



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No

03-37181

TÍTULO

Composición de Agentes de goma de Polibutadieno de

alta - trans-1,4

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 48/06, A61P 5/10

SOLICITANTE

Pfizer Products Inc

DOMICILIO

Calle de la Paz de Bogotá

APODERADO

Carlos R. Ortiz

BOGOTÁ, D C,

Mayo 5, 2003

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 037181

REGISTRO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 03037181 00000000

Folios: 132

Fecha (AMB): 2003-05-05 17:13:00

Tramite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Radicación

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE :

☒ X

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒ X

Capítulo II.

②
SOLICITANTE
(71)

Nombre PFIZER PRODUCTS INC.

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

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución Connecticut, Estados Unidos de América.

Teléfono

Fax

E-Mail

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

③
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre CARLOS R. OLARTE

Dirección Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono 634-1500

Fax 376-2211

E-Mail patenta.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C C

☒ X

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número 79 782.747 Bda TP 74.295

④
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre Mylan, Banavara Lakshman

Dirección Eastern Point Road, Groton, CT 06340, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB01/02213

Fecha Noviembre 19, 2001

Publicación Internacional No WO 02/43762

Fecha Junio 6, 2002

⑥ Título (54)

COMBINACIÓN DE AGONISTAS DE GABA E INHIBIDORES DE SORBITOL-DESHIDROGENASA

Topiramate

⑦ Clasificación Internacional (81) AGIKAS/06, A61P 3/10

⑧ Prioridad

SI ☒ X

NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 2000

(31) Número de Solicitud

60/250 069

⑨ Comprobante de pago No. 18,814.

Fecha 030703

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

10

ANEX 8

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Acta final 12 x 12
- ☒ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicitó la concesión de la patente,

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA

C.C. 79 782.747 de Btá T P 74295



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicacion : 03037101 00000000 Folios: 132
Fecha (ABO): 2003-03-05 17:13:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: PAGO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 16,814
FECHA : MARZO 7 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS BOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8569193	07/03/2003	30,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D C , Colombia

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

PODER DE PFIZER PRODUCTS INC.

CONSULADO DE COLOMBIA EN LONDRES

Fechado el 22 enero, 2001 certifica que Kenneth Greenwood, ejerce funciones de notario de Egham, Surrey Inglaterra, cuya firma fue reconocida por J.M.A. Mason, de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de Gran Bretaña; Que J. Trevor Lumb es el asesor de patentes de Pfizer Products Inc. sociedad establecida en Nueva York, NY, Estados Unidos. Firma del cónsul: Jairo Berrio.

CERTIFICACION NOTARIAL

El 8 de enero del 2001 el Notario Público da fe:

1. compareció J. Trevor Lumb, domiciliado en Estados Unidos, quien suscribió el anterior documento. 2. Conozco al otorgante y tiene capacidad para el otorgamiento 3. ha suscrito el documento en su carácter de Asistente General Asesor de Patentes de Pfizer Inc, con sede en Nueva York, NY, 4. la compañía está legalmente constituida, con existencia legal actual y que el acto para el cual se otorgó el poder está dentro del objeto social. 5. El otorgante tiene la representación que ostenta y es legítima. 6. Baso las certificaciones 3, 4 y 5 en estos documentos.

Sello:

Certificado, verificado y autenticado en la localidad de Egham en Surrey el 8 enero, 2001, Kenneth Greenwood - Notario Público - Horne Engall & Freedom- sello notarial en alto relieve

Al reverso:

Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
No. D653464 - Fecha: 8 enero, 2001

Este documento lleva la firma/sello de K. Greenwood ejerciendo funciones de Notario Público, firmado por J.M.A. Mason

Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad. Sello redondo: Londres.

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CERCIADO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
21 MAR 2001
FOTOTA, D.C. - COLOMBIA
EN LA MANARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Marlén Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete
Inglés - Español
Resolución No 2117 del 7 de

PODER DE REPRESENTACIÓN

PODER DE REPRESENTACIÓN OTORGADO POR PFIZER PRODUCTS INC., compañía domiciliada en Eastern Point Road, Connecticut, Estados Unidos, a CARLOS R. OLARTE.

Dado y firmado en Nueva York, el 2 de enero de 2001 por:

J. Trevor Lumb

Vicepresidente

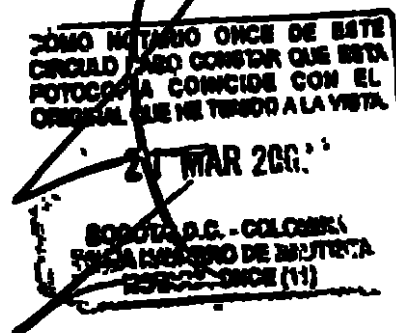
Sello en español:

Ministerio de Relaciones Exteriores No.407608_ certifica las funciones del J. Berrio a la fecha. Bogotá, febrero 2, 2001. Firma el Jefe de Legalizaciones.

--

Traducción certificada, con copia en archivo para confrontación, fechada el 6- 2-2001.

Marlen Neira C
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 10



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

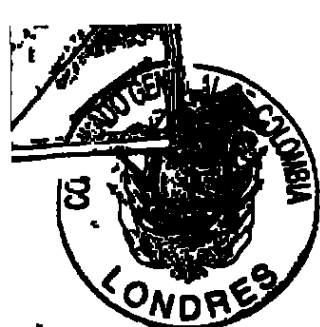
21701U
Ortiz
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

CONSEJO DE
RESPONSABILIDAD

2001 FEB 11 11:02B

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

21 MAR 1972
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
CUALQUIER COPIA DE ESTE
DOCUMENTO QUE SE HAGA
FOTOCOPIA CON LA
FIRMA DEL
CUALquier
CUALQUIER COPIA DE ESTE
DOCUMENTO QUE SE HAGA
FOTOCOPIA CON LA
FIRMA DEL



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET LONDON W1W 8HZ
TELEPHONE: 020 7637 8893 TELEFAX 020 7637 8804
E-MAIL: CONSULCO@CONSULCO.DEMON.CO.UK

6

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este despacho,

CERTIFICA:

Que el Señor KENNETH GREENWOOD, quien autenticó el documento precedente, ejercía en la fecha las funciones de Notario Público de Egham, Surrey, Inglaterra, y que su firma fue debidamente reconocida por J. M. A. MASON, Funcionario del Departamento de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones de la Gran Bretaña, cuya firma se encuentra registrada en este Consulado General.

Que PFIZER PRODUCTS INC. es una Sociedad debidamente constituida organizada y existente en New York, N.Y., Estados Unidos de América, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país

Que el Señor J. TREVOR LUMB, en su calidad de Vicepresidente de la mencionada Sociedad, otorga el Poder precedente y su firma ha sido autenticada por el Notario KENNETH GREENWOOD.

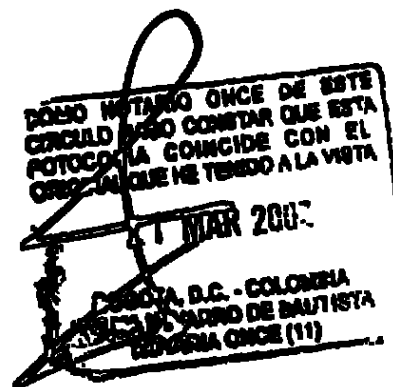
El Cónsul General no asume responsabilidad por el mencionado documento

Dado en Londres, Reino Unido de la Gran Bretaña, a los veintidos (22) días del mes de enero del año dos mil uno (2001).

Certificación No 01/0182

Derechos: US\$106.00, CANCELADOS.


JAIRO E. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



21
SECRET
EXCELENCIA
GOBIERNO DE GUATEMALA
ESTADO MAYOR
CALLE 10-25 (11)

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

407608
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

200 FEB -2 P 3 11

JEFE DE REALIZACIONES
SANTOFE DE BENITA D.C

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 266-1498

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.
COLOMBIA

7

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 8th day of January

A los dias del mes de

19 2001, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1 That J. Trevor Lumb

1 Que

of legal age and domiciled in U.S.A.

mayor y domiciliado en

set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

3 That the grantor has executed the foregoing document as

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

Assistant General Patent Counsel

of the juridical person

de la persona jurídica

Pfizer Inc

4 That the juridical person

4 Que la persona jurídica

Pfizer Inc

having its home office in

con sede en

New York, NY.

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

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

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

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

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

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

**Certified Verified And Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey**

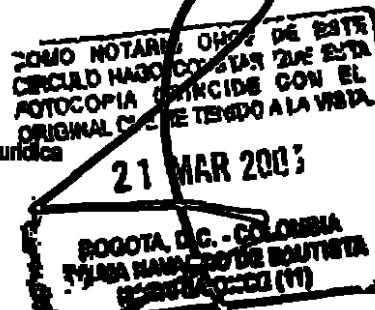
This

Day Of

**KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN**



El Notario Público



UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

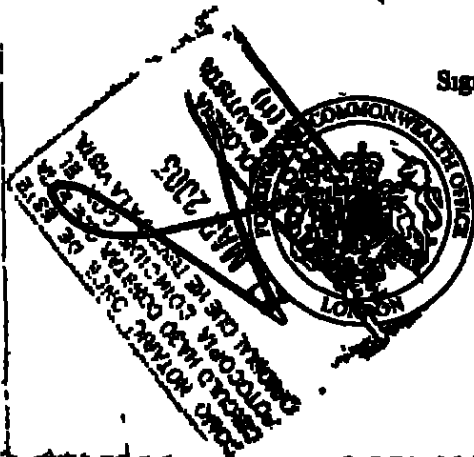
No **D653464**

Date **8 January, 2001**

This document bears
the signature / seal of **K Greenwood**

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by **J. M. A. Mason**



*For Her Majesty's Principal Secretary of State
For Foreign and Commonwealth Affairs*

RECEIVED
The Town of Epsom
and verified And

NOTARY PUBLIC
KATHLEEN GREY
17 FRANK
ENGLAND

RAISBRÉK, LAÑA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

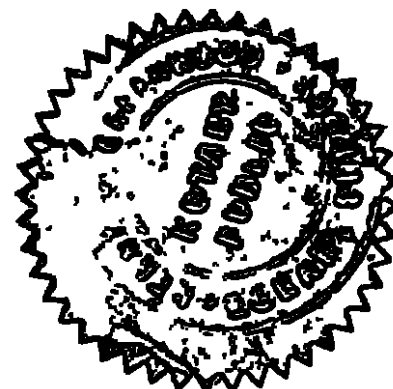
ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3748

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA



POWER OF ATTORNEY

The undersigned

PFIZER PRODUCTS, INC.

located in
Eastern Point Road
Connecticut, United States of America

declares that it hereby grants to

CARLOS R. OLARTE

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

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

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

Done and subscribed in New York, New York,
United States of America.

On the 2nd day of January 2001

10X

J. Trevor Lumb
Vice President

PODER

La abajo firmada

PFIZER PRODUCTS INC.

domicilada en
Eastern Point Road
Connecticut, Estados Unidos de América

declara por el presente otorgar a

CARLOS R. OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de

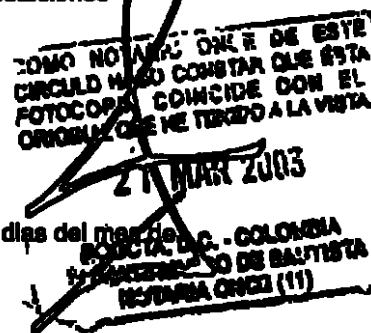
Solicitudes de Patentes de Invención, cambios de nombre, calones, presentación y tramitación de oposiciones, cambios de nombre

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, obter impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, deslitr y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden dándoles asimismo facultad para sustituir el presente en caso necesario revocar dichas sustituciones

Dado y firmado en

A los

19



Traducción Oficial No. 03-181

Efectuada el día 14 de abril de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN**PC11829/700017****-CO-1**

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS, INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en el Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendo y cedo a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo mi derecho, título e interés en mi invento para una nueva y útil Mejora en **COMBINACIÓN DE AGONISTAS GABA E INHIBIDORES DE DEHIDROGENASA DE SORBITOL** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizo y solicito al Comisario de Patentes de Colombia que expida

M. P. Iglesias.
MARÍA DEL PILAR IGLESIAS
TRADUCTORA E
INTÉRPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 del 15 de abril de 1971

dicha patente a **PFIZER PRODUCTS, INC** de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual firmo este documento de mi puño y letra, en Groton, Connecticut, Estados Unidos de América el 19 de noviembre de 2001

(Fdo) Banavara Lakshman Mylari

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham en Surrey a los 23 días del mes de noviembre de 2001

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público (Sello Oficial)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1 País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

2. Fue firmado por K. Greenwood

3. Que actuó en su calidad de Notario Público

4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Se certificó

5. En Londres

6. El 26 de noviembre de 2001

7 Por parte del Principal Secretario de Estado de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.

MP I
Claro del Pilar Iglesias
TRANSCRIBA Y
AUTENTIQUE ORIGINAL
Resolución de 20 de Mayo de 2001

8. Bajo el Número G961277

9 Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad

10 Firmado por B Clark , Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:

Maria del Pilar Iglesias
María del Pilar Iglesias

C.C.41 339 183 de Bogotá

Maria del Pilar Iglesias

María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá

Intérprete Oficial según Resolución No. 819 de
15 de Abril de 1971 del Ministerio de Justicia

12

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in COMBINATION OF GABA AGONISTS AND SORBITOL DEHYDROGENASE INHIBITORS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Banavara Lakshman Mylari

Groton, Connecticut, USA -

Place, date and signature - Banavara Lakshman Mylari

19 November 2001

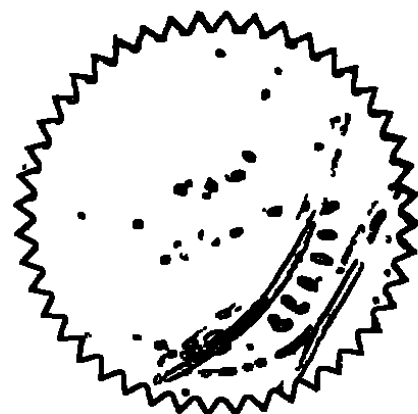
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This

Day Of

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC

HORNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE

13

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by K Greenwood
a été signé par
- 3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
- 4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5 at London/à Londres

6, the/le 26 November 2001

- 7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8 Number/sous No

G961277

9 Stamp
timbre:

10 Signature B. Clark



B. Clark

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/43762. A2(51) International Patent Classification⁷: A61K 45/06, A61P 3/10

(21) International Application Number: PCT/IB01/02213

(22) International Filing Date
19 November 2001 (19 11 2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/250,069 30 November 2000 (30 11 2000) US(71) Applicant (for all designated States except US) PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US], Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US)

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only)* MYLARI, Banavara,
Lakshman [US/US], Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US)(74) Agents LUMB, Trevor, J. et al., Simpson, Alison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB)(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, A1, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW(84) Designated States (regional) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that reportFor two-letter codes and other abbreviations refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: COMBINATION OF GABA AGONISTS AND SORBITOL DEHYDROGENASE INHIBITORS

(57) Abstract This invention relates to pharmaceutical compositions comprising combinations of a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug and a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat mammals, including humans, suffering from diabetic complications such as diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic retinopathy, diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cataracts or foot ulcers

WO 02/43762 A2

-1-

**COMBINATION OF GABA AGONISTS AND SORBITOL
DEHYDROGENASE INHIBITORS**

This invention relates to pharmaceutical combinations of a γ -aminobutyric acid (GABA) agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug and a sorbitol dehydrogenase inhibitor (SDI), a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat mammals, including humans, suffering from diabetic complications such as, *inter alia*, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic retinopathy, diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cataracts or foot ulcers. This invention also relates to additive and synergistic combinations of a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug and a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug, whereby those additive and synergistic combinations are useful in treating mammals, including humans, suffering from diabetic complications such as, *inter alia*, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic retinopathy, diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cataracts or foot ulcers.

BACKGROUND OF THE INVENTION

GABA is the major inhibitory neurotransmitter in the mammalian central nervous system. Its receptors have been divided into two main types. The more prominent GABA receptor subtype, the GABA_A receptor, is a ligand-gated Cl⁻ ion channel that is opened after release of GABA from presynaptic neurons. A second receptor, the GABA_B receptor, is a member of the G protein-coupled receptor family coupled both to biochemical pathways and to regulation of ion channels (Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, New York, 9th Edition, (1996)).

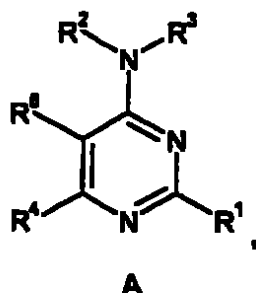
By gating negative chloride (Cl⁻) ions into the interior of cells, GABA inhibits the presynaptic release of neurotransmitter due to a positive voltage polarization pulse. Such inhibition is extremely common. GABA receptors can be found in 80 - 80% of central nervous system neurons. Subtypes of GABA receptors can be activated by the mushroom toxin muscimol (at GABA_A) as well as the antispasmodic amino acid baclofen (GABA_B). These compounds directly mimic the action of GABA.

at the receptor. Allosteric facilitation of GABA receptors occurs at several distinct sites, the compounds which bind there are used as sedatives and anxiolytics. Progabide is a prodrug which decomposes to GABA after crossing the blood/brain barrier into the central nervous system. Vigabatrin (gamma-vinyl-GABA) promotes binding of GABA by inhibiting GABA-aminotransferase (GABA-T), the enzyme responsible for degrading GABA in the synapse.

GABA agonists well known in the art include muscimol, progabide, riluzole, baclofen, gabapentin (Neurontin®), vigabatrin, valproic acid, tiagabine (Gabitril®), lamotrigine (Lamictal®), pregabalin, phenytoin (Dilantin®), carbamazepine (Tegretol®), topiramate (Topamax®) and analogs, derivatives, prodrugs and pharmaceutically acceptable salts of those GABA agonists. It will be recognized by those skilled in the art in light of this disclosure that other GABA agonists are also useful in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention. GABA agonists have been disclosed to be useful in antiseizure therapy for central nervous system disorders such as epilepsy, Huntington's chorea, cerebral ischemia, Parkinson's disease, tardive dyskinesia and spasticity. GABA agonists have also been disclosed to be useful as antidepressants, anxiolytics and antipsychotics. Further, GABA agonists have been disclosed to have utility in the treatment of pain.

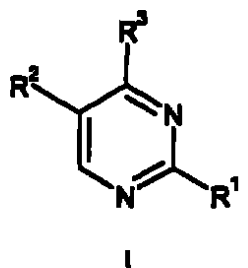
S. Ao et al., *Metabolism*, 40, 77-87 (1991) have shown that significant functional improvement in the nerves of diabetic rats (based on nerve conduction velocity) occurs when nerve fructose levels are pharmacologically lowered, and that such improvement correlates more closely with the lowering of nerve fructose than the lowering of nerve sorbitol. Similar results were reported by N. E. Cameron and M. A. Cotter, *Diabetic Medicine*, 8, Suppl. 1, 35A-38A (1991). In both of these cases, lowering of nerve fructose was achieved using relatively high doses of aldose reductase inhibitors, which inhibit the formation of sorbitol, a precursor of fructose, from glucose via the enzyme aldose reductase.

Commonly assigned U.S. Patent Nos. 5,728,704 and 5,886,578, which are hereby incorporated by reference, each disclose compounds of the Formula A,



wherein R¹ through R⁵ in the compound of Formula A are defined as disclosed therein. Further, U S 5,728,704 discloses that sorbitol dehydrogenase compounds have utility in the treatment of diabetic complications.

Commonly assigned International Patent Application Publication Number
 5 WO00/59510, which is incorporated herein by reference, discloses compounds of the formula



wherein R¹ through R³ in the compound of Formula I are defined as disclosed therein.

10 That application discloses that the compounds of Formula I have utility in the treatment of diabetic complications.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention is directed to pharmaceutical compositions comprising

- a an amount of a GABA agonist, a prodrug thereof or a
 15 pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug;
- b an amount of a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug, and, optionally,
- c a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

This invention is also directed to kits for achieving a therapeutic effect in a
 20 mammal comprising

- a an amount of a GABA agonist, a prodrug thereof or a
 pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug and a
 pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent in a first unit dosage form;
- b an amount of a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically
 25 acceptable salt of said SDI or said prodrug and a pharmaceutically acceptable
 vehicle, carrier or diluent in a second unit dosage form; and
- c. a container

This invention is also directed to methods for treating a mammal in need of therapeutic treatment comprising administering to said mammal

(a) an amount of a first compound, said first compound being a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug, and

(b) an amount of a second compound, said second compound being
5 a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug,

wherein said first compound and said second compound are each optionally and independently administered together with a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

10 This invention is also directed to methods for treating a mammal in need of therapeutic treatment comprising administering to said mammal a pharmaceutical composition comprising

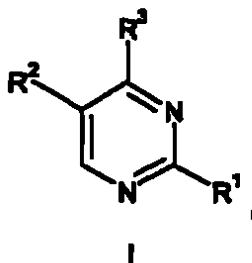
(a) an amount of a first compound, said first compound being a GABA
15 agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug, and

(b) an amount of a second compound, said second compound being
a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug; and, optionally,

(c) a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

20 The methods of this invention include therapeutic treatment of diabetic complications. Diabetic complications which may be treated by the methods of this invention include, *inter alia*, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic retinopathy, diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cataracts and foot ulcers. Humans are especially preferred
25 mammals which are treated by the methods of this invention.

Preferred SDIs for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention are compounds of Formula I,



30 prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

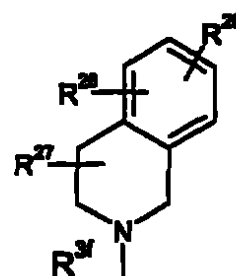
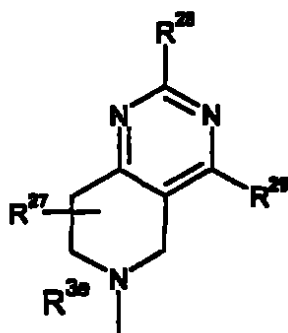
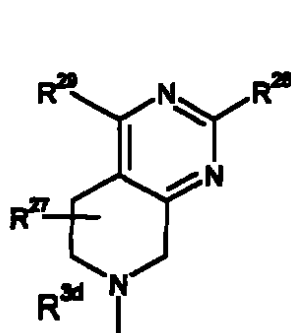
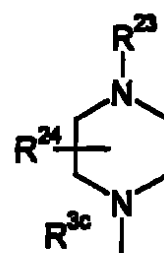
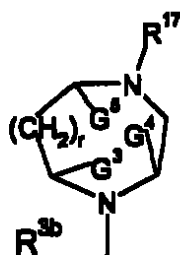
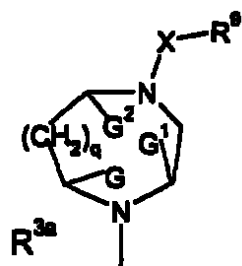
R^1 is formyl, acetyl, propionyl, carbamoyl or $-C(OH)R^4R^5$,

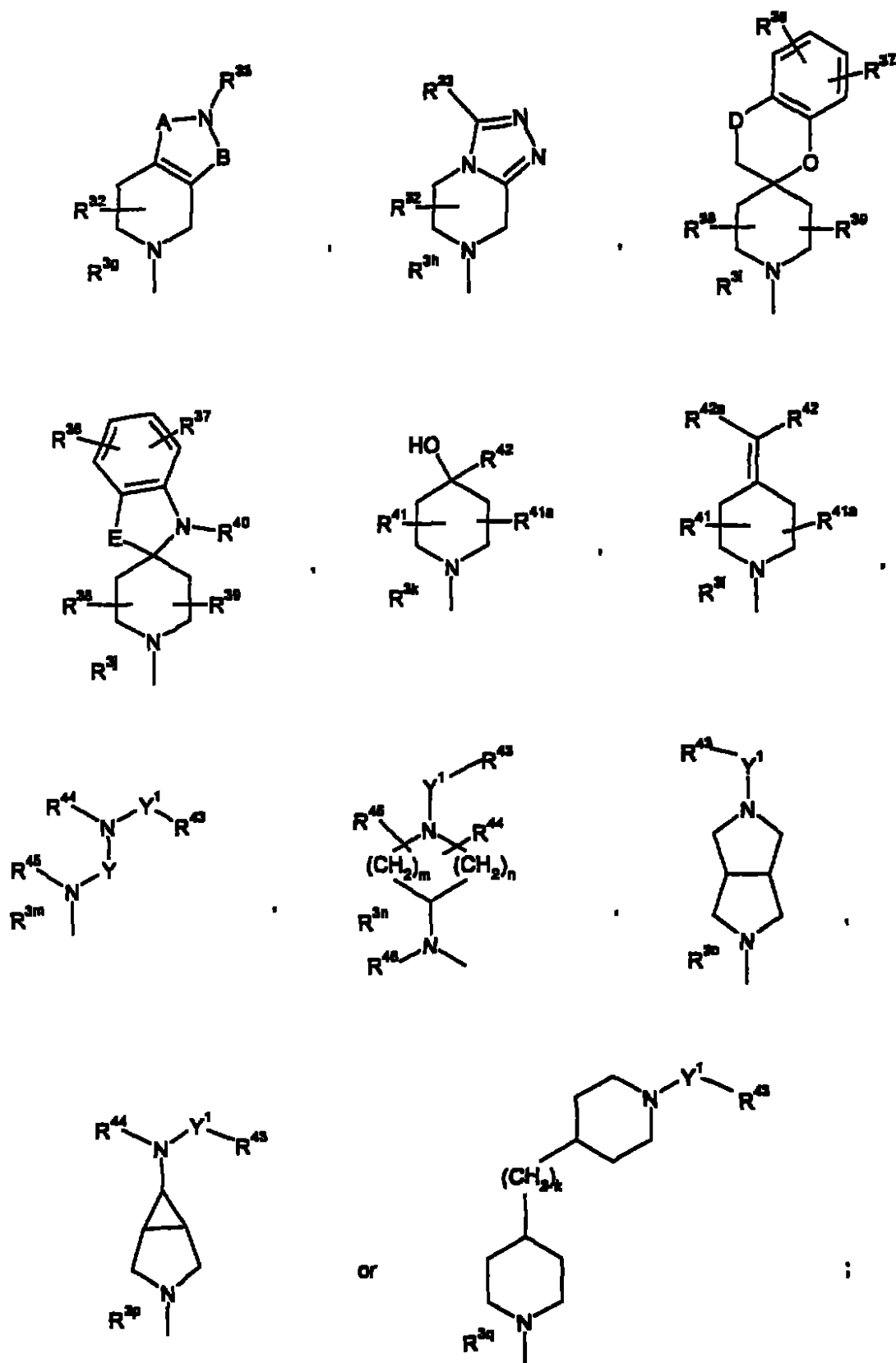
R^4 and R^5 are each independently hydrogen, methyl, ethyl or hydroxy-(C_1 - C_4)alkyl,

R^2 is hydrogen, (C_1 - C_4)alkyl or (C_1 - C_4)alkoxy,

R^3 is a radical of the formula

5





wherein said radical of formula R³⁰ is additionally substituted on the ring by R⁶, R⁷ and R⁸;

- said radical of formula R^{3b} is additionally substituted on the ring by R^{18} , R^{19} and R^{20} , G , G^1 and G^2 are taken separately and are each hydrogen and R^6 is hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-
- 5 (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_4) alkoxy, wherein said (C_1-C_4) alkyl in the definition of R^6 and said (C_1-C_4) alkoxy in the definition of R^6 are optionally and independently substituted with up to five fluoro, R^7 and R^8 are each independently hydrogen or (C_1-C_4) alkyl, or
- G and G^1 are taken together and are (C_1-C_3) alkylene and R^6 , R^7 , R^8 and G^2 are
- 10 hydrogen, or
- G^1 and G^2 are taken together and are (C_1-C_3) alkylene and R^6 , R^7 , R^8 and G are hydrogen,
- q is 0 or 1,
- X is a covalent bond, $-(C=NR^{10})-$, oxycarbonyl, vinylenylcarbonyl, oxy(C_1-
- 15 C_4)alkylenylcarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, (C_2-C_4) alkenylcarbonyl, thio(C_1-C_4)alkylenylcarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl or carbonyl(C_2-C_4)alkylenylcarbonyl, wherein said oxy(C_1-C_4)alkylenylcarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, (C_2-C_4) alkenylcarbonyl and thio(C_1-C_4)alkylenylcarbonyl in the definition of X are each optionally and independently
- 20 substituted with up to two (C_1-C_4) alkyl, benzyl or Ar; said vinylenylsulfonyl and said vinylenylcarbonyl in the definition of X are optionally substituted independently on one or two vinylenyl carbons with (C_1-C_4) alkyl, benzyl or Ar; and said carbonyl(C_2-C_4)alkylenylcarbonyl in the definition of X is optionally substituted independently with up to three (C_1-C_4) alkyl, benzyl or Ar;
- 25 R^{10} is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl;
- R^9 is (C_2-C_7) cycloalkyl, $Ar^1-(C_2-C_3)$ alkylenyl or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with up to five fluoro, provided that when $q = 0$ and X is a covalent bond, oxycarbonyl or (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, then R^9 is not (C_1-C_6) alkyl;
- Ar and Ar^1 are independently a fully saturated, partially saturated or fully unsaturated
- 30 five- to eight-membered ring optionally having up to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to seven-membered rings, taken independently, optionally having up to four
- 35 heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully

27

unsaturated five to seven membered rings, taken independently, optionally having up to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially saturated, fully saturated ring or fully unsaturated monocyclic ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

Ar and Ar¹ are optionally independently substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to a total of four substituents independently selected from R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴; wherein R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are each taken separately and are each independently halo, formyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁵R¹⁶, naphthyl, phenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morpholinyl, (C₂-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₂-C₄)alkylcarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, N-phenylcarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-phenylcarbamoyl, N,N-diphenyl carbamoyl, (C₁-C₄)alkylcarbonylamido, (C₂-C₇)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, cyano, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyndylsulfanyl, furanyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]bicyclooctyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, phenoxy, thiophenoxy, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₂-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said naphthyl, phenyl, pyndyl, piperidinyl, benzimidazolyl, pyrimidyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzoxazolyl, pyndazinyl, pyndyloxy, pyridylsulfanyl, furanyl, thiophenoxy, anilino and phenoxy in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said morpholinyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with up to two substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl; said pyrrolidinyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is

optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said piperazinyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with up to three substituents independently selected from (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, pyridyl, (C₁-C₄)alkylsulfamoyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said triazolyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said tetrazolyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with hydroxy-(C₂-C₃)alkyl or (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, and said phenyl and pyridyl which are optionally substituted on piperazine in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are optionally substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, or R¹¹ and R¹² are taken together on adjacent carbon atoms and are -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- or -O-(CH₂)_p-O-, and R¹³ and R¹⁴ are taken separately and are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, p is 1, 2 or 3, R¹⁵ and R¹⁶ are taken separately and are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, or R¹⁵ and R¹⁶ are taken separately and R¹⁵ is hydrogen and R¹⁶ is (C₂-C₆)cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl or benzoxazolyl; or R¹⁵ and R¹⁶ are taken together and are (C₂-C₆)alkylene, G³, G⁴ and G⁵ are taken separately and are each hydrogen; r is 0, R¹⁸ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy, wherein said (C₁-C₄)alkyl in the definition of R⁸ and said (C₁-C₄)alkoxy in the definition of R⁹ are optionally and independently substituted with up to five fluoro, and R¹⁸ and R²⁰ are each independently (C₁-C₄)alkyl, or G³, G⁴ and G⁵ are taken separately and are each hydrogen, r is 1; R¹⁸ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl

- or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy, wherein said (C₁-C₄)alkyl in the definition of R⁸ and said (C₁-C₄)alkoxy in the definition of R⁸ are optionally and independently substituted with up to five fluoro; and R¹⁸ and R²⁰ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, or
- 5 G³ and G⁴ are taken together and are (C₁-C₃)alkylene, r is 0 or 1, and R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and G⁵ are hydrogen; or
- G⁴ and G⁵ are taken together and are (C₁-C₃)alkylene, r is 0 or 1, and R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and G³ are hydrogen,
- 10 R¹⁷ is SO₂NR²¹R²², CONR²¹R²², (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, Ar²-carbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, Ar²-sulfonyl, Ar²-sulfinyl and (C₁-C₆)alkyl,
- R²¹ and R²² are taken separately and are each independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl and Ar²-(C₆-C₈)alkylenyl, or
- 15 R²¹ and R²² are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, azepiny, azabicyclo[3.2.2]nonany, azabicyclo[2.2.1]heptyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl or 5,6,7,8-tetrahydropyrdo[4,3-d]pyrimidyl; said azetidiny in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted
- 20 independently with one substituent selected from hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said pyrrolidiny, piperidiny, azepiny in the definition of R²¹ and R²² are optionally substituted independently with up to two substituents independently selected from hydroxy,
- 25 amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said morpholiny in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and
- 30 (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said piperaziny in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted independently with up to three substituents independently selected from phenyl, pyridyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl and (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, said 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolyl and said 5,6,7,8-tetrahydropyrdo[4,3-d]pyrimidyl in the definition of R²¹
- 35 and R²² are optionally substituted independently with up to three substituents

- independently selected from hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; and said 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted with up to
- 5 four substituents independently selected from hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said pynmidyl, pyridyl and phenyl which are optionally substituted on said piperazine in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted with up to three substituents selected from
- 10 hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,
- Ar² is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above,
 said Ar² is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above,
- 15 R²³ is CONR²⁵R²⁶ or SO₂R²⁵R²⁶, wherein R²⁵ is hydrogen (C₁-C₄)alkyl or Ar³-(C₁-C₄)alkylenyl and R²⁶ is Ar³-(C₁-C₄)alkylenyl, provided that when Ar³ is phenyl, naphthyl or biphenyl, then R²³ cannot be CONR²⁵R²⁶ where R²⁵ is hydrogen or Ar³ and R²⁶ is Ar³,
- R²⁴ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl,
- 20 hydroxy-(C₁-C₄)alkyl or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy, wherein said (C₁-C₄)alkyl in the definition of R⁶ and said (C₁-C₄)alkoxy in the definition of R⁶ are optionally and independently substituted with up to five fluoro;
- Ar³ is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above;
- 25 said Ar³ is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above;
- R²⁷ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl,
- R²⁸ and R²⁹ are each independently hydrogen, hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, phenyl, pyridyl, pynmidyl,
- 30 thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ or NR³⁰R³¹, said thienyl, pynmidyl, furanyl, thiazolyl and oxazolyl in the definition of R²⁸ and R²⁹ are optionally substituted by up to two hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said phenyl, pyridyl,
- 35 phenoxy and thiophenoxy in the definition of R²⁸ and R²⁹ are optionally substituted by

- up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro;
- R³⁰ and R³¹ are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl or
- 5 phenyl, said phenyl is optionally substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, or
- R³⁰ and R³¹ are taken together with the nitrogen to which they are attached to form indoliny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny or morpholiny; said pyrrolidiny and
- 10 piperidiny in the definition of R³⁰ and R³¹ are optionally substituted with up to two hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said indoliny and piperaziny in the definition of R³⁰ and R³¹ are optionally substituted with up to three hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with
- 15 up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said morpholiny in the definition of R³⁰ and R³¹ is optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,
- A is N optionally substituted with hydrogen or (C₁-C₄)alkyl and B is carbonyl, or A is carbonyl and B is N optionally substituted with hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, R³² is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl,
- R³³ is phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, quinolyl, isoquinolyl, phthaliziny, quinoxanily, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl or benzothienyl,
- 25 said phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, quinolyl, isoquinolyl, phthaliziny, quinoxanily, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzofuranyl and benzothienyl in the definition of R³³ are optionally substituted with up to three phenyl, phenoxy, NR³⁴R³⁵, halo, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,
- 30 R³⁴ and R³⁵ are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, phenyl or phenylsulfonyl; said phenyl and phenylsulfonyl in the definition of R³⁴ and R³⁵ are optionally substituted with up to three halo, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro;
- 35

D is CO, CHOH or CH₂,

E is O, NH or S,

R³⁶ and R³⁷ are taken separately and are each independently hydrogen, halo, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₆)alkylamino, pyrrolidino, piperidino,

- 5 morpholino, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, Ar⁴, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro;

R³⁸, R³⁹ and R⁴⁰ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl;

- 10 Ar⁴ is phenyl, furanyl, thienyl, pyndyl, pyrimidyl, pyrazinyl or pyridazinyl, said Ar⁴ being optionally substituted with up to three hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, or

R³⁶ and R³⁷ are taken together on adjacent carbon atoms and are -O-(CH₂)_t-O-,

t is 1, 2 or 3,

- 15 Y is (C₂-C₆)alkylene,

R⁴⁴, R⁴⁵ and R⁴⁶ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl,

m and n are each independently 1, 2 or 3, provided that the sum of m and n is 2, 3 or 4,

k is 0, 1, 2, 3 or 4,

- 20 Y¹ is a covalent bond, carbonyl, sulfonyl or oxycarbonyl,

R⁴³ is (C₃-C₇)cycloalkyl, Ar⁵-(C₁-C₄)alkylenyl, NR⁴⁷R⁴⁸ or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to five fluoro, provided that when Y¹ is a covalent bond or oxycarbonyl, then R⁴³ is not NR⁴⁷R⁴⁸,

R⁴⁷ and R⁴⁸ are taken separately and are each independently selected from

- 25 hydrogen, Ar⁵, (C₁-C₆)alkyl and Ar⁵-(C₁-C₄)alkylenyl; or

R⁴⁷ and R⁴⁸ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, azepinyl, azabicyclo[3.2.2]nonanyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl or 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidyl; said

- 30 azetidyl in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with one hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said pyrrolidinyl, piperidinyl and azepinyl in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with up to two hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-

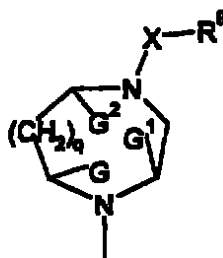
- 35 C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-

28

- C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said morpholiny in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ is optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said piperaziny, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl and 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidyl in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with up to three hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, and said 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with up to four hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,
- Ar⁵ is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above,
- Ar⁶ is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above,
- R⁴² and R^{42a} are independently hydrogen, (C₂-C₇)cycloalkyl, Ar⁶-(C₆-C₈)alkylenyl, Ar⁶-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁶-carbonyl or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with up to five fluoro,
- Ar⁷ is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above,
- Ar⁸ is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above, and
- R⁴¹ and R^{41a} are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl

More preferred SDIs for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention are compounds of Formula I of the immediately preceding paragraph, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

- R¹ is C(OH)R⁴R⁵, where R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or methyl,
- R² is hydrogen,
- R³ is



wherein said R³ is substituted by R⁶, R⁷ or R⁸,

G, G¹ and G² are taken separately and are each hydrogen and R⁶ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; or
G and G¹ are taken together and are (C₁-C₃)alkylene and R⁶, R⁷, R⁸ and G² are
hydrogen, or

- 5 G¹ and G² are taken together and are (C₁-C₃)alkylene and R⁶, R⁷, R⁸ and G are
hydrogen,
q is 0 or 1,

X is a covalent bond, oxycarbonyl, vinylenylcarbonyl, oxy(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl,
thio(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl or vinylenylsulfonyl, said vinylenylcarbonyl and said
10 vinylenylsulfonyl in the definition of X are optionally substituted on one or two
vinylenyl carbons with (C₁-C₄)alkyl, benzyl or Ar; said oxy(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl
and said thio(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl in the definition of X are optionally substituted
with up to two (C₁-C₄)alkyl, benzyl or Ar;

R⁶ is (C₂-C₇)cycloalkyl, Ar¹-(C₁-C₄)alkylenyl or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with
15 up to five fluoro,

Ar¹ is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyndaziny, triazinyl, quinolyl,
isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, cinnolyl, naphthyridinyl, pteridinyl,
pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyndaziny, pyrimidopyridaziny, pyrimidopyrimidyl,
pyridopyrimidyl, pyndopyrazinyl, pyridopyndaziny, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl,
20 oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl,
tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,
benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl,
thienopyridyl, imidazolopyndyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, pyrazolopyridyl,
isoxazolopyridyl, isothiazolopyridyl, pyrrolopyrimidyl, furopyrimidyl, thienopyrimidyl,
25 imidazolopyrimidyl, oxazolopyrimidyl, thiazolopyrimidyl, pyrazolopyrimidyl,
isoxazolopyrimidyl, isothiazolopyrimidyl, pyrrolopyrazinyl, furopyrazinyl,
thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl,
pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridaziny,
furopyridaziny, thienopyndaziny, imidazolopyndaziny, oxazolopyridaziny,
30 thiazolopyridaziny, pyrazolopyridaziny, isoxazolopyridaziny or isothiazolopyridaziny,
and

said Ar¹ is optionally substituted as set forth above in the definition of the variables of
the compounds of Formula I

35 Still more preferred SDIs for use in the combinations, pharmaceutical
compositions, methods and kits of this invention are compounds of Formula I of the

71

Immediately preceding paragraph, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

X is a covalent bond, oxycarbonyl or vinylenylcarbonyl optionally substituted on one or two vinylenyl carbons with (C₁-C₄)alkyl, benzyl or Ar;

5 R⁹ is Ar¹-(C₁-C₄)alkylenyl,

Ar¹ is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, triazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, furanyl, thienyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, furopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl, thienopyridyl, furopyrimidyl, thienopyrimidyl, oxazolopyrimidyl or thiazolopyrimidyl,

10 and

said Ar¹ is optionally substituted as set forth above in the definition of the variables of the compounds of Formula I

Still more preferred SDIs for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention are compounds of Formula I of the

15 Immediately preceding paragraph, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs, wherein

R² is hydrogen,

R⁴ is hydrogen or methyl,

R⁶ is methyl,

20 G, G¹ and G² are hydrogen,

R⁸ and R⁷ are each independently hydrogen or methyl,

R⁸ is hydrogen

Particularly preferred SDIs for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention include

25 R-(4-{1'-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-pyrimidin-2-yl)-ethanol,

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-methanone,

(4-chloro-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-methanone;

30 {4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanone,

{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-(4-morpholin-4-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanone,

32

- {4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methanone,
furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl}-methanone,
- 5 4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
pyridin-3-yl ester,
4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
2-methyl-pyridin-3-yl ester,
4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
- 10 5-chloro-pyridin-3-yl ester,
4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
6-methyl-pyridin-3-yl ester,
(E)-1-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl}-3-
thiophen-2-yl-propenone,
- 15 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-
ethanol,
1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
- 20 1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-{4-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
- 25 1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-
pyrimidin-2-yl)-ethanol;
1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl}-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-{4-[2-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-
yl}-pyrimidin-2-yl)-ethanol,
- 30 1R-(4-{4-[2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-{3R,5S-dimethyl-4-[4-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-1,3,5-triazin-2-yl]-
piperazin-1-yl}-pyrimidin-2-yl)-ethanol,

37

- 1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-
2-yl}-ethanol,
5 1R-{4-[4-(4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-
10 ethanol,
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-
yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol;
1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
15 1R-{4-[4-(4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-
yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-
20 ethanol,
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-
2-yl}-ethanol,
25 1R-{4-[4-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-
ethanol,
1R-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
30 pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-[2-(1S-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1S-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl}-ethanol,

- 1-{4-[4-(2-acetyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-
ethanone,
1RS-(4-[4-[2-(1RS-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
5 (4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-
yl)-ethanone,
1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-
yl)-ethanol,
1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-
10 pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-
2-yl)-ethanol,
1R-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl)-ethanol;
15 1R-(4-[4-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-[4-[2-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-
20 yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morpholin-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl)-ethanol,
25 1R-(4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-
2-yl)-ethanol,
1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-
ethanol,
1R-(4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-3S-methyl-piperazin-1-yl]-
30 pyrimidin-2-yl)-ethanol,
1R-(4-[4-(2-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yl)-3S-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-
ethanol,
1R-(4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-3S-methyl-piperazin-1-yl]-py-
rimidin-2-yl)-ethanol,
35 1R-(4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl)-pyrimidin-2-yl)-ethanol,

- 1R-{4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl}-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-(3S-methyl-4-quinoxalin-2-yl)-piperazin-1-yl}-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 5 1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 10 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 15 1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1-{4-[4-(2-acetyl-pyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanone,
 20 1-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanone,
 1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 25 (4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1S-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs

- More particularly preferred SDIs for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention include
 30 1R-{4-[4-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1R-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol;
 35 1R-{4-[4-[2-(1S-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1S-(4-[4-[2-

(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1-[4-[4-(2-acetyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl]-ethanone, 1RS-(4-[4-[2-(1RS-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, (4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanone, 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol; 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4-hydroxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, and 1R-(4-[4-[2-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol; prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said compounds and said prodrugs

Preferred GABA agonists for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention include muscimol, progabide, riluzole, baclofen, gabapentin (Neurontin®), vigabatrin, valproic acid, tiagabine (Gabitril®), lamotrigine (Lamictal®), pregabalin, phenytoin (Dilantin®), carbamazepine (Tegretol®), topiramate (Topamax®), prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said GABA agonists and said prodrugs

More preferred GABA agonists for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention include gabapentin, tiagabine, lamotrigine, phenytoin, carbamazepine, topiramate, pregabalin, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said GABA agonists and said prodrugs

A particularly preferred GABA agonist for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention is pregabalin, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said pregabalin or said prodrug

Another particularly preferred GABA agonist for use in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention is gabapentin (Neurontin®), a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said gabapentin (Neurontin®) or said prodrug

5

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

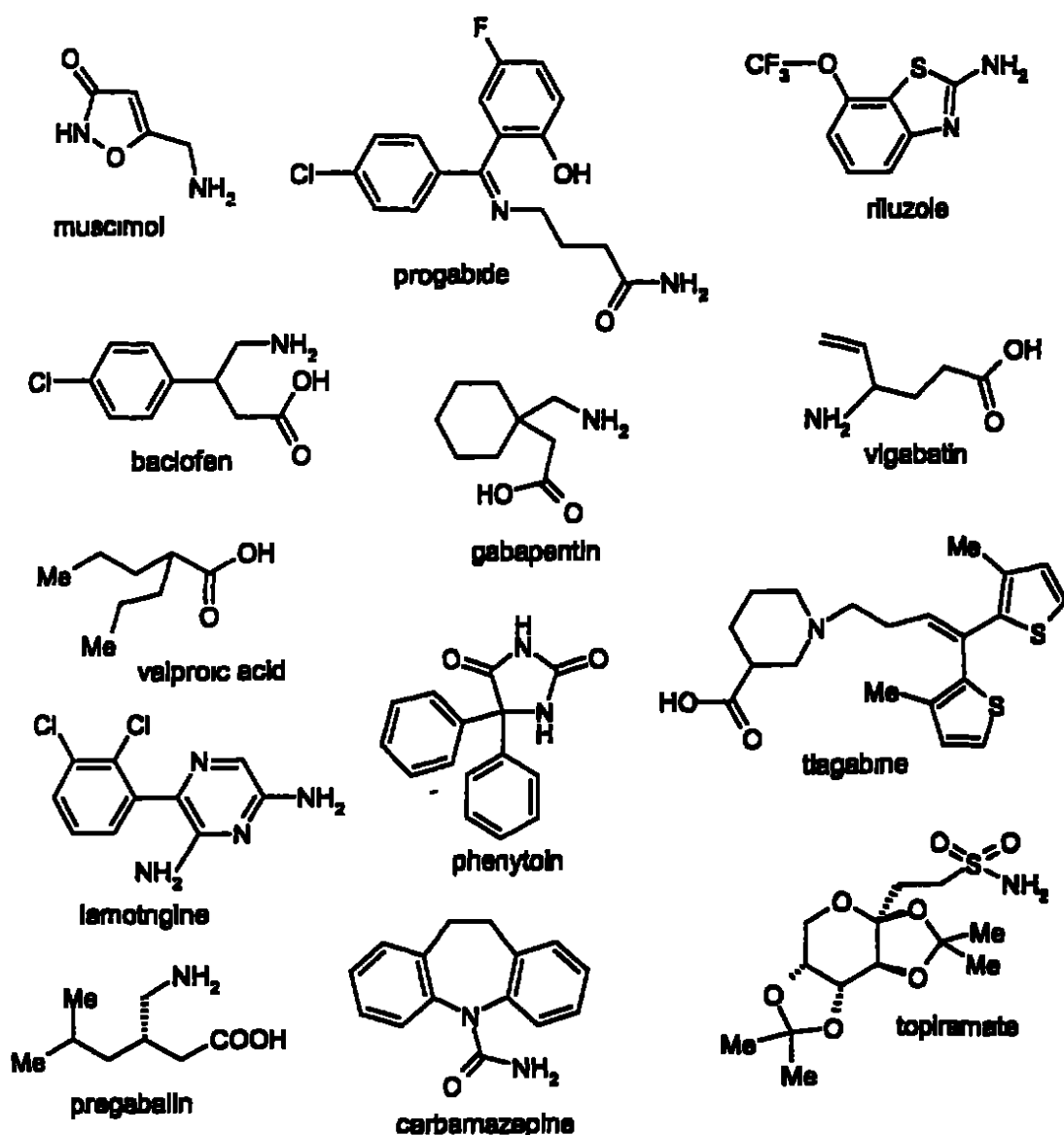
The combinations of this invention comprise two active components a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug and a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug. The combinations of this invention
10 optionally include a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

The first component of the combinations of this invention is a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug. The term "GABA", where used in the description and the appendant claims, is synonymous with the term "γ-aminobutyric acid". These terms are used
15 interchangeably throughout the description and appendant claims.

The GABA agonists suitable for use herein include, but are not limited to, muscimol, progabide, riluzole, baclofen, gabapentin (Neurontin®), vigabatrin, valproic acid, tiagabine (Gabitril®), lamotrigine (Lamictal®), pregabalin, phenytoin (Dilantin®), carbamazepine (Tegretol®), topiramate (Topamax®), a prodrug thereof or a
20 pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug. It will be recognized by those skilled in the art in light of this disclosure that other GABA agonists are also useful in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention.

The structures of the preferred GABA agonists are set forth in Scheme I
25 below

Scheme I



The GABA agonists disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, the following patents and patent applications, each of which is hereby incorporated herein by reference, exemplify GABA agonists which can be used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those GABA agonists U.S. 3,242,190 (specifically, muscimol), U.S. 4,094,992 (specifically, progabide), U.S. 4,370,338 (specifically, riluzole), U.S. 3,471,548 (specifically, baclofen); U.S. 4,024,175 (specifically, gabapentin), U.S. 3,960,927 (specifically, vigabatrin), U.S. 5,010,090 (specifically, tiagabine), U.S. 4,602,017 (specifically, lamotrigine), U.S. 6,028,214 (specifically, pregabalin); U.S. 2,409,754 (specifically, phenytoin) and

U S 4,513,006 (specifically, topiramate) Valproic acid is prepared as disclosed in Carraz et al , Therapie, 1965, 20, 419

Any SDI may be used as one of the active ingredients in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of the instant invention. Compounds of the Formula A, above, may be prepared as set forth in U S. 5,728,704 and/or U S 5,866,578

In general the SDIs of Formula I of this invention can be made by processes which include processes known in the chemical arts. SDIs of Formula I of this invention are prepared as set forth in International Patent Application Publication Number WO00/59510, which is incorporated herein by reference

It will be recognized that certain of the GABA agonists and SDIs used in the pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention contain either a free carboxylic acid or a free amine group as part of the chemical structure. Thus, this invention includes pharmaceutically acceptable salts of those carboxylic acids or amine groups. The expression "pharmaceutically acceptable salts" includes both pharmaceutically acceptable acid addition salts and pharmaceutically acceptable cationic salts. The expression "pharmaceutically-acceptable cationic salts" is intended to define but is not limited to such salts as the alkali metal salts, (e.g., sodium and potassium), alkaline earth metal salts (e.g., calcium and magnesium), aluminum salts, ammonium salts, and salts with organic amines such as benzathine (N,N'-dibenzylethylenediamine), choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine (N-methylglucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), diethylamine, piperazine, tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol) and procaine. The expression "pharmaceutically-acceptable acid addition salts" is intended to define but is not limited to such salts as the hydrochloride, hydrobromide, sulfate, hydrogen sulfate, phosphate, hydrogen phosphate, dihydrogenphosphate, acetate, succinate, citrate, methanesulfonate (mesylate) and p-toluenesulfonate (tosylate) salts

The pharmaceutically-acceptable cationic salts of GABA agonists or SDIs containing free carboxylic acids may be readily prepared by reacting the free acid form of the GABA agonists or SDIs with an appropriate base, usually one equivalent, in a co-solvent. Typical bases are sodium hydroxide, sodium methoxide, sodium ethoxide, sodium hydride, potassium methoxide, magnesium hydroxide, calcium hydroxide, benzathine, choline, diethanolamine, piperazine and tromethamine. The salt is isolated by concentration to dryness or by addition of a non-solvent. In many cases, salts are preferably prepared by mixing a solution of the acid with a solution of a

42

different salt of the cation (e.g., sodium or potassium ethylhexanoate, magnesium oleate), employing a solvent (e.g., ethyl acetate) from which the desired cationic salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

- 5 The pharmaceutically acceptable acid addition salts of GABA agonists or SDIs containing free amine groups may be readily prepared by reacting the free base form of the GABA agonist or SDI with the appropriate acid. When the salt is of a monobasic acid (e.g., the hydrochloride, the hydrobromide, the p-toluenesulfonate, the acetate), the hydrogen form of a dibasic acid (e.g., the hydrogen sulfate, the succinate) or the dihydrogen form of a tribasic acid (e.g., the dihydrogen phosphate, the citrate), at least one molar equivalent and usually a molar excess of the acid is employed. However, when such salts as the sulfate, the hemisuccinate, the hydrogen phosphate or the phosphate are desired, the appropriate and exact chemical equivalents of acid will generally be used. The free base and the acid are usually combined in a co-solvent from which the desired salt precipitates, or can be otherwise isolated by concentration and/or addition of a non-solvent.

The expression "prodrug" refers to compounds that are drug precursors which, following administration, release the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form). Both the GABA agonists and the SDIs used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention may be prepared as prodrugs. The preparation of prodrugs is straightforward and may be achieved using methods well known to those skilled in the art. All such prodrugs are within the scope of the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention.

The chemist of ordinary skill in the art will also recognize that certain compounds within the scope of this invention can exist in tautomeric form, i.e., that an equilibrium exists between two isomers which are in rapid equilibrium with each other. A common example of tautomerism is keto-enol tautomerism, i.e.,



Examples of compounds which can exist as tautomers include hydroxypyridines, hydroxypyrimidines and hydroxyquinolines. Other examples will be recognized by those skilled in the art. All such tautomers and mixtures thereof are included in this invention

5 The chemist of ordinary skill in the art will also recognize that certain compounds within the scope of this invention can exist in zwitterionic form, i.e., that certain compounds contain an amine portion and a carboxylic acid portion, which, depending upon the pH of the solution, may exist as a free amine and a free carboxylic acid or as a zwitterion in which the amine is protonated to form an ammonium ion and the carboxylic acid is deprotonated to form a carboxylate ion. All
10 such zwitterions are included in this invention

In addition, the GABA agonists, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said GABA agonists and said prodrugs used in the combinations of the instant invention may occur as hydrates or solvates. Further, the SDIs,
15 prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said SDIs and said prodrugs used in the combinations of the instant invention may also occur as hydrates or solvates. Said hydrates and solvates are also within the scope of the invention

The sorbitol dehydrogenase inhibiting activity of the SDIs used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention may
20 be determined according to procedures well known to those skilled in the art and particularly as set forth in commonly assigned International Patent Application Publication No WO00/59510 Methods for determining the GABA agonist activity of the GABA agonists used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods
25 and kits of this invention are well known and may be achieved by following the procedures disclosed, for example, in Janssens de Verebeke, P. et al, Biochem. Pharmacol, 31, 2257-2261 (1982), Loscher, W., Biochem Pharmacol., 31, 837-842, (1982) and/or Phillips, N et al, Biochem. Pharmacol, 31, 2257-2261

The above assays demonstrating the effectiveness of SDIs, prodrugs thereof
30 and pharmaceutically acceptable acid addition salts of said SDIs and said prodrugs, and GABA agonists, prodrugs thereof and pharmaceutically acceptable salts of said GABA agonists and said prodrugs in the treatment of diabetic complications also provide a means whereby the activities of the compounds of this invention can be compared between themselves and with the activities of other known compounds.

The results of these comparisons are useful for determining dosage levels in mammals, including humans, for the treatment of such diseases

The effect of a pharmaceutical composition comprising a GABA agonist and a SDI of the present invention may be examined by using one or more of the published models of diabetic complications well known in the art. The pharmaceutical compositions of the present invention are particularly useful for the prevention of, reducing the development of, or reversal of, deficits in nerve function found in diabetic patients, and therefore are particularly useful in the treatment of diabetic neuropathy. This may be demonstrated, for example, by measuring markers such as nerve conduction velocity, nerve amplitude, quantitative sensory testing, autonomic function testing and morphometric changes. Studies analogous to those described in Diabetologia, 1992, Vol 35, pages 12-18 and 1994, Vol 37, pages 851-863 may be carried out.

In general, the SDIs used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention, and particularly the compounds of Formula I, and their pharmaceutically acceptable salts, will be administered at dosages between about 0.001 and about 100 mg/kg body weight of the subject to be treated per day, preferably from about 0.01 mg/kg to about 10 mg/kg, in single or divided doses. However, some variation in dosage will necessarily occur depending upon the condition of the subject being treated. The person responsible for administration will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

The following dosage amounts and other dosage amounts set forth elsewhere in this description and in the appendant claims are for an average human subject having a weight of about 65 kg to about 70 kg. The skilled practitioner will readily be able to determine the dosage amount required for a subject whose weight falls outside the 65 kg to 70 kg range, based upon the medical history of the subject. All doses set forth herein, and in the appendant claims, are daily doses.

In general, in accordance with this invention, the above GABA agonists used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention will be administered in a dosage amount of about 4 mg/kg body weight of the subject to be treated per day to about 60 mg/kg body weight of the subject to be treated per day, in single or divided doses. However, some variation in dosage will necessarily occur depending upon the condition of the subject being treated. The person responsible for administration will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject. In particular, when used as the GABA agonist in this invention,

pregabalin will be dosed at about 300 mg to about 1200 mg per day; gabapentin will be dosed at about 600 mg to about 3600 mg per day.

It will be recognized by a skilled person that the free base form or other salt forms of the above GABA agonists and SDIs may be used in this invention

5 Calculation of the dosage amount for these other forms of the free base form or other salt forms of a particular GABA agonist or SDI is easily accomplished by performing a simple ratio relative to the molecular weights of the species involved

For oral administration a pharmaceutical composition can take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, powders, and the like Tablets

10 containing various excipients such as sodium citrate, calcium carbonate and calcium phosphate are employed along with various disintegrants such as starch and preferably potato or tapioca starch and certain complex silicates, together with binding agents such as polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate, sodium lauryl sulfate

15 and talc are often very useful for tabletting purposes Solid compositions of a similar type are also employed as fillers in soft and hard-filled gelatin capsules, preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols When aqueous suspensions and/or elixirs are desired for oral administration, the compounds of this invention can be combined with

20 various sweetening agents, flavoring agents, coloring agents, emulsifying agents and/or suspending agents, as well as such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof

The combinations of this invention may also be administered in a controlled release formulation such as a slow release or a fast release formulation Such

25 controlled release formulations of the combinations of this invention may be prepared using methods well known to those skilled in the art. The method of administration will be determined by the attendant physician or other person skilled in the art after an evaluation of the subject's condition and requirements.

The combinations of this invention may also be administered in parenteral

30 form For parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts Such aqueous solutions may be suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose These aqueous solutions are especially suitable for intravenous,

35 intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal injection purposes. In this

connection, the sterile aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples, see Remington, The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 19th Edition (1995)

Pharmaceutical compositions according to the invention may contain 0.1%-95% of the compound(s) of this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of a compound(s) according to the invention in an amount effective to treat the condition or disease of the subject being treated.

The two different compounds of this invention can be co-administered simultaneously or sequentially in any order, or as a single pharmaceutical composition comprising a SDI and a GABA agonist as described above.

Since the present invention has an aspect that relates to the treatment of the disease/conditions described herein with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or prodrug and a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or prodrug. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

An example of such a kit is a so-called blister pack. Blister packs are well known in the packaging industry and are being widely used for the packaging of pharmaceutical unit dosage forms (tablets, capsules, and the like). Blister packs generally consist of a sheet of relatively stiff material covered with a foil of a preferably transparent plastic material. During the packaging process recesses are formed in the plastic foil. The recesses have the size and shape of the tablets or capsules to be packed. Next, the tablets or capsules are placed in the recesses and the sheet of relatively stiff material is sealed against the plastic foil at the face of the

foil which is opposite from the direction in which the recesses were formed. As a result, the tablets or capsules are sealed in the recesses between the plastic foil and the sheet. Preferably the strength of the sheet is such that the tablets or capsules can be removed from the blister pack by manually applying pressure on the recesses whereby an opening is formed in the sheet at the place of the recess. The tablet or capsule can then be removed via said opening.

It may be desirable to provide a memory aid on the kit, e.g., in the form of numbers next to the tablets or capsules whereby the numbers correspond with the days of the regimen which the tablets or capsules so specified should be ingested. Another example of such a memory aid is a calendar printed on the card, e.g., as follows "First Week, Monday, Tuesday, ...etc. . Second Week, Monday, Tuesday, . ." etc. Other variations of memory aids will be readily apparent. A "daily dose" can be a single tablet or capsule or several pills or capsules to be taken on a given day. Also, a daily dose of the SDI can consist of one tablet or capsule while a daily dose of the GABA agonist can consist of several tablets or capsules or vice versa. The memory aid should reflect this.

In another specific embodiment of the invention, a dispenser designed to dispense the daily doses one at a time in the order of their intended use is provided. Preferably, the dispenser is equipped with a memory-aid, so as to further facilitate compliance with the regimen. An example of such a memory-aid is a mechanical counter which indicates the number of daily doses that has been dispensed. Another example of such a memory-aid is a battery-powered micro-chip memory coupled with a liquid crystal readout, or audible reminder signal which, for example, reads out the date that the last daily dose has been taken and/or reminds one when the next dose is to be taken.

It should be understood that the invention is not limited to the particular embodiments described herein, but that various changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of this novel concept as defined by the following claims.

CLAIMS

1 A pharmaceutical composition comprising

a an amount of a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug, and

5 b. an amount of an SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug

2 A pharmaceutical composition of claim 1 additionally comprising a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

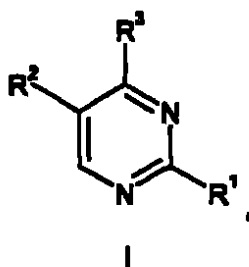
3 A pharmaceutical composition of claim 2 wherein said GABA agonist
10 is muscimol, progabide, riluzole, baclofen, gabapentin, vigabatrin, valproic acid, tiagabine, lamotrigine, pregabalin, phenytoin, carbamazepine, topiramate, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug.

4 A pharmaceutical composition of claim 3 wherein said GABA agonist
15 is gabapentin, tiagabine, lamotrigine, phenytoin, carbamazepine, topiramate and pregabalin, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug

5 A pharmaceutical composition of claim 4 wherein said GABA agonist is pregabalin, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said pregabalin or said prodrug

20 6 A pharmaceutical composition of claim 4 wherein said GABA agonist is gabapentin, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said gabapentin or said prodrug

7 A pharmaceutical composition of claim 2 wherein said SDI is a compound of Formula I,



a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug, wherein.

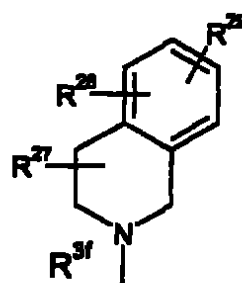
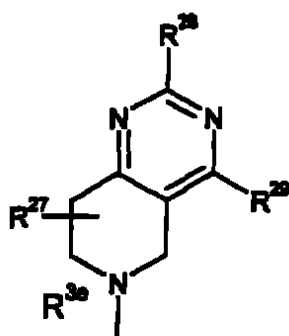
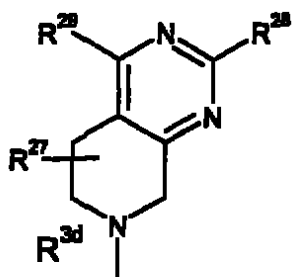
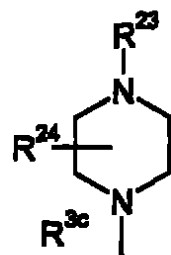
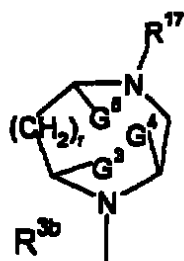
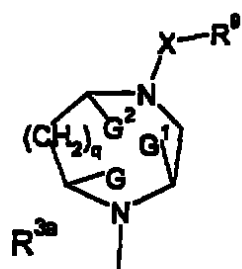
R¹ is formyl, acetyl, propionyl, carbamoyl or -C(OH)R⁴R⁵;

30 R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen, methyl, ethyl or hydroxy-(C₁-C₂)alkyl;

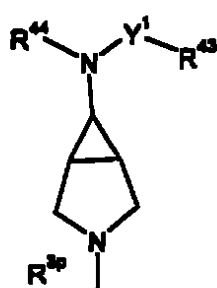
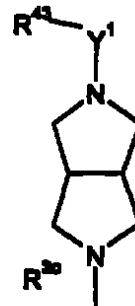
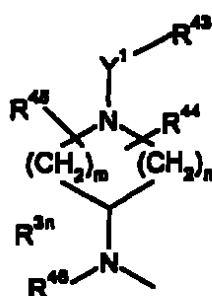
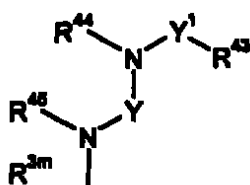
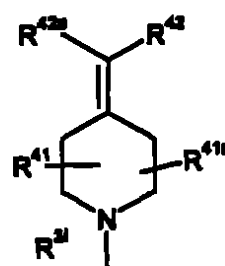
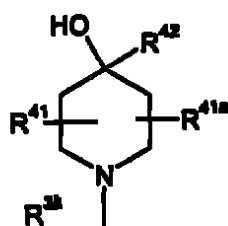
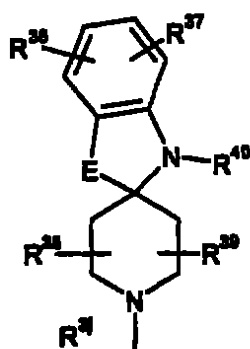
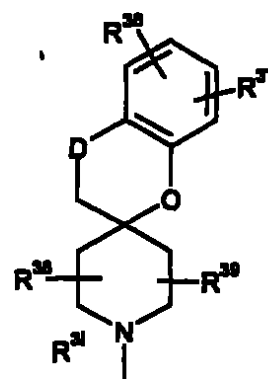
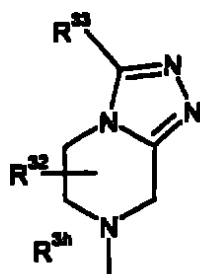
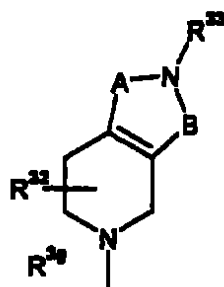
R² is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy;

46

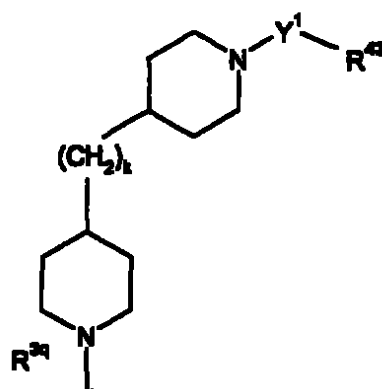
R^3 is a radical of the formula



48



or



wherein said radical of formula R^{3a} is additionally substituted on the ring by R^6 , R^7 and R^8 ;

47

said radical of formula R^{2b} is additionally substituted on the ring by R^{1a} , R^{1b} and R^{2a} , G , G^1 and G^2 are taken separately and are each hydrogen and R^b is hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, hydroxy- (C_1-C_4) alkyl or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-
 5 (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxy- (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkyl or (C_1-C_4) alkoxy, wherein said (C_1-C_4) alkyl in the definition of R^b and said (C_1-C_4) alkoxy in the definition of R^b are optionally and independently substituted with up to five fluoro, R^7 and R^8 are each independently hydrogen or (C_1-C_4) alkyl; or

G and G^1 are taken together and are (C_1-C_3) alkylene and R^b , R^7 , R^8 and G^2 are
 10 hydrogen; or

G^1 and G^2 are taken together and are (C_1-C_3) alkylene and R^b , R^7 , R^8 and G are hydrogen,

q is 0 or 1,

X is a covalent bond, $-(C=NR^{10})-$, oxycarbonyl, vinylenylcarbonyl, oxy(C_1-

15 C_4)alkylenylcarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, (C_3-C_4) alkenylcarbonyl, thio(C_1-C_4)alkylenylcarbonyl, vinylenylsulfonyl, sulfinyl- (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, sulfonyl- (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl or carbonyl(C_3-C_4)alkylenylcarbonyl, wherein said oxy(C_1-C_4)alkylenylcarbonyl, (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, (C_3-C_4) alkenylcarbonyl and thio(C_1-C_4)alkylenylcarbonyl in the definition of X are each optionally and independently
 20 substituted with up to two (C_1-C_4) alkyl, benzyl or Ar, said vinylenylsulfonyl and said vinylenylcarbonyl in the definition of X are optionally substituted independently on one or two vinylenyl carbons with (C_1-C_4) alkyl, benzyl or Ar, and said carbonyl(C_3-C_4)alkylenylcarbonyl in the definition of X is optionally substituted independently with up to three (C_1-C_4) alkyl, benzyl or Ar;

25 R^{10} is hydrogen or (C_1-C_4) alkyl,

R^9 is (C_3-C_7) cycloalkyl, $Ar^1-(C_3-C_4)$ alkylenyl or (C_1-C_6) alkyl optionally substituted with up to five fluoro, provided that when $q = 0$ and X is a covalent bond, oxycarbonyl or (C_1-C_4) alkylenylcarbonyl, then R^9 is not (C_1-C_6) alkyl,

Ar and Ar^1 are independently a fully saturated, partially saturated or fully unsaturated
 30 five- to eight-membered ring optionally having up to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to seven-membered rings, taken independently, optionally having up to four
 35 heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully

- unsaturated five to seven membered rings, taken independently, optionally having up to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially saturated, fully saturated ring or fully unsaturated monocyclic ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;
- Ar and Ar¹ are optionally independently substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to a total of four substituents independently selected from R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴, wherein R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are each taken separately and are each independently halo, formyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylenyloxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, C(OH)R¹⁶R¹⁶, naphthyl, phenyl, imidazolyl, pyridyl, triazolyl, morpholinyl, (C₁-C₄)alkylsulfamoyl, N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, N,N-di-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, N-phenylcarbamoyl, N-(C₁-C₄)alkyl-N-phenylcarbamoyl, N,N-diphenyl carbamoyl, (C₁-C₄)alkylcarbonylamido, (C₃-C₇)cycloalkylcarbonylamido, phenylcarbonylamido, piperidinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, cyano, benzimidazolyl, amino, anilino, pyrimidyl, oxazolyl, isoxazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furanyl, 8-(C₁-C₄)alkyl-3,8-diaza[3.2.1]bicyclooctyl, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinyl, phenoxy, thiophenoxy, (C₁-C₄)alkylsulfanyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said naphthyl, phenyl, pyridyl, piperidinyl, benzimidazolyl, pyrimidyl, thienyl, benzothiazolyl, pyrrolyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzoxazolyl, pyridazinyl, pyridyloxy, pyridylsulfanyl, furanyl, thiophenoxy, anilino and phenoxy in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are optionally substituted with up to three substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and pyrazolyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said morpholinyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with up to two substituents independently selected from (C₁-C₄)alkyl, said pyrrolidinyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is

- optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said piperazanyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally
- 5 substituted with up to three substituents independently selected from (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, pyridyl, (C₁-C₄)alkylsulfamoyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said triazolyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-
- 10 C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said tetrazolyl in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ is optionally substituted with hydroxy-(C₂-C₃)alkyl or (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, and said phenyl and pyridyl which are optionally substituted on piperazine in the definition of R¹¹, R¹², R¹³ and R¹⁴ are optionally
- 15 substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, or
- R¹¹ and R¹² are taken together on adjacent carbon atoms and are -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- or -O-(CH₂)_p-O-, and R¹³ and R¹⁴ are taken separately and are
- 20 each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl;
- p is 1, 2 or 3,
- R¹⁵ and R¹⁶ are taken separately and are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro; or R¹⁵ and R¹⁶ are taken separately and R¹⁵ is hydrogen and R¹⁶ is (C₃-C₆)cycloalkyl, hydroxy-(C₁-C₃)alkyl, phenyl, pyridyl,
- 25 pyrimidyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, imidazolyl, benzothiazolyl or benzoxazolyl, or R¹⁵ and R¹⁶ are taken together and are (C₃-C₆)alkylene,
- G³, G⁴ and G⁵ are taken separately and are each hydrogen, r is 0; R¹⁸ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo,
- 30 hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy, wherein said (C₁-C₄)alkyl in the definition of R⁸ and said (C₁-C₄)alkoxy in the definition of R⁸ are optionally and independently substituted with up to five fluoro; and R¹⁸ and R²⁰ are each independently (C₁-C₄)alkyl, or
- G³, G⁴ and G⁵ are taken separately and are each hydrogen; r is 1; R¹⁸ is hydrogen,
- 35 (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl

- or phenyl optionally independently substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy, wherein said (C₁-C₄)alkyl in the definition of R⁸ and said (C₁-C₄)alkoxy in the definition of R⁸ are optionally and independently substituted with up to five fluoro; and R¹⁸ and
- 5 R²⁰ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, or
- G³ and G⁴ are taken together and are (C₁-C₂)alkylene, r is 0 or 1, and R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and G⁵ are hydrogen; or
- G⁴ and G⁵ are taken together and are (C₁-C₂)alkylene, r is 0 or 1, and R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ and G³ are hydrogen,
- 10 R¹⁷ is SO₂NR²¹R²², CONR²¹R²², (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, Ar²-carbonyl, (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, Ar²-sulfonyl, Ar²-sufinyl and (C₁-C₆)alkyl,
- R²¹ and R²² are taken separately and are each independently selected from hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl and Ar²-(C₁-C₄)alkylenyl, or
- 15 R²¹ and R²² are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, azepiny, azabicyclo[3.2.2]nonany, azabicyclo[2.2.1]heptyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny, 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoly or 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidy, said azetidiny in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted
- 20 independently with one substituent selected from hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said pyrrolidiny, piperidiny, azepiny in the definition of R²¹ and R²² are optionally substituted independently with up to two substituents independently selected from hydroxy,
- 25 amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said morpholiny in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and
- 30 (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said piperaziny in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted independently with up to three substituents independently selected from phenyl, pyridyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl and (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, said 1,2,3,4-tetrahydro-isoquinoly and said 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidy in the definition of R²¹
- 35 and R²² are optionally substituted independently with up to three substituents
- 57

- independently selected from hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, and said 8,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted with up to
- 5 four substituents independently selected from hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said pyrimidyl, pyridyl and phenyl which are optionally substituted on said piperazine in the definition of R²¹ and R²² is optionally substituted with up to three substituents selected from
- 10 hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,
- Ar² is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above, said Ar² is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above,
- 15 R²³ is CONR²⁵R²⁶ or SO₂R²⁵R²⁶, wherein R²⁵ is hydrogen (C₁-C₄)alkyl or Ar³-(C₆-C₄)alkylenyl and R²⁶ is Ar³-(C₆-C₄)alkylenyl, provided that when Ar³ is phenyl, naphthyl or biphenyl, then R²³ cannot be CONR²⁵R²⁶ where R²⁵ is hydrogen or Ar³ and R²⁶ is Ar³,
- R²⁴ is hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl or phenyl optionally independently substituted with up to three
- 20 hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl or (C₁-C₄)alkoxy, wherein said (C₁-C₄)alkyl in the definition of R⁸ and said (C₁-C₄)alkoxy in the definition of R⁹ are optionally and independently substituted with up to five fluoro;
- Ar³ is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above,
- 25 said Ar³ is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above, R²⁷ is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl,
- R²⁸ and R²⁹ are each independently hydrogen, hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro, (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thienyl, furanyl, thiazolyl, oxazolyl, phenoxy, thiophenoxy, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ or NR³⁰R³¹; said thienyl, pyrimidyl, furanyl, thiazolyl and oxazolyl in the definition of R²⁸
- 30 and R²⁹ are optionally substituted by up to two hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said phenyl, pyridyl,
- 35 phenoxy and thiophenoxy in the definition of R²⁸ and R²⁹ are optionally substituted by

up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,

- R³⁰ and R³¹ are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₇)cycloalkyl or phenyl, said phenyl is optionally substituted with up to three hydroxy, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, or R³⁰ and R³¹ are taken together with the nitrogen to which they are attached to form indoliny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny or morpholiny, said pyrrolidiny and piperidiny in the definition of R³⁰ and R³¹ are optionally substituted with up to two hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said indoliny and piperaziny in the definition of R³⁰ and R³¹ are optionally substituted with up to three hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said morpholiny in the definition of R³⁰ and R³¹ is optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,

A is N optionally substituted with hydrogen or (C₁-C₄)alkyl and B is carbonyl, or A is carbonyl and B is N optionally substituted with hydrogen or (C₁-C₄)alkyl, R³² is hydrogen or (C₁-C₄)alkyl,

- R³³ is phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, quinolyl, isoquinolyl, phthaliziny, quinoxanily, benzothiazoyl, benzoxazolyl, benzofuranyl or benzothienyl, said phenyl, pyridyl, pyrimidyl, thiazolyl, oxazolyl, benzyl, quinolyl, isoquinolyl, phthaliziny, quinoxanily, benzothiazoyl, benzoxazolyl, benzofuranyl and benzothienyl in the definition of R³³ are optionally substituted with up to three phenyl, phenoxy, NR³⁴R³⁵, halo, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,

- R³⁴ and R³⁵ are each independently hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, phenyl or phenylsulfonyl, said phenyl and phenylsulfonyl in the definition of R³⁴ and R³⁵ are optionally substituted with up to three halo, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro;

D is CO, CHOH or CH₂;

E is O, NH or S,

R³⁶ and R³⁷ are taken separately and are each independently hydrogen, halo, cyano, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, di-(C₁-C₆)alkylamino, pyrrolidino, piperidino,

- 5 morpholino, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, Ar⁴, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro,

R³⁸, R³⁹ and R⁴⁰ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl,

- Ar⁴ is phenyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrroldyl, pyrazinyl or pyridazinyl, said Ar⁴ being
10 optionally substituted with up to three hydroxy, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, or

R³⁸ and R³⁷ are taken together on adjacent carbon atoms and are -O-(CH₂)_t-O-,

t is 1, 2 or 3;

- 15 Y is (C₂-C₆)alkylene,

R⁴⁴, R⁴⁵ and R⁴⁶ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl;

m and n are each independently 1, 2 or 3, provided that the sum of m and n is 2, 3 or 4,

k is 0, 1, 2, 3 or 4,

- 20 Y¹ is a covalent bond, carbonyl, sulfonyl or oxycarbonyl,

R⁴³ is (C₃-C₇)cycloalkyl, Ar⁵-(C₆-C₄)alkylenyl, NR⁴⁷R⁴⁸ or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with one to five fluoro, provided that when Y¹ is a covalent bond or oxycarbonyl, then R⁴³ is not NR⁴⁷R⁴⁸,

R⁴⁷ and R⁴⁸ are taken separately and are each independently selected from

- 25 hydrogen, Ar⁵, (C₁-C₆)alkyl and Ar⁵-(C₆-C₄)alkylenyl, or

R⁴⁷ and R⁴⁸ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperazinyl, morpholinyl, azepiny,

azabicyclo[3.2.2]nonanyl, azabicyclo[2.2.1]heptyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepiny or 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidyl, said

- 30 azetidiny in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with one hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said pyrrolidiny, piperidiny and azepiny in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with up to two hydroxy, amino, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-

- 35 C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-

- C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro; said morpholinyl in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ is optionally substituted with up to two substituents independently selected from hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro and (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, said piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl and 5,6,7,8-tetrahydro[4,3-d]pyrimidyl in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with up to three hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro, and said 6,7-dihydro-5H-dibenzo[c,e]azepinyl in the definition of R⁴⁷ and R⁴⁸ are optionally substituted with up to four hydroxy, amino, halo, hydroxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxy-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with up to five fluoro or (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with up to five fluoro;

Ar⁵ is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above,

Ar⁵ is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above;

- 15 R⁴² and R^{42a} are independently hydrogen, (C₃-C₇)cycloalkyl, Ar⁵-(C₂-C₃)alkylenyl, Ar⁵-(C₂-C₄)alkenyl, Ar⁵-carbonyl or (C₁-C₈)alkyl optionally substituted with up to five fluoro,

Ar⁵ is independently defined as set forth for Ar and Ar¹ above,

Ar⁵ is optionally independently substituted as set forth for Ar and Ar¹ above, and

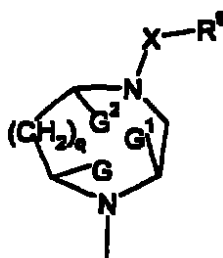
- 20 R⁴¹ and R^{41a} are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl

8 A pharmaceutical composition of claim 7, wherein in said compound of Formula I, said prodrug thereof or said pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug

R¹ is C(OH)R⁴R⁵, where R⁴ and R⁵ are each independently hydrogen or methyl,

- 25 R² is hydrogen,

R³ is



wherein said R³ is substituted by R⁶, R⁷ or R⁸,

G, G¹ and G² are taken separately and are each hydrogen and R⁶ is hydrogen or (C₁-

- 30 C₄)alkyl, R⁷ and R⁸ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)alkyl; or

G and G¹ are taken together and are (C₁-C₃)alkylene and R⁶, R⁷, R⁸ and G² are hydrogen, or

G¹ and G² are taken together and are (C₁-C₃)alkylene and R⁶, R⁷, R⁸ and G are hydrogen,

5 q is 0 or 1,

X is a covalent bond, oxycarbonyl, vinylenylcarbonyl, oxy(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl, thio(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl or vinylenylsulfonyl; said vinylenylcarbonyl and said vinylenylsulfonyl in the definition of X are optionally substituted on one or two

10 vinylenyl carbons with (C₁-C₄)alkyl, benzyl or Ar; said oxy(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl and said thio(C₁-C₄)alkylenylcarbonyl in the definition of X are optionally substituted with up to two (C₁-C₄)alkyl, benzyl or Ar;

R⁹ is (C₃-C₇)cycloalkyl, Ar¹-(C₆-C₄)alkylenyl or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with up to five fluoro,

Ar¹ is phenyl, naphthyl, pyndyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, quinolyl,
 15 isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, phthalazinyl, cinnolyl, naphthyridinyl, pteridinyl, pyrazinopyrazinyl, pyrazinopyridazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidyl, pyndopyrimidyl, pyndopyrazinyl, pyndopyridazinyl, pyrrolyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, tetrazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl,
 20 benzothiazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, thienopyridyl, imidazolopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyndyl, pyrazolopyridyl, isoxazolopyndyl, isothiazolopyndyl, pyrrolopyrimidyl, furopyrimidyl, thienopyrimidyl, imidazolopyrimidyl, oxazolopyrimidyl, thiazolopyrimidyl, pyrazolopyrimidyl, isoxazolopyrimidyl, isothiazolopyrimidyl, pyrrolopyrazinyl, furopyrazinyl,
 25 thienopyrazinyl, imidazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, pyrrolopyridazinyl, furopyndazinyl, thienopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, isoxazolopyndazinyl or isothiazolopyridazinyl;
 and

30 said Ar¹ is optionally substituted as set forth in claim 7

9 A pharmaceutical composition of claim 8, wherein in said compound of Formula I, said prodrug thereof or said pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug

35 X is a covalent bond, oxycarbonyl or vinylenylcarbonyl optionally substituted on one or two vinylenyl carbons with (C₁-C₄)alkyl, benzyl or Ar;

R^9 is $Ar^1-(C_0-C_4)$ alkylenyl,

Ar^1 is phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, triazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolyl, quinoxalyl, furanyl, thienyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl,

benzoxazolyl, benzothiazolyl, furopyridyl, oxazolopyridyl, thiazolopyridyl,

5 thienopyridyl, fuorpyrimidyl, thienopyrimidyl, oxazolopyrimidyl or thiazolopyrimidyl, and

said Ar^1 is optionally substituted as set forth in claim 8

10 A pharmaceutical composition of claim 9 wherein in said compound of Formula I, said prodrug thereof or said pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug

R^2 is hydrogen,

R^4 is hydrogen or methyl,

R^5 is methyl,

G, G^1 and G^2 are hydrogen,

15 R^6 and R^7 are each independently hydrogen or methyl,

R^8 is hydrogen

11 A pharmaceutical composition of claim 10 wherein said compound of Formula I is selected from

1R-(4-{1'-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-[4,4']bipiperidinyl-1-yl}-pyrimidin-2-yl)-ethanol,

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-methanone,

(4-chloro-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-methanone,

25 {4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-(4-pyrrolidin-1-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanone,

{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-(4-morpholin-4-yl-furo[3,2-c]pyridin-2-yl)-methanone,

30 {4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl}-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-methanone,

furo[3,2-c]pyridin-2-yl-{4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl}-methanone,

4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid pyridin-3-yl ester;

- 4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
2-methyl-pyridin-3-yl ester;
4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
5-chloro-pyridin-3-yl ester;
5 4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazine-1-carboxylic acid
6-methyl-pyridin-3-yl ester;
(E)-1-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-3-
thiophen-2-yl-propenone,
1R-[4-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl]-
10 ethanol,
1R-[4-[4-(4-methoxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol,
15 1R-[4-[3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[4-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol;
1R-[4-[3R,5S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-
20 pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[3R,5S-dimethyl-4-[2-(2-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[4-[2-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-
yl]-pyrimidin-2-yl]-ethanol,
25 1R-[4-[4-[2-(4-isopropyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[3R,5S-dimethyl-4-[4-methyl-6-(4-methyl-piperazin-1-yl)-[1,3,5]triazin-2-yl]-
piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
30 pyrimidin-2-yl]-ethanol,
1R-[4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-
2-yl]-ethanol,
1R-[4-[4-(4-ethoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-
pyrimidin-2-yl]-ethanol,

- 1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
5 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-isopropoxy-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-isopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
10 1R-{4-[4-(4-ethyl-6-methoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-pyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
15 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
20 1R-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
25 1R-{4-[4-[2-(1S-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1S-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1-{4-[4-(2-acetyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanone;
30 1RS-{4-[4-[2-(1RS-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanone,

- 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
5 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol;
1R-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-[2-(4-ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
10 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-[2-(2,4-dimethyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
15 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-morpholin-4-yl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4,6-dimethoxy-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
20 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-2-yl)-3S-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
25 1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-pyrimidin-4-yl)-3S-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-3S-methyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-(3S-methyl-4-oxazolo[5,4-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl}-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
30 1R-{4-(3S-methyl-4-oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol;
1R-{4-(3S-methyl-4-quinoxalin-2-yl)-piperazin-1-yl}-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
1R-{4-[3R,5S-dimethyl-4-(4-methyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
35

- 1R-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol;
 5 1R-{4-[4-(4,6-dimethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4-hydroxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1R-{4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 10 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 1-(4-[4-(2-acetyl-pyrimidin-4-yl)-2R*,6S*-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanone,
 15 1-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanone,
 1R-{4-[4-(4-methoxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol,
 (4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1S-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or said prodrug

- 12 A pharmaceutical composition of claim 11 wherein said compound of Formula I is selected from 1R-{4-[4-(2,6-dimethyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1R-{4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1R-{4-[4-(2-hydroxymethyl-6-methyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1R-{4-[4-[2-(1S-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1S-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1-(4-[4-(2-acetyl-pyrimidin-4-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanone, 1RS-(4-[4-[2-(1RS-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, (4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-pyrimidin-4-yl]-3R,5S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanone; 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-morpholin-4-yl-pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl}-ethanol, 1R-{4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-

piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol; 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(2-[1,2,4]triazol-1-yl-
 pyrimidin-4-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-[2-(1R-hydroxy-ethyl)-
 pyrimidin-4-yl]-2R,6R-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-[2-(4-
 ethyl-piperazin-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-
 5 ethanol, 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-[2-(4-methyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-
 piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4-cyclopropyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-
 2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4,6-dimethyl-
 [1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, 1R-(4-[4-(4-
 hydroxymethyl-6-phenyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-
 10 2-yl)-ethanol; 1R-(4-[4-(4-methoxy-6-methoxymethyl-[1,3,5]triazin-2-yl)-2R,6S-
 dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol; 1R-(4-[2R,6S-dimethyl-4-(4-methyl-
 [1,3,5]triazin-2-yl)-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-ethanol, and 1R-(4-[4-[2-(2,4-
 dimethyl-imidazol-1-yl)-pyrimidin-4-yl]-2R,6S-dimethyl-piperazin-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-
 ethanol, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said compound or
 15 said prodrug

13 A pharmaceutical composition of claim 12 wherein said GABA agonist
 is muscimol, progabide, riluzole, baclofen, gabapentin, vigabatrin, valproic acid,
 tiagabine, lamotrigine, pregabalin, phenytoin, carbamazepine, topiramate, a prodrug
 thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug

20 14 A pharmaceutical composition of claim 13 wherein said GABA agonist
 is gabapentin, tiagabine, lamotrigine, phenytoin, carbamazepine, topiramate and
 pregabalin, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA
 agonist or said prodrug

25 15 The use of a pharmaceutical composition of claim 1 in the
 manufacture of a medicament to treat a condition which presents with diabetic
 complications in a mammal

80
63

COMBINACIÓN DE AGONISTAS DE GABA E
INHIBIDORES DE SORBITOL-DESHIDROGENASA

- 5 Esta invención se refiere a combinaciones farmacéuticas de un agonista de ácido γ -aminobutírico (GABA), un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o de dicho profármaco, y un inhibidor de sorbitol-deshidrogenasa (SDI), un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco, estuches que contienen tales combinaciones
- 10 y métodos de uso de tales combinaciones para tratar mamíferos, incluidos los seres humanos, que padecen complicaciones de la diabetes tales como, entre otras, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, macroangiopatía diabética, cataratas o úlceras de los pies. Esta invención se refiere también a combinaciones de aditivos y sinérgicas
- 15 de un agonista de GABA, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco y un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco, por lo que estas combinaciones de aditivos y sinérgicas son útiles en el tratamiento de mamíferos, incluidos los seres humanos, que padecen complicaciones de la
- 20 diabetes tales como, entre otras, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, macroangiopatía diabética, cataratas o úlceras de los pies.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 25 GABA es el principal neurotransmisor inhibitor en el sistema nervioso central de los mamíferos. Sus receptores han sido clasificados en dos tipos principales. El subtipo de receptores de GABA más destacable, el receptor GABA_A, es un canal de iones cloruro, ligando-dependiente, que se abre después de la liberación de GABA por las neuronas presinápticas. Un segundo receptor, el receptor GABA_B, es un miembro
- 30 de la familia de receptores acoplados a las proteínas G, vinculado tanto a rutas bioquímicas como a la regulación de los canales iónicos (Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, New York, 9ª edición (1996))

Al dejar pasar los iones cloruro negativos (Cl⁻) al interior de células, GABA

67

inhibe la liberación presináptica de neurotransmisores debido a un pulso de polarización a voltaje positivo. Tal inhibición es extremadamente común. Pueden encontrarse receptores de GABA en 60-80% de neuronas del sistema nervioso central. Los subtipos de receptores de GABA pueden ser activados por la toxina de las setas, muscimol, (en GABA_A) así como el aminoácido antiespasmódico baclofeno (GABA_B). Estos compuestos imitan directamente la acción de GABA en el receptor. La facilitación alostérica de los receptores de GABA ocurre en varios sitios bien diferenciados, los compuestos que se unen allí se utilizan como sedantes y ansiolíticos. La progabida es un profármaco que se descompone en GABA después de 5
10 atravesar la barrera hematoencefálica en el sistema nervioso central. Vigabatrina (gamma-vinil-GABA) promueve la unión de GABA por inhibición de GABA-aminotransferasa (GABA-T), la enzima responsable de la degradación de GABA en la sinapsis.

Los agonistas de GABA bien conocidos en la técnica incluyen muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, gabapentina (Neurontin®), vigabatrina, ácido valproico, 15 tiagabina (Gabitril®), lamotrigina (Lamictal®), pregabalina, fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), topiramato (Topamax®) y análogos, derivados, profármacos y sales farmacéuticamente aceptables de estos agonistas de GABA. Los expertos en la técnica, a la vista de esta descripción, apreciarán que otros agonistas de GABA son también útiles en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y 20 estuches de esta invención. Se ha descrito que los agonistas de GABA son útiles en la terapia anticonvulsiva para trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, corea de Huntington, isquemia cerebral, enfermedad de Parkinson, disquinesia tardía y espasticidad. Se ha descrito también que los agonistas de GABA son útiles como antidepresivos, ansiolíticos y antipsicóticos. Además, se ha descrito 25 que los agonistas de GABA tienen utilidad en el tratamiento de dolor.

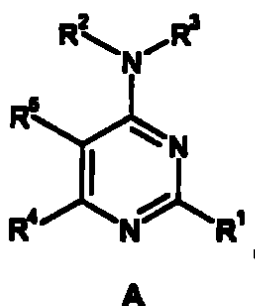
S. Ao et al., Metabolism, 40, 77-87 (1991) han demostrado que ocurre una mejora funcional significativa en los nervios de ratas diabéticas (basada en la velocidad de conducción nerviosa) cuando se hacen descender farmacológicamente los niveles de fructosa en los nervios, y que dicha mejora está relacionada más 30 estrechamente con la disminución de fructosa en los nervios que con la disminución de sorbitol en los nervios. Se ha informado acerca de resultados similares por N. E. Cameron y M. A. Cotter, Diabetic Medicine, 8, Suppl. 1, 35A-36A (1991). En estos dos casos, se produjo descenso del nivel de fructosa en los nervios utilizando dosis relativamente altas de inhibidores de aldosa-reductasa, que inhiben la formación de

sorbitol, un precursor de fructosa, a partir glucosa vía la enzima aldosa-reductasa.

Las Patentes de los EE.UU Nos 5 728 704 y 5 866 578, ambas del mismo cesionario, que se incorporan aquí como referencia, describen compuestos de Fórmula A,

5

10

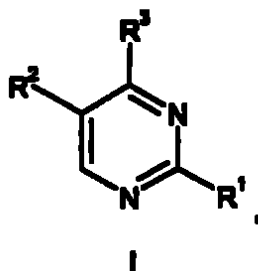


en que los grupos R^1 a R^5 en el compuesto de Fórmula A se definen como se describe en ellas. Además, la Patente de EE.UU 5 728 704 describe que los compuestos de sorbitol-deshidrogenasa tienen utilidad en el tratamiento de complicaciones de la diabetes

15

La Solicitud de Patente Internacional con el número de publicación WO 00/59510, del mismo cesionario, que se incorpora aquí como referencia, describe compuestos de fórmula

20



25

en que los grupos R^1 a R^3 en el compuesto de Fórmula I se definen como se describe en ella Esa solicitud describe que los compuestos de Fórmula I tienen utilidad en el tratamiento de complicaciones de la diabetes.

30

COMPENDIO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden.

- a. una cantidad de un agonista de GABA, un profármaco del

mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco,

- b una cantidad de un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco, y, opcionalmente,**
- 5 c un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable**

Esta invención se refiere también a estuches para producir un efecto terapéutico en un mamífero, que comprenden

- a una cantidad de un agonista de GABA, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una primera forma de dosificación unitaria;**
- b una cantidad de un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco, y un vehículo,**
- 15 excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable en una segunda forma de dosificación unitaria, y**
- c. un envase.**

Esta invención se refiere también a métodos para tratar a un mamífero en necesidad de tratamiento terapéutico, que comprenden administrar a dicho mamífero

- 20 (a) un cantidad de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un agonista de GABA, un profármaco del mismo o un sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco; y**
- (b) una cantidad de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco;**
- 25 en que dicho primer compuesto y dicho segundo compuesto se administran cada uno, opcional e independientemente, junto con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable**

Esta invención se refiere también a métodos para tratar a un mamífero en necesidad de tratamiento terapéutico, que comprende administrar a dicho mamífero una composición farmacéutica que comprende

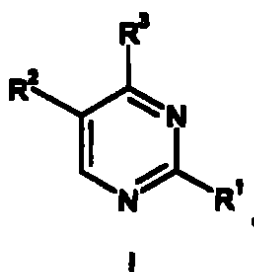
- (a) una cantidad de un primer compuesto, siendo dicho primer compuesto un agonista de GABA, un profármaco del mismo o un sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco; y**

(b) una cantidad de un segundo compuesto, siendo dicho segundo compuesto un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco, y, opcionalmente,

(c) un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable

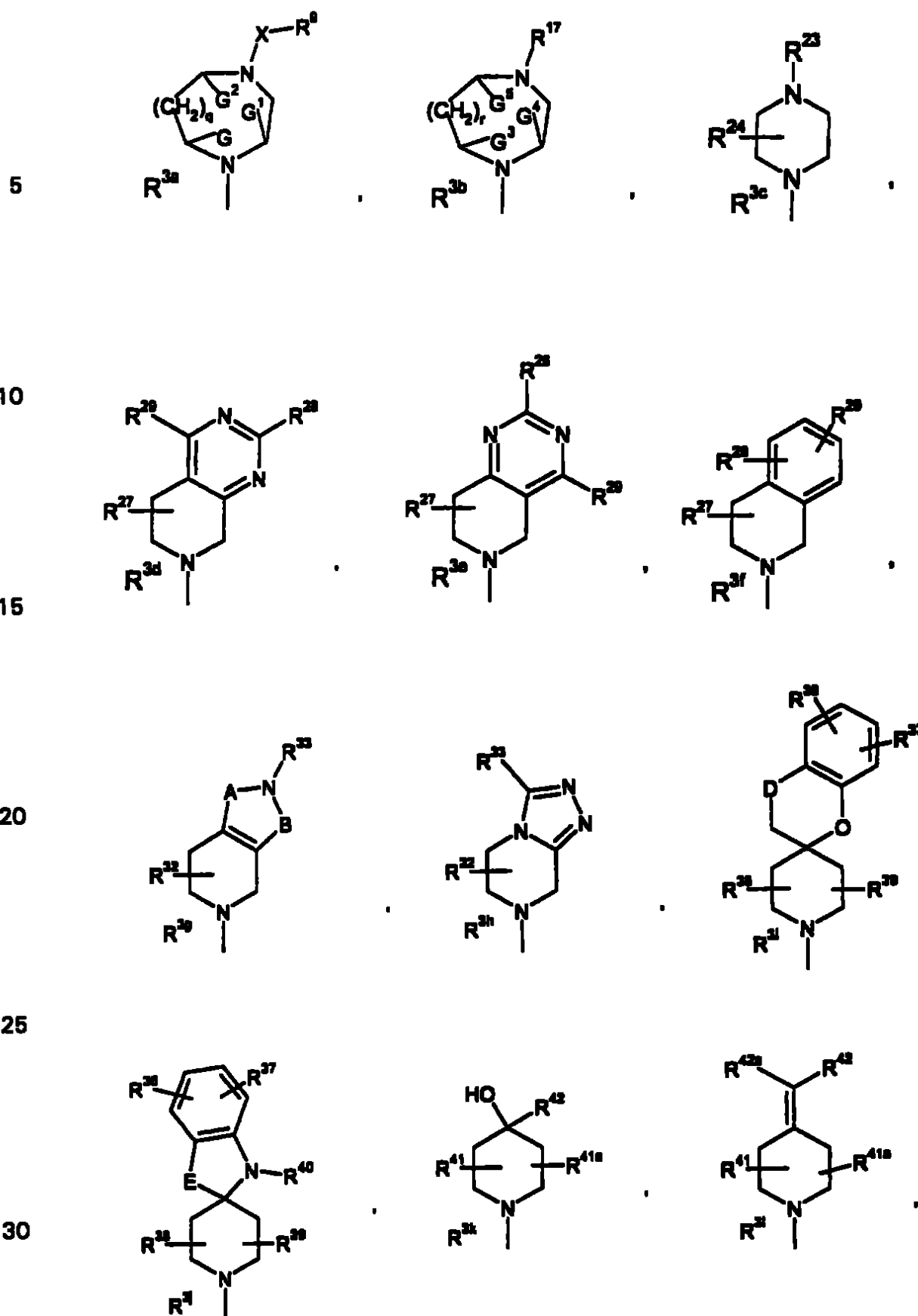
Los métodos de esta invención incluyen el tratamiento terapéutico de complicaciones de la diabetes. Las complicaciones de la diabetes que se pueden tratar por los métodos de esta invención incluyen, entre otras, neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, macroangiopatía diabética, cataratas y úlceras de los pies. Los seres humanos son los mamíferos especialmente preferidos que son tratados por los métodos de esta invención.

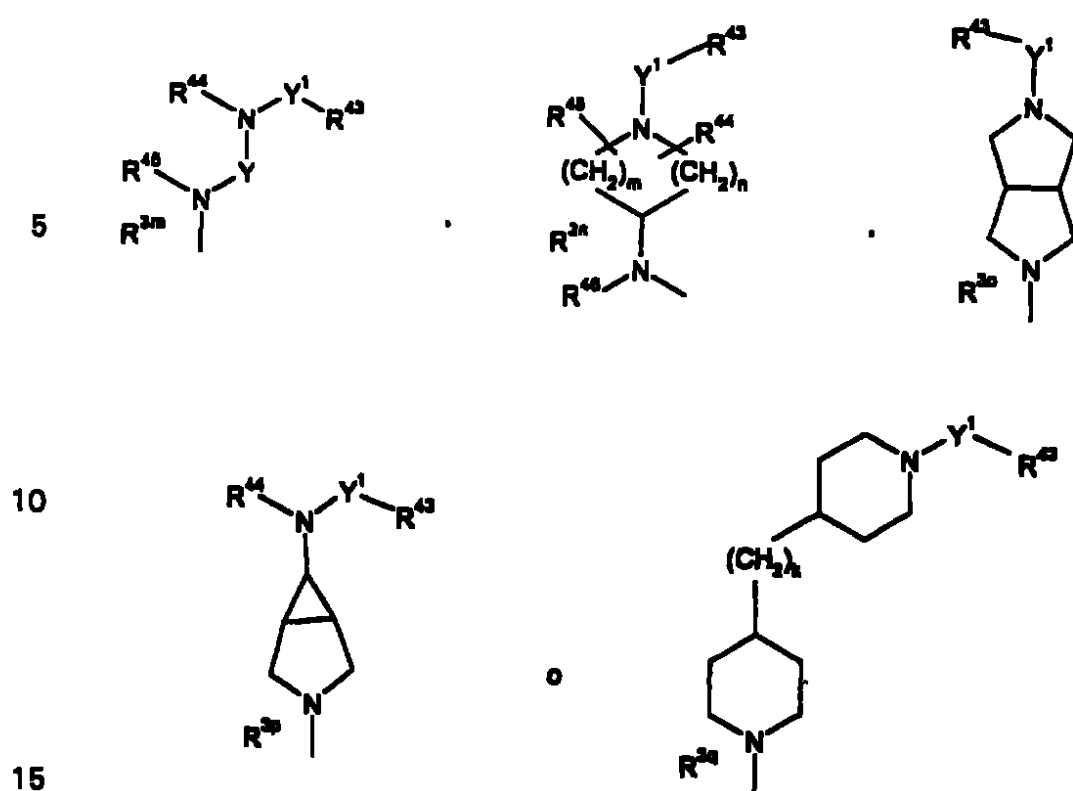
Los SDI preferidos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención son compuestos de Fórmula I,



profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en la que:

R^1 es formilo, acetilo, propionilo, carbamilo o $-C(OH)R^4R^5$,
 R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, metilo, etilo o hidroxi-alquilo (C_1-C_3);
 R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4);
 R^3 es un radical de fórmula





en la que dicho radical de fórmula R^{3a} está sustituido adicionalmente en el anillo con R^6 , R^7 y R^8 ;

20 dicho radical de fórmula R^{3b} está sustituido adicionalmente en el anillo con R^{18} , R^{19} y R^{20} ;

G , G^1 y G^2 se toman separadamente y cada uno de ellos es hidrógeno y R^6 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres sustituyentes hidroxi, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición de R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcionalmente independientemente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

30 G y G^1 se toman juntos y son alquilenil (C_1-C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G son hidrógeno; o G^1 y G^2 se toman juntos y son alquilenil (C_1-C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G son hidrógeno, q es 0 ó 1,

X es un enlace covalente, $-(C=NR^{10})-$, oxicarbonilo, vinilenilcarbonilo, oxialquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, alquilenil (C_3-C_4)-carbonilo, trialquilenil

- (C₁-C₄)-carbonilo, vinilenilsulfonilo, sulfinil-alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo, sulfonil-alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo o carbonil-alquilenil (C₀-C₄)-carbonilo; donde dichos oxialquilenil (C₁-C₄)-carbonilo, alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo, alquenil (C₃-C₄)-carbonilo y tioalquilenil (C₁-C₄)-carbonilo en la definición de X están cada uno de ellos opcional
- 5 e independientemente sustituidos con hasta dos grupos alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar; estando dicho vinilenilsulfonilo y dicho vinilenilcarbonilo en la definición de X opcionalmente sustituidos independientemente en uno o dos carbonos de vinilenilo con alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar, y estando dicho carbonil-alquilenil (C₀-C₄)-carbonilo en la definición de X opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres
- 10 grupos alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar,
R¹⁰ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
R⁹ es cicloalquilo (C₃-C₇), Ar¹-alquilenilo (C₀-C₃) o alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, con la condición de que cuando q = 0 y X sea un enlace covalente, oxicarbonilo o alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo, entonces R⁹
- 15 no sea alquilo (C₁-C₈);
Ar y Ar¹ son, independientemente, un anillo completamente saturado, parcialmente saturado o completamente insaturado, de cinco a ocho miembros, que tiene opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensa-
- 20 dos, independientemente parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, de cinco a siete miembros, tomados independientemente, que tienen opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; o un anillo tricíclico que consta de tres anillos condensados, independientemente parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, de cinco a siete miembros, tomados
- 25 independientemente, que opcionalmente tienen hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo dicho anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado, completamente saturado o completamente insaturado, uno o dos grupos oxo como sustituyentes en carbono o
- 30 uno o dos grupos oxo como sustituyentes en azufre;
Ar y Ar¹ están opcional e independientemente sustituidos en carbono o nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta un total de cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴, donde

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se toman cada uno separadamente y son cada uno, independientemente, halo, formilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquilenil (C₁-C₆)-oxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftilo, fenilo, imidazolilo, pindilo, triazolilo, morfolinilo, alquil (C₀-C₄)-sulfamoflo, N-alquil (C₀-C₄)-carbamofo, N,N-di-

5 alquil (C₁-C₄)-carbamofo, N-fenilcarbamofo, N-alquil (C₁-C₄)-N-fenilcarbamofo, N,N-difenilcarbamofo, alquil (C₁-C₄)-carbonilamido, cicloalquil (C₃-C₇)-carbonilamido, fenilcarbonilamido, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, ciano, bencimidazolilo, amino, anilino, pirimidilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzoxazolilo, pindazinilo,

10 piridiloxi, pindilsulfanilo, furanilo, 8-alquil (C₁-C₄)-3,8-diaza[3.2.1]bicyclooctilo, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinilo, fenoxi, trifenoxi, alquil (C₁-C₄)-sulfanilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o grupos alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; estando dichos naftilo, fenilo, pindilo, piperidinilo, bencimidazo-

15 lilo, pirimidilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, pindiloxi, pindilsulfanilo, furanilo, trifenoxi, anilino y fenoxi en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con

20 hasta cinco átomos de flúor y grupos alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ están opcionalmente sustituidos con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente

25 sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho morfolinilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C₁-C₄), estando dicho pirrolidinilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes

30 seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dicho piperazinilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi

- (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), fenilo, piridilo, alquil (C₀-C₄)-sulfamóilo, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho triazolilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con
- 5 hidroxi, halo, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dicho tetrazolilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hidroxi-alquilo (C₂-C₃) o alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; y
- 10 dichos fenilo y piridilo que están opcionalmente sustituidos en piperazina en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ están opcionalmente sustituidos con hasta tres hidroxi, halo, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; o
- 15 R¹¹ y R¹² se toman juntos en los átomos de carbono adyacentes y son -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- ú -O-(CH₂)_p-O-, y R¹³ y R¹⁴ se toman separadamente y son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- p es 1, 2 ó 3;
- R¹⁵ y R¹⁶ se toman separadamente y cada uno de ellos es independientemente
- 20 hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; o R¹⁵ y R¹⁶ se toman separadamente y R¹⁵ es hidrógeno y R¹⁶ es cicloalquilo (C₃-C₆), hidroxi-alquilo (C₁-C₃), fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo; o R¹⁵ y R¹⁶ se toman juntos y son alquilenos (C₃-C₆),
- 25 G³, G⁴ y G⁵ se toman separadamente y son cada uno hidrógeno; r es 0; R¹⁸ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxi-alquilo (C₁-C₄) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres grupos hidroxi, halo, hidroxi-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄), donde dicho alquilo (C₁-C₄) en la definición de R⁶
- 30 y dicho alcoxi (C₁-C₄) en la definición de R⁶ están opcionalmente e independientemente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; y R¹⁹ y R²⁰ son cada uno, independientemente, alquilo (C₁-C₄), o
- G³, G⁴ y G⁵ se toman separadamente y cada uno de ellos hidrógeno; r es 1; R¹⁸ es hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄),

- hidroxi-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición de R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcionalmente independientemente
- 5 sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; y R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o
- G^3 y G^4 se toman juntos y son alquilenos (C_1-C_3), r es 0 ó 1; y R^{18} , R^{19} , R^{20} y G^5 son hidrógeno, o
- G^4 y G^5 se toman juntos y son alquilenos (C_1-C_3), r es 0 ó 1, y R^{18} , R^{19} , R^{20} y G^3
- 10 son hidrógeno;
- R^{17} es $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, Ar^2 -carbonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, Ar^2 -sulfonilo, Ar^2 -sulfinilo y alquilo (C_1-C_6),
- R^{21} y R^{22} se toman separadamente y cada uno de ellos se selecciona independientemente
- 15 entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y Ar^2 -alquilenilo (C_0-C_4); o
- R^{21} y R^{22} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, azabicyclo[3.2.2]nonano, azabicyclo[2.2.1]heptano, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepino,
- 20 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino ó 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo; estando dicho azetidino en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de
- 25 flúor, estando dichos pirrolidino, piperidino, azepino en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituidos independientemente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de
- 30 flúor; estando dicho morfolino en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho piperazino en la definición de R^{21}

- y R^{22} opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fenilo, piridilo, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y dicho 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo en
- 5 la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituidos independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y estando dicho 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinilo
- 10 en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; dichos pirimidilo, piridilo y fenilo que están opcionalmente sustituidos
- 15 en dicha piperazina en la definición de R^{21} y R^{22} están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,
- 20 Ar^2 se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ; dicho Ar^2 está opcionalmente sustituido independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ;
- R^{23} es $CONR^{25}R^{26}$ ó $SO_2R^{25}R^{26}$, donde R^{25} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o Ar^3 -alquilenilo (C_0-C_4) y R^{26} es Ar^3 -alquilenilo (C_0-C_4), con la condición de que cuando
- 25 Ar^3 es fenilo, naftilo o bifenilo, entonces R^{23} no puede ser $CONR^{25}R^{26}$ donde R^{25} es hidrógeno o Ar^3 y R^{26} es Ar^3 ;
- R^{24} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxilo-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición de
- 30 R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor,
- Ar^3 se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ; dicho Ar^3 está opcionalmente sustituido independientemente como se ha descrito

anteriormente para Ar y Ar¹;

R²⁷ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

R²⁸ y R²⁹ son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con

- 5 hasta cinco átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, SO₂NR³⁰R³¹, CONR³⁰R³¹ ó NR³⁰R³¹, estando dichos tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R²⁸ y R²⁹ opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos fenilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R²⁸ y R²⁹ opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, R³⁰ y R³¹ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₇) o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; o R³⁰ y R³¹ se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo; estando dichos pirrolidinilo y piperidinilo en la definición de R³⁰ y R³¹ opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos indolinilo y piperazinilo en la definición de R³⁰ y R³¹ opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de fluor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho morfolinilo en la definición de R³⁰ y R³¹ opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco

átomos de flúor;

A es N opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y B es carbonilo; o A es carbonilo y B es N opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), R³² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

- 5 R³³ es fenilo, piridilo, pirimidilo, triazolilo, oxazolilo, bencilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalizinilo, quinoxalilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo o benzotienilo; estando dichos fenilo, piridilo, pirimidilo, triazolilo, oxazolilo, bencilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalizinilo, quinoxalilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo y benzotienilo en la definición de R³³ opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos
- 10 fenilo, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroxí, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;
- R³⁴ y R³⁵ son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o fenilsulfonilo, estando dichos fenilo y fenilsulfonilo en la definición de R³⁴ y R³⁵
- 15 opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos halo, hidroxí, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

D es CO, CHOH ó CH₂,

E es O, NH ó S,

- 20 R³⁶ y R³⁷ se toman separadamente y cada uno de ellos es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxí, amino, alquil (C₁-C₈)-amino, di-alquil (C₁-C₈)-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxí-alquilo (C₁-C₄), Ar⁴, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;
- 25 R³⁸, R³⁹ y R⁴⁰ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄), Ar⁴ es fenilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, estando dicho Ar⁴ opcionalmente sustituido con hasta tres grupos hidroxí, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), halo, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco
- 30 átomos de flúor, o
- R³⁶ y R³⁷ se toman junto con los átomos de carbono adyacentes y son -O-(CH₂)_t-O-;
- t es 1, 2 ó 3,
- Y es alquileno (C₂-C₈),
- R⁴⁴, R⁴⁵ y R⁴⁶ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),

m y n son cada uno, independientemente, 1, 2 ó 3, con la condición de que la suma de m y n sea 2, 3 ó 4,

k es 0, 1, 2, 3 ó 4,

Y¹ es un enlace covalente, carbonilo, sulfonilo u oxicarbonilo;

- 5 R⁴³ es cicloalquilo (C₃-C₇), Ar⁵-alquilenilo (C₀-C₄), NR⁴⁷R⁴⁸ o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; con la condición de que cuando Y¹ sea un enlace covalente u oxicarbonilo, entonces R⁴³ no sea NR⁴⁷R⁴⁸, R⁴⁷ y R⁴⁸ se toman separadamente y se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, Ar⁵, alquilo (C₁-C₆) y Ar⁵-alquilenilo (C₁-C₆), o
- 10 R⁴⁷ y R⁴⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolínilo, azepínilo, azabíciclo-[3 2 2]nonánilo, azabíciclo[2 2 1]heptilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepínilo ó 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo, estando dicho azetidínilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituido con un grupo
- 15 hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dichos pirrolidínilo, piperidínilo y azepínilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho morfolínilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituido con hasta dos
- 20 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dichos piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o
- 25 alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; y estando dicho 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepínilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o
- 30 alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; y estando dicho 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepínilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco

82
78

átomos de flúor,

Ar^5 se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ,

Ar^5 está opcionalmente sustituido independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ,

- 5 R^{42} y R^{42a} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo (C_3-C_7), Ar^6 -alquilenilo (C_0-C_3), Ar^6 -alquenilo (C_2-C_4), Ar^6 -carbonilo o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,

Ar^6 se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ,

Ar^6 está opcionalmente sustituido independiente como se ha descrito anteriormente

- 10 para Ar y Ar^1 , y

R^{41} y R^{41a} son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4).

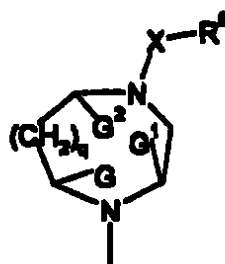
Los SDI más preferidos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención son compuestos de Fórmula I del párrafo inmediatamente precedente, profármacos de los mismos y sales

- 15 farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en que R^1 es $C(OH)R^4R^5$, donde R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo,

R^2 es hidrógeno,

R^3 es

20



25

donde dicho R^3 está sustituido con R^6 , R^7 o R^8 ;

G , G^1 y G^2 se toman separadamente y son cada uno hidrógeno y R^6 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

- 30

G y G^1 se toman juntos y son alquilenos (C_1C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G^2 son hidrógeno; o

G^1 y G^2 se toman juntos y son alquilenos (C_1C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G son hidrógeno;

q es 0 ó 1;

83
79

- X es un enlace covalente, oxicarbonilo, vinilenilcarbonilo, oxi-alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo, tio-alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo o vinilenilsulfonilo, estando dicho vinilenilcarbonilo y dicho vinilenilsulfonilo en la definición de X opcionalmente sustituidos con uno o dos carbonos de vinilenilo con alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar, estando dicho oxi-alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo y dicho tio-alquilenil (C₁-C₄)-carbonilo en la definición de X opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar,
- 5 R⁹ es cicloalquilo (C₃-C₇), Ar¹-alquilenilo (C₀-C₄) o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,
- Ar¹ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, pindazínilo, triazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinopirazinilo, pirazinopiridazínilo, pirimidopindazínilo, pirimidopirimidilo, pindopirimidilo, piridopirazinilo, piridopiridazínilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, triadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, pirrolopindilo, furopindilo, tienopindilo, imidazolopiridilo, oxazolopindilo, tiazolopiridilo, pirazolopiridilo, isoxazolopindilo, isotiazolopindilo, pirrolopirimidilo, furopirimidilo, tienopirimidilo, imidazolopirimidilo, oxazolopirimidilo, tiazolopirimidilo, pirazolopirimidilo, isoxazolopirimidilo, isotiazolopirimidilo, pirrolopirazinilo, furopirazinilo, tienopirazinilo, imidazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo, isotiazolopirazinilo, pirrolopiridazínilo, furopindazínilo, tienopindazínilo, imidazolopiridazínilo, oxazolopiridazínilo, tiazolopiridazínilo, pirazolopiridazínilo, isoxazolopindazínilo o isotiazolopindazínilo, y
- 15 estando dicho Ar¹ opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la definición de las variables de los compuestos de Fórmula I.
- 20
- 25

- SDI todavía más preferidos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención son compuestos de Fórmula I del párrafo inmediatamente precedente, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en que:
- 30 X es un enlace covalente, oxicarbonilo o vinilenilcarbonilo opcionalmente sustituido en uno o dos carbonos de vinilenilo con alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar;
- R⁹ es Ar¹-alquilenilo (C₀-C₄),
- Ar¹ es fenilo, naftilo, pindilo, pirimidilo, pirazinilo, triazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, furanilo, tienilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo,

84
80

benzoxazolilo, benzotiazolilo, furopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, tienopindilo, fuopirimidilo, tienopirimidilo, oxazolopirimidilo o tiazolopirimidilo, y dicho Ar¹ está opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente en la definición de las variables de los compuestos de Fórmula I

- 5 SDI todavía más preferidos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención son compuestos de Fórmula I del párrafo inmediatamente precedente, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos, en que R² es hidrógeno,
- 10 R⁴ es hidrógeno o metilo;
R⁵ es metilo,
G, G¹ y G² son hidrógeno,
R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo;
R⁸ es hidrógeno
- 15 SDI particularmente prefendos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención incluyen
- R-(4-{1'-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-[4,4']-bipiperidinil-1-il}pirimidin-2-il)-etanol;
- furo[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetil-
- 20 piperazin-1-il}metanona,
- (4-cloro-furo[3,2-c]piridin-2-il)-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}metanona,
- {4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-{4-pirrolidin-1-il-furo[3,2-c]piridin-2-il}metanona,
- 25 {4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-{4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridin-2-il}metanona,
- {4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-imidazo[1,2-a]pindin-2-ilmetanona;
- furo[3,2-c]pindin-2-il{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-
- 30 1-il}metanona;
- éster piridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,
- éster 2-metilpiridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,

éster 5-cloropiridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,

éster 6-metilpiridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,

5 (E)-1-{4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-3-tiofen-2-ilpropenona,

1R-{4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(4-metoximetil-6-metilpirimidin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(4-hidroximetil-6-metilpirimidin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;

15 1R-{4-[4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-[2-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[4-[2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[4-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

25 1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-[4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il]piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(4-metoxi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(4-etoxi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(4-isopropoxi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)]piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-
etanol,

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-
il]pirimidin-2-il}-etanol,

5 1R-{4-[4-(4-isopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-
il]pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(4-isopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-
il}-etanol;

10 1R-{4-[4-(4-etil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-
pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-
etanol,

1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metilpirimidin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
pirimidin-2-il}-etanol,

15 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-2-il]piperazin-1-il]-
pirimidin-2-il}-etanol;

1R-{4-[4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-
etanol;

20 1R-{4-[4-[2-(1R-hidroksietil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-
2-il}-etanol,

1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
pirimidin-2-il}-etanol,

1R-{4-[4-[2-(1S-hidroksietil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-
2-il}-etanol,

25 1S-{4-[4-[2-(1R-hidroksietil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-
2-il}-etanol,

1-{4-[4-(2-acetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}etanona;

1RS-{4-[4-[2-(1RS-hidroksietil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
pirimidin-2-il}-etanol,

30 {4-[4-[2-(1R-hidroksietil)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-
etanona,

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]pirimidin-2-
il}-etanol,

1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-

- pirimidin-2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-
pirimidin-2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-
5 2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
pirimidin-2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]-
pirimidin-2-il)-etanol,
- 10 1 R-{4-[4-[2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
pirimidin-2-il)-etanol;
- 1 R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]-
pirimidin-2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
15 pirimidin-2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-
2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il)-
etanol,
- 20 1 R-{4-[4-(4-hidroxiometil-6-metilpirimidin-2-il)-3S-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-
il)-etanol,
- 1 R-{4-[4-(2-hidroxiometilpirimidin-4-il)-3S-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il)-
etanol,
- 1 R-{4-[4-(2-hidroxiometil-6-metilpirimidin-4-il)-3S-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-
25 il)-etanol,
- 1 R-{4-(3S-metil-4-oxazolo[5,4-b]piridin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol,
1 R-{4-(3S-metil-4-oxazolo[4,5-b]piridin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol,
1 R-{4-(3S-metil-4-quinoxalin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol;
1 R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-
30 il)-etanol;
- 1 R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]-
pirimidin-2-il)-etanol,
- 1 R-{4-[4-(4-ciclopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-
2-il)-etanol;

- 1R-{4-[4-(4-ciclopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 5 1R-{4-[4-(4-hidroximetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-metoxi-6-metoximetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-
- 10 etanol;
- 1-{4-[4-(2-acetilpirimidin-4-il)-2R*,6S*-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanona,
- 1-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il})etanona,
- 15 1R-{4-[4-(4-metoximetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- (4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1S-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 20 profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos
- SDI más particularmente preferidos para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención incluyen:
- 25 1R-{4-[4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol, 1R-{4-[4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol, 1R-{4-[4-(2-hidroximetil-6-metilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol, 1R-{4-[4-[2-(1S-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol, 1S-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol, 1-{4-[4-(2-acetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}etanona;
- 30 1RS-(4-{4-[2-(1RS-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol; (4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}etanona, 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol, 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metil-

piperazin-1-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-{4-[4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-{4-[4-[2-(4-etilpiperazin-1-il]pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-
5 {4-[2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-1-il]pirimidin-4-il]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-{4-[4-(4-ciclopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-{4-[4-(4-hidroximetil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-{4-[4-(4-metoxi-6-metoximetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-
10 dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, y 1R-{4-[4-[2-(2,4-dimetilimidazol-1-il]pirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y dichos profármacos.

Los agonistas preferidos de GABA para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención incluyen: muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, gabapentina (Neurontin®), vigabatrina, ácido valproico, tiagabina (Gabitril®), lamotrigina (Lamictal®), pregabalina, fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), topiramato (Topamax®), profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agonistas de GABA y dichos
20 profármacos.

Los agonistas más preferidos de GABA para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención incluyen gabapentina, tiagabina, lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, topiramato, pregabalina, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agonistas de GABA y dichos profármacos
25 de GABA y dichos profármacos

Un agonista particularmente preferido de GABA para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención es pregabalina, un profármaco de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha pregabalina o dicho profármaco.

Otro agonista particularmente preferido de GABA para uso en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención es gabapentina (Neurontin®), un profármaco de la misma o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha gabapentina (Neurontin®) o dicho profármaco.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

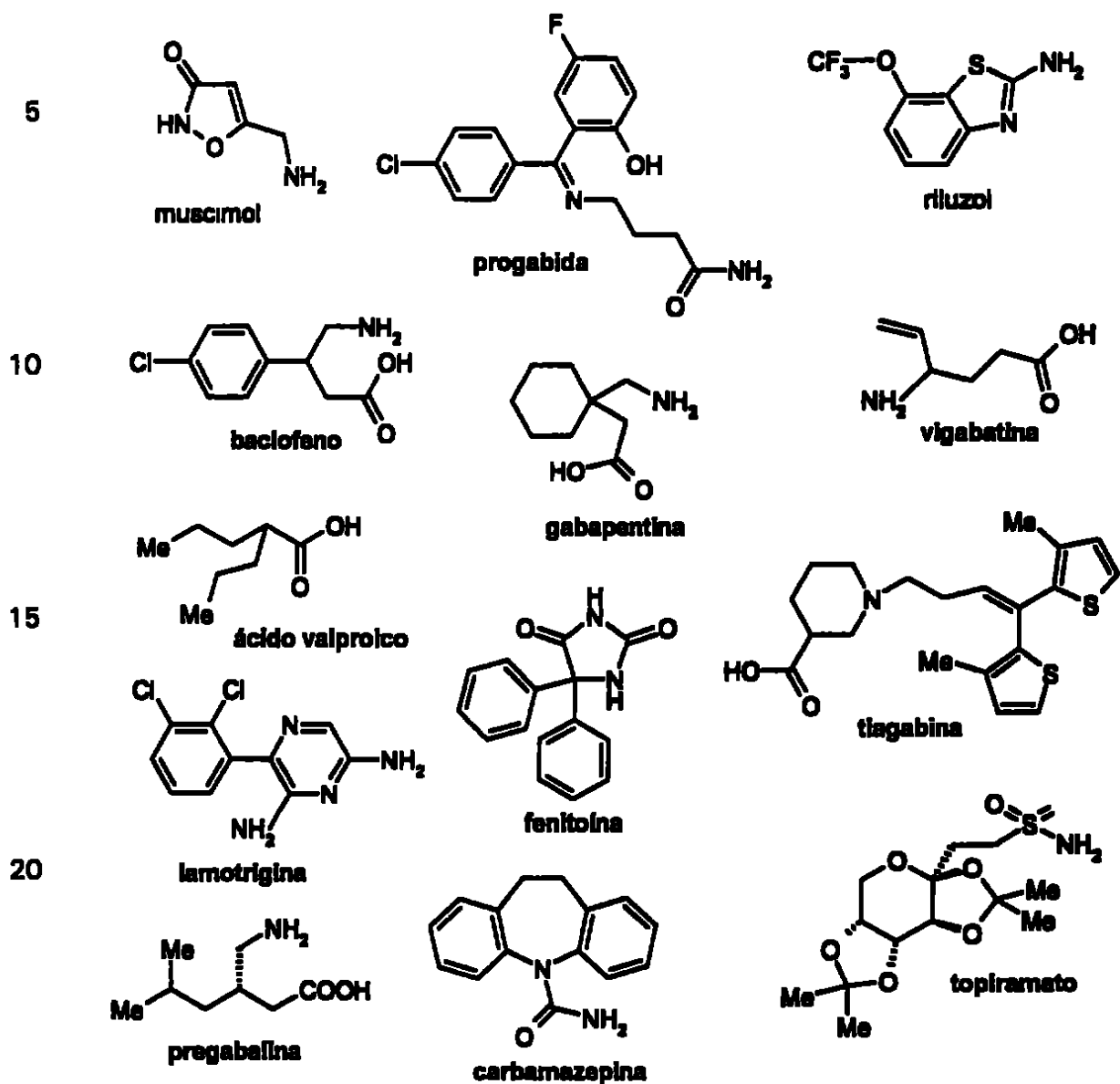
Las combinaciones de esta invención comprenden dos componentes activos un agonista de GABA, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco y un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco
5 Las combinaciones de esta invención incluyen opcionalmente un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El primer componente de las combinaciones de esta invención es un agonista de GABA, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho
10 agonista de GABA o dicho profármaco El término "GABA", cuando se utiliza en la descripción y en las reivindicaciones anejas, es sinónimo del término "ácido γ -aminobutírico". Estos términos se utilizan indistintamente a lo largo de la descripción y de las reivindicaciones anejas

Los agonistas de GABA adecuados para uso aquí incluyen, pero no se limitan
15 a, muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, gabapentina (Neurontin®), vigabatrina, ácido valproico, tiagabina (Gabitri®), lamotrigina (Lamictal®), pregabalina, fenitoína (Dilantin®), carbamazepina (Tegretol®), topiramato (Topamax®), un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco. Los expertos en la técnica apreciarán, a la vista de esta descripción, que
20 otros agonistas de GABA también son útiles en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención.

Las estructuras de los agonistas de GABA preferidos se exponen en el Esquema 1 siguiente

Esquema 1



Los agonistas de GABA descritos aquí se preparan por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Concretamente, las siguientes patentes y solicitudes de patentes, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia, ejemplifican agonistas de GABA que se pueden utilizar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención, y se refieren a métodos para preparar estos agonistas de GABA: Patente de EE.UU. 3 242.190 (específicamente, muscimol); Patente de EE.UU. 4.094.992 (concretamente, progabida); Patente de EE.UU. 4 370 338 (concretamente, riluzol); Patente de

EE UU. 3,471 548 (concretamente, baclofeno), Patente de EE UU 4 024.175 (concretamente, gabapentina), Patente de EE.UU 3 960 927 (concretamente, vigabatrina); Patente de EE UU 5 010 090 (concretamente, tiagabina); Patente de EE UU 4 602 017 (concretamente, lamotrigina) Patente de EE UU 6 028.214
5 (concretamente, pregabalina), Patente de EE UU. 2.409.754 (concretamente, fenitoína) y Patente de EE UU 4 513 006 (concretamente, topiramato). El ácido valproico se prepara como se describe en Carraz et al., Therapie, 1985, 20, 419

Se puede utilizar cualquier SDI como uno de los ingredientes activos en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de la presente
10 invención. Los compuestos de Fórmula A, anterior, se pueden preparar como se indica en las Patentes de EE UU 5 728.704 y/o 5.866.578

Por lo general, los SDI de Fórmula I de esta invención se pueden preparar por procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en el campo de la química. Los SDI de Fórmula I de esta invención se preparan como se describe en la Solicitud de
15 Patente Internacional con el número de publicación WO 00/59510, que se incorpora aquí como referencia

Se reconocerá que ciertos de los agonistas de GABA y SDI utilizados en las composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención pueden contener o bien un ácido carboxílico libre o un grupo amino libre como parte de la estructura
20 química. Por lo tanto, esta invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de esos ácidos carboxílicos o grupos amino. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales catiónicas farmacéuticamente aceptables" pretende definir, pero no se limita a, sales tales como
25 sales de metales alcalinos (p ej., sodio y potasio), sales de metales alcalino-térreos (p ej., calcio y magnesio), sales de aluminio, sales de amonio y sales con aminas orgánicas tales como benzetina (N,N'-dibenciletildiamina), colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), dietilamina, piperazina, trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol) y
30 procalina. La expresión "sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables" se entiende que define, pero no se limita a, sales tales como las sales de hidrocloruro, hidrobromuro, sulfato, hidrógenosulfato, fosfato, hidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, acetato, succinato, citrato, metanosulfonato (mesilato) y p-toluenosulfonato (tosilato).

Las sales catiónicas farmacéuticamente aceptables de agonistas de GABA o SDI que contienen ácidos carboxílicos libres se pueden preparar fácilmente haciendo reaccionar la forma de ácido libre de los agonistas de GABA o SDI con una base apropiada, habitualmente un equivalente, en un co-disolvente. Bases típicas son

5 hidróxido de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruro de sodio, metóxido de potasio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, benzetina, colina, dietanol-amina, piperazina y trometamina. La sal se aísla por concentración a sequedad o por adición de un no-disolvente. En muchos casos, las sales se preparan preferiblemente mezclando una solución del ácido con una solución de una sal diferente del catión

10 (p.ej., etilhexanoato de sodio o potasio, oleato de magnesio), empleando un disolvente (p.ej., acetato de etilo) a partir del cual precipita la sal catiónica deseada, o se puede aislar de otra manera por concentración y/o adición de un no-disolvente.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de agonistas de GABA o SDI que contienen grupos amino libres se pueden preparar fácilmente

15 haciendo reaccionar la forma de base libre del agonista de GABA o SDI con el ácido apropiado. Cuando la sal es de un ácido monobásico (p.ej., el hidrocloruro, hidrobromuro, p-toluenosulfonato, acetato), la forma hidrógeno de un ácido dibásico (p.ej., el hidrógenosulfato, succinato) o la forma dihidrógeno de un ácido tribásico (p.ej., el dihidrógenofosfato, citrato), se emplea al menos un equivalente molar y habitualmente

20 un exceso molar del ácido. Sin embargo, cuando se desean sales tales como el sulfato, hemisuccinato, hidrógenofosfato o fosfato, se utilizarán generalmente el número exacto de equivalentes químicos del ácido. La base libre y el ácido habitualmente se combinan en un co-disolvente a partir del que precipita la sal deseada, o se pueden aislar de otra manera por concentración y/o adición de un no-disolvente.

La expresión "profármaco" se refiere a compuestos que son precursores del fármaco que, después de la administración, liberan el fármaco *in vivo* mediante algún proceso químico o fisiológico (p.ej., un profármaco que se está llevando a pH fisiológico o a través de acción enzimática se convierte en la forma de fármaco deseada). Tanto los agonistas de GABA como los SDI utilizados en las combinaciones,

30 composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención se pueden preparar como profármacos. La preparación de los profármacos es directa y se puede realizar utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Todos estos profármacos están dentro del alcance de las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención.

Los químicos expertos en la técnica también apreciarán que ciertos compuestos que están dentro del alcance de esta invención pueden existir en forma tautómera, es decir, que existe un equilibrio entre dos isómeros que están en equilibrio rápido entre sí. Un ejemplo de tautomería es la tautomería ceto-enólica, es decir,

5



10

Ejemplos de compuestos que pueden existir como tautómeros incluyen hidroxipiridinas, hidroxipirimidinas e hidroxiquinolinas. Otros ejemplos serán reconocidos por los expertos en la técnica. Se incluyen en esta invención todos estos tautómeros y sus mezclas.

15

Los químicos expertos en la técnica también apreciarán que ciertos compuestos que están dentro del alcance de esta invención pueden existir en forma de ion híbrido, es decir, que ciertos compuestos contienen una porción amino y una porción de ácido carboxílico, que, dependiendo del pH de la solución, pueden existir como amina libre y ácido carboxílico libre o como ion híbrido, en el que se protona la amina para formar un ion de amonio y se desprotona el ácido carboxílico para formar un ion carboxilato. Se incluyen en esta invención todos estos iones híbridos.

20

Además, los agonistas de GABA, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agonistas de GABA y dichos profármacos utilizados en las combinaciones de la presente invención pueden encontrarse en forma de hidratos o solvatos. Además, los SDI, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos SDI y dichos profármacos utilizados en las combinaciones de la presente invención también pueden encontrarse en forma de hidratos o solvatos. Dichos hidratos y solvatos también están dentro del alcance de la invención.

25

30

La actividad inhibidora de sorbitol-deshidrogenasa de los SDI utilizados en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención se pueden determinar de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica y particularmente como se ha descrito en la Solicitud de Patente

Internacional del mismo cesionario, con el número de publicación WO 00/59510. Los métodos para determinar la actividad agonista de GABA de los agonistas de GABA utilizados en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención son bien conocidos y se pueden realizar siguiendo los procedimientos descritos, por ejemplo, por Janssens de Verebeke, P. et al., *Biochem Pharmacol*, 31, 2257-2261 (1982), Loscher, W., *Biochem Pharmacol*, 31, 837-842, (1982) y/o Phillips, N. et al., *Biochem Pharmacol*, 31, 2257-2261.

Los ensayos anteriores que demuestran la eficacia de los SDI, profármacos de los mismos y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos SDI y dichos profármacos, y agonistas de GABA, profármacos de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables de dichos agonistas de GABA y dichos profármacos en el tratamiento de las complicaciones de la diabetes también proporcionan un medio por el que se pueden comparar las actividades de los compuestos de esta invención entre ellos mismos y con las actividades de otros compuestos conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles para determinar los niveles de dosificación en mamíferos, incluidos los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

El efecto de una composición farmacéutica que comprende un agonista de GABA y un SDI de la presente invención se puede examinar utilizando uno o más de los modelos publicados de complicaciones de la diabetes, bien conocidos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son particularmente útiles para prevenir los, reducir el desarrollo de, o invertir los, defectos en la función nerviosa encontrados en pacientes diabéticos, y por ello son particularmente útiles en el tratamiento de neuropatía diabética. Esto se puede demostrar, por ejemplo, midiendo marcadores tales como la velocidad de la conducción nerviosa, la amplitud nerviosa, pruebas sensoriales cuantitativas, pruebas funcionales autonómicas y cambios morfométricos. Se pueden llevar a cabo estudios análogos a los descritos en *Diabetologia*, 1992, vol. 35, páginas 12-18 y 1994, vol. 37, páginas 651-663.

Por lo general, los SDI utilizados en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y estuches de esta invención, y particularmente los compuestos de Fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables, serán administrados en dosificaciones entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg/ de peso corporal del individuo que se esté tratando al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, en una sola dosis o

en dosis fraccionadas Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosificación dependiendo del estado del paciente que se está tratando La persona responsable de la administración determinará, en último caso, la dosis apropiada para cada individuo en particular

- 5 Las siguientes cantidades de dosificación y otras cantidades de dosificación indicadas en cualquier parte en esta descripción y en las reivindicaciones anejas son para un individuo humano de tamaño medio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a aproximadamente 70 kg El facultativo será capaz de determinar fácilmente la cantidad de dosificación requerida para un individuo cuyo peso esté por debajo del
- 10 intervalo de 65 kg a 70 kg, basado en el historial médico del individuo. Todas las dosificaciones expuestas aquí, y en las reivindicaciones dependientes, son dosificaciones diarias

- Por lo general, de acuerdo con esta invención, los anteriores agonistas de GABA utilizados en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, métodos y
- 15 estuches de esta invención serán administrados en una cantidad de dosificación de aproximadamente 4 mg/kg de peso corporal del individuo que se esté tratando al día a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal del individuo que se esté tratando al día, en dosis individuales o fraccionadas Sin embargo, ocurrirá necesariamente alguna variación en la dosificación dependiendo del estado del individuo que se esté tratando.
- 20 La persona responsable de la administración determinará, en último caso, la dosis apropiada para el individuo en particular En especial, cuando se utiliza como agonista de GABA en esta invención, la pregabalina se dosificará en aproximadamente 300 mg a aproximadamente 1 200 mg al día, la gabapentina se dosificará en aproximadamente 600 mg a aproximadamente 3.600 mg al día.

- 25 Los expertos en la técnica reconocerán que se puede utilizar en esta invención la forma de base libre u otras formas de sal de los anteriores agonistas de GABA y SDI El cálculo de la cantidad de dosificación para estas otras formas de la forma de base libre u otras formas de sales de un agonista de GABA o SDI particular se efectúa fácilmente por ejecución de una relación simple respecto de los pesos
- 30 moleculares de las especies implicadas

Para administración oral, una composición farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares Los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio se emplean junto con diversos disgregantes

tales como almidón y preferiblemente almidón de patata o tapioca y ciertos silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato sódico y talco son a menudo muy útiles con el fin de formar comprimidos. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina de relleno duro y blando, los materiales preferidos en este campo incluyen también lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas y/o elixires para administración oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes, agentes sabonzantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Las combinaciones de esta invención también se pueden administrar en una formulación de liberación controlada tal como una formulación de liberación lenta o de liberación rápida. Tales formulaciones de liberación controlada de las combinaciones de esta invención se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. El método de administración será determinado por el facultativo u otra persona experta en la técnica después de la evaluación del estado y de las necesidades del individuo.

Las combinaciones de esta invención también se pueden administrar en forma parenteral. Para administración parenteral, se pueden emplear soluciones en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las correspondientes sales solubles en agua. Tales soluciones acuosas pueden ser tamponadas adecuadamente, si es necesario, y el diluyente líquido en primer lugar se hace isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para fines de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En este campo, los medios acuosos estériles empleados son todos fácilmente obtenibles por técnicas clásicas bien conocidas por los expertos en la técnica.

Los métodos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos, o serán aparentes a la vista de esta descripción, por los expertos en esta técnica. Para ejemplos, véase Remington: The Science and practice of Pharmacy, Mack Publishing Company, Easton, Pa, 19^a

edición (1995)

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0,1 %-95 % del (de los) compuesto(s) de esta invención, preferiblemente 1 %-70 % De cualquier manera, la composición o formulación a ser administrada contendrá una cantidad de un compuesto o compuestos de acuerdo con la invención en una cantidad eficaz para tratar estado de enfermedad del individuo que se esté tratando.

Se pueden co-administrar los dos compuestos diferentes de esta invención simultánea o secuencialmente en cualquier orden, o como una composición farmacéutica individual que comprende un SDI y un agonista de GABA como se ha descrito anteriormente.

Puesto que la presente invención tiene un aspecto que se refiera al tratamiento de las enfermedades/estados descritas aquí con una combinación de ingredientes activos que se pueden administrar separadamente, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de estuche El estuche comprende dos composiciones farmacéuticas separadas un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o profármaco y un agonista de GABA, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o profármaco. El estuche comprende un envase para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de lámina delgada dividido Típicamente, el estuche comprende instrucciones para la administración de los componentes por separado. La forma del estuche es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en formas de dosificación diferentes (p.ej., oral y parenteral), se administran a intervalos de dosificación diferentes, o cuando la titulación de los componentes individuales de la combinación es deseada por el médico prescriptor

Un ejemplo de un estuche de este tipo es un denominado envase burbuja ("blister pack") Los envases burbuja son bien conocidos en la industria del envasado y son ampliamente utilizados para el envasado de formas farmacéuticas de dosificación unitaria (comprimidos, cápsulas, y similares). Los envases burbuja consisten generalmente en una hoja de material relativamente rígido cubierta con una lámina delgada de un material plástico preferiblemente transparente. Durante el proceso de envasado, se forman depresiones en la lámina delgada de plástico. Las depresiones tienen el tamaño y la forma de los comprimidos o cápsulas a envasar. A continuación, los comprimidos o cápsulas se colocan en las depresiones y la hoja de

material relativamente rígido se cierra herméticamente contra la lámina delgada de plástico en la cara de la lámina delgada que está opuesta a la dirección en la que se formaron las depresiones. Como resultado, los comprimidos o cápsulas quedan herméticamente confinados en las depresiones entre la lámina delgada de plástico y la hoja. Preferiblemente, la resistencia de la hoja es tal que los comprimidos o cápsulas pueden retirarse del envase burbuja aplicando presión manualmente sobre las depresiones con lo cual se forma una abertura en la hoja en el lugar de las depresiones. El comprimido o cápsula puede retirarse entonces por dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un recordatorio en el estuche, p ej , en forma de números contiguos a los comprimidos o cápsulas, en cuyo caso los números corresponden a los días del régimen en que deben ingerirse los comprimidos o cápsulas así especificadas. Otro ejemplo de un recordatorio de este tipo es un calendario impreso en la tarjeta, p ej , como sigue: "Primera semana, lunes, martes, etc Segunda semana, lunes, martes, ..." etc. Otras variaciones de recordatorios se reconocerán fácilmente. Una "dosis diaria" puede ser un solo comprimido o cápsula o varias píldoras o cápsulas a tomar en un día determinado. También, una dosis diaria del SDI puede consistir en un comprimido o cápsula, mientras que una dosis diaria del agonista de GABA puede consistir en varios comprimidos o cápsulas, o viceversa. El recordatorio debería reflejar esto

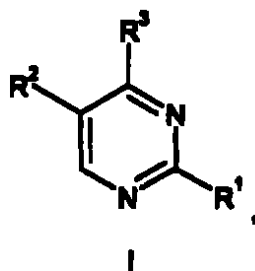
En otra realización específica de la invención, se proporciona un dispensador diseñado para dispensar las dosis diarias de una en una y en el orden de su uso propuesto. Preferiblemente, el dispensador está equipado con un recordatorio, a fin de facilitar el acatamiento del régimen. Un ejemplo dicho recordatorio de este tipo es un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado. Otro ejemplo de dicho recordatorio es una memoria de micro-chip alimentada con pilas, acoplada con un lector de cristal líquido, o una señal recordatoria audible que, por ejemplo, lee la fecha en que se ha tomado la última dosis diaria y/o recuerda al paciente cuándo debe tomarse la dosis siguiente.

Se entenderá que esta invención no se limita a las realizaciones particulares descritas aquí, sino que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de este nuevo concepto como se define en las siguientes reivindicaciones

REIVINDICACIONES

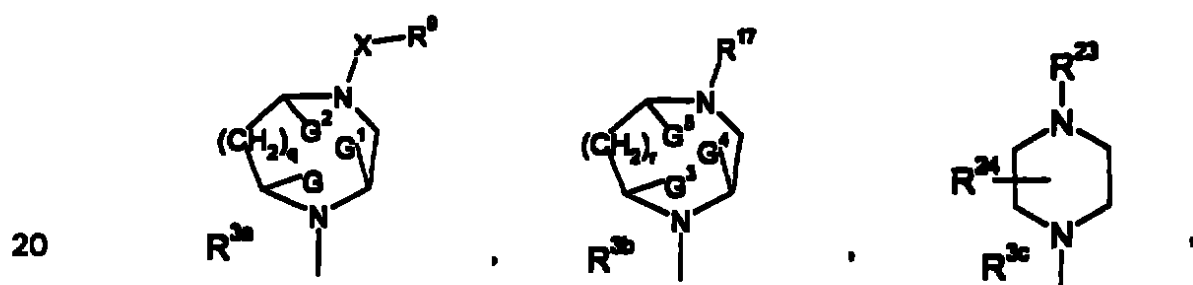
- 1 Una composición farmacéutica que comprende
 - 5 a una cantidad de un agonista de GABA, un profármaco del mismo o un sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco, y
 - b una cantidad de un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco.
- 10 2 Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable
- 3 Una composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que dicho agonista de GABA es muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, gabapentina,
15 vigabatrina, ácido valproico, tiagabina, lamotrigina, pregabalina, fenitoína, carbamazepina, topiramato, un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco
- 4 Una composición farmacéutica de la reivindicación 3, en la que dicho agonista de GABA es gabapentina, tiagabina, lamotrigina, fenitoína, carbamazepina,
20 topiramato y pregabalina, un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco.
- 5 Una composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho agonista de GABA es pregabalina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha pregabalina o dicho profármaco
- 25 6 Una composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho agonista de GABA es gabapentina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicha gabapentina o dicho profármaco.
- 7, Una composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que dicho SDI es un compuesto de fórmula I,

5

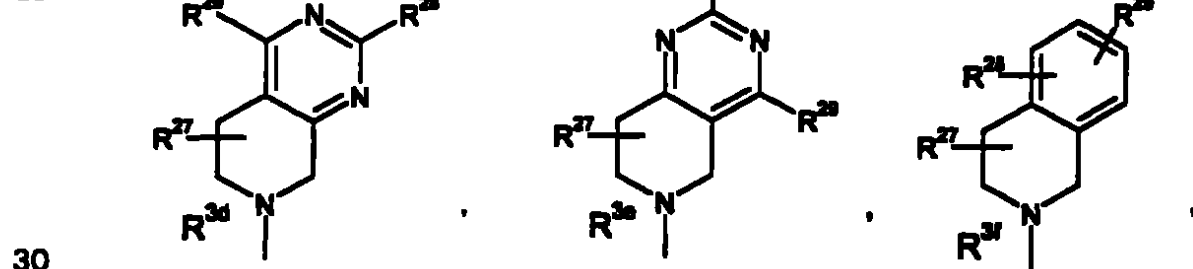


- un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco, donde
- 10 R^1 es formilo, acetilo, propionilo, carbamilo o $-C(OH)R^4R^5$,
 R^4 y R^5 son cada uno, independientemente, hidrógeno, metilo, etilo o hidroxi-alquilo (C_1-C_3),
 R^2 es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4),
 R^3 es un radical de fórmula

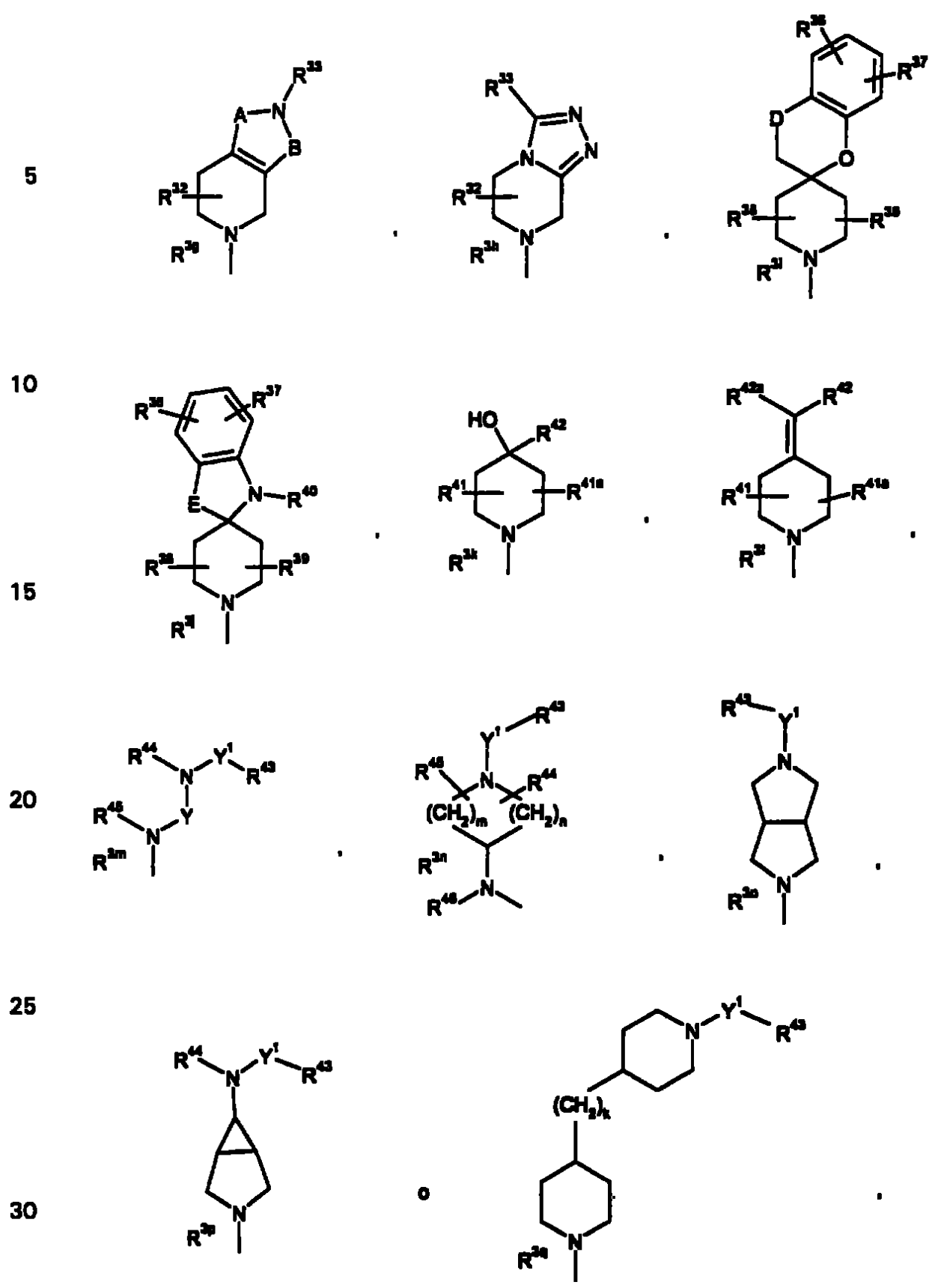
15



25



30



en la que dicho radical de fórmula R^{3a} está sustituido adicionalmente en el anillo con

R^6 , R^7 y R^8 ,

dicho radical de fórmula R^{3b} está sustituido adicionalmente en el anillo con R^{18} , R^{19} y R^{20} ,

G , G^1 y G^2 se toman separadamente y cada uno de ellos es hidrógeno y R^6 es
 5 hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4),
 hidroxi-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con
 hasta tres sustituyentes hidroxi, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo
 (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición
 de R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcional e independiente-
 10 mente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor, R^7 y R^8 son cada uno,
 independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

G y G^1 se toman juntos y son alquilenos (C_1-C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G son hidrógeno, o
 G^1 y G^2 se toman juntos y son alquilenos (C_1-C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G son hidrógeno;
 q es 0 ó 1,

15 X es un enlace covalente, $-(C=NR^{10})-$, oxicarbonilo, vinilenilcarbonilo, oxialquilenil
 (C_1-C_4)-carbonilo, alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, alquenal (C_3-C_4)-carbonilo, tioalquilenil
 (C_1-C_4)-carbonilo, vinilenilsulfonilo, sulfinil-alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, sulfonil-
 alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo o carbonil-alquilenil (C_0-C_4)-carbonilo; donde dichos
 oxialquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, alquenal (C_3-C_4)-carbonilo
 20 y tioalquilenil (C_1-C_4)-carbonilo en la definición de X están cada uno de ellos opcional
 e independientemente sustituidos con hasta dos grupos alquilo (C_1-C_4), bencilo o Ar;
 estando dicho vinilensulfonilo y dicho vinilenilcarbonilo en la definición de X
 opcionalmente sustituidos independientemente en uno o dos carbonos de vinilenilo
 con alquilo (C_1-C_4), bencilo o Ar, y estando dicho carbonil-alquilenil (C_0-C_4)-carbonilo
 25 en la definición de X opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres
 grupos alquilo (C_1-C_4), bencilo o Ar,

R^{10} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4);

R^9 es cicloalquilo (C_3-C_7), Ar^1 -alquilenilo (C_0-C_3) o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente
 sustituido con hasta cinco átomos de flúor, con la condición de que cuando $q = 0$ y

30 X sea un enlace covalente, oxicarbonilo o alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, entonces R^9
 no sea alquilo (C_1-C_6),

Ar y Ar^1 son, independientemente, un anillo completamente saturado, parcialmente
 saturado o completamente insaturado, de cinco a ocho miembros, que tiene
 opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre

(0}

104 100

oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados, independientemente parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, de cinco a siete miembros, tomados independientemente, que tienen opcionalmente hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno; o un anillo tricíclico que consta de tres anillos condensados, independientemente parcialmente saturados, completamente saturados o completamente insaturados, de cinco a siete miembros, tomados independientemente, que opcionalmente tienen hasta cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo dicho anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico parcialmente saturado, completamente saturado o completamente insaturado, uno o dos grupos oxo como sustituyentes en carbono o uno o dos grupos oxo como sustituyentes en azufre;

Ar y Ar¹ están opcionalmente independientemente sustituidos en carbono o nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o ambos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta un total de cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴, donde R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se toman cada uno separadamente y son cada uno, independientemente, halo, formilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, alquilenil (C₁-C₆)-oxicarbonilo, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), C(OH)R¹⁵R¹⁶, naftilo, fenilo, imidazolilo, piridilo, triazolilo, morfolinilo, alquil (C₀-C₄)-sulfamofilo, N-alquil (C₀-C₄)-carbamofilo, N,N-di-alquil (C₁-C₄)-carbamofilo, N-fenilcarbamofilo, N-alquil (C₁-C₄)-N-fenilcarbamofilo, N,N-difenilcarbamofilo, alquil (C₁-C₄)-carbonilamido, cicloalquil (C₃-C₇)-carbonilamido, fenilcarbonilamido, piperidinilo, pirrolidinilo, piperazinilo, ciano, bencimidazolilo, amino, anilino, pirimidilo, oxazolilo, isoxazolilo, tetrazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfanilo, furanilo, 8-alquil (C₁-C₄)-3,8-diaza[3 2 1]bicyclooctilo, 3,5-dioxo-1,2,4-triazinilo, fenoxi, tiofenoxi, alquil (C₁-C₄)-sulfanilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo, cicloalquilo (C₃-C₇), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o grupos alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos naftilo, fenilo, piridilo, piperidinilo, bencimidazolilo, pirimidilo, tienilo, benzotiazolilo, pirrolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzoxazolilo, piridazinilo, piridiloxi, piridilsulfanilo, furanilo, tiofenoxi, anilino y fenoxi en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxi, halo, hidroxi-alquilo

104

- (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dichos imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo y pirazolilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituidos con hasta dos
- 5 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho morfolinilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independiente-
- 10 mente entre alquilo (C₁-C₄); estando dicho pirrolidinilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho
- 15 piperazinilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo-alquilo (C₁-C₃), fenilo, piridilo, alquil (C₀-C₄)-sulfamilo, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dicho triazolilo
- 20 en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho tetrazolilo en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ opcionalmente sustituido con hidroxilo-alquilo (C₂-C₃) o alquilo (C₁-C₄)
- 25 opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; y dichos fenilo y piridilo que están opcionalmente sustituidos en piperazina en la definición de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ están opcionalmente sustituidos con hasta tres hidroxilo, halo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco
- 30 átomos de flúor; o
- R¹¹ y R¹² se toman juntos en los átomos de carbono adyacentes y son -CH₂OC(CH₃)₂OCH₂- ú -O-(CH₂)_p-O-, y R¹³ y R¹⁴ se toman separadamente y son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
- p es 1, 2 ó 3,

- R^{15} y R^{16} se toman separadamente y cada uno de ellos es independientemente hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; o R^{15} y R^{16} se toman separadamente y R^{15} es hidrógeno y R^{16} es cicloalquilo (C_3-C_6), hidroxi-alquilo (C_1-C_3), fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo o benzoxazolilo; o R^{15} y R^{16} se toman juntos y son alquilenos (C_3-C_6).
- G^3 , G^4 y G^5 se toman separadamente y cada uno de ellos es hidrógeno, r es O, R^{18} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición de R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcional e independientemente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor; y R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, alquilo (C_1-C_4); o
- G^3 , G^4 y G^5 se toman separadamente y cada uno de ellos hidrógeno; r es 1; R^{18} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición de R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcional e independientemente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor, y R^{19} y R^{20} son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); o
- G^3 y G^4 se toman juntos y son alquilenos (C_1-C_3), r es 0 ó 1, y R^{18} , R^{19} , R^{20} y G^5 son hidrógeno; o
- G^4 y G^5 se toman juntos y son alquilenos (C_1-C_3), r es 0 ó 1, y R^{18} , R^{19} , R^{20} y G^3 son hidrógeno;
- R^{17} es $SO_2NR^{21}R^{22}$, $CONR^{21}R^{22}$, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, alquil (C_1-C_6)-carbonilo, Ar^2 -carbonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfonilo, alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, Ar^2 -sulfonilo, Ar^2 -sulfinilo y alquilo (C_1-C_6);
- R^{21} y R^{22} se toman separadamente y cada uno de ellos se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_7) y Ar^2 -alquilenilo (C_0-C_4); o
- R^{21} y R^{22} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, azepino, azabicio-

- [3 2 2]nonanilo, azabicyclo[2.2.1]heptilo, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo ó 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo, estando dicho azetidínilo en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido independientemente con un sustituyente seleccionado entre hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dichos pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituidos independientemente con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho morfolinilo en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho piperazinilo en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre fenilo, piridilo, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y dicho 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidilo en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituidos independientemente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, y estando dicho 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinilo en la definición de R^{21} y R^{22} opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, amino, halo, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; dichos pirimidilo, piridilo y fenilo que están opcionalmente sustituidos en dicha piperazina en la definición de R^{21} y R^{22} están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco

átomos de flúor;

Ar^2 se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ; dicho Ar^2 está opcionalmente sustituido independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ,

- 5 R^{23} es $CONR^{25}R^{26}$ ó $SO_2R^{25}R^{26}$, donde R^{25} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4) o Ar^3 -alquilenilo (C_0-C_4) y R^{26} es Ar^3 -alquilenilo (C_0-C_4); con la condición de que cuando Ar^3 es fenilo, naftilo o bifenilo, entonces R^{23} no puede ser $CONR^{25}R^{26}$ donde R^{25} es hidrógeno o Ar^3 y R^{26} es Ar^3 ,
- R^{24} es hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), hidroxi-alquilo (C_1-C_4) o fenilo opcionalmente sustituido independientemente con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alcoxi (C_1-C_4), donde dicho alquilo (C_1-C_4) en la definición de R^6 y dicho alcoxi (C_1-C_4) en la definición de R^6 están opcionalmente sustituidos con hasta cinco átomos de flúor,
- 10 Ar^3 se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ; dicho Ar^3 está opcionalmente sustituido independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar^1 ,
- R^{27} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4),
- R^{28} y R^{29} son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxi, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, fenilo, piridilo, pirimidilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, fenoxi, tiofenoxi, $SO_2NR^{30}R^{31}$, $CONR^{30}R^{31}$ ó $NR^{30}R^{31}$, estando dichos tienilo, pirimidilo, furanilo, tiazolilo y oxazolilo en la definición de R^{28} y R^{29} opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dichos fenilo, piridilo, fenoxi y tiofenoxi en la definición de R^{28} y R^{29} opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,
- 25 R^{30} y R^{31} son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), cicloalquilo (C_3-C_7) o fenilo, estando dicho fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres grupos hidroxilo, halo, hidroxi-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4)
- 30

- opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, o
- R³⁰ y R³¹** se toman juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar indolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo o morfolinilo, estando dichos pirrolidinilo
- 5 y piperidinilo en la definición de **R³⁰ y R³¹** opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos indolinilo y piperazinilo en la definición de **R³⁰ y R³¹** opcionalmente sustituidos con hasta tres
- 10 grupos hidroxilo, amino, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; estando dicho morfolinilo en la definición de **R³⁰ y R³¹** opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo-alquilo (C₁-
- 15 C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;
- A es N opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo (C₁-C₄) y B es carbonilo; o A es carbonilo y B es N opcionalmente sustituido con hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
- 20 **R³²** es hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).
- R³³** es fenilo, piridilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, bencilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalizinilo, quinoxalilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo o benzotienilo, estando dichos fenilo, pindilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, bencilo, quinolilo, isoquinolilo, ftalizinilo, quinoxalilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzofuranilo y
- 25 benzotienilo en la definición de **R³³** opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos fenilo, fenoxi, NR³⁴R³⁵, halo, hidroxilo, hidroxilo-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;
- R³⁴ y R³⁵** son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o
- 30 fenilsulfonilo; estando dichos fenilo y fenilsulfonilo en la definición de **R³⁴ y R³⁵** opcionalmente sustituidos con hasta tres grupos halo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,
- D es CO, CHOH ó CH₂;

- E es O, NH ó S,
R³⁶ y **R³⁷** se toman separadamente y cada uno de ellos es independientemente hidrógeno, halo, ciano, hidroxí, amino, alquil (C₁-C₆)-amino, di-alquil (C₁-C₆)-amino, pirrolidino, piperidino, morfolino, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), hidroxí-alquilo (C₁-C₄), **Ar⁴**, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,
R³⁸, **R³⁹** y **R⁴⁰** son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄),
Ar⁴ es fenilo, furanilo, tienilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo o piridazinilo, estando dicho **Ar⁴** opcionalmente sustituido con hasta tres grupos hidroxí, alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), halo, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, o
R³⁶ y **R³⁷** se toman junto con los átomos de carbono adyacentes y son -O-(CH₂)_t-O-; t es 1, 2 ó 3;
Y es alquilenilo (C₂-C₆);
R⁴⁴, **R⁴⁵** y **R⁴⁶** son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄);
m y n son cada uno, independientemente, 1, 2 ó 3, con la condición de que la suma de m y n sea 2, 3 ó 4,
k es 0, 1, 2, 3 ó 4,
Y¹ es un enlace covalente, carbonilo, sulfonilo u oxicarbonilo,
R⁴³ es cicloalquilo (C₃-C₇), **Ar⁵**-alquilenilo (C₀-C₄), **NR⁴⁷R⁴⁸** o alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; con la condición de que cuando **Y¹** sea un enlace covalente u oxicarbonilo, entonces **R⁴³** no sea **NR⁴⁷R⁴⁸**,
R⁴⁷ y **R⁴⁸** se toman separadamente y se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, **Ar⁵**, alquilo (C₁-C₆) y **Ar⁵**-alquilenilo (C₁-C₆), o
R⁴⁷ y **R⁴⁸** se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar azetidínilo, pirrolidínilo, piperidínilo, piperazinilo, morfolínilo, azepínilo, azabíciclo-[3.2.2]nonánilo, azabíciclo[2.2.1]heptilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo, 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepínilo ó 5,6,7,8-tetrahidropindo[4,3-d]pirimidilo; estando dicho azetidínilo en la definición de **R⁴⁷** y **R⁴⁸** opcionalmente sustituido con un grupo hidroxí, amino, hidroxí-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos pirrolidínilo, piperidínilo y azepínilo en la definición de **R⁴⁷** y **R⁴⁸** opcionalmente sustituidos con

hasta dos grupos hidroxil, amino, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dicho morfolinilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituido con hasta dos
5 sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor y alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor, estando dichos piperazinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo y 5,6,7,8-tetrahidro[4,3-d]pirimidilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituidos con
10 hasta tres grupos hidroxil, amino, halo, hidroxil-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor; y estando dicho 6,7-dihidro-5H-dibenzo[c,e]azepinilo en la definición de R⁴⁷ y R⁴⁸ opcionalmente sustituido con hasta cuatro grupos hidroxil, amino, halo, hidroxil-alquilo (C₁-C₄),
15 alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor o alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

Ar⁵ se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar¹;
Ar⁵ está opcionalmente sustituido independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar¹;
20

R⁴² y R^{42a} son independientemente hidrógeno, cicloalquilo (C₃-C₇), Ar⁶-alquilenilo (C₀-C₃), Ar⁶-alquenilo (C₂-C₄), Ar⁶-carbonilo o alquilo (C₁-C₈) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor;

Ar⁶ se define independientemente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar¹;
25 Ar⁶ está opcionalmente sustituido independiente como se ha descrito anteriormente para Ar y Ar¹, y

R⁴¹ y R^{41a} son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁-C₄)

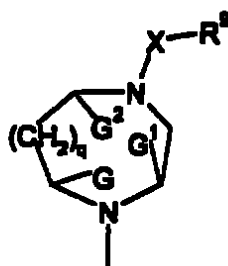
8 Una composición farmacéutica de la reivindicación 7, en la que en dicho compuesto de Fórmula I, dicho profármaco del mismo o dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.
30

R¹ es C(OH)R⁴R⁵, donde R⁴ y R⁵ son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo,

R² es hidrógeno,

R³ es

|||



5

donde dicho R^3 está sustituido con R^6 , R^7 o R^8 ,

G , G^1 y G^2 se toman separadamente y son cada uno hidrógeno y R^6 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_4); R^7 y R^8 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo (C_1-C_4), o

G y G^1 se toman juntos y son alquileno (C_1C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G^2 son hidrógeno; o G^1 y G^2 se toman juntos y son alquileno (C_1C_3) y R^6 , R^7 , R^8 y G son hidrógeno; q es 0 ó 1,

15 X es un enlace covalente, oxicarbonilo, vinilenilcarbonilo, oxi-alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo, tio-alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo o vinilenilsulfonilo, estando dicho vinilenilcarbonilo y dicho vinilenilsulfonilo en la definición de X opcionalmente sustituidos con uno o dos carbonos de vinilenilo con alquilo (C_1-C_4), bencilo o Ar , estando dicho oxi-alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo y dicho tio-alquilenil (C_1-C_4)-carbonilo en la definición de X opcionalmente sustituidos con hasta dos grupos alquilo (C_1-C_4), bencilo o Ar , R^9 es cicloalquilo (C_3-C_7), Ar^1 -alquilenilo (C_0-C_4) o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con hasta cinco átomos de flúor,

Ar^1 es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, ftalazinilo, cinolinilo, naftiridinilo, pteridinilo, pirazinopirazinilo, pirazinopiridazinilo, pirimidopiridazinilo, pirimidopirimidilo, piridopirimidilo, pindopirazinilo, piridopiridazinilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, pirrolopindilo, furopiridilo, tienopiridilo, imidazolopiridilo, oxazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopiridilo, isoxazolopiridilo, isotiazolopiridilo, pirrolopirimidilo, furopirimidilo, tienopirimidilo, imidazolopirimidilo, oxazolopirimidilo, tiazolopirimidilo, pirazolopirimidilo, isoxazolopirimidilo, isotiazolopirimidilo, pirrolopirazinilo, furopirazinilo, tienopirazinilo, imidazolopirazinilo, oxazolopirazinilo, tiazolopirazinilo, pirazolopirazinilo, isoxazolopirazinilo,

isotiazolopirazinilo, pirrolopiridazinilo, furopiridazinilo, tienopiridazinilo, imidazolopiridazinilo, oxazolopiridazinilo, tiazolopiridazinilo, pirazolopiridazinilo, isoxazolopiridazinilo o isotiazolopiridazinilo, y

dicho Ar¹ está opcionalmente sustituido como se ha descrito en la reivindicación 7

5 9 Una composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que en dicho compuesto de Fórmula I, dicho profármaco del mismo o dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco

X es un enlace covalente, oxicarbonilo o vinilénicarbonilo opcionalmente sustituido en uno o dos carbonos de vinilénilo con alquilo (C₁-C₄), bencilo o Ar,

10 R⁹ es Ar¹-alquilenilo (C₀-C₄),

Ar¹ es fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, triazinilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolilo, quinoxalilo, furanilo, tienilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, furopindilo, oxazolopindilo, tiazolopindilo, tienopindilo, furopinmidilo, tienopirimidilo, oxazolopinmidilo o tiazolopinmidilo, y

15 dicho Ar¹ está opcionalmente sustituido como se ha descrito en la reivindicación 8

10 Una composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que en dicho compuesto de Fórmula I, dicho profármaco del mismo o dicha sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco:

R² es hidrógeno,

20 R⁴ es hidrógeno o metilo,

R⁵ es metilo,

G, G¹ y G² son hidrógeno,

R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, hidrógeno o metilo;

R⁸ es hidrógeno

25 11 Una composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que dicho compuesto de Fórmula I se selecciona entre

R-(4-{1'-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-[4,4']-bipiperidinil-1-il}pirimidin-2-il)-etanol,

30 fuoro[3,2-c]piridin-2-il-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}metanona,

(4-cloro-furo[3,2-c]piridin-2-il)-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}metanona,

{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-(4-pirrolidin-1-il-furo[3,2-c]piridin-2-il)metanona;

- {4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-(4-morfolin-4-il-furo[3,2-c]piridin-2-il}metanona,
- {4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetanona;
- 5 furo[3,2-c]piridin-2-il{4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}metanona,
- éster piridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,
- éster 2-metilpiridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-2R,6S-
- 10 dimetilpiperazin-1-carboxílico,
- éster 5-cloropiridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,
- éster 6-metilpiridin-3-ílico de ácido 4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-carboxílico,
- 15 (E)-1-{4-[2-(1R-hidroxiètil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}-3-tiofen-2-ilpropenona,
- 1R-{4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;
- 1R-{4-[4-(4-metoximetil-6-metilpirimidin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-
- 20 pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-hidroximetil-6-metilpirimidin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;
- 1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 25 1R-(4-{4-[2-(4-ètilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;
- 1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[2-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-
- 30 pirimidin-2-il)-etanol;
- 1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 1R-(4-{4-[2-(4-isopropilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;

- 1R-(4-{3R,5S-dimetil-4-[4-metil-6-(4-metilpiperazin-1-il)-[1,3,5]triazin-2-il]-piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol;
- 1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol,
- 5 1R-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-etoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-isopropoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol,
- 10 1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;
- 15 1R-{4-[4-(4-isopropoksi-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-isopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-etil-6-metoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;
- 20 1R-{4-[4-(4,6-dimetilpirimidin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;
- 1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metilpirimidin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol;
- 25 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-[1,2,4]triazol-1-ilpirimidin-2-il)piperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;
- 1R-(4-{4-[2-(1R-hidroksietil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol;
- 30 1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-(4-{4-[2-(1S-hidroksietil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol,

- 1S-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol,
- 1-{4-[4-(2-acetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}etanona,
- 1RS-(4-{4-[2-(1RS-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}-
- 5 pirimidin-2-il)-etanol,
- (4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanona,
- 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 10 1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(2-[1,2,4]triazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol;
- 1R-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-
- 15 2-il)-etanol;
- 1R-(4-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 20 1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}-pirimidin-2-il)-etanol,
- 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-morfolin-4-il-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]-pirimidin-2-il)-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-metoksi-6-metil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]-
- 25 pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4,6-dimetoksi-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 30 1R-{4-[4-(4-hidroksimetil-6-metilpirimidin-2-il)-3S-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;
- 1R-{4-[4-(2-hidroksimetilpirimidin-4-il)-3S-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(2-hidroksimetil-6-metilpirimidin-4-il)-3S-metilpiperazin-1-il]pirimidin-2-

- il)-etanol,
- 1R-{4-(3S-metil-4-oxazolo[5,4-b]pindin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-(3S-metil-4-oxazolo[4,5-b]pindin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-(3S-metil-4-quinoxalin-2-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il}-etanol,
- 5 1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[3R,5S-dimetil-4-(4-metil-6-fenil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-ciclopropil-[1,3,5]tnazin-2-il)-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol;
- 10 2-il}-etanol;
- 1R-{4-[4-(4-ciclopropil-[1,3,5]tnazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]tnazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 15 1R-{4-[4-(4-hidroximetil-6-fenil-[1,3,5]tnazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[4-(4-metoxi-6-metoximetil-[1,3,5]tnazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 1R-{4-[2R,6S-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- 20 etanol,
- 1-{4-[4-(2-acetilpirimidin-4-il)-2R*,6S*-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanona,
- 1-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}etanona;
- 25 1R-{4-[4-(4-metoximetil-6-fenil-[1,3,5]tnazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il]pirimidin-2-il}-etanol,
- (4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,5S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol,
- 1S-(4-{4-[2-(1R-hidroxietyl)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol;
- 30 2-il)-etanol;

un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco.

12 Una composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que dicho compuesto de fórmula I se selecciona entre 1R-{4-[4-(2,6-dimetilpirimidin-4-il)-

2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il}-etanol; 1R-(4-{4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-{4-[2-hidroxi-metil-6-metilpirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-(4-{4-[2-(1S-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1S-(4-{4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1-{4-[4-(2-acetilpirimidin-4-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il}etanona, 1RS-(4-{4-[2-(1RS-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, (4-{4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-3R,5S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il}etanona; 1R-(4-[2R,6S-dimetil-4-(2-morfolin-4-ilpirimidin-4-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-(4-[2R,6S-dimetil-4-(2-{1,2,4}tnazol-1-ilpirimidin-4-il)piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-{4-[2-(1R-hidroxi-etil)pirimidin-4-il]-2R,6R-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, 1R-(4-{4-[2-(4-etilpiperazin-1-il)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-{2R,6S-dimetil-4-[2-(4-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-[4-(4-ciclopropil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-[4-(4,6-dimetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-[4-(4-hidroxi-metil-6-fenil-[1,3,5]tnazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-[4-(4-metoxi-6-metoximetil-[1,3,5]triazin-2-il)-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol; 1R-(4-[4-[2R,6S-dimetil-4-(4-metil-[1,3,5]triazin-2-il)piperazin-1-il]pirimidin-2-il)-etanol, y 1R-(4-{4-[2-(2,4-dimetilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]-2R,6S-dimetilpiperazin-1-il}pirimidin-2-il)-etanol, un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto o dicho profármaco

13 Una composición farmacéutica de la reivindicación 12, en la que dicho agonista de GABA es muscimol, progabida, riluzol, baclofeno, gabapentina, vigabatrina, ácido valproico, tiagabina, lamotrigina, pregabalina, fenitoína, carbamazepina, topiramato, un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco.

14. Una composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que dicho agonista de GABA es gabapentina, tiagabina, lamotrigina, fenitoína, carbamazepina, topiramato y pregabalina, un profármaco de los mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco.

15. El uso de una composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que presenta

115

- 53 -

complicaciones de la diabetes en un mamífero.

119

RESUMEN DE LA INVENCION

- Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden
- 5 combinaciones de un agonista de GABA, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista de GABA o dicho profármaco y un SDI, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SDI o dicho profármaco, estuches que contienen tales combinaciones y métodos para utilizar tales combinaciones en el tratamiento de mamíferos, incluidos los seres humanos, que
- 10 padecen complicaciones de la diabetes tales como neuropatía diabética, nefropatía diabética, cardiomiopatía diabética, retinopatía diabética, microangiopatía diabética, macroangiopatía diabética, cataratas o úlceras de los pies

120

120

PATENT COOPERATION TREATY

117

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

LOMB, Trevor, J c/o
Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Street
London W1G 8ER
GRANDE BRETAGNE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year) 10/03/2003Applicant's or agent's file reference
11829/700017

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB 01/02213

International filing date (day/month/year)

19/11/2001

Priority date (day/month/year)

30/11/2000

Applicant

PFIZER PRODUCTS INC et al.

1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the International application.

2 A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3 Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the International application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

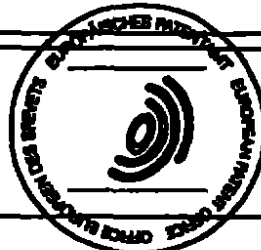
Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx. 523656 epmu d
Fax (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

VEIEZ M
Tel. (+49-89) 2399 2828



172

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

118

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

(Rationalised Report according to the Notice of the President of the EPO published in the OJ11/2001)

Applicant's or agent's file reference 11829/700017	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/IB 01/ 02213	International filing date (day/month/year) 19/11/2001	Priority date (day/month/year) 30/11/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K45/06		
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al		

- 1 This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36
- 2 This REPORT consists of a total of 2 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70 16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT)

These annexes consists of a total of _____ sheets.

- 3 This report contains indications relating to the following items:
- I ☒ Basis of the report
 - II ☐ Priority
 - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - IV ☐ Lack of unity of invention
 - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - VI ☐ Certain documents cited
 - VII ☐ Certain defects in the international application
 - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 13/12/2001	Date of completion of this report 05/03/2003
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+49-89) 2399-0, Tx. 523656 epmu d Fax (+49-89) 2399-4465	Authorized officer MEYLAERTS H Tel (+49-89) 2399 2828



I Basis of the report

The basis of this international preliminary examination is the application as originally filed

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66 1(e) PCT), see also international search report)

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the independent claims, which have been the subject of an international search report, meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. appears to be novel, to involve an inventive step and to be industrially applicable

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

(43) International Publication Date
6 June 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/043762 A3

(51) International Patent Classification⁷ A61K 45/06,
A61P 3/10

(21) International Application Number PCT/IB01/02213

(22) International Filing Date
19 November 2001 (19 11.2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data.
60/250,069 30 November 2000 (30 11.2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US) PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US], Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US)

(72) Inventor, and

(75) Inventor/Applicant (for US only): MYLARI, Benavara,
Lakshman [US/US], Pfizer Global Research and Develop-
ment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US)

(74) Agents: LUMB, Trevor, J. et al., Simpson, Allison,
Urquhart-Dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB)

(81) Designated States (national) AU, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LI, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW

(84) Designated States (regional). ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

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

(88) Date of publication of the International search report
13 March 2003

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title COMBINATION OF GABA AGONISTS AND SORBITOL DEHYDROGENASE INHIBITORS

(57) Abstract This invention relates to pharmaceutical compositions comprising combinations of a GABA agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug and a SDI, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SDI or said prodrug, kits containing such combinations and methods of using such combinations to treat mammals, including humans, suffering from diabetic complications such as diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic retinopathy, diabetic microangiopathy, diabetic macroangiopathy, cataracts or foot ulcers

WO 02/043762 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No.
PCT/IB 01/02213A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K45/06 A61P3/10

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)

IPC 7 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, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 59510 A (MURRY JERRY ANTHONY ,PFIZER PROD INC (US); CHU MOYER MARGARET YUHU) 12 October 2000 (2000-10-12) cited in the application claims	1-15
A	WO 00 50034 A (UNIV CALIFORNIA) 31 August 2000 (2000-08-31) claims	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

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

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim 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 applicant but cited to understand the principle or theory underlying the invention

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2002

Date of mailing of the international search report

02/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patentkan 2
NL - 6800 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Leherte, C

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I 2

Claims Nos . 1-15

Present claims 1-15 relate to compounds defined (inter alia) by reference to the following parameters: " a gamma-aminobutyric acid agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutical acceptable salt of said GABA agonist or said prodrug " and " a sorbitol dehydrogenase inhibitor, a prodrug thereof or a pharmaceutical acceptable salt of said sorbitol dehydrogenase inhibitor or said prodrug "

The use of these parameters in the present context is considered to lead to a lack of clarity within the meaning of Article 6 PCT. It is impossible to compare the parameters the applicant has chosen to employ with what is set out in the prior art. The lack of clarity is such as to render a meaningful complete search impossible. Consequently, the search has been restricted to those parts relating to the compounds individually structurally identified by name in the claims, with due regard to the therapeutic application mentioned in the claims.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB 01/02213**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons

- 1 ☐ Claims Nos.
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

- 2 ☒ Claims Nos. 1-15
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

- 3 ☐ Claims Nos.
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a)

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows

- 1 ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee

- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.

- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/IB 01/02213

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0059510	A	12-10-2000	AU 3184500 A 23-10-2000
			BG 106038 A 28-06-2002
			BR 0009433 A 15-01-2002
			CN 1351497 T 29-05-2002
			CZ 20013465 A3 16-10-2002
			EP 1185275 A1 13-03-2002
			HU 0201011 A2 28-08-2002
			WO 0059510 A1 12-10-2000
			NO 20014642 A 28-11-2001
			NZ 514144 A 28-09-2001
			TR 200102810 T2 21-01-2002
			US 6414149 B1 02-07-2002
WO 0050034	A	31-08-2000	AU 3503300 A 14-09-2000
			WO 0050034 A1 31-08-2000
			US 6350769 B1 26-02-2002

132
125

Solicitudes correspondientes a la solicitud Internacional PCT/IB01/02213

PAIS	No Solicitud	Fecha de presentación
ARGENTINA	P 010105541	Noviembre 28, 2001
ARIPO	AP/P/01/02360	Noviembre 29, 2001
BAHAMAS	1437	Abril 17, 2002
BANGLADESH	276/2001	Noviembre 25, 2001
BOLIVIA	SP-209-2001	Noviembre 22, 2001
CHILE	2883-01	Noviembre 27, 2001
REPUBLICA DOMINICANA	No ha sido asignado	Noviembre 19, 2001
EGIPTO	1269/2001	Noviembre 28, 2001
GULF CC	MTKH/B/2001/1751	Noviembre 27, 2001
GUATEMALA	PI-2001-0240	Noviembre 29, 2001
HONDURAS	PI/US2001/269	Noviembre 29, 2001
LIBANO	4626/2001	Noviembre 20, 2001
MALASIA	PI20015439	Noviembre 28, 2001
MALTA	1653	Noviembre 06, 2001
NICARAGUA	2001/0138	Noviembre 20, 2001
NIGERIA	482/2001	Noviembre 29, 2001
PAKISTAN	1127/2001	Noviembre 29, 2001
PANAMA	PI/PA01/85341	Noviembre 30, 2001
PARAGUAY	27413/2001	Noviembre 02, 2001
PERU	1191 2001	Noviembre 28, 2001
EL SALVADOR	E-751-2001	Noviembre 29, 2001
TAIWAN	90129552	Noviembre 29, 2001
TAILANDIA	069891	Noviembre 22, 2001
TUNISIA	SN 01169	Noviembre 29, 2001
URUGUAY	27 042	Noviembre 27, 2001
VENEZUELA	2524-01	Noviembre 30, 2001
PCT	PCT/IB01/02213	Noviembre 19, 2001

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
MODELO DE UTILIDAD ☒	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () **INCOMPLETA** ()

Firma Responsable:

Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 83037181 03000000

Folios: 132

Fecha (ASD): 2003-05-05 17:13:00

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: ESSE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación No.	03-37181
	Solicitud Internacional	PCT/IB2001/02213
	Fecha Inicio fase nacional	30/06/03
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1128
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 71 SET 2003

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202080

553