by reference as if set forth fully  
herein. The above applications also describe, in relation to the COX-2 inhibitors they  
disclose, both suitable methods for their preparation and doses for their  
administration.

Suitable COX-2 inhibitors for use according to the invention include : 2-[(2-chloro-6-  
fluorophenyl)amino]-5-methylphenyl (lumiracoxib), 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-  
methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo [1, 5-b] pyridazine, CDC-501, celecoxib, COX-  
189, 4- (2-oxo-3-phenyl-2, 3-dihydrooxazol-4-yl) benzenesulfonamide, CS-179, CS-  
502, D-1367, darbufelone, DFP, DRF-4367, etodolac, flosulide, JTE-522 (4- (4-  
cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide), L-745337, L- 768277,  
L-776967, L-783003, L-791456, L-804600, meloxicam, MK663 (etoricoxib),  
nimesulide, NS-398, parecoxib, 1-Methylsulfonyl-4- (1, 1-dimethyl-4- (4- fluorophenyl)  
cyclopenta-2, 4-dien-3-yl) benzene, 4- (1, 5-Dihydro-6-fluoro-7-methoxy-3-  
(trifluoromethyl)- (2)-benzothiopyran o (4,3-c)pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide, 4,4-  
dimethyl-2-phenyl-3- (4-methylsulfonyl) phenyl) cyclobutanone, 4-Amino-N- (4- (2-  
fluoro- 5-trifluoromethyl)-thiazol-2-yl)-benzene sulfonamide, 1- (7-tert-butyl-2, 3-  
dihydro-3,3-dimethyl-5-benzo-furanyl)-4-cyclopropylbutan-1-one, Pharmaprojects No.  
6089 (Kotobuki Pharmaceutical), rofecoxib, RS-113472, RWJ-63556, S-2474, S-  
33516, SC-299, SC-5755, valdecoxib, UR-8877, UR-8813, UR-8880.

Preferred COX-2 inhibitors for use according to the invention include : lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4- (4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522), MK663, nimesulide, flosulide, DFP and 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo [1,5-b] pyridazine, and their physiologically acceptable salts or solvates.

More preferred COX-2 inhibitors for use according to the invention are lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4- (4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522) and 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo [1, 5-b] pyridazine, and their physiologically acceptable salts or solvates.

A particularly preferred COX-2 inhibitor for use according to the invention is lumiracoxib (Prexige) and its physiologically acceptable salts or solvates.

A further particularly preferred COX-2 inhibitor for use according to the invention is 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo [1,5-b] pyridazine and its physiologically acceptable salts or solvates. Particularly interesting as pharmaceutically acceptable derivatives are modified at the benzenesulfonamide function to provide metabolically labile benzenesulfonamides. Acylated benzenesulphonamide derivatives are of especial interest.

A further particularly preferred COX-2 inhibitor for use according to the invention is rofecoxib and its physiologically acceptable salts or solvates.

According to a further aspect of the invention there is provided a synergistic combination of a compound selected from lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4- (4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522) and 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-methanesulfonyl- phenyl)-pyrazolo [1,5-b] pyridazine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a vanilloid receptor VR-1 antagonist, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

According to a further aspect of the invention there is provided a synergistic combination of a compound selected from 7-tert.-Butyl-6-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one and 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof,

and a compound selected from lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4- (4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522) and 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-methanesulfonyl- phenyl)-pyrazolo [1,5-b] pyridazine, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Compounds for use according to the invention may be administered simultaneously or sequentially and, when administration is sequential, either the vanilloid receptor VR-1 antagonist or the NSAID, such as a COX-2 inhibitor, may be administered first.

When administration is simultaneous, the combination may be administered either in the same or different pharmaceutical composition.

Compounds for use according to the invention may be administered as the raw material but the active ingredients are preferably provided in the form of pharmaceutical formulations.

The active ingredients may be used either as separate formulations or as a single combined formulation. When combined in the same formulation it will be appreciated that the two compounds must be stable and compatible with each other and the other components of the formulation. Therefore, pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutical acceptable diluent or carrier comprise a further aspect of the invention. When formulated separately they may be provided in any convenient formulation, conveniently in such manner as are known for such compounds in the art.

Accordingly in a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises a synergistic combination of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable derivative thereof, and a suitable carrier or excipient, formulated for administration by any convenient route.

The above mentioned published documents, including patent applications and patents, are incorporated herein by reference as if each individual publication was specifically and fully set forth herein.

The formulations include those suitable for oral, parenteral (including subcutaneous e. g. by injection or by depot tablet, intradermal, intrathecal, intramuscular e. g. by

depot and intravenous), rectal and topical (including dermal, buccal and sublingual) or in a form suitable for administration by inhalation or insufflation administration, although the most suitable route may depend upon for example the condition and disorder of the recipient. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by any of the methods well known in the art of pharmacy. All methods include the step of bringing into association the compounds ("active ingredient") with the carrier which constitutes one or more accessory ingredients. In general the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into association the active ingredient with liquid carriers or finely divided solid carriers or both and then, if necessary, shaping the product into the desired formulation. Preferably such compositions will be formulated for oral administration.

It will be appreciated that when the two active ingredients are administered independently, each may be administered by different means.

Formulations suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets (e. g. chewable tablets in particular for paediatric administration) each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules ; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil liquid emulsion.

The active ingredient may also be presented as a bolus, electuary or paste.

A tablet may be made by compression or moulding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing in a suitable machine the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a other conventional excipients such as binding agents, (for example, syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, mucilage of starch, polyvinylpyrrolidone) or hydroxymethyl cellulose or hydroxymethyl cellulose fillers (for example, lactose, sugar, microcrystalline cellulose, maize-starch, calcium phosphate or sorbitol), lubricants (for example, magnesium stearate, stearic acid, talc, polyethylene glycol or silica), disintegrants (for example, potato starch or sodium starch glycollate) or wetting agents, such as sodium lauryl sulfate. Moulded tablets may be made by moulding in a suitable machine a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may optionally be coated or scored and may be formulated so as to provide slow or controlled release of the active ingredient therein. The tablets may be coated according to methods

well-known in the art.

Alternatively, the compounds of the present invention may be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these compounds may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents such as sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar syrup, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel or hydrogenated edible fats; emulsifying agents such as lecithin, sorbitan mono-oleate or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils) such as almond oil, fractionated coconut oil, oily esters, propylene glycol or ethyl alcohol; and preservatives such as methyl or propyl p-hydroxybenzoates or sorbic acid. Such preparations may also be formulated as suppositories, e. g. , containing conventional suppository bases such as cocoa butter or other glycerides.

Formulations for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents.

The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed ampoules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilised) condition requiring only the addition of a sterile liquid carrier, for example, water-for-injection, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with the usual carriers such as cocoa butter, hard fat or polyethylene glycol.

Formulations for topical administration in the mouth, for example buccally or sublingually, include lozenges comprising the active ingredient in a flavoured basis such as sucrose and acacia or tragacanth, and pastilles comprising the active ingredient in a basis such as gelatin and glycerin or sucrose and acacia.

For topical administration to the epidermis, the compounds may be formulated as creams, gels, ointments or lotions or as a transdermal patch.

The compounds may also be formulated as depot preparations. Such long acting formulations may be administered by implantation (for example subcutaneously or intramuscularly) or by intramuscular injection. Thus, for example, the compounds may be formulated with suitable polymeric or hydrophobic materials (for example as an emulsion in an acceptable oil) or ion exchange resins, or as sparingly soluble derivatives, for example, as a sparingly soluble salt.

For intranasal administration the compounds of the invention may be used, for example as a liquid spray, as a powder or in the form of drops.

For administration by inhalation the compounds according to the invention are conveniently delivered in the form of an aerosol spray presentation from pressurised packs or a nebuliser, with the use of a suitable propellant, e. g. 1,1, 1,2-trifluoroethane (HFA 134A) and 1,1, 1,2, 3,3, 3, -heptapropane (HFA 227), carbon dioxide or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. Capsules and cartridges of e. g. 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.

In addition to the ingredients particularly mentioned above, the formulations may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for example those suitable for oral administration may include flavouring agents.

It will be appreciated by those skilled in the art that reference herein to treatment extends to prophylaxis as well as the treatment of established diseases or symptoms.

Pharmaceutical compositions according to the invention may be prepared by conventional techniques. When combined in the same formulation for example, the vanilloid VR-1 antagonist or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof may be admixed together, if desired, with suitable excipients. Tablets may be prepared, for example, by direct compression of such a mixture. Capsules

may be prepared, for example by filling the blend together with suitable excipients into gelatin capsules, using a suitable filling machine.

Compositions for use according to the invention may, if desired, be presented in a pack or dispenser device which may contain one or more unit dosage forms containing the active ingredients. The pack may, for example, comprise metal or plastic foil, such as a blister pack. Where the compounds are intended for administration as two separate compositions these may be presented, for example, in the form of a twin pack.

Pharmaceutical compositions may also be prescribed to the patient in "patient packs" containing the whole course of treatment in a single package, usually a blister pack.

Patient packs have an advantage over traditional prescriptions, where a pharmacist divides a patient's supply of a pharmaceutical from a bulk supply, in that the patient always has access to the package insert contained in the patient pack, normally missing in traditional prescriptions. The inclusion of a package insert has been shown to improve patient compliance with the physician's instructions.

It will be understood that the administration of the combination of the invention by means of a single patient pack, or patient packs of each composition, including a package insert directing the patient to the correct use of the invention is a desirable additional feature of this invention.

According to a further aspect of the invention there is provided a patient pack comprising at least one active ingredient, of the combination according to the invention and an information insert containing directions on the use of the combination of the invention.

According to another aspect the invention provides a double pack comprising in association for separate administration of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or pharmaceutical acceptable derivative thereof and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, or pharmaceutical acceptable derivative thereof.

It will be appreciated that the amount of a compound of the invention required for use in treatment will vary with the nature of the condition being treated and the age and the condition of the patient and will be ultimately at the discretion of the attendant

physician or veterinarian. In general, however, doses employed for adult human treatment will typically be in the range of 0.02-5000 mg per day, preferably 1-1500 mg per day. The desired dose may conveniently be presented in a single dose or as divided doses administered at appropriate intervals, for example as two, three, four or more sub-doses per day. The formulations according to the invention may contain between 0.1-99% of the active ingredient, conveniently from 30-95% for tablets and capsules and 3-50% for liquid preparations.

The combination of the present invention in a single dosage form is suitable for administration to any mammalian subject, preferably human. Administration may be once (o.d.), twice (b.i.d.) or three times (t.i.d.) daily, suitably b.i.d. or t.i.d., more suitably b.i.d., most suitably o.d..

Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a method of curative, prophylactic or palliative treatment of pain in a mammalian subject comprising once, twice or thrice, suitably twice or thrice, more suitably twice, most suitably once daily administration of a synergistic combination of a vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a COX-2 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of both or either thereof.

Determining a synergistic interaction between one or more components, the optimum range for the effect and absolute dose ranges of each component for the effect may be definitively measured by administration of the components over different w/w ratio ranges and doses to patients in need of treatment. For humans, the complexity and cost of carrying out clinical studies on patients renders impractical the use of this form of testing as a primary model for synergy. However, the observation of synergy in one species can be predictive of the effect in other species and animal models exist, as described herein, to measure a synergistic effect and the results of such studies can also be used to predict effective dose and plasma concentration ratio ranges and the absolute doses and plasma concentrations required in other species by the application of pharmacokinetic / pharmacodynamic methods. Established correlations between animal models and effects seen in man suggest that synergy in animals can be demonstrated using acute or chronic inflammation-induced hyperalgesia or allodynia measurements (e.g. intraplantar CFA-induced mechanical hyperalgesia in rats). Because of plateau effects in such models, their value is best assessed in terms of synergistic actions that in neuropathic pain patients would translate to dose-sparing advantages. Other models in which existing agents used for

the treatment of neuropathic pain give only a partial response are more suited to predict the potential of combinations acting synergistically to produce increased maximal efficacy at maximally tolerated doses of the two components.

Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a synergistic combination for human administration comprising vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in a w/w combination range which corresponds to the absolute ranges observed in a non-human animal model, preferably a rat model, primarily used to identify a synergistic interaction. Suitably, the ratio range in humans corresponds to a non-human range selected from between 1: 50 to 50: 1 parts by weight, 1: 50 to 20: 1, 1: 50 to 10: 1, 1: 50 to 1: 1, 1: 20 to 50: 1, 1: 20 to 20: 1, 1: 20 to 10: 1, 1: 20 to 1: 1, 1: 10 to 50: 1, 1: 10 to 20: 1, 1: 10 to 10: 1, 1: 10 to 1: 1, 1: 1 to 50: 1, 1: 1 to 20: 1 and 1: 1 to 10: 1. More suitably, the human range corresponds to a synergistic non-human range of 1: 10 to 20: 1 parts by weight. Preferably, the human range corresponds to a non-human range of the order of 1: 1 to 10: 1 parts by weight.

For humans, several experimental pain models may be used in man to demonstrate that agents with proven synergy in animals also have effects in man compatible with that synergy. Examples of human models that may be fit for this purpose include flare and inflammatory hyperalgesia following UVB exposure (Wilgus TA et al. (2002) *Adv Exp Med Biol.* 507, pp35-92), the heat/capsaicin model (Petersen, K. L. & Rowbotham, M. C. (1999) *NeuroReport* 10, 1511-1516), the i. d. capsaicin model (Andersen, O. L., Felsby, S., Nicolaisen, L., Ejerring, P., Jesen, T. S. & Arendt-Nielsen, L. (1996) *Pain* 66, 51-62), including the use of repeated capsaicin trauma (Witting, N., Svesson, P., ArendtNielsen, L. & Jensen, T. S. (2000) *Somatosensory Motor Res.* 17, 5-12), and summation or wind-up responses (Curatolo, M. et al. (2000) *Anesthesiology* 93, 1517- 1530). With these models, subjective assessment of pain intensity or areas of hyperalgesia may be used as endpoints, or more objective endpoints, reliant on electrophysiological or imaging technologies (such as functional magnetic resonance imaging) may be employed (Bornhøvd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) *Brain* 125, 1326-1336). All such models require evidence of objective validation before it can be concluded that they provide evidence in man of supporting the synergistic actions of a combination that have been observed in animal studies.

For the present invention in humans, a suitable vanilloid receptor VR-1 antagonist : NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, ratio range is selected from between 1:50 to 50:1 parts by weight, 1:50 to 20:1, 1:50 to 10:1, 1:50 to 1:1, 1:20 to 50:1, 1:20 to 20:1, 1:20 to 10:1, 1: 20 to 1:1, 1:10 to 50:1, 1:10 to 20:1, 1:10 to 10:1, 1:10 to 1:1, 1:1 to 50:1, 1:1 to 20:1 and 1:1 to 10:1, more suitably 1:10 to 20:1, preferably, 1:1 to 10:1.

Optimal doses of each component for synergy can be determined according to published procedures in animal models. However, in man (even in experimental models of pain) the cost can be very high for studies to determine the entire exposure response relationship at all therapeutically relevant doses of each component of a combination. It may be necessary, at least initially, to estimate whether effects can be observed that are consistent with synergy at doses that have been extrapolated from those that give optimal synergy in animals. In scaling the doses from animals to man, factors such as relative body weight/body surface area, relative absorption, distribution, metabolism and excretion of each component and relative plasma protein binding need to be considered and, for these reasons, the optimal dose ratio predicted for man (and also for patients) is unlikely to be the same as the dose ratio shown to be optimal in animals. However, the relationship between the two can be understood and calculated by one skilled in the art of animal and human pharmacokinetics. Important in establishing the bridge between animal and human effects are the plasma concentrations obtained for each component used in the animal studies, as these are related to the plasma concentration of each component that would be expected to provide efficacy in man. Pharmacokinetic / pharmacodynamic modeling (including methods such as isobolograms, interaction index and response surface modelling) and simulations may help to predict synergistic dose ratios in man, particularly where either or both of these components has already been studied in man.

It is important to ascertain whether any concluded synergy observed in animals or man is due solely to pharmacokinetic interactions. For example, inhibition of the metabolism of one compound by another might give a false impression of pharmacodynamic synergy. In animal studies with a vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, repeated blood samples have been taken and it has been shown that, in accordance with the known pharmacokinetic properties of the agents, there is no evidence of any pharmacokinetic interaction when the compounds are administered at the doses that induced synergistic pain interactions. This proves that the synergy with respect to pain is pharmacodynamic, occurring subsequent to each

of these agents interacting with their respective receptor and/or enzyme targets.

Thus, according to a further aspect of the present invention, there is provided a synergistic combination for administration to humans comprising vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, where the dose range of each component corresponds to the absolute synergistic ranges observed in a non-human animal model, preferably the rat model, primarily used to identify a synergistic interaction. Suitably, the dose range of vanilloid receptor VR-1 antagonist in human corresponds to a dose range of 1-20mg/kg, more suitably 1-10 mg/kg, in the rat and the corresponding dose range for a vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, is 0.1-10mg/kg, more suitably 0.1-1mg/kg.

Suitably, the dose of vanilloid receptor VR-1 antagonist for use in a human is in a range selected from 1-1200mg, 1-500mg, 1-100mg, 1-50mg, 1-25mg, 500-1200mg, 100-1200mg, 100-500mg, 50-1200mg, 50-500mg, or 50-100mg, suitably 50-500mg, b.i.d. or t.i.d., suitably t.i.d., and the dose of NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, is in a range selected from 1-500mg, 1-200mg, 1-100mg, 1-50mg, 1-25mg, 10-100mg, 10-50mg or 10-25 mg, suitably 10-100mg, b.i.d or t.i.d.

It will be apparent to the skilled reader that the plasma concentration ranges of the vanilloid receptor VR-1 antagonist and NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, combinations of the present invention required to provide a therapeutic effect depend on the species to be treated, and components used. It is possible, using standard PK/PD and allometric methods, to extrapolate from the plasma concentration values observed in an animal model a predicted dosing regime in a different species, particularly human. Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a synergistic combination for administration to humans comprising an vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, where the plasma concentration range of each component corresponds to the absolute ranges observed in a non-human animal model, preferably the rat model, primarily used to identify a synergistic interaction.

It will further be apparent to those skilled in the art that the absolute doses required to achieve synergy will be dependent upon exposure to and efficacy of the vanilloid receptor VR-1 antagonist and NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, in the target tissue. Since this may vary between species, the synergistic concentrations observed between the combination of the invention may alternatively be expressed in terms of

the sub-maximal : maximal dose ratio of each component when administered alone that in combination elicits a maximal therapeutic effect. For example, based on data obtained in a rodent species, the synergistic dosing regime to achieve maximal therapeutic effect in humans could be defined as the vanilloid receptor VR-1 antagonist concentration eliciting a x% therapeutic effect relative to the maximal, in combination with the concentration of NSAID eliciting y% therapeutic effect relative to the maximal.

It is possible, using standard PK/PD and allometric methods, to extrapolate the plasma concentration values observed in an animal model to predict the values in a different species, particularly human. Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a synergistic combination for administration to humans comprising an vanilloid VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, where the plasma concentration range of each component corresponds to the absolute ranges observed in a non-human animal model, preferably a rat model, primarily used to identify a synergistic interaction.

Thus, an alternative aspect, the present invention provides a synergistic combination comprising a vanilloid VR-1 antagonist and an NSAID, suitably a Cox-2 inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, where the plasma concentration range for the components comprises Cmax values of up to 20 µg/ml for the vanilloid VR-1 antagonist and up to 4g/ml for an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, more suitably 0.005 g/ml to 4 g/ml.

It will be appreciated that the dose at which the vanilloid receptor VR-1 antagonist and the COX-2 inhibitor is administered will depend on the age and condition of the patient and the frequency and route of administration and will be at the ultimate discretion of the attendant physician. The active ingredients may conveniently be presented in unit dose form.

A vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID, such as a COX-2 inhibitor, for administration to man (of approximately 70kg body weight) may conveniently be administered at doses within the normal range taught in the art at which the compounds are therapeutically effective.

For example, a proposed dose of the vanilloid receptor VR-1 antagonist for use according to the invention is 0.1 mg to 2g, preferably 1 mg to 2g, more preferably

1mg to 500mg per unit dose, expressed as the weight of free base. The unit dose may be administered in single or divided doses, for example, from 1 to 4 times per day.

For example, a proposed dose of the NSAID, such as a COX-2 inhibitor, for use according to the invention is 0.001 to 500mg, preferably 0.01 to 100mg, most preferably 0.05 to 50mg, for example 0.5 to 25mg per unit dose, expressed as the weight of the free base. The unit dose may be administered in single or divided doses, for example, from 1 to 4 times per day.

#### **Example 1**

Suitable VR-1 compounds are as defined by formula (I) and specifically disclosed in Publication Number WO 02/076946, together with synthetic schemes for making them.

#### **Example 2**

Further suitable VR-1 compounds are as defined by formula (II) and specifically disclosed in Publication Number WO2005120510, together with synthetic schemes for making them.

#### **Biological Data**

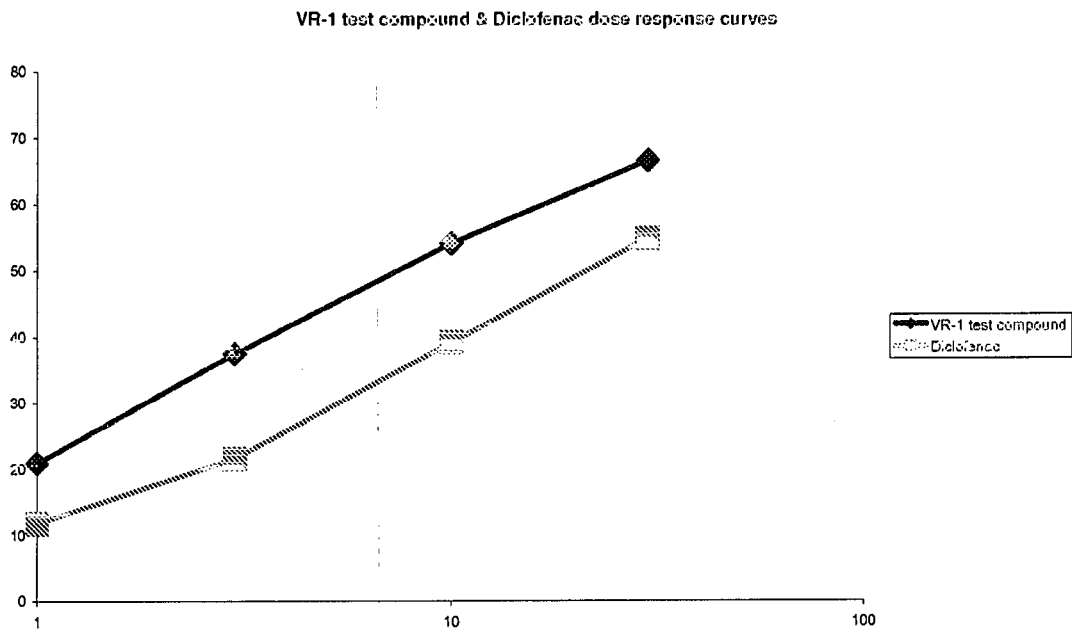
Experiments to determine whether a vanilloid receptor VR-1 antagonist, 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile, in combination with an NSAID, diclofenac, behave synergistically to reverse acute inflammatory pain were conducted in male Wistar Han rats (180-200g).

Mechanical hyperalgesia was determined after intraplantar injection of Freund's Complete Adjuvant (FCA) by measuring paw withdrawal thresholds to an increasing pressure stimulus applied to the hindpaw using an analgesymeter (Ugo-Basile) with a wedge-shaped probe (area 1.75mm<sup>2</sup>) and a cut-off threshold of 180 g. The end point was taken as the first sign of pain response (struggling, vocalization or paw withdrawal). Paw withdrawal thresholds were measured in naïve animals prior to oral administration of vehicle or test compound. Inhibition of hyperalgesia was calculated according to the formula:

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{\left( \frac{\text{Mean naïve vehicle threshold} - \text{Mean post caps vehicle threshold}}{\text{Mean naïve vehicle threshold} - \text{Mean post caps vehicle threshold}} \right) - \left( \frac{\text{naïve drug threshold} - \text{post caps drug threshold}}{\text{naïve drug threshold} - \text{post caps drug threshold}} \right)}{\left( \frac{\text{Mean naïve vehicle threshold} - \text{Mean post caps vehicle threshold}}{\text{Mean naïve vehicle threshold} - \text{Mean post caps vehicle threshold}} \right)} \times 100$$

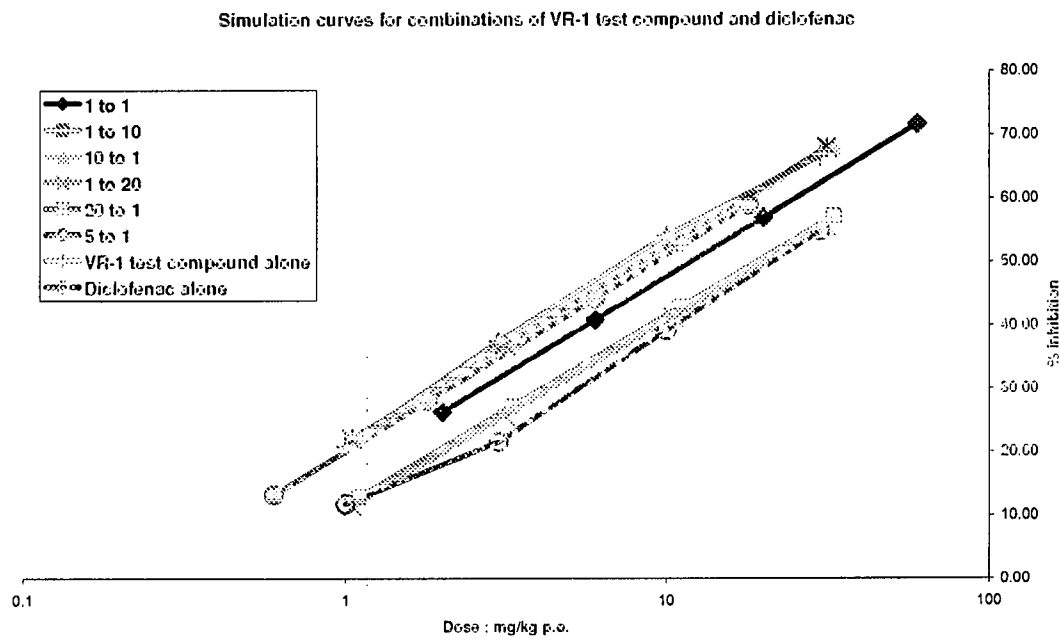
Dose response curves to oral administration of 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile and diclofenac (given 1h prior to hyperalgesia assessment) were determined in rats 4h following 25µl FCA administration (Figure 1), from these two curves simulated dose-response curves for combination doses of 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile and diclofenac were generated (following the method described in Tallarida et al (Life Sci 61: 417-425; see figure 2). Experiments were then performed to establish the dose response curves from the combination doses used in the simulations. Positive synergy would be evident where leftward shift of the dose response curve, with respect to the simulated curve, was seen.

The combinations examined were (4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile to diclofenac) 1:1, 1:10, 10:1, 1:20; 20:1 & 5:1. Positive synergy was observed with dose combinations of 10:1 and 5:1 (see Figure 3 for 5:1 experiment), synergism was confirmed by ANCOVA p<0.05 in both cases. All other combinations tested did not produce synergy.

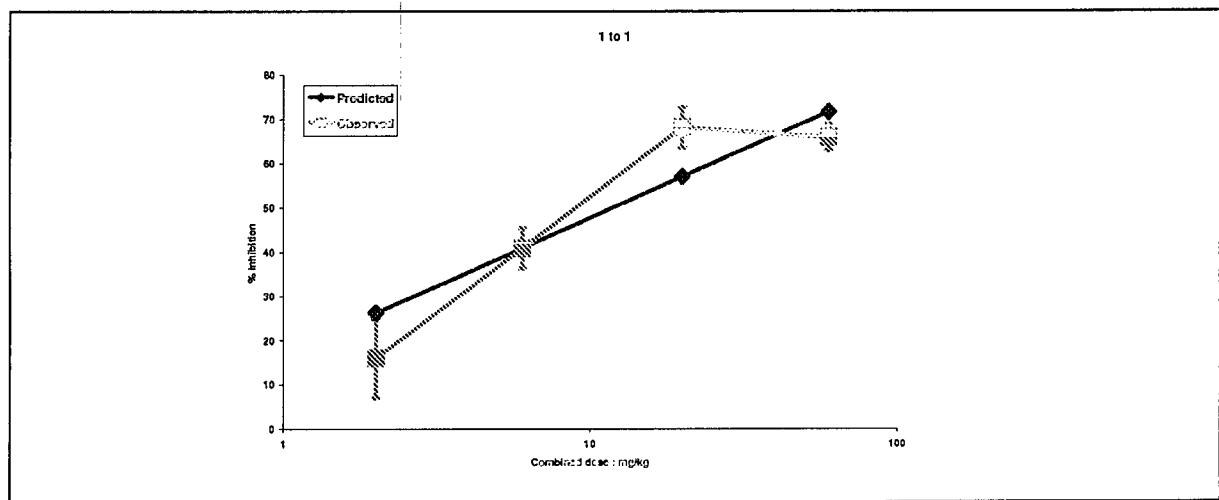


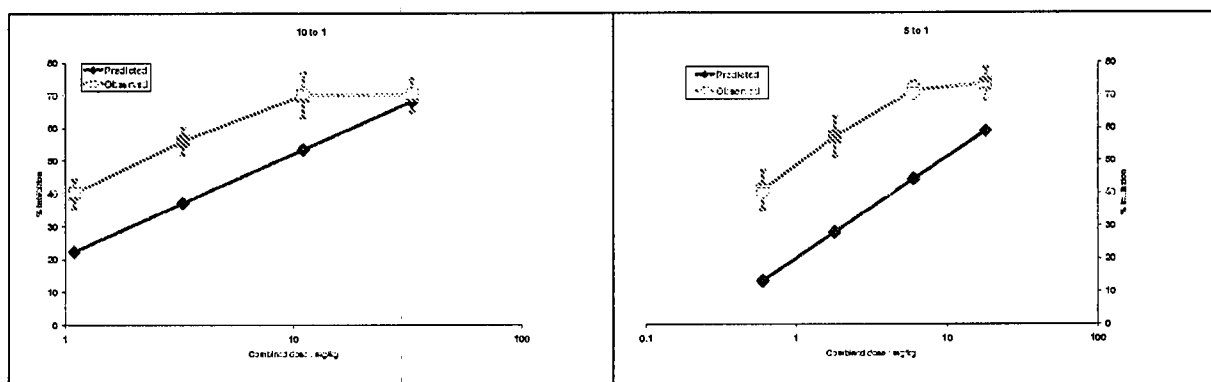
**Figure 1** : Reversal of acute mechanical hyperalgesia induced by intraplantar FCA injection by oral administration of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or diclofenac

alone, where VR-1 test compound refers to the VR-1 antagonist 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile.



**Figure 2 :** Theoretical effect of combinations of 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile (VR-1 test compound) and diclofenac on inhibition of acute mechanical hyperalgesia in the rat.





**Figure 3 :** Graphs showing the effect of combined doses of 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile and diclofenac in ratios of 1:1, 10:1 and 5:1 on inhibition of acute inflammatory hyperalgesia in the rat. Also shown are theoretical curves derived from experimental dose response curves to 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile and diclofenac when dosed alone.

The present invention also provides the combination of a VR-1 receptor antagonist selected from Formula (I):



wherein

R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> together are -NH-C(SR<sup>6</sup>)=N-C(O)-, -NR<sup>7</sup>-C(R<sup>8</sup>)=N-C(O)-, -N=C(SR<sup>9</sup>)-NR<sup>10</sup>-C(O)-, -NR<sup>11</sup>-X-NR<sup>12</sup>C(O)-, -NH-X-NH-, -NH-X-N=C(R<sup>13</sup>)-, -NH-X-NH-CH<sub>2</sub>-, -N=Z-NH-, -N=Z-NH-CH<sub>2</sub>-, -N=Z-NH-C(O)- and -N=Z-N=C(R<sup>14</sup>)-, wherein X is C(O), C(S) or C(O)-C(O); Z is N or CR<sup>15</sup>, R<sup>6</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are each independently hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl or form together with the adjacent atoms a 5 or 6 membered heterocyclic ring; R<sup>9</sup> and R<sup>10</sup> together are C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylene; R<sup>11</sup> is hydrogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl substituted by C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or phenyl substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>12</sup> is hydrogen, NH<sub>2</sub>; C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or phenyl substituted by C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; R<sup>13</sup> is hydrogen, halogen, NH<sub>2</sub> or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy; R<sup>14</sup> is hydrogen, hydroxy, halogen, NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy; and R<sup>15</sup> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxy or SCH<sub>2</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> is hydrogen; OH; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; phenyl; or C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl;

R<sup>4</sup> is hydrogen; halogen; NH<sub>2</sub>; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted by OH; phenyl; phenyl substituted by OH, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy; benzyl;

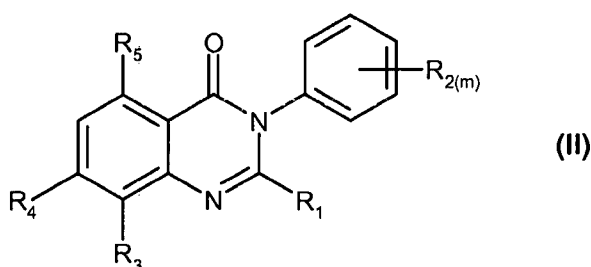
benzoyl substituted by OH; or C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; 5 or 6 membered aromatic or aliphatic heterocyclic ring;

R<sup>5</sup> is hydrogen; OH; NH<sub>2</sub>; halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted by halobenzyl; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl; phenyl; pyridinyl; NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or N=CHN(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)<sub>2</sub>;

with the proviso that compounds of formula I are not pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione and 6-chloro-2-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-d]pyrimidine;

in free base or acid addition salt form; and

formula (II):



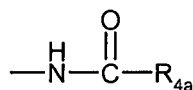
wherein

R<sub>1</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino or di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino;

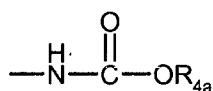
each R<sub>2</sub>, independently, is halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, halogen-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, cyano or a group -C(=O)-R<sub>2a</sub>, where R<sub>2a</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl;

R<sub>3</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, cyano, -C(=O)H, phenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxycarbonylamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylcarbonylamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy;

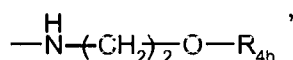
R<sub>4</sub> is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino, a group



or a group,



where R<sub>4a</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl or halogen-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, or a group



where R<sub>4b</sub> is benzyl or phenylethyl;

R<sub>5</sub> is hydrogen or hydroxy; and

m is 1 or 2,

in free form or in salt form;

and an antipyretic agent selected from acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, alclofenac, aminopyrine, aspirin, benorylate, benzydamine, bermoprofen, p-bromoacetanilide, bufexamac, bumadizon, calcium acetylsalicylate, chlorthenoxazin, clidanac, dipyracetyl, dipyrone, epirizole, ibuprofen, imidazole salicylate, indomethacin, p-lactophenetide, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate, meclofenamic acid, morazone, naproxen, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, phenacetin, phenocoll, phenyl acetylsalicylate, phenyl salicylate, pipebuzone, propacetamol, propyphenazone, ramifenazone, salacetamide, salicylamide O-acetic acid, salicylic acid, tetrandrine, tinoridine, aluminium bis(acetylsalicylate), aminochlorthenoxazin, dihydroxyaluminium acetylsalicylate, etersalate, isofezolac, nifenazone, phenicarbazide and phenopyrazone.

In one embodiment, there is provided a combination of a compound of formula (I) as defined above or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and an antipyretic agent selected from acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, alclofenac, aminopyrine, aspirin, benorylate, benzydamine, bermoprofen, p-bromoacetanilide, bufexamac, bumadizon, calcium acetylsalicylate, chlorthenoxazin, clidanac, dipyracetyl, dipyrone, epirizole, ibuprofen, imidazole salicylate, indomethacin, p-lactophenetide, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate, meclofenamic acid, morazone, naproxen, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, phenacetin, phenocoll, phenyl acetylsalicylate, phenyl salicylate, pipebuzone, propacetamol, propyphenazone, ramifenazone, salacetamide, salicylamide O-acetic acid, salicylic acid, tetrandrine, tinoridine, aluminium bis(acetylsalicylate), aminochlorthenoxazin, dihydroxyaluminium acetylsalicylate, etersalate, isofezolac, nifenazone, phenicarbazide and phenopyrazone.

In a further embodiment, there is provided a combination of a compound of formula (II) as defined above or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and an antipyretic agent selected from acetaminophen, acetaminosalol, acetanilide, alclofenac, aminopyrine, aspirin, benorylate, benzydamine, bermoprofen, p-bromoacetanilide, bufexamac, bumadizon, calcium acetylsalicylate, chlorthenoxazin, clidanac, dipyracetyl, dipyrone, epirizole, ibuprofen, imidazole salicylate, indomethacin, p-lactophenetide, lysine acetylsalicylate, magnesium acetylsalicylate, meclofenamic acid, morazone, naproxen, 5'-nitro-2'-propoxyacetanilide, phenacetin, phenocoll, phenyl acetylsalicylate, phenyl salicylate, pipebuzone, propacetamol,

propyphenazone, ramifenazone, salacetamide, salicylamide O-acetic acid, salicylic acid, tetrandrine, tinoridine, aluminium bis(acetylsalicylate), aminochlorthinoxazin, dihydroxyaluminium acetylsalicylate, etersalate, isofezolac, nifenazone, phenicarbazide and phenopyrazone.

The invention further provides a pharmaceutical composition comprising a VR-1 receptor antagonist or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and an antipyretic agent or a pharmaceutical acceptable derivative thereof, as defined above, together with a pharmaceutically acceptable excipient.

According to another aspect of the invention, there is provided the use of a VR-1 receptor antagonist or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and an antipyretic agent or a pharmaceutical acceptable derivative thereof, as defined above, for the manufacture of a medicament for the treatment of VR-1 mediated disorders, such as pain and the alleviation of symptoms associated thereof.

As a suitable aspect of the present invention, the compounds of formula (II) or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and the preferred compounds specifically disclosed in WO2005120510 are useful in the treatment of obesity and obesity related disorders selected from: type 2 diabetes; type I diabetes; cardiovascular disease; hypertension; cancer, including but not limited to colon cancer, rectal cancer, colorectal cancer, pancreatic cancer, esophageal cancer, breast cancer, prostate cancer, uterine cancer, kidney cancer, endometrial cancer, gall bladder cancer, thyroid cancer, liver cancer, cervical cancer, ovarian cancer, stomach cancer, non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma; and reproductive disorders, including but not limited to polycystic ovarian syndrome (PCO), infertility, and impotency or erectile dysfunction. The use of vanilloid antagonists in the treatment of obesity and related diseases is described in WO2006007851.

A further aspect of the invention provides a combination of a compound of formula (II) as defined above or a pharmaceutical acceptable derivative thereof and an anti-obesity agent selected from the group consisting of a 5HT (serotonin) transporter inhibitor, a NE (norepinephrine) transporter inhibitor, a ghrelin antibody, a ghrelin antagonist, a H3 (histamine H3) antagonist/inverse agonist, a MCH1R (melanin concentrating hormone 1R) antagonist, a MCH2R (melanin concentrating hormone 2R) agonist/antagonist, a NPY1 (neuropeptide Y Y1) antagonist, a NPY2 (neuropeptide Y Y2) agonist, a NPY5 (neuropeptide Y Y5) antagonist, leptin, a leptin

derivative, an opioid antagonist, an orexin antagonist, a BR33 (bombesin receptor subtype 3) agonist, a CCK-A (cholecystokinin-A) agonist, a CNTF (ciliary neurotrophic factor), a CNTF derivative, a GHS (growth hormone secretagogue receptor) agonist, 5HT2c (serotonin receptor 2c) agonist, a Mc3r (melanocortin 3 receptor) agonist, a Mc4r (melanocortin 4 receptor) agonist, a monoamine reuptake inhibitor, a serotonin reuptake inhibitor, topiramate, phytopharm compound 57, an ACC2 (acetyl-CoA carboxylase-2) inhibitor, a  $\beta 3$  (beta adrenergic receptor 3) agonist, a FAS (fatty acid synthase) inhibitor, a PDE (phosphodiesterase) inhibitor, a thyroid hormone, B agonist, an UCP-1 (uncoupling protein 1), 2, or 3 activator, an acyl-estrogen, a glucocorticoid antagonist, an 11 $\beta$  HSD-1 (11-beta hydroxy steroid dehydrogenase type 1) inhibitor, a lipase inhibitor, a fatty acid transporter inhibitor, a dicarboxylate transporter inhibitor, a glucose transporter inhibitor and a phosphate transporter inhibitor.

In an embodiment of the invention, there is provided a compound specifically disclosed in WO2005120510 in combination with an anti-obesity agent as defined above.

## Claims:

1. A synergistic combination of a vanilloid receptor VR-1 antagonist and an NSAID or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of either or both compounds thereof.
2. A synergistic combination according to Claim 1, wherein the NSAID is a COX-2 inhibitor.
3. A synergistic combination according to Claim 2, wherein the COX-2 inhibitor is selected from lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4- (4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide (JTE-522) and 2- (4-ethoxy-phenyl)-3- (4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo [1, 5-b] pyridazine, and their physiologically acceptable salts or solvates.
4. A synergistic combination according to any preceding claim, wherein the vanilloid receptor VR-1 antagonist is selected from a compound according to Formula (I):



wherein

$R^1$  and  $R^2$  together are  $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$ ,  $-NR^7-C(R^8)=N-C(O)-$ ,  $-N=C(SR^9)-NR^{10}-C(O)-$ ,  $-NR^{11}-X-NR^{12}-C(O)-$ ,  $-NH-X-NH-$ ,  $-NH-X-N=C(R^{13})-$ ,  $-NH-X-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-$ ,  $-N=Z-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-C(O)-$  and  $-N=Z-N=C(R^{14})-$ , wherein  $X$  is  $C(O)$ ,  $C(S)$  or  $C(O)-C(O)$ ;  $Z$  is  $N$  or  $CR^{15}$ ,  $R^6$  is  $C_1-C_4$ alkyl;  $R^7$  and  $R^8$  are each independently hydrogen,  $C_1-C_4$ alkyl,  $C_3-C_6$ cycloalkyl or form together with the adjacent atoms a 5 or 6 membered heterocyclic ring;  $R^9$  and  $R^{10}$  together are  $C_1-C_4$ alkylene;  $R^{11}$  is hydrogen,  $C_1-C_4$ alkyl;  $C_1-C_4$ alkyl substituted by  $C(O)OC_1-C_4$ alkyl; or phenyl substituted by  $C_1-C_4$ alkyl;  $R^{12}$  is hydrogen,  $NH_2$ ,  $C_1-C_4$ alkyl; or phenyl substituted by  $C_1-C_4$ alkyl;  $R^{13}$  is hydrogen, halogen,  $NH_2$  or  $C_1-C_4$ alkoxy;  $R^{14}$  is hydrogen, hydroxy, halogen,  $NH_2$ ,  $C_1-C_4$ alkyl or  $C_1-C_4$ alkoxy; and  $R^{15}$  is hydrogen, halogen,  $C_1-C_4$ alkyl,  $C_1-C_4$ alkoxy or  $SCH_2C(O)OC(CH_3)_3$ ;  $R^5$  is hydrogen,  $OH$ ,  $CN$ ,  $C_1-C_6$ alkyl; phenyl; or  $C(O)OC_1-C_4$ alkyl;

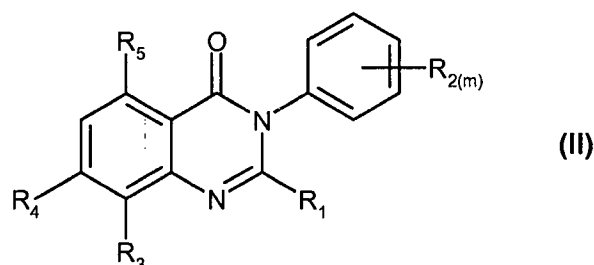
R<sup>4</sup> is hydrogen; halogen; NH<sub>2</sub>; CN; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted by OH; phenyl; phenyl substituted by OH, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>haloalkyl or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy; benzyl; benzoyl substituted by OH; or C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; 5 or 6 membered aromatic or aliphatic heterocyclic ring;

R<sup>5</sup> is hydrogen; OH; NH<sub>2</sub>; halogen; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl substituted by halobenzyl; C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl; phenyl; pyridinyl; NHC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl; or N=CHN(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)<sub>2</sub>;

with the proviso that compounds of formula I are not pyrido[3,2-d]pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione and 6-chloro-2-methyl-4-oxo-pyrido[3,2-d]pyrimidine;

in free base or acid addition salt form; and

a compound according to formula (II):



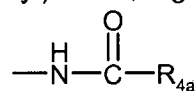
wherein

R<sub>1</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino or di-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino;

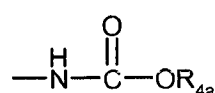
each R<sub>2</sub>, independently, is halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, halogen-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, hydroxyC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, cyano or a group -C(=O)-R<sub>2a</sub>, where R<sub>2a</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl;

R<sub>3</sub> is hydrogen, halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>alkynyl, hydroxy, hydroxy-substituted C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl, cyano, -C(=O)H, phenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>cycloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxycarbonylamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkylcarbonylamino)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoxy;

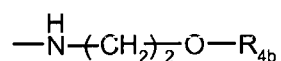
R<sub>4</sub> is hydroxy, esterified hydroxy, etherified hydroxy, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl)amino, a group



or a group ,



where  $R_{4a}$  is  $C_1$ - $C_6$ alkyl or halogen-substituted  $C_1$ - $C_6$ alkyl, or a group



where  $R_{4b}$  is benzyl or phenylethyl;

$R_5$  is hydrogen or hydroxy; and

$m$  is 1 or 2,

in free form or in salt form.

5. A synergistic combination according to Claim 4, wherein the vanilloid receptor VR-1 antagonist is selected from 7-tert.-Butyl-6-(4-chlorophenyl)-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-one and 4-(7-Hydroxy-2-isopropyl-4-oxo-4H-quinazolin-3-yl)-benzonitrile, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.
6. A pharmaceutical composition comprising a synergistic combination according to any of Claims 1 to 5 and a suitable carrier or excipient.
7. The use of a vanilloid receptor VR-1 antagonist or a pharmaceutical acceptable derivative thereof for the manufacture of a medicament for the treatment of VR-1 mediated disorders and the alleviation of symptoms associated thereof, in synergistic combination with an NSAID or a pharmaceutical acceptable derivative thereof.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL  
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

OMPI

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual  
Oficina Internacional

(43) Fecha de la Publicación Internacional  
22 de Enero de 2009 (22.01.2009)

PCT

(10) Número de la Publicación Internacional  
WO 2009/010529 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:

A61K 45/06 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)  
A61P 29/00 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2008/059296

(22) Fecha de Presentación Internacional:

16 de Julio de 2008 (16.07.2008)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

07112679.1 18 de Julio de 2007 (18.07.2007) EP

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países) designados excepto US) : **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente) :

**FOX, Alyson** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **NASH, Mark** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **SOHAL, Bindi** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB). **LILLEY, Elliot** [GB/GB]; Novartis Horsham Research Centre, Wimblehurst Road, Horsham West Sussex RH12 5AB (GB).

(74) Agentes:

**VOEGELI-LANGE, Regina** y colaboradores; Novartis Pharma Ag, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique otra cosa, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, IG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Declaración de acuerdo con la Regla 4.17:**

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgarse una patente (Regla 4.17(ii))

**Publicada:**

-- con reporte de búsqueda internacional  
-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas

(54) Título: **COMBINACIONES SINÉRGICAS DE ANTAGONISTAS DE VR-1  
E INHIBIDORES DE COX-2**

(57) Resumen: Una combinación sinérgica de un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera o ambos compuestos.

WO 2009/010529 A1

## **COMBINACIONES SINÉRGICAS DE ANTAGONISTAS DE VR-1**

### **E INHIBIDORES DE COX-2**

La presente invención se refiere a combinaciones de un  
5 antagonista del receptor vanilloide (VR-1, TRPV1, o receptor de  
capsaicina), y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo (NSAID),  
tal como un inhibidor de COX-2, para utilizarse en el tratamiento de  
los trastornos mediados por VR-1.

La Publicación Internacional Número WO2004056394 describe  
10 combinaciones de antagonistas de VR-1 y fármacos anti-  
inflamatorios no esteroideos, tales como inhibidores de COX-2. La  
solicitud da a conocer la capacidad del antagonista de VR-1 en la  
combinación para reducir la dosis terapéutica requerida del fármaco  
anti-inflamatorio no esteroideo, y de esta manera, reducir la  
15 propensión a cualesquiera efectos secundarios. La solicitud no da a  
conocer ninguna combinación en donde se alcance un efecto  
sinérgico o supra-aditivo entre los dos componentes. Por  
consiguiente, existe una necesidad de mejores agentes terapéuticos  
que puedan proporcionar un tratamiento efectivo con dosis reducidas  
20 y con efectos secundarios mínimos.

Los presentes inventores han encontrado que ciertas  
proporciones de los antagonistas del VR-1 vanilloide en combinación  
con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor  
de COX-2, de una manera sorprendente interactúan de una manera  
25 sinérgica para proporcionar un efecto particularmente benéfico en el

tratamiento de los trastornos mediados por VR-1, tales como dolor, y para aliviar los síntomas asociados con los mismos. Los agentes se pueden administrar de una manera simultánea, en secuencia, o por separado. Este sinergismo permite tener una reducción de la dosis prospectiva requerida de cada compuesto, conduciendo a una reducción en los efectos secundarios y a una mejora de la utilidad clínica de los compuestos.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAIDs) ya se utilizan para el tratamiento de las condiciones asociadas con dolor, y para aliviar los síntomas asociados con el mismo. Sin embargo, los efectos secundarios significativos, tales como, entre otros, erosión gastrointestinal y deterioro renal, limitan su uso. La combinación de la presente invención se percibe como particularmente benéfica, debido a que estas combinaciones permiten tener un mayor alivio de las condiciones asociadas con trastornos tales como dolor y sus síntomas asociados, sin comprometer el beneficio terapéutico. Las combinaciones de la presente invención también pueden facilitar la obtención del mismo nivel de alivio de las condiciones asociadas con dolor y sus síntomas asociados, que las dosis más altas de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos administrados solos, mediante el uso de dosis más bajas de los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos en combinación con los antagonistas del receptor VR-1, y de esta manera se disminuye el riesgo de efectos secundarios significativos asociados con el uso de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.

Las combinaciones de la presente invención pueden comprender adecuadamente una cantidad sub-máxima de un antagonista del receptor vanilloide VR-1 o un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2. Estas composiciones se indican para proporcionar un efecto benéfico sobre el dolor y las condiciones asociadas con el mismo.

Cuando se utiliza en la presente, el término "cantidad sub-máxima" de un antagonista del receptor vanilloide VR-1 o de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, significa una cantidad más baja que la dosis sin combinación apropiada para el agente activo en cuestión, como se describe o es referido en los textos de referencia, tales como el British National Formulary (RNF), Farmacopeas Británica y de los Estados Unidos, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (Londres, The Pharmaceutical Press). Una dosis sub-máxima adecuada es menor del 100 por ciento, y típicamente está dentro del intervalo del 5 al 95 por ciento de la dosis sin combinación apropiada para el agente activo en cuestión, por ejemplo, el 75 por ciento, el 80 por ciento, el 90 por ciento, o el 95 por ciento de la dosis sin combinación apropiada para el agente activo en cuestión.

En particular, la disminución de la dosis del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, mediante el uso de una dosificación sub-máxima, en la presencia de una dosis completa de un antagonista del receptor vanilloide VR-1, también

tiene el beneficio de reducir los efectos secundarios asociados con el uso de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos.

De una manera similar, se pueden reducir los efectos secundarios potenciales asociados con los antagonistas de VR-1, por ejemplo la hipertermia (Gavva y colaboradores, J. Neurosci. Volumen 27, Número 13, páginas 3366-3374, 2007), mediante la utilización de una dosificación sub-máxima del antagonista de VR-1 en combinación con una dosis sinérgica del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2.

La eficacia del fármaco se puede evaluar empleando una variedad de modelos de dolor somático agudo y crónico pre-clínicos, tales como, pero no limitándose a, el modelo de carragenano (Guilbaud G. y Kayser V. Pain 28 (1987) 99-107) para dolor inflamatorio agudo, el modelo FCA (adyuvante completo de Freund) (Hay y colaboradores, Neuroscience Volumen 78, Número 3, páginas 843-850, 1997) para el dolor inflamatorio agudo y crónico, o el modelo CCI (lesión por constricción crónica) (Bennett, G. J. y Xie, Y. K. (1968) Pain, 33, 87-107) para el dolor neuropático. Los efectos sobre el dolor visceral se pueden evaluar empleando modelos pre-clínicos, tales como el modelo de aceite de mostaza (Laird y colaboradores, Pain Volumen 92, Número 3, páginas 335-342), los modelos de hiperalgesia visceral inflamatoria inducida químicamente o mecánicamente (Burton y Gebhart Brain Res. Volumen 672, Números 1-2, páginas 77-82), o los modelos de hiperalgesia visceral inducida por tensión (Schwetz y colaboradores, Volumen 286,

Número 4, páginas G683-691).

Por consiguiente, como un primer aspecto, la presente invención proporciona una combinación sinérgica de un antagonista del receptor vanilloide VR-1, y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera o de ambos compuestos. Se apreciará que la referencia al tratamiento pretende incluir la profilaxis, así como el alivio de los síntomas establecidos.

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un antagonista del receptor vanilloide VR-1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos mediados por VR-1, tales como dolor, y el alivio de los síntomas asociados con el mismo, en combinación sinérgica con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como un aspecto adicional o alternativo de la invención, se proporciona el uso de un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los trastornos mediados por VR-1, tales como dolor, y el alivio de los síntomas asociados con el mismo, en combinación sinérgica con un antagonista del receptor vanilloide VR-1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos con actividad biológica como antagonistas de

VR-1 se indican como útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mediados por VR-1, en particular el tratamiento o la prevención de dolor crónico con un componente inflamatorio, tal como artritis reumatoide; dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis); dolor post-quirúrgico o por trauma, incluyendo dolor dental, por ejemplo en seguida de extracción del tercer molar, dolor después de mastectomía, y dolor asociado con torceduras o fracturas; dolor músculo-esquelético, tal como fibromialgia, síndromes de dolor miofascial; dolor de cabeza, incluyendo migraña, dolor de cabeza por tensión agudo o crónico, cefalea en racimos, dolor temporomandibular, y dolor del seno maxilar; dolor de oído; dolor por episiotomía; quemaduras, y en especial hiperalgesia primaria asociada con las mismas; dolor profundo y visceral, tal como dolor de corazón, dolor muscular, dolor de ojos, dolor orofacial, dolor abdominal, dolor ginecológico, tal como dismenorrea, y dolor por parto; hemorroides; dolor asociado con el tracto urogenital, tal como cistitis y vulvadinia; dolor crónico asociado con lesión de nervios y/o enfermedades que afecten al sistema nervioso, tal como dolor neuropático asociado con neuralgia post-herpética, neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, amputaciones ("dolor de extremidad fantasma"), atrape de nervio y avulsiones del plexo braquial, dolor de espalda baja, ciática y espondilitis anquilosante, distrofia simpática refleja y otras lesiones de nervios crónicas; síndromes de dolor regional complejo; glosodinia o síndrome de boca quemada; dolor del sistema nervioso central, tal

como dolor debido a daño de la médula espinal o del tallo cerebral, esclerosis múltiple o embolia; gota; dolor de cicatrización; dolor asociado con carcinoma, con frecuencia referido como dolor por cáncer; dolor asociado con neuropatía inducida por virus (por ejemplo, VIH), abuso de alcohol y de narcóticos; dolor y otros  
5 síntomas asociados con quemadura de sol o ultravioleta, exposición a un agonista de VR-1 (por ejemplo, capsaicina, ácido, gas lacrimógeno, calor nocivo, o rocío de pimienta), mordedura de víbora, araña, o insecto, y picadura de medusa.

10 Los antagonistas de VR-1 utilizados de acuerdo con la invención son útiles para el tratamiento de trastornos gastrointestinales, incluyendo aquéllos asociados con hipersensibilidad gastrointestinal, dolor visceral, y/o respuestas motoras alteradas (incluyendo secreción de electrolitos/agua), tales  
15 como trastornos funcionales del intestino y trastornos gastrointestinales funcionales, incluyendo síndrome de intestino irritable (IBS), dispepsia funcional, agruras, enfermedad de reflujo no erosiva, pseudo-obstrucción intestinal, hinchamiento abdominal funcional, y dolor abdominal funcional; otras condiciones asociadas  
20 con hipersensibilidad visceral, incluyendo enfermedad de reflujo gastro-osteofágico y emesis, esofagitis, dolor visceral post-operativo, íleo post-operativo, espasmos de músculo liso visceral, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, úlceras, constipación crónica, diarrea, saciedad temprana, dolor epigástrico, náusea, vómito,  
25 borboteo, incontinencia anal, urgencia fecal e hipersensibilidad

rectal, gastroparesis, por ejemplo gastroparesis diabética, pancreatitis, y enfermedad de Hirschprung.

La incontinencia urinaria ("UI") o la vejiga sobre-activa que se va a tratar con los antagonistas de VR-1 de acuerdo con la invención, es un término amplio que cubre un número de trastornos y síntomas, incluyendo incontinencia urinaria de urgencia, incontinencia urinaria por tensión, incontinencia urinaria de urgencia/tensión mixta, incontinencia urinaria neurogénica, hiperreflexia del detrusor de la vejiga (sobre-actividad del detrusor neurogénica), inestabilidad del detrusor (sobre-actividad idiopática del detrusor), cumplimiento disminuido de la vejiga, debilidad del esfínter uretral, obstrucción de la salida urinaria, cistitis intersticial, nefritis, uveítis, urgencia sensorial, urgencia motora, nocturia, y dolor visceral relacionado con la vejiga.

Los antagonistas de VR-1 también son útiles como agentes para la terapia de las enfermedades hiper-reactivas, inflamatorias, u obstructivas de las vías respiratorias, incluyendo asma, enfermedad inflamatoria de las vías respiratorias, por ejemplo enfermedad obstructiva crónica pulmonar o de las vías respiratorias (COPD ó COAD), síndrome de insuficiencia respiratoria de adultos (ARDS), bronquitis crónica, neumoconiosis, por ejemplo aluminosis, antracosis, asbestosis, calicosis, ptilosis, siderosis, silicosis, tabacosis, bisinosis; rinitis, incluyendo rinitis alérgica, tal como rinitis de temporada o perenne, y rinitis no alérgica; tos, ya sea idiopática, o bien asociada con enfermedades respiratorias, tales como

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis quística, cáncer, o alteraciones gastrointestinales, tales como reflujo gastro-osteofágico.

Los antagonistas de VR-1 también pueden tener un beneficio terapéutico en los trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo  
5 soriasis y eczema, o comezón de origen no específico; dermatitis por contacto e hipersensibilidad; enfermedades autoinmunes o inflamatorias, incluyendo enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, y síndrome de Gullain-Barre; sensibilidad a múltiples productos  
10 químicos; enfermedades neurológicas como ansiedad, trastornos de pánico, depresión, esquizofrenia, cognición, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer; pérdida de cabello; diabetes; obesidad y enfermedades relacionadas con la obesidad; como anti-espasmódicos, por ejemplo para el tratamiento de espasmos del  
15 tracto gastrointestinal o del útero; para la terapia de choque séptico, por ejemplo como agentes anti-hipovolémicos y/o anti-hipotensivos, y edema cerebral.

Las combinaciones sinérgicas de un antagonista de VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo descritas por la invención,  
20 son particularmente útiles como analgésicos para el tratamiento o la prevención del dolor. Se pueden utilizar para mejorar la condición de un huésped, típicamente un ser humano, que sufra de dolor. Se pueden emplear para aliviar el dolor en un huésped. Por consiguiente, las combinaciones de la invención se pueden utilizar  
25 como un analgésico para tratar dolor agudo, tal como dolor

musculoesquelético, dolor post-operativo, y dolor quirúrgico, dolor crónico tal como dolor inflamatorio crónico (por ejemplo, artritis reumatoide (RA) y osteoartritis (OA), dolor neuropático (por ejemplo, neuralgia post-herpética (PHN), neuralgia trigeminal, neuropatías asociadas con diabetes, y dolor simpáticamente mantenido), y dolor asociado con cáncer y fibromialgia. Las combinaciones de la invención también se pueden utilizar en el tratamiento o en la prevención de migraña y/o dolor asociado con migraña, dolor de cabeza por tensión, y cefalea en racimos, y dolor asociado con trastornos funcionales del intestino (por ejemplo, síndrome de intestino irritable), dolor de pecho no cardíaco, y dispepsia no de úlcera. Las combinaciones sinérgicas de un antagonista de VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, también pueden tener un uso particular en el tratamiento de incontinencia urinaria y enfermedades que involucren inflamación, por ejemplo trastornos inflamatorios de las vías y enfermedad de reflujo gastro-osteofágico.

Las sales fisiológicamente aceptables adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, y sulfatos, y con ácidos orgánicos, por ejemplo tartratos, maleatos, fumaratos, succinatos, y sulfonatos.

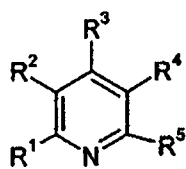
Los antagonistas del receptor vanilloide (VR-1) adecuados incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos y las descripciones genéricas que se encuentran en las siguientes publicaciones,

incorporadas a la presente como referencia en su totalidad;  
 Solicitudes de Patente Británicas Pendientes Números GB  
 0303464.2, GB 0305291.7, GB 0305290.9, GB 0305165.3, GB  
 0305426.9, GB 0305285.9, GB 0305163.8, y GB 0316554.5; Patentes  
 5 de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 20030158188;  
 US 20030158198; US 20040157845; US 20040157849; US  
 20040209884; US 20050009841; US 20050080095; US 20050085512;  
 Publicaciones Internacionales Números WO 02008221; WO  
 02030956; WO 02072536; WO 02076946; WO 02090326; WO  
 10 03006019; WO 03014064; WO 03022809; WO 03029199; WO  
 03049702; WO 03053945; WO 03055484; WO 03055484; WO  
 03055848; WO 03062209; WO 03066595; WO 03068749; WO  
 03070247; WO 03074520; WO 03080578; WO 03093236; WO  
 03095420; WO 03097586; WO 03097670; WO 03099284; WO  
 15 04002983; WO 04007459; WO 04007495; WO 04011441; WO  
 04014871; WO 04024710; WO 04028440; WO 04029031; WO  
 04029044; WO 04033435; WO 04035533; WO 04035549; WO  
 04046133; WO 04052845; WO 04052846; WO 04054582; WO  
 04055003; WO 04055004; WO 04056774; WO 04058754; WO  
 20 04072020; WO 04072069; WO 04074290; WO 04078101; WO  
 04078744; WO 04078749; WO 04089877; WO 04089881; WO  
 04096784; WO 04099177; WO 04100865; WO 04103281; WO  
 04108133; 04110986; WO 04111009; WO 05003084; WO 05004866;  
 WO 05007646; 05007648; WO 05007652; WO 05009977; WO  
 25 05009980; WO 05009982; WO 05009987; WO 05009988; WO

05012237; WO 05014530; WO 05016915; WO 05016922; WO  
05030753; WO 05030766; WO 05032493; WO 05033105; WO  
05035471; WO 05028445; WO 05033105; US 2005080095; WO  
05040121; WO 05051390; Patentes de los Estados Unidos de  
5 Norteamérica Números US 20050277643; y US-7015233;  
Publicaciones Internacionales Números WO 06031852; WO  
06033620; WO 06033620; WO 06038041; WO 06047279; WO  
06038041; WO 06038871; WO 06038871; WO 06042289; WO  
06044527; WO 06047492; WO 06045498; Patentes de los Estados  
10 Unidos de Norteamérica Números US 7037927; US 20060100460; US  
20060100245; US 20060111337; Publicaciones Internacionales  
Números WO 2006058338 y WO 2006062981; Patentes de los  
Estados Unidos de Norteamérica Números US 20060128689;  
Publicación Internacional Número WO 2006063178; Patentes de los  
15 Estados Unidos de Norteamérica Números US 20060128704; US  
20060128755; US 20060135505; US 20060128704; Publicaciones  
Internacionales Números WO 2006065372 y WO 2006065646;  
Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US  
7067553(B2); Publicaciones Internacionales Números WO  
20 2006068593; WO 2006068592; WO 2006068618; Patentes de los  
Estados Unidos de Norteamérica Números US 7071335 y US  
2006148814(A1); Publicaciones Internacionales Números WO  
2006071538; WO 2006072736; WO 2006076646(A2); WO  
2006078907(A1); WO 2006078992(A2); WO 2006081388(A2); WO  
25 2006080821; Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica

Números US 2006089311(A1) y US 2006183745; Publicación Internacional Número WO 2006093832(A2), Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 20060194805(A1) y US 2006205773(A1); Publicaciones Internacionales Números WO 5 2006095263(A1); WO 2006094627(A2); WO 2006097817(A1); WO 2006098554; WO 2006101318; WO 2006101321; WO 2006102645; WO 2006100520; WO 2006103503; WO 2006105971; Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 20060235036; Publicación Internacional Número WO 2006111346; Patentes de los 10 Estados Unidos de Norteamérica Números US 20060240097 y US 20060241296; Publicaciones Internacionales Números WO 2006115168 y WO 2006122250; Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 2006120481(A2) y US 2006122200(A1); Publicaciones Internacionales Números WO 2006122769; WO 15 2006122770; WO 2006122771(A2); WO 2006122772(A2); WO 2006122773(A1); WO 2006122776(A1); WO 2006122777(A2); WO 2006122799(A1); WO 2006124753(A2); Patentes de los Estados Unidos de Norteamérica Números US 20060270682(A1) y US 20060270682(A1); y Publicaciones Internacionales Números WO 20 20061252276(A1); WO 2006136245(A1); WO 2007009798(A2); WO 2007010383(A1); WO 2007010138(A2).

Los antagonistas de VR-1 de ejemplo incluyen los compuestos genérica y específicamente dados a conocer en la Solicitud de Patente Internacional con Número de Publicación WO 02/076946 25 (Novartis AG), la cual da a conocer los compuestos de la Fórmula (I):



(I)

5

en donde:

$R^1$  y  $R^2$  son juntos  $-NH-C(SR^6)=N-C(O)-$ ,  $-NR^7-C(R^8)=N-C(O)-$ ,  $-N=C(SR^9)-NR^{10}-C(O)-$ ,  $-NR^{11}-X-NR^{12}-C(O)-$ ,  $-NH-X-NH-$ ,  $-NH-X-N=C(R^{13})-$ ,  $-NH-X-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-$ ,  $-N-Z-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-C(O)-$ ,  
 10 , y  $-N=Z-N=C(R^{14})-$ , en donde X es C(O), C(S), ó C(O)-C(O); Z es N ó CR<sup>15</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o forman, junto con los átomos adyacentes, un anillo heterocíclico de 5 ó 6  
 15 miembros; R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son juntos alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>11</sup> es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>12</sup> es hidrógeno; NH<sub>2</sub>; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo  
 20 sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>13</sup> es hidrógeno, halógeno, NH<sub>2</sub>, ó alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>14</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, NH<sub>2</sub>, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4  
 25 átomos de carbono, ó SCH<sub>2</sub>C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>;

$R^3$  es hidrógeno; OH; CN; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; fenilo; o C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^4$  es hidrógeno; halógeno;  $NH_2$ ; CN; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por OH; fenilo; fenilo sustituido por OH, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; bencilo; benzoílo sustituido por OH; o C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros;

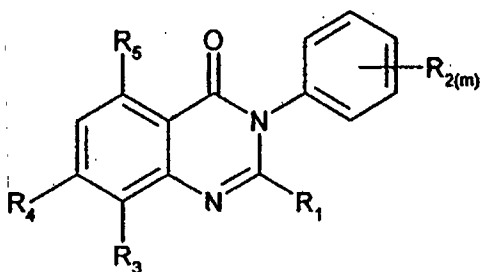
$R^5$  es hidrógeno; OH;  $NH_2$ ; halógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halo-bencilo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; fenilo; piridinilo; NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; ó  $N=CHN$ -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)<sub>2</sub>;

con la condición de que los compuestos de la Fórmula I no son pirido-[3,2-d]-pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona ni 6-cloro-2-metil-4-o-pirido-[3,2-d]-pirimidina;

en forma de base o de sal de adición de ácido. Los compuestos preferidos son referidos como los Ejemplos 1, 2, 1.1-1.5, 2.1-2.16, y 3.1-3.6, en particular el Ejemplo 2.

Otros antagonistas de VR-1 de ejemplo incluyen los compuestos genérica y específicamente dados a conocer en la Publicación de la Solicitud de Patente Internacional Número WO2005120510, la cual da a conocer los compuestos de la Fórmula (II):

5



(II)

en donde:

$R_1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, o di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

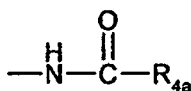
cada  $R_2$  es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxí-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo  $-C(=O)-R_{2a}$ , en donde  $R_{2a}$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R_3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquénilo de 2 a 6 átomos de carbono, alquínilo de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano,  $-C(=O)H$ , fenilo (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcóxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcóxilo de 1 a 6 átomos

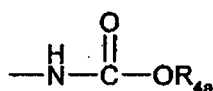
de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sub>4</sub> es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

5

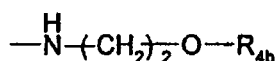


o un grupo:



10

en donde R<sub>4a</sub> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:



en donde R<sub>4b</sub> es bencilo o fenil-etilo;

15

R<sub>5</sub> es hidrógeno o hidroxilo; y

m es 1 ó 2;

en forma libre o en forma de sal, y, donde sea posible, en una forma de sal de adición de ácido, como un antagonista de vanilloide. Los compuestos preferidos son referidos como los Ejemplos 1 a 28, y los Ejemplos 29.1 a 29.54, en particular el Ejemplo 29.31.

20

Otros antagonistas del receptor vanilloide (VR-1) adecuados son la (2R)-4-(3-cloro-piridin-2-il)-2-metil-N-[4-trifluoro-metil]-fenil]-piperazin-1-carboxamida (Ejemplo 20,, Publicación Internacional Número WO 02/03221), y la N-(2-bromo-fenil)-N'-[(R)-1-(5-trifluoro-metil-2-piridil)-pirrolidin-3-il]-urea (Ejemplo 1, Publicación

25

Internacional Número WO 03/022809).

En un aspecto preferido de la invención, se proporciona una combinación sinérgica de un compuesto seleccionado a partir de la 7-terbutil-6-(4-cloro-fenil)-2-tioxo-2,3-dihidro-1H-pirido-[2,3-d]-

5 pirimidin-4-ona y el 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un fármaco anti-inflamatorio anti-esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 Las solicitudes de patente anteriormente mencionadas describen, en relación con los antagonistas del receptor vanilloide VR-1, tanto los métodos adecuados para su preparación, como las dosis para su administración.

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos adecuados para  
15 utilizarse de acuerdo con la invención incluyen: naproxeno, fenbufeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, dexquetoprofeno, ácido tiaprofénico, azapropazona, diclofenaco, aceclofenaco, diflunisal, indometacina, quetorolaco, ácido mefenámico, nabumetona, fenil-butazona, piroxicam, sulindaco,  
20 tenoxicam, ácido tolfenámico, oxaprozina, ibuprofeno, y compuestos inhibidores selectivos de COX-2 (referidos en la presente como "inhibidores de COX-2").

Se apreciará que la presente invención se refiere al uso de una combinación sinérgica de cualquier compuesto que tenga el  
25 antagonista del receptor vanilloide VR-1 conocido en la técnica,

particularmente en conjunto con cualquier compuesto que tenga una actividad inhibidora de COX-2 conocido en la técnica.

Se ha descrito en este campo una variedad de inhibidores de COX-2, por ejemplo, aquéllos mencionados en las siguientes

5 Solicitudes de Patente:

AU9719132; CA2164559; CA2180624; EP-799823; EP-846689;  
 EP-863134; FR2751966; GB 2283745; GB2319772; GB2320715;  
 JP08157361; US5510368; US5681842; US5686460; US5776967;  
 US575783597; US5824699; US5830911; US5859036; US5869524;  
 10 WO94/13635; WO94/20480; WO94/26731; WO95/00501;  
 WO952/1817; WO96/03385; WO96/03387; WO96/06840;  
 WO96/09293; WO96/09304; WO96/13483; WO96/16934;  
 WO96/19462; WO96/19463; WO96/19469; WO96/21667;  
 WO96/23786; WO96/24584; WO96/24585; WO96/25405;  
 15 WO96/26921; WO96/31509; WO96/36617; WO96/36623;  
 WO96/37467; WO96/37469; WO96/38418; WO96/38442;  
 WO96/40143; WO97/03953; WO97/09977; WO97/13755;  
 WO97/13767; WO97/14691; WO97/16435; WO97/25045;  
 WO97/25046; WO97/25047; WO97/25048; WO97/27181;  
 20 WO97/28120; WO97/28121; WO97/30030; WO97/34882;  
 WO97/36863; WO97/37984; WO97/38986; WO97/40012;  
 WO97/46524; WO97/46532; WO98/03484; WO98/04527;  
 WO98/06708; WO98/06715; WO98/07425; WO98/11080;  
 WO98/15528; WO98/21195; WO98/22442; WO98/28292;  
 25 WO98/29382; WO98/41511; WO98/41516; WO98/43966; WO98/45294;

WO98/46594; WO98/46611; WO98/47890; WO98/51667;  
WO98/57924; WO99/01455; WO99/05104; WO99/10331;  
WO99/10332; WO99/11605; WO99/12930; WO99/14194;  
WO99/14195; WO99/14205; WO99/15505; ZA9704806; ZA9802828,

5 todas incorporadas a la presente como referencia, como si se estipularan completamente en la presente. Las solicitudes anteriores también describen, en relación con los inhibidores de COX-2, tanto métodos adecuados para su preparación, como las dosis para su administración.

10 Los inhibidores de COX-2 adecuados para utilizarse de acuerdo con la invención incluyen: 2-[(2-cloro-6-fluoro-fenil)-amino]-5-metil-fenilo (lumiracoxib), 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metan-sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina, CDC-501, celecoxib, COX-189, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidro-oxazol-4-il)-bencen-sulfonamida, CS-179, CS-502,  
15 D-1367, darbufelona, DFP, DRF-4367, etodolaco, flosulida, JTE-522 (4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluoro-bencen-sulfonamida), L-745337, L-768277, L-776967, L-783003, L-791456, L-804600, meloxicam, MK663 (etoricoxib), nimesulida, NS-398, parecoxib, 1-metil-sulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluoro-fenil)-ciclopenta-2,4-dien-3-  
20 il)-benceno, 4-(1,5-dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluoro-metil)-(2)-benzotiopirano-(4,3-c)-pirazol-1-il)-bencen-sulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metil-sulfonil)-ciclobutenona, 4-amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluoro-metil)-tiazol-2-il)-bencen-sulfonamida, 1-(7-terbutil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzofuranil)-4-ciclopropil-butan-1-ona,  
25 Pharmaprojects No. 6039 (Kotobuki Pharmaceutical), rofecoxib, RS-

113472, RWJ-63556, S-2474, S-33516, SC-299, SC-5755, valdecoxib, UR-8877, UR-8813, UR-8880.

Los inhibidores de COX-2 preferidos para utilizarse de acuerdo con la invención incluyen: lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluoro-  
5 bencen-sulfonamida (JTE-522), MK663, nimesulida, flosulida, DPF, y 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metan-sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina, y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

Los inhibidores de COX-2 más preferidos para utilizarse de acuerdo con la invención son lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluoro-  
10 bencen-sulfonamida (JTE-522), y la 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metan-sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina, y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

15 Un inhibidor de COX-2 particularmente preferido para utilizarse de acuerdo con la invención es lumiracoxib (Prexige), y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

Un inhibidor de COX-2 particularmente preferido adicional para utilizarse de acuerdo con la invención es la 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-  
20 metan-sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables. Como los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente interesantes, son los modificados en la función de bencen-sulfonamida para proporcionar bencen-sulfonamidas metabólicamente lábiles. Los derivados de bencen-  
25 sulfonamida acilada son de un interés especial.

Un inhibidor de COX-2 particularmente preferido adicional para utilizarse de acuerdo con la invención es rofecoxib y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

De conformidad con un aspecto adicional de la invención, se  
5 proporciona una combinación sinérgica de un compuesto  
seleccionado a partir de lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib,  
valdecoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluoro-  
bencen-sulfonamida (JTE-522), y la 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metan-  
sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina, o una sal o solvato  
10 farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un antagonista del  
receptor vanilloide VR-1, o una sal o solvato farmacéuticamente  
aceptable del mismo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se  
proporciona una combinación sinérgica de un compuesto  
15 seleccionado a partir de la 7-terbutil-6-(4-cloro-fenil)-2-tioxo-2,3-  
dihidro-1H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-4-ona y el 4-(7-hidroxi-2-isopropil-  
4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato  
farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un compuesto  
seleccionado a partir de lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib,  
20 valdecoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluoro-  
bencen-sulfonamida (JTE-522), y la 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metan-  
sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina, o una sal o solvato  
fisiológicamente aceptable de los mismos.

Los compuestos para utilizarse de acuerdo con la invención se  
25 pueden administrar de una manera simultánea o en secuencia, y,

cuando la administración es en secuencia, se puede administrar primero ya sea el antagonista del receptor vanilloide VR-1, o bien el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2.

- 5            Cuando la administración es simultánea, la combinación se puede administrar en la misma o en diferente composición farmacéutica.

          Los compuestos para utilizarse de acuerdo con la invención se pueden administrar como el material bruto, pero los ingrediente  
10    activos de preferencia se proporcionan en la forma de formulaciones farmacéuticas.

          Los ingredientes activos se pueden utilizar ya sea como formulaciones separadas, o bien como una sola formulación combinada. Cuando se combinan en la misma formulación, se  
15    apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles uno con el otro y con los otros componentes de la formulación. Por consiguiente, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente, junto con un diluyente o  
          vehículo farmacéuticamente aceptable, comprenden un aspecto  
20    adicional de la invención. Cuando se formulan por separado, se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, de la manera que es conocida para estos compuestos en este campo.

          De conformidad con lo anterior, en un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que  
25    comprende una combinación sinérgica de un antagonista del receptor

vanilloide VR-1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente adecuado, formulado para su  
5 administración por cualquier vía conveniente.

Los documentos publicados anteriormente mencionados, incluyendo las solicitudes de patente y las patentes, se incorporan a la presente como referencia, como si cada publicación individual fuera específica y absolutamente estipulada en la presente.

10 Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, por ejemplo mediante inyección o mediante tableta de depósito, intradérmica, intratecal, intramuscular, por ejemplo mediante depósito, e intravenosa), rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, y  
15 sublingual), o en una forma adecuada para su administración mediante inhalación o insuflación, aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, de la condición y el trastorno del receptor. Las formulaciones convenientemente se pueden presentar en una forma de dosificación unitaria, y se pueden preparar mediante  
20 cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Todos los métodos incluyen el paso de poner en asociación los compuestos ("ingrediente activo") con el vehículo que constituyan uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación de una manera uniforme e íntima al  
25 ingrediente activo con los vehículos líquidos o los vehículos sólidos

finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, se configura el producto hasta la formación deseada. De una manera preferible, estas composiciones se formularán para administración oral.

- 5           Se apreciará que, cuando los dos ingredientes activos se administran de una manera independiente, cada uno se puede administrar por diferentes medios.

Las formulaciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades separadas, tales como cápsulas, 10 pastillas, o tabletas (por ejemplo, tabletas masticables en particular para la administración pediátrica), cada una conteniendo una cantidad previamente determinada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o en un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de 15 aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite.

El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, electuario, o pasta.

Una tableta se puede hacer mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las tabletas 20 comprimidas se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulo, opcionalmente mezclados con otros excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de 25 almidón, polivinil-pirrolidona), o hidroximetil-celulosa o rellenos de

hidroxi-metil-celulosa (por ejemplo, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio, o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, o sílice), desintegrantes (por ejemplo, almidón de papa, o glicolato de almidón de sodio), o agentes humectantes, tales como lauril-sulfato de sodio. Las tabletas moldeadas se pueden hacer mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Las tabletas opcionalmente se pueden recubrir o marcar, y se pueden formular para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo con los métodos bien conocidos en este campo.

De una manera alternativa, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elixires, por ejemplo. Más aún, las formulaciones que contengan a estos compuestos, se pueden presentar como un producto seco para reconstituirse con agua u otro vehículo adecuado antes de usarse. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, tales como jarabe de sorbitol, metil-celulosa, glucosa/jarabe de azúcar, gelatina, hidroxi-etil-celulosa, carboxi-metil-celulosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, tales como lecitina, mono-oleato de sorbitán, o acacia; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites

comestibles), tales como aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol, o alcohol etílico; y conservadores, tales como p-hidroxibenzoatos de metilo o de propilo, o ácido sórbico. Estas preparaciones también se pueden formular como supositorios, por ejemplo conteniendo bases para supositorios convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden contener antioxidantes, reguladores del pH, bacteriostáticos, y solutos que hagan a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas, las cuales pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollitas y frascos sellados, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada), requiriendo solamente de la adición de un vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de usarse. Las soluciones o suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos, y tabletas de la clase previamente descrita.

Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar como un supositorio con los vehículos usuales, tales como manteca de cacao, grasa dura, o polietilenglicol.

Las formulaciones para administración tópica en la boca, por ejemplo bucalmente o sublingualmente, incluyen grageas que comprenden al ingrediente activo en una base saborizada, tal como sacarosa y acacia o tragacanto, y pastillas que comprenden al  
5 ingrediente activo en una base tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

Para la administración tópica a la epidermis, los compuestos se pueden formular como cremas, geles, ungüentos, o lociones, o como un parche transdérmico.

10 Los compuestos también se pueden formular como preparaciones de depósito. Estas formulaciones de larga acción se pueden administrar mediante implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente), o mediante inyección intramuscular. Por consiguiente, por ejemplo, los compuestos se  
15 pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable), o como resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo como una sal escasamente soluble.

20 Para la administración intranasal, los compuestos de la invención se pueden utilizar, por ejemplo, como un pulverizador de líquido, o como un polvo, o en la forma de gotas.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos de acuerdo con la invención convenientemente se suministran en la  
25 forma de una presentación de rocío en aerosol a partir de paquetes

presurizados o de un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo 1,1-, 1,2-trifluoro-etano (HFA 134A), y 1,1-, 1,2-, 3,3,3-heptapropano (HFA 227), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la dosificación  
5 puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos, por ejemplo, de gelatina, para utilizarse en un inhalador o insuflador, se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo de un compuesto de la invención y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

10 En adición a los ingredientes particularmente mencionados en lo anterior, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica, teniendo consideración del tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquéllos adecuados para administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

15 Los expertos en este campo apreciarán que la referencia en la presente al tratamiento se extiende a la profilaxis, así como al tratamiento de enfermedades o síntomas establecidos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales. Cuando se  
20 combinan en la misma formulación, por ejemplo, el antagonista del receptor vanilloide VR-1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se pueden mezclar entre sí,  
25 si se desea, y con excipientes adecuados. Las tabletas se pueden

preparar, por ejemplo, mediante la compresión directa de esta mezcla. Las cápsulas se pueden preparar, por ejemplo, rellinando la mezcla junto con excipientes adecuados en cápsulas de gelatina, utilizando una máquina llenadora adecuada.

5 Las composiciones para utilizarse de acuerdo con la invención, si se desea, se pueden presentar en un empaque o dispositivo dosificador, el cual puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contengan a los ingredientes activos. El empaque, por ejemplo, puede comprender lámina de metal o de plástico, tal como  
10 un paquete de burbuja. Cuando se pretende que los compuestos sean para administrarse como dos composiciones separadas, se pueden presentar, por ejemplo, en la forma de un paquete doble.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden prescribir al paciente en "paquetes para el paciente", conteniendo el curso del  
15 tratamiento entero en un solo paquete, usualmente un paquete de burbuja.

Los paquetes de los pacientes tienen una ventaja sobre las prescripciones tradicionales, en donde un farmacéutico divide el suministro de un paciente de producto farmacéutico a partir de un  
20 suministro a granel, y en que el paciente siempre tiene acceso al inserto del paquete contenido en el paquete del paciente, que falta normalmente en las prescripciones tradicionales. Se ha demostrado que la inclusión de un inserto del paquete mejora el cumplimiento del paciente con las instrucciones del médico.

25 Se entenderá que la administración de la combinación de la

invención por medio de un solo paquete por paciente, o paquetes de pacientes de cada composición, incluyendo un inserto del paquete que instruya al paciente sobre el uso correcto de la invención, es una característica adicional deseable de esta invención.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un paquete del paciente que comprende cuando menos un ingrediente activo de la combinación de acuerdo con la invención, y un inserto de información que contiene instrucciones sobre el uso de la combinación de la invención.

10 De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un paquete doble que comprende, en asociación para su administración separada, un antagonista del receptor vanilloide VR-1 o su derivado farmacéuticamente aceptable, y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, o su derivado  
15 farmacéuticamente aceptable.

Se apreciará que la cantidad de un compuesto de la invención requerida para utilizarse en el tratamiento variará con la naturaleza de la condición que se esté tratando, y la edad y condición del paciente, y quedará finalmente a discreción del médico o veterinario que atienda. Sin embargo, en general, las dosis empleadas para el  
20 tratamiento de humanos adultos típicamente estarán en el intervalo de 0.02 a 5,000 miligramos al día, de preferencia de 1 a 1,500 miligramos al día. La dosis deseada convenientemente se puede presentar en una sola dosis, o como dosis divididas administradas a  
25 intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro, o más

sub-dosis al día. Las formulaciones de acuerdo con la invención pueden contener entre el 0.1 y el 99 por ciento del ingrediente activo, de una manera conveniente del 30 al 95 por ciento para las tabletas y cápsulas, y del 3 al 50 por ciento para las preparaciones  
5 líquidas.

La combinación de la presente invención en una sola forma de dosificación es adecuada para la administración a cualquier sujeto mamífero, de preferencia un ser humano. La administración puede ser una vez (o. d.), dos veces (b.i.d.), o tres veces (t.i.d.) al día,  
10 adecuadamente dos veces al día o tres veces al día, más adecuadamente dos veces al día, y de una manera muy adecuada una vez al día.

Por consiguiente, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para el tratamiento curativo, profiláctico, o paliativo del dolor en un sujeto mamífero, el cual  
15 comprende la administración una vez, dos veces, o tres veces, adecuadamente dos veces o tres veces, más adecuadamente dos veces, y de una manera muy adecuada una vez al día, de una combinación sinérgica de un antagonista del receptor vanilloide VR-1  
20 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de ambos o de cualquiera de los mismos.

La determinación de una interacción sinérgica entre uno o más componentes, el intervalo óptimo para el efecto, y los intervalos de  
25 dosis absoluta de cada componente para el efecto, se pueden medir

definitivamente mediante la administración de los componentes sobre diferentes intervalos de proporción en peso/peso y dosis a los pacientes que necesiten tratamiento. Para los seres humanos, la complejidad y el costo de llevar a cabo los estudios clínicos en los

5 pacientes, hace impráctico el uso de esta forma de prueba como un modelo primario para el sinergismo. Sin embargo, la observación del sinergismo en una especie puede ser predictiva del efecto en otras especies y modelos animales que existan, como se describa en la presente, para medir un efecto sinérgico, y también se pueden

10 utilizar los resultados de estos estudios para predecir la dosis efectiva y los intervalos de proporción de concentración en plasma, y las dosis absolutas y concentraciones en plasma requeridas en otras especies, mediante la aplicación de los métodos farmacocinéticos/farmacodinámicos. Las correlaciones establecidas

15 entre los modelos animales y los efectos que se ven en el hombre, sugieren que se puede demostrar el sinergismo en los animales utilizando mediciones de hiperalgesia o alodinia inducida por inflamación aguda o crónica (por ejemplo, hiperalgesia mecánica en ratas inducida por CFA intraplantar). Debido a los efectos de planicie

20 en estos modelos, su valor se evalúa mejor en términos de las acciones sinérgicas, y en los pacientes con dolor neuropático esto se traduciría en ventajas de dispersión de la dosis. Otros modelos en donde los agentes existentes utilizados para el tratamiento de dolor neuropático dan solamente una respuesta parcial, son más

25 adecuados para predecir el potencial de las combinaciones que

actúen sinérgicamente para producir una mayor eficacia máxima a las dosis máximamente toleradas de los dos componentes.

Por consiguiente, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para administración a seres humanos, la cual comprende un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un intervalo de combinación en peso/peso que corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, de preferencia un modelo de rata, primordialmente utilizado para identificar una interacción sinérgica. De una manera adecuada, el intervalo de proporción en seres humanos corresponde a un intervalo no humano seleccionado de entre 1:50 y 50:1 partes en peso, de entre 1:50 y 20:1, de entre 1:50 y 10:1, de entre 1:50 y 1:1, de entre 1:20 y 50:1, de entre 1:20 y 20:1, de entre 1:20 y 10:1, de entre 1:20 y 1:1, de entre 1:10 y 50:1, de entre 1:10 y 20:1, de entre 1:10 y 10:1, de entre 1:10 y 1:1, de entre 1:1 y 50:1, de entre 1:1 y 20:1, y de entre 1:1 y 10:1. De una manera más adecuada, el intervalo humano corresponde a un intervalo no humano sinérgico de 1:10 a 20:1 partes en peso. De una manera preferible, el intervalo humano corresponde a un intervalo no humano del orden de 1:1 a 10:1 partes en peso.

Para los seres humanos, se pueden utilizar varios modelos de dolor experimental en el hombre para demostrar que los agentes con

un sinergismo probado en animales, también tienen efectos en el hombre compatibles con ese sinergismo. Los ejemplos de los modelos humanos que se pueden ajustar para este propósito incluyen hiperalgesia con enrojecimiento o inflamatoria en seguida de exposición a UVB (Wilgus T. A. y colaboradores (2002) Adv. Exp. Med. Biol. 507, páginas 85-92), el modelo de calor-capsaicina (Petersen K. L. y Rowbotham, M. C. (1999) NeuroReport 10, 1511-1516), el modelo de capsaicina i. d. (Andersen, O. L., Felsby, S., Nicolaisen, L., Bjerring, P., Jøsen, T. S. y Arendt-Nielsen, L. (1996) Pain 66, 51-62), incluyendo el uso de trauma repetido con capsaicina (Witting, N., Svesson, P., Arendt-Nielsen, L., L. y Jensen, T. S. (2000) Somatosensory Motor Res. 17, 5-12), y las respuestas en suma o enrolladas (Curatolo, M. y colaboradores (2000) Anesthesiology 93, 1517-1530). Con estos modelos, se puede utilizar la evaluación subjetiva de la intensidad del dolor o de las áreas de hiperalgesia como el punto final, o como puntos finales más objetivos, apoyándose en las tecnologías electrofisiológicas o de formación de imágenes (tales como la formación de imágenes de resonancia magnética funcional) (Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. y Buchel, C. (2002) Brain 125, 1326-1336). Todos estos modelos requieren de una evidencia de la validación objetiva antes de poder concluir que proporcionan evidencia en el hombre para apoyar las acciones sinérgicas de una combinación que se hayan observado en estudios con animales.

Para la presente invención en seres humanos, un intervalo de

proporción adecuado del antagonista del receptor vanilloide VR-1 adecuado: fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, se selecciona de entre 1:50 y 50: partes en peso, de entre 1:50 y 20:1, de entre 1:50 y 10:1, de entre 1:50 y 1:1, de entre 1:20 y 50:1, de entre 1:20 y 20:1, de entre 1:20 y 10:1, de entre 1:20 y 1:1, de entre 1:10 y 50:1, de entre 1:10 y 20:1, de entre 1:10 y 10:1, de entre 1:10 y 1:1, de entre 1:1 y 50:1, de entre 1:1 y 20:1, y de entre 1:1 y 10:1, más adecuadamente de entre 1:10 y 20:1, y de preferencia de entre 1:1 y 10:1.

Las dosis óptimas de cada componente para el sinergismo se pueden determinar de acuerdo con los procedimientos publicados en modelos animales. Sin embargo, en el hombre (inclusive en los modelos experimentales de dolor), el costo puede ser muy alto para los estudios con el fin de determinar toda la relación de respuesta a la exposición en todas las dosis terapéuticamente relevantes de cada componente de una combinación. Puede ser necesario, cuando menos inicialmente, estimar si se pueden observar efectos que sean consistentes con el sinergismo en dosis que se hayan extrapolado desde aquéllas que den un sinergismo óptimo en animales. En la escala de las dosis desde los animales hasta el hombre, se necesitan considerar factores tales como el peso corporal relativo/área superficial corporal, absorción relativa, distribución, metabolismo, y excreción de cada componente, y enlace de proteína de plasma relativo, y por estas razones, es poco probable que la proporción de dosis óptima predicha para el hombre (y también para

los pacientes) sea la misma que la proporción de dosis que demuestre ser óptima en animales. Sin embargo, la relación entre las dos puede ser entendida y calculada por un experto en la materia de la farmacocinética animal y humana. En el establecimiento del

5    puente entre los efectos en los animales y en los seres humanos, son importantes las concentraciones en plasma obtenidas para cada componente utilizado en los estudios con animales, debido a que éstas están relacionadas con la concentración en plasma de cada componente que se esperaría que proporcione eficacia en el hombre.

10    La modelación farmacocinética/farmacodinámica (incluyendo métodos tales como isobologramas, índice de interacción, y modelación de superficie de respuesta), y las simulaciones, pueden ayudar a predecir las proporciones de dosis sinérgica en el hombre, en particular en donde ya se hayan estudiado cualquiera o ambos de

15    estos componentes en el hombre.

Es importante aseverar si cualquier sinergismo concluido observado en animales o en el hombre se debe exclusivamente a las interacciones farmacocinéticas. Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de un compuesto mediante otro, podría dar una falsa

20    impresión de sinergismo farmacodinámico. En los estudios con animales con un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, se han tomado muestras de sangre repetidas, y se ha demostrado que, de acuerdo con las propiedades farmacocinéticas conocidas de los agentes, no hay

25    evidencia alguna de cualquier interacción farmacocinética cuando los

compuestos se administran en las dosis que inducen interacciones sinérgicas con el dolor. Esto prueba que el sinergismo con respecto al dolor es farmacodinámico, presentándose subsecuentemente a la interacción de cada uno de estos agentes con su receptor y/o  
5 objetivo enzimático respectivo.

Por consiguiente, de conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para administrarse a seres humanos, la cual comprende un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-  
10 inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el intervalo de dosis de cada componente corresponde a los intervalos sinérgicos absolutos observados en un modelo animal no humano, de preferencia el modelo de rata, primordialmente utilizado  
15 para identificar una interacción sinérgica. De una manera adecuada, el intervalo de dosis del antagonista del receptor vanilloide VR-1 en un ser humano corresponde a un intervalo de dosis de 1 a 20 miligramos/kilogramo, más adecuadamente de 1 a 10 miligramos/kilogramo, y en la rata, el intervalo de dosis  
20 correspondiente para un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, es de 0.1 a 10 miligramos/kilogramo, más adecuadamente de 0.1 a 1 miligramo/kilogramo.

Adecuadamente, la dosis del antagonista del receptor  
25 vanilloide VR-1 para utilizarse en un ser humano está en un intervalo

seleccionado de 1 a 1,200 miligramos, de 1 a 500 miligramos, de 1 a 100 miligramos, de 1 a 50 miligramos, de 1 a 25 miligramos, de 500 a 1,200 miligramos, de 100 a 1,200 miligramos, de 100 a 500 miligramos, de 50 a 1,200 miligramos, de 50 a 500 miligramos, o de 50 a 100 miligramos, adecuadamente de 50 a 500 miligramos, dos veces al día o tres veces al día, adecuadamente tres veces al día, y la dosis del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, está en un intervalo seleccionado de 1 a 500 miligramos, de 1 a 200 miligramos, de 1 a 100 miligramos, de 1 a 50 miligramos, de 1 a 25 miligramos, de 10 a 100 miligramos, de 10 a 50 miligramos, o de 10 a 25 miligramos, adecuadamente de 10 a 100 miligramos, dos veces al día, o tres veces al día.

Será evidente para un lector experto, que los intervalos de concentración en plasma del antagonista del receptor vanilloide VR-1 y el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, en las combinaciones de la presente invención requeridas para proporcionar un efecto terapéutico, dependen de la especie que se vaya a tratar, y de los componentes utilizados. Es posible, empleando métodos farmacocinéticos/farmacodinámicos y alométricos convencionales, extrapolar a partir de los valores de concentración en plasma observados en un modelo animal, un régimen de dosificación predicho en una especie diferente, en particular un ser humano. Por consiguiente, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para su administración a seres humanos, la cual

comprende un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, en donde el intervalo de concentración en plasma de cada componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, de preferencia el modelo de rata, primordialmente utilizado para identificar una interacción sinérgica.

Además, será evidente para los expertos en este campo, que las dosis absolutas requeridas para lograr sinergismo, dependerán de la exposición a, y de la eficacia de, el antagonista del receptor vanilloide VR-1 y el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, en el tejido objetivo. Debido a que esto puede variar entre las especies, las concentraciones sinérgicas observadas entre la combinación de la invención se pueden expresar de una manera alternativa en términos de la proporción de dosis sub-máxima:máxima de cada componente cuando se administra solo, y que en combinación provoca un efecto terapéutico máximo. Por ejemplo, basándose en los datos obtenidos en una especie de roedor, el régimen de dosificación sinérgica para alcanzar el efecto terapéutico máximo en seres humanos se podría definir como la concentración del antagonista del receptor vanilloide VR-1 que provoque un x% del efecto terapéutico en relación con el máximo, en combinación con la concentración del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo que provoque un y% del efecto terapéutico en relación con el máximo.

Es posible, empleando los métodos farmacocinéticos/-

farmacodinámicos y alométricos convencionales, extrapolar los valores de concentración en plasma observados en un modelo animal, para predecir los valores en una especie diferente, en particular un ser humano. Por consiguiente, como un aspecto

5 adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para administrarse a seres humanos, la cual comprende un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, en donde el intervalo de concentración en plasma de cada

10 componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, de preferencia un modelo de rata, primordialmente utilizado para identificar una interacción sinérgica.

Por consiguiente, en un aspecto alternativo, la presente invención proporciona una combinación sinérgica que comprende un

15 antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, adecuadamente un inhibidor de COX-2, o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el intervalo de concentración en plasma para los componentes comprende los valores C<sub>max</sub> de hasta 20 microgramos/mililitro para

20 el antagonista del receptor vanilloide VR-1, y de hasta 4 gramos/mililitro para un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, más adecuadamente de 0.005 gramos/mililitro a 4 gramos/mililitro.

Se apreciará que la dosis en la cual se administre el

25 antagonista del receptor vanilloide VR-1 y el inhibidor de COX-2,

dependerá de la edad y condición del paciente, y de la frecuencia y la vía de administración, y quedará a la discreción final del médico que atienda. Los ingredientes activos convenientemente se pueden presentar en una forma de dosis unitaria.

- 5           Un antagonista del receptor vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, para administrarse al hombre (de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos), convenientemente se pueden administrar en dosis dentro del intervalo normal enseñado en la técnica, en el que los  
10       compuestos son terapéuticamente efectivos.

          Por ejemplo, una dosis propuesta del antagonista del receptor vanilloide VR-1 para utilizarse de acuerdo con la invención es de 0.1 miligramos a 2 gramos, de preferencia de 1 miligramo a 2 gramos, más preferiblemente de 1 miligramo a 500 miligramos por dosis  
15       unitaria, expresados como el peso de la base libre. La dosis unitaria se puede administrar en dosis individuales o divididas, por ejemplo, de una a cuatro veces al día.

          Por ejemplo, una dosis propuesta del fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, tal como un inhibidor de COX-2, para utilizarse de acuerdo con la invención, es de 0.001 a 500 miligramos, de preferencia de 0.01 a 100 miligramos, más preferiblemente de 0.05 a 50 miligramos, por ejemplo de 0.5 a 25 miligramos por dosis unitaria, expresados como el peso de la base libre. La dosis unitaria se puede  
20       administrar en dosis individuales o divididas, por ejemplo, de una a  
25       cuatro veces al día.

**Ejemplo 1**

Los compuestos de VR-1 adecuados son como se definen en la Fórmula (I), y como se dan a conocer específicamente en la Publicación Número WO 02/076946, junto con los esquemas  
5 sintéticos para su elaboración.

**Ejemplo 2**

Los compuestos de VR-1 adecuados adicionales son como se definen en la Fórmula (II), y como se dan a conocer específicamente en la Publicación Número WO2005120510, junto con los esquemas  
10 sintéticos de su elaboración.

**Datos Biológicos**

Los experimentos para determinar si un antagonista del receptor vanilloide VR-1, 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, en combinación con un fármaco anti-  
15 inflamatorio no esteroideo, diclofenaco, se comportan sinérgicamente para revertir el dolor inflamatorio agudo, se condujeron en ratas Wistar Han machos (de 180 a 200 gramos).

Se determinó la hiperalgesia mecánica después de la inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (FCA), midiendo los  
20 umbrales de retiro de la pata hasta un estímulo de presión creciente aplicado a la pata trasera, utilizando un analgesímetro (Ugo-Basile) con una sonda en forma de cuña (área de 1.75 milímetros cuadrados), y un umbral de corte de 180 g. El punto final se tomó como el primer signo de respuesta al dolor (revolverse, vocalización,  
25 o retiro de la pata). Los umbrales de retiro de la pata se midieron en

los animales limpios antes de la administración oral del vehículo o del compuesto de prueba. La inhibición de la hiperalgesia se calculó de acuerdo con la Fórmula:

5

$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{\left( \begin{array}{c} \text{Umbral de} \\ \text{vehículo} \\ \text{limpio promedio} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Umbral de} \\ \text{vehículo des-} \\ \text{pués de caps} \\ \text{promedio} \end{array} \right) - \left( \begin{array}{c} \text{Umbral de} \\ \text{fármaco} \\ \text{limpio} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Umbral} \\ \text{de fármaco} \\ \text{después de} \\ \text{caps} \end{array} \right)}{\left( \begin{array}{c} \text{Umbral de} \\ \text{vehículo} \\ \text{limpio} \\ \text{promedio} \end{array} - \begin{array}{c} \text{Umbral de} \\ \text{vehículo des-} \\ \text{pués de caps} \\ \text{promedio} \end{array} \right)} \times 100$$

10 Las curvas de respuesta a la dosis para la administración oral del 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo y diclofenaco (dados 1 hora antes de la evaluación de la hiperalgesia), se determinaron en las ratas 4 horas después de la administración de 25 microlitros de FCA (Figura 1); a partir de estas dos curvas, se

15 generaron las curvas de respuesta a la dosis simulada para las dosis de combinación de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo y diclofenaco (siguiendo el método descrito en Tallarida y colaboradores (Life Sci. 61:417-425; véase la Figura 2)). Entonces se llevaron a cabo los experimentos para establecer las curvas de

20 respuesta a la dosis a partir de la dosis de combinación utilizadas en las simulaciones. Sería evidente un sinergismo positivo en donde se viera un cambio hacia la izquierda de la curva de respuesta a la dosis, con respecto a la curva simulada.

25 Las combinaciones examinadas fueron de (4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo a diclofenaco) 1:1,

1:10, 10:1, 1:20, 20:1, y 5:1. Se observó un sinergismo positivo con las combinaciones de dosis de 10:1 y 5:1 (véase la Figura 3 para el experimento de 5:1); el sinergismo se confirmó mediante ANCOVA  $p < 0.05$  en ambos casos. Todas las otras combinaciones probadas no produjeron sinergismo.

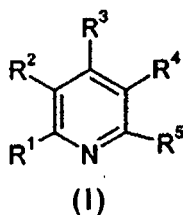
### Breve Descripción de las Figuras

Figura 1: Reversión de la hiperalgesia mecánica aguda inducida por la inyección intraplantar de FCA, mediante la administración oral de un antagonista del receptor vanilloide VR-1 o diclofenaco solo, en donde el compuesto de prueba VR-1 se refiere al antagonista de VR-1 de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo.

Figura 2: Efecto teórico de las combinaciones de 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo (compuesto de prueba de VR-1) y diclofenaco, sobre la inhibición de la hiperalgesia mecánica aguda en la rata.

Figura 3: Gráficas que muestran el efecto de las dosis combinadas del 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo y diclofenaco, en las proporciones de 1:1, 10:1, y 5:1, sobre la inhibición de la hiperalgesia inflamatoria aguda en la rata. También se muestran las curvas teóricas derivadas a partir de las curvas de respuesta a la dosis experimentales para el 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo y diclofenaco cuando se dosifican solos.

La presente invención también proporciona la combinación de un antagonista del receptor VR-1 seleccionado a partir de la Fórmula (I):



en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son juntos -NH-C(SR<sup>6</sup>)=N-C(O)-, -NR<sup>7</sup>-C(R<sup>8</sup>)=N-C(O)-, -N=C(SR<sup>9</sup>)-NR<sup>10</sup>-C(O)-, -NR<sup>11</sup>-X-NR<sup>12</sup>-C(O)-, -NH-X-NH-, -NH-X-N=C(R<sup>13</sup>)-, -NH-X-NH-CH<sub>2</sub>-, -N=Z-NH-, -N-Z-NH-CH<sub>2</sub>-, -N=Z-NH-C(O)-, y -N=Z-N=C(R<sup>14</sup>)-, en donde X es C(O), C(S), ó C(O)-C(O); Z es N ó CR<sup>15</sup>; R<sup>6</sup> es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o forman, junto con los átomos adyacentes, un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros; R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son juntos alquileno de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>11</sup> es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono sustituido por C(O)O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>12</sup> es hidrógeno; NH<sub>2</sub>; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>13</sup> es hidrógeno, halógeno, NH<sub>2</sub>, ó alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono; R<sup>14</sup> es hidrógeno, hidróxido, halógeno, NH<sub>2</sub>, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono; y R<sup>15</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4

átomos de carbono, ó  $\text{SCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ;

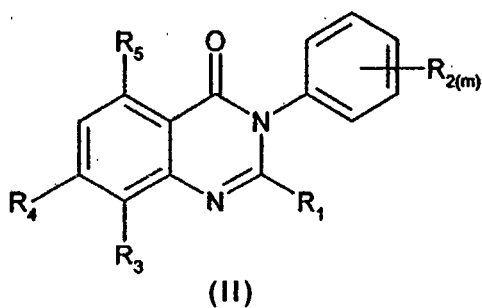
$\text{R}^3$  es hidrógeno; OH; CN; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; fenilo; o  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$\text{R}^4$  es hidrógeno; halógeno;  $\text{NH}_2$ ; CN; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por OH; fenilo; fenilo sustituido por OH, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxilo de a 6 átomos de carbono; bencilo; benzoílo sustituido por OH; o  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros;

$\text{R}^5$  es hidrógeno; OH;  $\text{NH}_2$ ; halógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halo-bencilo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; fenilo; piridinilo; NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; ó  $\text{N}=\text{CHN}$ -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono) $_2$ ;

con la condición de que los compuestos de la Fórmula I no son pirido-[3,2-d]-pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona ni 6-cloro-2-metil-4-o-pirido-[3,2-d]-pirimidina;

en forma de base o de sal de adición de ácido; y  
de la Fórmula (II):



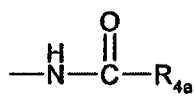
en donde:

R<sub>1</sub> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, 5 cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, o di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

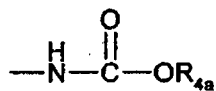
cada R<sub>2</sub> es independientemente halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxil-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un 10 grupo -C(=O)-R<sub>2a</sub>, en donde R<sub>2a</sub> es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por 15 hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano, -C(=O)H, fenilo (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)- 20 alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

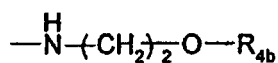
R<sub>4</sub> es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo eterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:



o un grupo:



5 en donde  $R_{4a}$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un grupo:



en donde  $R_{4b}$  es bencilo o fenil-etilo;

$R_5$  es hidrógeno o hidroxilo; y

10  $m$  es 1 ó 2;

en forma libre o en forma de sal;

y un agente antipirético seleccionado a partir de acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, alclofenaco, aminopirina, aspirina, benorilato, benzidamina, bermoprofeno, p-bromo-  
 15 acetanilida, bufexamaco, bumadizón, acetil-salicilato de calcio, clortenoxazina, clidanaco, dipirocetilo, dipirona, epirizol, ibuprofeno, salicilato de imidazol, indometacina, p-lactofenetida, acetil-salicilato de lisina, acetil-salicilato de magnesio, ácido meclofenámico, morazona, naproxeno, 5'-nitro-2'-propoxi-acetanilida, fenacetina,  
 20 fenocol, acetil-salicilato de fenilo, salicilato de fenilo, pipebuzona, propacetamol, propifenazona, ramifenazona, salacetamida, ácido O-acético de salicilamida, ácido salicílico, tetrandrina, tinoridina, bis-(acetil-salicilato) de aluminio, amino-clortenoxazina, acetil-salicilato de dihidroxi-aluminio, etersalato, isofezolaco, nifenazona,  
 25 fenicarbazida, y fenopirazona.

En una modalidad, se proporciona una combinación de un compuesto de la Fórmula (I), como se define anteriormente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antipirético seleccionado a partir de acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, alclofenaco, aminopirina, aspirina, benorilato, benzidamina, bermoprofeno, p-bromo-acetanilida, bufexamaco, bumadizón, acetil-salicilato de calcio, clortenoxazina, clidanaco, dipirocetilo, dipirona, epirizol, ibuprofeno, salicilato de imidazol, indometacina, p-lactofenetida, acetil-salicilato de lisina, acetil-salicilato de magnesio, ácido meclofenámico, morazona, naproxeno, 5'-nitro-2'-propoxi-acetanilida, fenacetina, fenocol, acetil-salicilato de fenilo, salicilato de fenilo, pipebuzona, propacetamol, propifenazona, ramifenazona, salacetamida, ácido O-acético de salicilamida, ácido salicílico, tetrandrina, tinoridina, bis-(acetil-salicilato) de aluminio, amino-clortenoxazina, acetil-salicilato de dihidroxi-aluminio, etersalato, isofezolaco, nifenazona, fenicarbazida, y fenopirazona.

En una modalidad adicional, se proporciona una combinación de un compuesto de la Fórmula (II) como se describe anteriormente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente antipirético seleccionado a partir de acetaminofeno, acetaminosalol, acetanilida, alclofenaco, aminopirina, aspirina, benorilato, benzidamina, bermoprofeno, p-bromo-acetanilida, bufexamaco, bumadizón, acetil-salicilato de calcio, clortenoxazina, clidanaco, dipirocetilo, dipirona, epirizol, ibuprofeno, salicilato de imidazol, indometacina, p-lactofenetida, acetil-salicilato de lisina, acetil-

salicilato de magnesio, ácido meclofenámico, morazona, naproxeno, 5'-nitro-2'-propoxi-acetanilida, fenacetina, fenocol, acetil-salicilato de fenilo, salicilato de fenilo, pipebuzona, propacetamol, propifenazona, ramifenazona, salacetamida, ácido O-acético de salicilamida, ácido salicílico, tetrandrina, tinoridina, bis-(acetil-salicilato) de aluminio, amino-clortenoxazina, acetil-salicilato de dihidroxi-aluminio, etersalato, isofezolaco, nifenazona, fenicarbazida, y fenopirazona.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor VR-1 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anti-pirético o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

De conformidad con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un antagonista del receptor VR-1 o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, y un agente anti-pirético o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR-1, tales como dolor, y el alivio de los síntomas asociados con el mismo.

Como un aspecto adecuado de la presente invención, los compuestos de la Fórmula (II) o un derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, y los compuestos preferidos específicamente dados a conocer en la Publicación Internacional Número WO2005120510, son útiles en el tratamiento de obesidad y

trastornos relacionados con obesidad seleccionados a partir de:  
diabetes tipo 2; diabetes tipo 1; enfermedad cardiovascular;  
hipertensión; cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, cáncer de  
colon, cáncer rectal, cáncer colo-rectal, cáncer pancreático, cáncer  
5 esofágico, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer uterino,  
cáncer de riñón, cáncer endometrial, cáncer de vesícula biliar,  
cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer cervical, cáncer de  
ovario, cáncer de estómago, linfoma no de Hodgkin, y mieloma  
múltiple; y trastornos reproductivos, incluyendo, pero no limitándose  
10 a, síndrome de ovario poliquístico (PCO), infertilidad, e impotencia o  
disfunción eréctil. El uso de los antagonistas de vanilloides en el  
tratamiento de obesidad y enfermedades relacionadas se describe en  
la Publicación Internacional Número WO2006007851.

Un aspecto adicional de la invención proporciona una  
15 combinación de un compuesto de la Fórmula (II) como se define  
anteriormente, o un derivado farmacéuticamente aceptable del  
mismo, y un agente contra la obesidad seleccionado a partir del  
grupo que consiste en un inhibidor del transportador de 5HT  
(serotonina), un inhibidor del transportador de NE (norepinefrina), un  
20 anticuerpo de ghrelina, un antagonista de ghrelina, un  
antagonista/agonista inverso de H3 (histamina H3), un antagonista  
de MCH1R (hormona concentradora de melanina 1R), un  
agonista/antagonista de MCH2R (hormona concentradora de  
melanina 2R), un antagonista de NPY1 (neuropéptido Y Y1), un  
25 agonista de NPY2 (neuropéptido Y Y2), un antagonista de NPY5

(neuropéptido Y Y5), leptina, un derivado de leptina, un antagonista de opioide, un antagonista de orexina, un agonista de BRS3 (receptor de bombesina subtipo 3), un agonista de CCK-A (colecistoquinina-A), un CNTF (factor neurotrófico ciliar), un derivado de CNTF, un agonista de GHS (receptor de secretagogo de hormona de crecimiento), un agonista de 5HT2c (receptor de serotonina 2c), un agonista de Mc3r (receptor de melanocortina 3), un agonista de Mc4r (receptor de melanocortina 4), un inhibidor de la reabsorción de monoamina, un inhibidor de la reabsorción de serotonina, topiramato, un compuesto de fitofarm 57, un inhibidor de ACC2 (acetil-CoA-carboxilasa-2), un agonista de  $\beta 3$  (receptor beta-adrenérgico 3), un inhibidor de FAS (sintasa de ácido graso), un inhibidor de PDE (fosfodiesterasa), una hormona tiroides, un agonista B, un activador de UCP-1 (proteína de desacoplamiento 1), 2, ó 3, un acil-estrógeno, un antagonista de glucocorticoide, un inhibidor de 11 $\beta$  HSD-1 (deshidrogenasa de hidroxí-esteroide 11-beta tipo 1), un inhibidor de lipasa, un inhibidor del transportador de ácido graso, un inhibidor del transportador de dicarboxilato, un inhibidor del transportador de glucosa, y un inhibidor del transportador de fosfato.

En una modalidad de la invención, se proporciona un compuesto específicamente dado a conocer en la Publicación Internacional Número WO2005120510, en combinación con un agente contra la obesidad, como se define anteriormente.

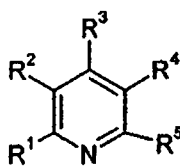
## REIVINDICACIONES

1. Una combinación sinérgica de un antagonista del receptor vanilloide VR-1, y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera o ambos compuestos.

2. Una combinación sinérgica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el fármaco anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor de COX-2.

3. Una combinación sinérgica de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el inhibidor de COX-2 se selecciona a partir de lumiracoxib, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluoro-bencen-sulfonamida (JTE-522), y 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metan-sulfonil-fenil)-pirazolo-[1,5-b]-piridazina, y sus sales o solvatos fisiológicamente aceptables.

4. Una combinación sinérgica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el antagonista del receptor vanilloide VR-1 se selecciona a partir de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I):



(I)

en donde:

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son juntos -NH-C(SR<sup>6</sup>)=N-C(O)-, -NR<sup>7</sup>-C(R<sup>8</sup>)=N-

$C(O)-$ ,  $-N=C(SR^9)-NR^{10}-C(O)-$ ,  $-NR^{11}-X-NR^{12}C(O)-$ ,  $-NH-X-NH-$ ,  $-NH-$   
 $X-N=C(R^{12})-$ ,  $-NH-X-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-$ ,  $-N-Z-NH-CH_2-$ ,  $-N=Z-NH-$   
 $C(O)-$ , y  $-N=Z-N=C(R^{14})-$ , en donde X es  $C(O)$ ,  $C(S)$ , ó  $C(O)-C(O)$ ; Z  
 es N ó  $CR^{15}$ ;  $R^6$  es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^7$  y  $R^8$  son  
 5 cada uno independientemente hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de  
 carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, o forman, junto  
 con los átomos adyacentes, un anillo heterocíclico de 5 ó 6  
 miembros;  $R^9$  y  $R^{10}$  son juntos alquilenos de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $R^{11}$  es hidrógeno; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; alquilo de 1 a  
 10 4 átomos de carbono sustituido por  $C(O)O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de  
 carbono; o fenilo sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  
 $R^{12}$  es hidrógeno;  $NH_2$ ; alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; o fenilo  
 sustituido por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^{13}$  es hidrógeno,  
 halógeno,  $NH_2$ , ó alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono;  $R^{14}$  es  
 15 hidrógeno, hidroxilo, halógeno,  $NH_2$ , alquilo de 1 a 4 átomos de  
 carbono, o alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono; y  $R^{15}$  es hidrógeno,  
 halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4  
 átomos de carbono, ó  $SCH_2C(O)OC(CH_3)_3$ ;

$R^3$  es hidrógeno; OH; CN; alquilo de 1 a 6 átomos de  
 20 carbono; fenilo; o  $C(O)O$ -alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

$R^4$  es hidrógeno; halógeno;  $NH_2$ ; CN; alquilo de 1 a 6  
 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido  
 por OH; fenilo; fenilo sustituido por OH, halógeno, alquilo de 1 a 6  
 átomos de carbono, halo-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o  
 25 alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono; bencilo; benzóilo sustituido por

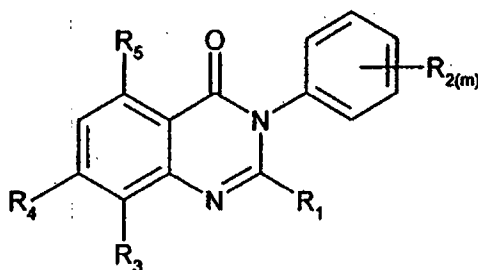
OH; o C(O)O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o un anillo heterocíclico aromático o alifático de 5 ó 6 miembros;

$R^5$  es hidrógeno; OH;  $NH_2$ ; halógeno; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halo-bencilo; cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono; fenilo; piridinilo; NH-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono; ó  $N=CHN$ -(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)<sub>2</sub>;

con la condición de que los compuestos de la Fórmula I no son pirido-[3,2-d]-pirimidina-2,4-(1H,3H)-diona ni 6-cloro-2-metil-4-o-pirido-[3,2-d]-pirimidina;

en forma de base o de sal de adición de ácido; y

un compuesto de acuerdo con la Fórmula (II):



(II)

en donde:

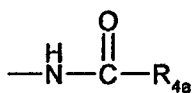
$R_1$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, o di-(alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino;

cada  $R_2$  es independientemente halógeno, alquilo de 1 a

6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, hidroxi-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, o un grupo  $-C(=O)-R_{2a}$ , en donde  $R_{2a}$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

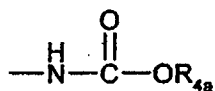
5  $R_3$  es hidrógeno, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; alqueno de 2 a 6 átomos de carbono, alquino de 2 a 6 átomos de carbono, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por hidroxilo, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono, ciano,  $-C(=O)H$ , fenilo  
10 (cicloalquilo de 3 a 6 átomos de carbono)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, (alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, o (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-carbonil-amino)-alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R_4$  es hidroxilo, hidroxilo esterificado, hidroxilo  
15 esterificado, amino, (alquilo de 1 a 6 átomos de carbono)-amino, un grupo:

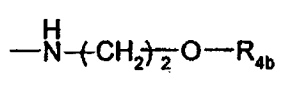


o un grupo:

20



en donde  $R_{4a}$  es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido por halógeno, o un  
25 grupo:



en donde R<sub>4b</sub> es bencilo o fenil-etilo;

R<sub>5</sub> es hidrógeno o hidroxilo; y

5 m es 1 ó 2;

en forma libre o en forma de sal.

5. Una combinación sinérgica de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el antagonista del receptor vanilloide VR-1 se selecciona a partir de la 7-terbutil-6-(4-cloro-fenil)-2-tioxo-2,3-  
10 dihidro-1H-pirido-[2,3-d]-pirimidin-4-ona y el 4-(7-hidroxi-2-isopropil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-benzonitrilo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Una composición farmacéutica, la cual comprende una combinación sinérgica de acuerdo con cualquiera de las  
15 reivindicaciones 1 a 5, y un vehículo o excipiente adecuado.

7. El uso de un antagonista del receptor vanilloide VR-1, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos mediados por VR-1, y el alivio de los síntomas asociados con lo  
20 mismo, en combinación sinérgica con un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo.

RESUMEN

Una combinación sinérgica de un antagonista del receptor  
vanilloide VR-1 y un fármaco anti-inflamatorio no esteroideo, o una  
5 sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera o ambos  
compuestos.

\* \* \* \* \*

10

15

20

25

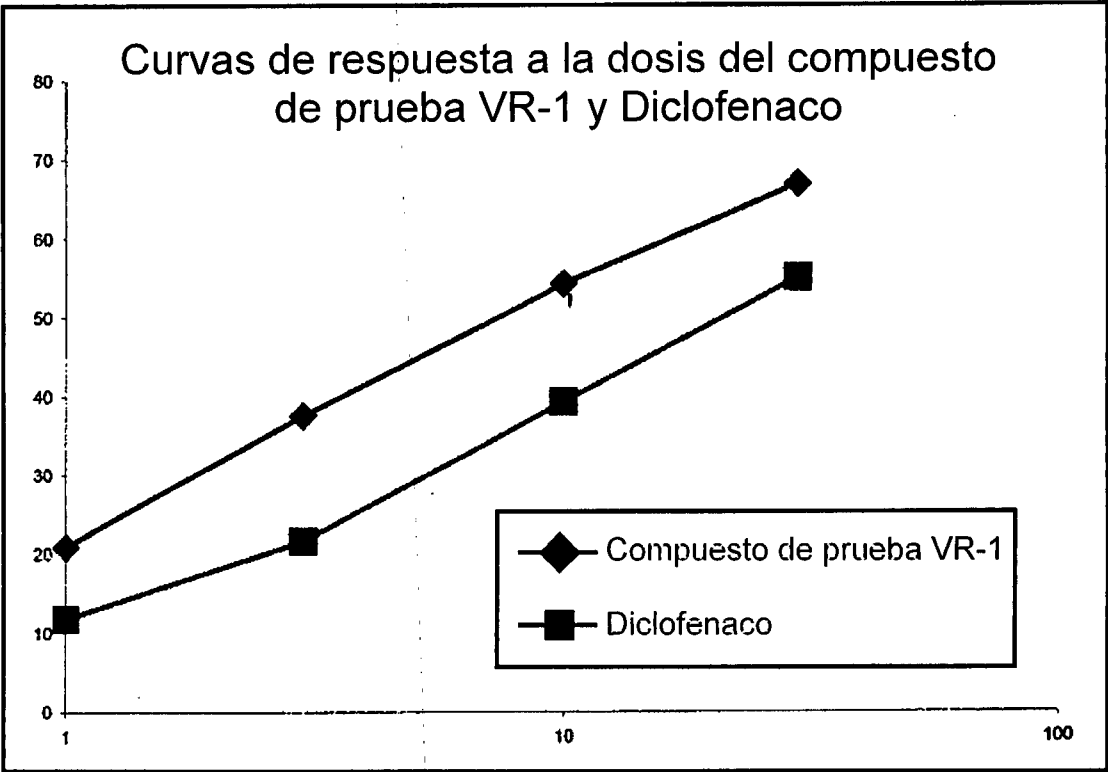


FIG. 1

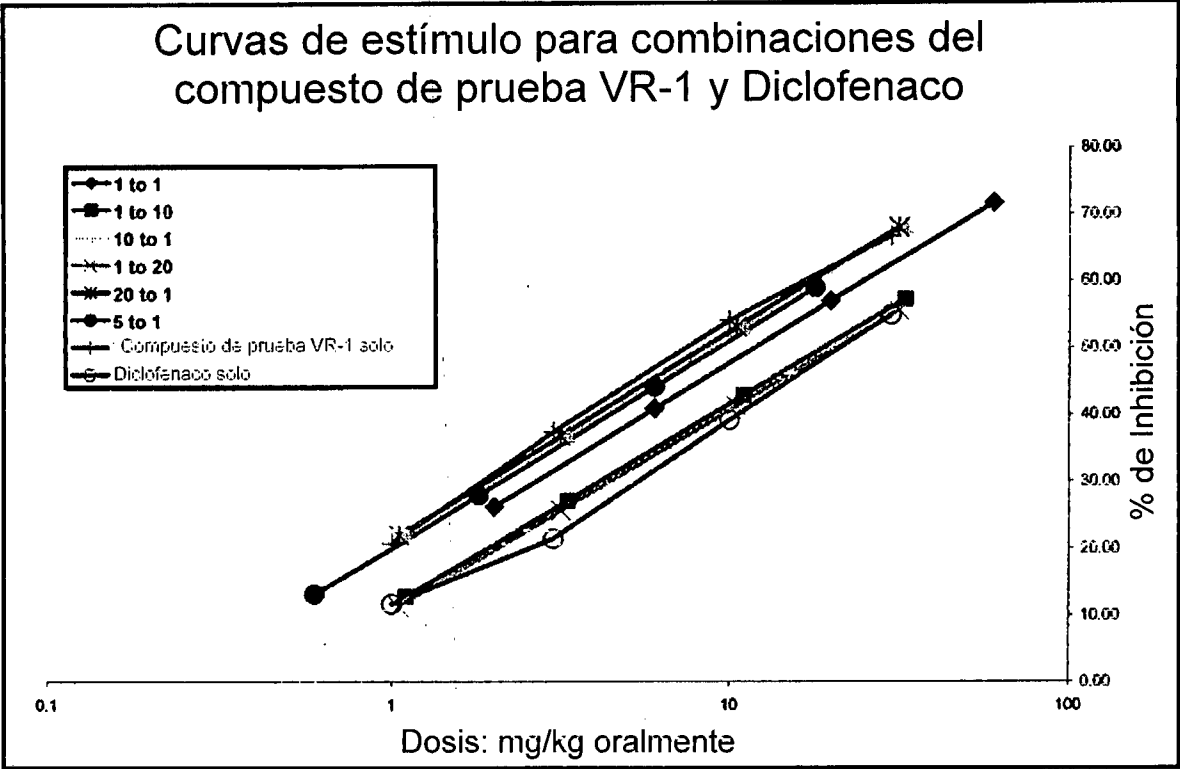


FIG. 2

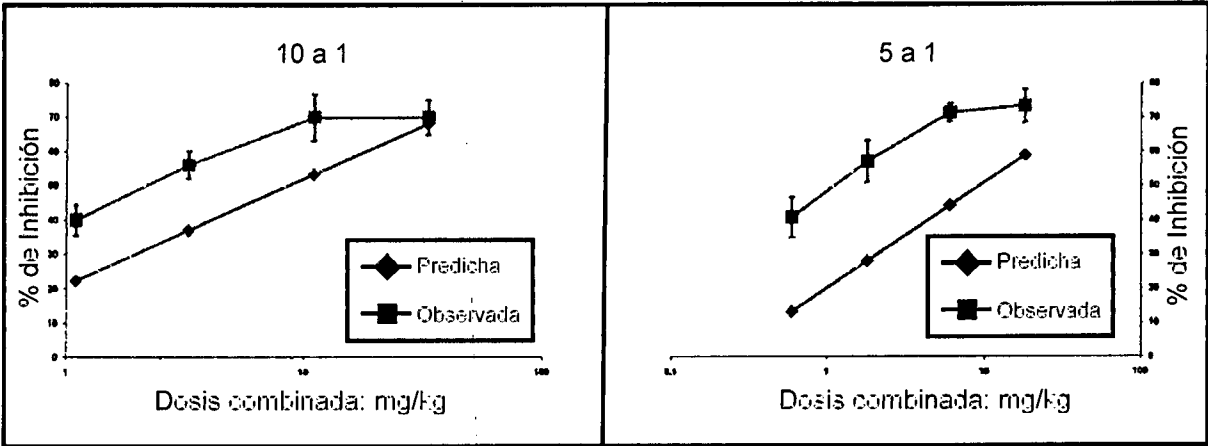
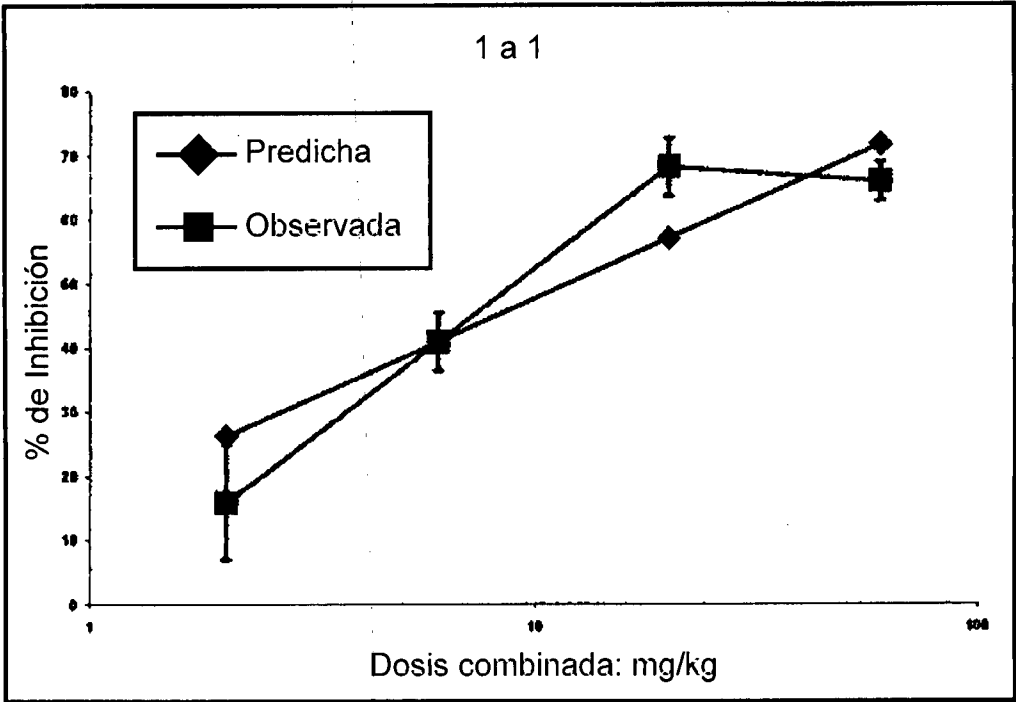


FIG. 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2008/059296

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06 A61P29/00 A61K31/4419 A61K31/517

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                  | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | WO 02/076946 A (NOVARTIS AG)<br>3 October 2002 (2002-10-03)<br>cited in the application<br>page 8, paragraph 4; claims 2,12; example 2                                                              | 1-7                   |
| X         | WO 2005/120510 A (NOVARTIS AG)<br>22 December 2005 (2005-12-22)<br>cited in the application<br>page 13, paragraph 3 - page 14, paragraph 2; examples                                                | 1-7                   |
| X         | WO 2004/056394 A (GLAXO GROUP LTD)<br>8 July 2004 (2004-07-08)<br>cited in the application<br>page 28, paragraph 5 - page 29, line 2<br>page 33, paragraphs 2,3; claims 1-8<br>page 39, paragraph 5 | 1-7                   |
|           | -/--                                                                                                                                                                                                |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*C\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*I\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*S\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 November 2008

Date of mailing of the international search report

14/11/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.O. 5313 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-5016

Authorized officer:

Kambier, Titia

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2008/059296

| C(Continuation).. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                       |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Category*                                             | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
| X                                                     | WO 2006/124753 A (AMGEN INC)<br>23 November 2006 (2006-11-23)<br>pages 128-131; claims                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1, 4-7                |
| X                                                     | WO 2007/074916 A (JAPAN TOBACCO INC)<br>5 July 2007 (2007-07-05)<br>abstract<br>& EP 1 967 519 A (JAPAN TOBACCO INC [JP])<br>10 September 2008 (2008-09-10)<br>paragraphs [0027] - [0029], [0069],<br>[0071], [0078], [0083]; claims 15, 17<br>page 9, line 56 - page 10, line 20                                                                                                           | 1-3, 6, 7             |
| X                                                     | US 2007/032500 A1 (SUN QUN ET AL)<br>8 February 2007 (2007-02-08)<br>paragraphs [0647], [0651], [0712] -<br>[0717], [0721], [0726], [0748], [0749]                                                                                                                                                                                                                                          | 1-3, 6, 7             |
| X                                                     | TUBARO E ET AL: "Impact on the bowel of<br>amtolmetin guacyl, a new gastroprotective<br>non-steroidal anti-inflammatory drug"<br>EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY 20030425<br>NL,<br>vol. 467, no. 1-3,<br>25 April 2003 (2003-04-25), pages 173-183,<br>XP008098345<br>ISSN: 0014-2999<br>page 175, paragraph 2.3.4.<br>page 180, paragraph 3.5<br>page 181, left-hand column, paragraph 2 | 1, 6                  |
| A                                                     | WO 2006/007851 A (NOVO NORDISK AS)<br>26 January 2006 (2006-01-26)<br>page 10, lines 3-6; claim 22<br>page 4, lines 19-30<br>page 16, line 31 - page 17, line 18<br>page 35, lines 21-23                                                                                                                                                                                                    | 1-7                   |
| A                                                     | JAIN K K: "A guide to drug evaluation for<br>chronic pain"<br>EMERGING DRUGS 2000 GB,<br>vol. 5, no. 2, 2000, pages 241-257,<br>XP008040028<br>ISSN: 1361-9195<br>table 4                                                                                                                                                                                                                   | 1-7                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

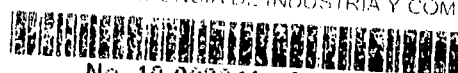
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/059296

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| WO 02076946                               | A  | 03-10-2002          | BR 0208338 A               | 03-03-2004          |
|                                           |    |                     | CA 2441599 A1              | 03-10-2002          |
|                                           |    |                     | CN 1500089 A               | 26-05-2004          |
|                                           |    |                     | CZ 20032561 A3             | 17-12-2003          |
|                                           |    |                     | EP 1377576 A2              | 07-01-2004          |
|                                           |    |                     | HU 0303623 A2              | 01-03-2004          |
|                                           |    |                     | JP 2004528312 T            | 16-09-2004          |
|                                           |    |                     | MX PA03008754 A            | 18-02-2004          |
|                                           |    |                     | NO 20034122 A              | 16-09-2003          |
|                                           |    |                     | PL 363907 A1               | 29-11-2004          |
|                                           |    |                     | SK 11952003 A3             | 02-03-2004          |
| WO 2005120510                             | A  | 22-12-2005          | AT 376833 T                | 15-11-2007          |
|                                           |    |                     | AU 2005251476 A1           | 22-12-2005          |
|                                           |    |                     | BR PI0511933 A             | 22-01-2008          |
|                                           |    |                     | CA 2567821 A1              | 22-12-2005          |
|                                           |    |                     | CN 1956721 A               | 02-05-2007          |
|                                           |    |                     | DE 602005003128 T2         | 07-03-2008          |
|                                           |    |                     | DK 1755606 T3              | 03-03-2008          |
|                                           |    |                     | EP 1755606 A1              | 28-02-2007          |
|                                           |    |                     | ES 2293584 T3              | 16-03-2008          |
|                                           |    |                     | HK 1105577 A1              | 03-08-2008          |
|                                           |    |                     | HR 20070577 T3             | 31-03-2008          |
|                                           |    |                     | JP 2008501763 T            | 24-01-2008          |
|                                           |    |                     | SI 1755606 T1              | 31-08-2008          |
|                                           |    |                     | US 2008194595 A1           | 14-08-2008          |
| WO 2004056394                             | A  | 03-07-2004          | AU 2003294941 A1           | 14-07-2004          |
|                                           |    |                     | EP 1572237 A1              | 14-09-2005          |
|                                           |    |                     | JP 2006512345 T            | 13-04-2006          |
|                                           |    |                     | US 2006093687 A1           | 04-05-2006          |
| WO 2006124753                             | A  | 23-11-2006          | AU 2006247487 A1           | 23-11-2006          |
|                                           |    |                     | CA 2607472 A1              | 23-11-2006          |
|                                           |    |                     | EP 1885348 A2              | 13-02-2008          |
| WO 2007074916                             | A  | 05-07-2007          | AU 2006330278 A1           | 05-07-2007          |
|                                           |    |                     | CA 2632508 A1              | 05-06-2008          |
|                                           |    |                     | EP 1967519 A1              | 10-09-2008          |
|                                           |    |                     | JP 4086895 B2              | 14-05-2008          |
| EP 1967519                                | A  | 10-09-2008          | AU 2006330278 A1           | 05-07-2007          |
|                                           |    |                     | CA 2632508 A1              | 05-06-2008          |
|                                           |    |                     | WO 2007074916 A1           | 05-07-2007          |
|                                           |    |                     | JP 4086895 B2              | 14-05-2008          |
| US 2007032500                             | A1 | 03-02-2007          | NONE                       |                     |
| WO 2006007851                             | A  | 26-01-2006          | EP 1771162 A2              | 11-04-2007          |
|                                           |    |                     | JP 2008508190 T            | 21-03-2008          |
|                                           |    |                     | US 2008214574 A1           | 04-09-2008          |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



Nº. 10-002341- -00000-0000

Fecha: 2010-01-12 16:24:51 Dep: 2020 DIR NUL VASCR  
Lta: 11 PATENTILYH Lve: 378 FASE NACIONAL  
Act: 411 PRESENTACION Folios: 102



LISTA DE CHEQUEO  
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

|                                                                       |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una patente.                                             |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Descripción de la invención                                                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                    |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento) |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                     |

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                                                       |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                   | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                           |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                   |



Bogotá,  
2020

104

Doctor(a)  
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 10 2341           |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2008/059296 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 18/02/2010        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 378               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 | 3013              |

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENIA CESPEDES DE VERGEL  
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de  
fecha 05 MAR. 2010  
adpall

Al contestar favor indique el número  
de radicación consignado en el rúculo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000  
Sede CMN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070  
Call Center 6513240. Línea 01800-910165  
Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
Bogotá D.C. Colombia