

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-111550

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO UN PRODUCTO DE COMBINACION QUE COMPRENDE MELAGATRAN Y OXABISPIDINAS
ANTIARRITMICAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/5395

71. SOLICITANTE ASTRAZENECA AB

DOMICILIO SODERTÄLJE, SUECIA

74. APODERADO HECTOR GOMEZ MEJIA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 05/11/2004

(SS)

PETITORIO

AS: 95.381



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04111250 00000000 Folios: 96
 Fecha (CMD): 2004-11-03 16:26:02
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NUCI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

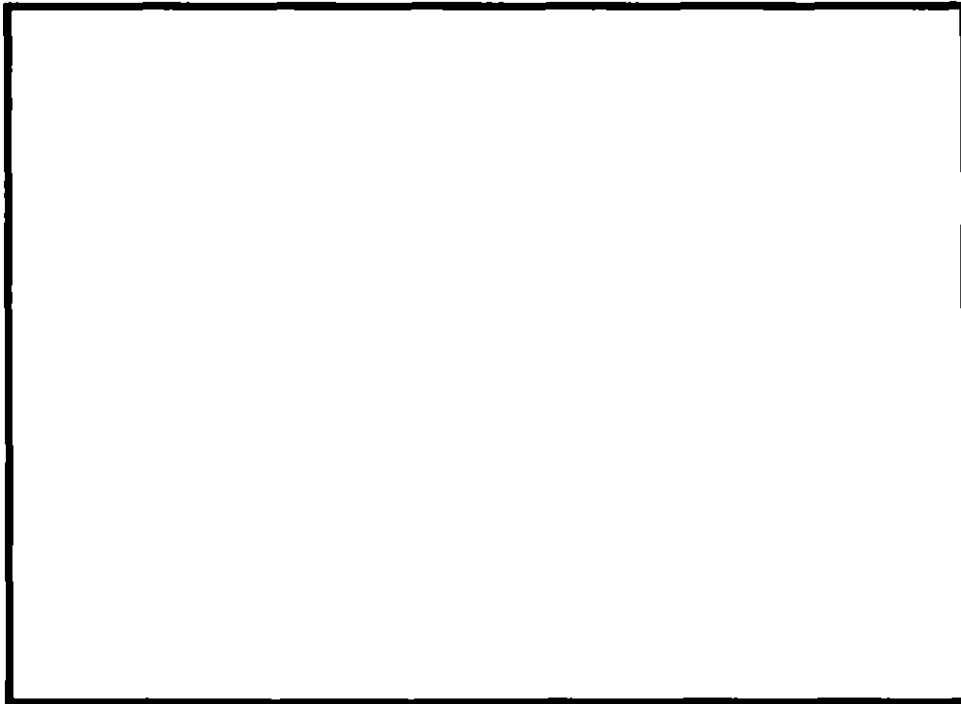
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HÉCTOR GÓMEZ MEJÍA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>22720 TP 19436</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Elisabeth Svernhage Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE03/00720</u> Fecha <u>05-05-2003</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/092721 A1</u> Fecha <u>13-11-2003</u>			
Título (54): <u>UN PRODUCTO DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE MELAGATRAN Y OXABISPIDINAS ANTIARRÍTMICAS</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 38/10 // A61K31/5395</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>SE</u>	<u>06-05-2002</u>	<u>0201373-8</u>
9 Comprobante de pago No. <u>04/2005</u> Fecha: <u>04-11-2004</u>			

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

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$422.000
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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.
- ☒ Otras Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: HÉCTOR GÓMEZ MELIA

FIRMA:

C.C. 22720 de Bogotá F.P. 10438 del C.S. J.P.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

M

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04111520 00000000 Folios: 96
Fecha (AMB): 2004-11-05 16:26:02
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,815
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21391348	21/09/2004	17,227,600.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____ 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

A4

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
13 November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/092721 A1(51) International Patent Classification: A61K 38/06,
31/5395, A61P 7/02SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) International Application Number: PCT/SE03/00720

(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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) International Filing Date: 5 May 2003 (05.05.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 0201373-8 6 May 2002 (06.05.2002) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): SVERNHAGE, Elisab-
eth [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Möl-
ndal (SE).(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Designated States (national): AE, AG, AL, 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, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LJ, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD,

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(i)) for the following designations AE,
AG, AL, 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, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LJ, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patents (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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LJ, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

- with international search report

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.

WO 03/092721 A1

(54) Title: A COMBINATION PRODUCT COMPRISING MELAGATRAN AND AN ANTI-ARRHYTHMIC OXABISPIDENES

(57) Abstract: There is provided a combination product comprising: (1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof; and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof) for use in treating arrhythmia or a coagulation controlled complication thereof.

5
6

**A combination product comprising melagatran and an
anti-arrhythmic oxabispindines**

Field of the Invention

5 This invention relates to a new combination of pharmaceutically-active compounds. In particular the invention relates to a combination of melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof and certain antiarrhythmic oxabispindines or pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 **Background to the Invention**

Atrial fibrillation (AF) is characterised by grossly disorganised atrial electrical activity that is irregular in respect of both rate and rhythm. Patients with AF have no visually discernible timing pattern in atrial electrical activity when measured by surface ECG, or in
15 electrogram sequences recorded by catheter electrodes.

During AF, the regular pumping action of the atria is replaced by irregular, disorganised and quivering spasms of atrial tissue. These spasms may be experienced as irregular heartbeat, palpitations, discomfort, dizziness and/or angina pectoris. Further, the
20 inefficient pumping action of the heart tends to lead to significant morbidity related to reduced blood flow. More seriously, the reduced cardiac output can lead to blood pooling in the left atria and the formation of blood clots. Blood clots, mostly originating in the left atrium, can dislodge and travel through the bloodstream to organs, e.g. the brain, spleen, kidneys etc. If the clot travels to the brain, this may result in cerebral stroke and even
25 death.

In the US alone, AF affects an estimated two million people, with approximately 160,000 new cases being diagnosed each year. It has been estimated that AF is responsible for over 70,000 strokes each year in the US, and that the cost of treating these patients is more than

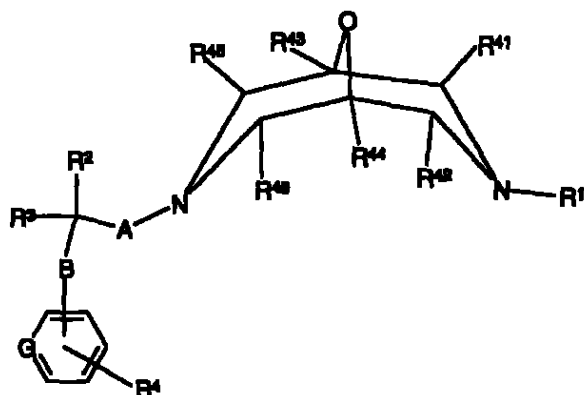
US\$3.6 billion annually. The cost of drug treatment for AF alone has been estimated to be in excess of US\$400 million world-wide each year.

AF can be classified in two broadly defined groups: "valvular" AF and "non-valvular" AF (NVAF). In valvular AF, the arrhythmia is experienced due to a disorder of one or more of the heart valves (e.g. valvular disease), or the presence of mechanical (prosthetic) heart valves. Conversely, NVAF is AF experienced in the case where there is an absence of significant valvular disease or prosthesis.

- 10 The oxabispidine compounds of international patent application WO 01/28992 are indicated as being useful in the treatment of cardiac arrhythmias. WO 01/28992 is incorporated herein by reference. Claim 1 of WO 01/28992 reads:

A compound of formula I,

15



- R^{5a} to R^{5d} independently represent, at each occurrence, H, C_{1-6} alkyl (which latter group is optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl and Het²), aryl or Het³, or R^{5d} , together with R^8 , represents C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);
- R^6 represents H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$ or $-C(O)N(H)R^{10c}$;
- R^{10a} , R^{10b} and R^{10c} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{10a} represents H;
- R^7 represents C_{1-12} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl, C_{1-6} alkoxy and Het⁴);
- R^8 represents H, C_{1-12} alkyl, C_{1-6} alkoxy (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl and C_{1-4} alkoxy), -D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁵, -D-N(H)C(O) R^{11a} , -D-S(O)₂ R^{12a} , -D-C(O) R^{11b} , -D-C(O)OR^{12b}, -D-C(O)N(R^{11c}) R^{11d} , or R^8 , together with R^{5d} , represents C_{3-6} alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups);
- R^{11a} to R^{11d} independently represent H, C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl), aryl, or R^{11e} and R^{11d} together represent C_{3-6} alkylene;
- R^9 , R^{12a} and R^{12b} independently represent C_{1-6} alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro and aryl) or aryl;
- D represents a direct bond or C_{1-6} alkylene;
- X represents O or S;

- R^2 represents H, halo, C_{1-6} alkyl, $-OR^{13}$, $-N(R^{14})R^{15}$ or, together with R^3 , represents $=O$;
 R^3 represents H, C_{1-6} alkyl or, together with R^2 , represents $=O$;
 R^{13} represents H, C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl, $-E$ -Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ or
 5 $-C(O)N(R^{17a})R^{17b}$;
 R^{14} represents H, C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl, $-E$ -Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$,
 $-S(O)_2R^{16c}$, $-[C(O)]_pN(R^{17a})R^{17b}$ or $-C(NH)NH_2$;
 R^{15} represents H, C_{1-6} alkyl, $-E$ -aryl or $-C(O)R^{16d}$;
 R^{16a} to R^{16d} independently represent, at each occurrence when used herein, C_{1-6} alkyl
 10 (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo,
 aryl and Het⁷), aryl, Het⁸, or R^{16a} and R^{16d} independently represent H;
 R^{17a} and R^{17b} independently represent, at each occurrence when used herein, H or C_{1-6} alkyl
 (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from halo,
 aryl and Het⁹), aryl, Het¹⁰, or together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an
 15 O atom;
 E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or
 C_{1-4} alkylene;
 p represents 1 or 2;
- 20 Het¹ to Het¹⁰ independently represent five- to twelve-membered heterocyclic groups
 containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which
 groups are optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, oxo, halo,
 cyano, nitro,
 C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, aryl, aryloxy, $-N(R^{18a})R^{18b}$, $-C(O)R^{18c}$, $-C(O)OR^{18d}$, $-$
 25 $C(O)N(R^{18a})R^{18f}$, $-N(R^{18a})C(O)R^{18b}$ and $-N(R^{18b})S(O)_2R^{18j}$;
 R^{18a} to R^{18j} independently represent C_{1-6} alkyl, aryl or R^{18a} to R^{18i} independently represent
 H;
- A represents a direct bond, $-J-$, $-J-N(R^{19})-$ or $-J-O-$ (in which latter two groups, $N(R^{19})-$ or
 30 $O-$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

B represents $-Z-$, $-Z-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$, $-Z-S(O)_n-$, $-Z-O-$ (in which latter two groups, Z is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3),

$-N(R^{20})C(O)O-Z-$, (in which latter group, $-N(R^{20})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3) or $-C(O)N(R^{20})-$ (in which latter group,

5 $-C(O)$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3);

J represents C_{1-6} alkylene optionally substituted by one or more substituents selected from $-OH$, halo and amino;

Z represents a direct bond or C_{1-4} alkylene;

n represents 0, 1 or 2;

10 R^{19} and R^{20} independently represent H or C_{1-6} alkyl;

G represents CH or N;

R^4 represents one or more optional substituents selected from $-OH$, cyano, halo, nitro, C_{1-6}

15 alkyl (optionally terminated by $-N(H)C(O)OR^{21b}$),

C_{1-6} alkoxy, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$,

$-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2R^{21c}$, and/or $-OS(O)_2R^{21d}$,

R^{21a} to R^{21d} independently represent C_{1-6} alkyl;

20 R^{22a} and R^{22b} independently represent H, C_{1-6} alkyl or together represent C_{3-6} alkylene, resulting in a four- to seven-membered nitrogen-containing ring;

R^{22c} to R^{22m} independently represent H or C_{1-6} alkyl; and

R^{41} to R^{46} independently represent H or C_{1-3} alkyl;

25

wherein each aryl and aryloxy group, unless otherwise specified, is optionally substituted;

provided that

(a) the compound is not:

30 3,7-dibenzoyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane;

(b) when A represents $-J-N(R^{15})-$ or $-J-O-$, then:

(i) J does not represent C_1 alkylene; and

(ii) B does not represent $-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$ (in which latter group $N(R^{20})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3),

5 $-S(O)_n-$, $-O-$ or $-N(R^{20})C(O)O-Z-$ when R^2 and R^3 do not together represent $=O$; and

(c) when R^2 represents $-OR^{13}$ or $-N(R^{14})(R^{15})$, then:

(i) A does not represent $-J-N(R^{15})-$ or $-J-O-$; and

(ii) B does not represent $-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$ (in which latter group $N(R^{20})$ is attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3),

10 $-S(O)_n-$, $-O-$ or $-N(R^{20})C(O)O-Z-$;

or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

This definition will hereinafter be referred to as a compound as defined in claim 1 of WO
15 01/28992. The definition of "a pharmaceutically acceptable derivative thereof" is that used
in WO 01/28992 which is now repeated. Pharmaceutically acceptable derivatives include
salts and solvates. Salts which may be mentioned include acid addition salts. Specific
salts that may be mentioned include arylsulfonate salts, such as toluenesulfonate and,
especially, benzenesulfonate salts. Solvates that may be mentioned include hydrates, such
20 as monohydrates of the compounds of the invention.

Pharmaceutically acceptable derivatives also include, at the oxabispidine or (when G
represents N) pyridyl nitrogens, C_{1-4} alkyl quaternary ammonium salts and N-oxides,
provided that when a N-oxide is present:

25 no Het (Het^1 , Het^2 , Het^3 , Het^4 , Het^5 , Het^6 , Het^7 , Het^8 , Het^9 and Het^{10}) group contains an
unoxidised S-atom; and/or

n does not represent 0 when B represents $-Z-S(O)_n-$.

The compounds of the invention may exhibit tautomerism. All tautomeric forms and
30 mixtures thereof are included within the scope of the invention.

Claim 34 of WO 01/28992 provides a list of compounds as follows

A compound which is:

- 4-{2-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethyl}benzonitrile;
- 5 7-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]-N-ethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxamide;
- 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile;
- 4-{3-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-
10 hydroxypropoxy}benzonitrile;
- 4-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 4-[[[(2S)-2-amino-3-{7-[2-(1H-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl}propyl)oxy]benzonitrile;
- 15 *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethylcarbamate;
- tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethylcarbamate;
- tert*-butyl 2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-di-
20 azabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate;
- 4-(2-{7-[4-(4-pyridinyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethoxy)benzonitrile
- tert*-butyl 2-{7-[4-(4-pyridinyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate;
- 4-{3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
25 2-hydroxypropoxy}benzonitrile;
- 4-{3-[7-(3,4-dimethoxyphenethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-hydroxypropoxy}benzonitrile;
- 4-{2-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethoxy}benzonitrile;
- 30 4-({3-[7-(butylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}-

- amino)benzonitrile;
- 4-({3-[7-(3,4-dimethoxyphenethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile;
- 4-[4-[7-(butylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1-(3,4-
- 5 dimethoxyphenoxy)butyl]benzonitrile;
- 4-{1-(3,4-dimethoxyphenoxy)-4-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]butyl}benzonitrile;
- 4-[4-[7-(3,4-dimethoxyphenethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-1-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]benzonitrile;
- 10 2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate;
- 7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-N-ethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxamide;
- 4-{3-[7-(butylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-hydroxy-
- 15 propoxy}benzonitrile;
- 2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl 7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate;
- 7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-N-ethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxamide;
- 20 4-{2-[7-(butylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}-benzonitrile;
- 4-{2-[7-(3,4-dimethoxyphenethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}benzonitrile;
- 2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-
- 25 diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate;
- 7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-N-ethyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxamide;
- 2-(4-acetyl-1-piperazinyl)ethyl 7-[4-(4-cyanophenyl)-4-(3,4-dimethoxyphenoxy)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane-3-carboxylate;
- 30 4-{3-[7-(cyclopropylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-

- hydroxypropoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-2-hydroxypropoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-2-hydroxypropoxy)benzonitrile;
- 2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-N-isopropylacetamide;
- 4-(3-{7-[3-(ethylsulfonyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-2-hydroxypropoxy)benzonitrile;
- 4-(2-hydroxy-3-{7-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-(2-hydroxy-3-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-({3-[7-(cyclopropylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-N-isopropylacetamide;
- 4-[(3-{7-[3-(ethylsulfonyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 4-({3-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}amino)benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-

- non-3-yl)propyl)amino]benzonitrile;
- 4-{2-[7-(cyclopropylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethoxy}benzonitrile;
- 4-(2-{7-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 5 4-(2-{7-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 4-(2-{7-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 10 2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-N-isopropylacetamide;
- 4-(2-{7-[3-(ethylsulfonyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-ethoxy)benzonitrile;
- 4-(2-{7-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 15 4-{2-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}-benzonitrile;
- 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl)sulfonyl}benzonitrile;
- 20 4-({3-[7-(cyclopropylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl)sulfonyl}benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(4-methyl-1,3-thiazol-5-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
- 25 [3.3.1]non-3-yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 2-(7-{3-[(4-cyanophenyl)sulfonyl]propyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-N-isopropylacetamide;
- 30 4-[(3-{7-[3-(ethylsulfonyl)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-

10

- propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 5 4-[(3-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 10 4-(2-{7-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 4-{2-[7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-2-hydroxypropoxy)benzonitrile;
- 15 4-{2-hydroxy-3-[7-(tetrahydro-2H-pyran-2-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propoxy}benzonitrile;
- 4-[(3-{7-(2-fluoro-3,3-dimethylbutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 20 4-[(3-{7-(2-hydroxy-3,3-dimethylbutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-(3,3-dimethylbutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-(2-oxopropyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 25 4-(2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 4-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 30 4-(2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-

- yl)ethyl)benzonitrile;
- 4-{4-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-butyl}benzonitrile;
- 4-{2-[7-(2-phenoxyethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}-
5 benzonitrile;
- 2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-*N,N*-diethylacetamide;
- 4-[(3-{7-[4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 10 4-[(7-{3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-methyl]benzonitrile;
- 4-{2-[7-(2,4-difluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-ethoxy}benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[4-(difluoromethoxy)benzyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 15 4-[(3-{7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-propyl)amino]benzonitrile;
- 4-[(3-{7-[3-(4-bromophenyl)-3-oxopropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}propyl)amino]benzonitrile;
- 20 4-{2-[7-(2,2-difluoroethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}-benzonitrile;
- 4-[(3-{7-(2-phenoxyethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)-amino]benzonitrile;
- 4-{2-[7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
25 ethoxy}benzonitrile;
- 4-[(2*S*)-3-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-2-hydroxypropyl)oxy]benzonitrile;
- 4-[(2*S*)-2-hydroxy-3-{7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl}propyl)oxy]benzonitrile;
- 30 4-{2-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-

- ethoxy)isophthalonitrile;
4-(2-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-yl}ethoxy)isophthalonitrile;
4-(2-{7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-
5 ethoxy)isophthalonitrile;
tert-butyl 2-{7-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate;
4-(((2*S*)-2-amino-3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-
yl]propyl)oxy)benzonitrile;
10 4-(((2*S*)-2-amino-3-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diaza-
bicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)oxy)benzonitrile;
4-{3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
propoxy}benzonitrile;
4-{3-[7-[2-(4-fluorophenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-
15 3-yl]propoxy}benzonitrile;
4-{3-[7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
propoxy}benzonitrile;
4-{4-[7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
butyl}benzonitrile;
20 4-(((2*S*)-3-{7-[2-[4-(*tert*-butoxy)phenoxy]ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitrile;
4-(((2*S*)-3-{7-[2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diaza-
bicyclo[3.3.1]non-3-yl]-2-hydroxypropyl)oxy)benzonitrile;
4-{3-[7-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
25 non-3-yl]propoxy}benzonitrile;
4-{3-[7-(2-phenoxyethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propoxy}-
benzonitrile;
4-{3-[7-[2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]propoxy}benzonitrile;
30 4-({3-[7-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-

- [3.3.1]non-3-yl]propyl)amino)benzonitrile;
4-([3-[7-(2,4-difluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
propyl)amino)benzonitrile;
4-([3-(7-[2-[4-(*tert*-butoxy)phenoxy]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
5 non-3-yl]propyl)amino)benzonitrile;
4-[2-[7-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-
yl]ethoxy)benzonitrile;
tert-butyl 2-[7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-yl]ethylcarbamate;
10 4-([3-(7-[2-[4-(*tert*-butoxy)phenoxy]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-yl]propyl)sulfonyl)benzonitrile;
4-([3-(7-[2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]propyl)sulfonyl)benzonitrile;
4-([3-[7-(2,4-difluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
15 propyl)sulfonyl)benzonitrile;
4-[2-[7-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-yl]ethoxy)isophthalonitrile;
4-[2-(7-[2-[4-(*tert*-butoxy)phenoxy]ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-yl]ethoxy)isophthalonitrile;
20 4-(2-[7-[2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]ethoxy)isophthalonitrile;
4-(4-[7-[2-(1*H*-imidazol-4-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
yl]butyl)benzonitrile;
4-[4-[7-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-yl)methyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
25 non-3-yl]butyl)benzonitrile;
4-[4-[7-(2-phenoxyethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]butyl]-
benzonitrile;
4-(4-[7-[2-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-yl]butyl)benzonitrile;

- 4-[3-(7-{2-oxo-2-[4-(1-pyrrolidiny)phenyl]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl)propoxy]benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 5 4-(3-{7-[2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-di-
- 10 azabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-(2-{7-[2-(2,6-dimethylphenoxy)-1-methylethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl}ethoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-oxo-2-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-6-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 15 *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethylcarbamate;
- N*-(*tert*-butyl)-*N'*-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabi-cyclo[3.3.1]non-3-yl}ethyl)urea;
- tert*-butyl 2-({7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-
- 20 yl)methyl)-1-pyrrolidinecarboxylate;
- 4-([3-(7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino)-benzonitrile;
- 4-([3-(7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)propyl]amino)benzonitrile;
- tert*-butyl 2-{7-[2-(4-nitrophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
- 25 non-3-yl}ethylcarbamate (*m/z* = 437);
- tert*-butyl 2-[7-(2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenoxy}ethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethylcarbamate;
- tert*-butyl 2-{7-[2-(4-aminophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
- non-3-yl}ethylcarbamate;

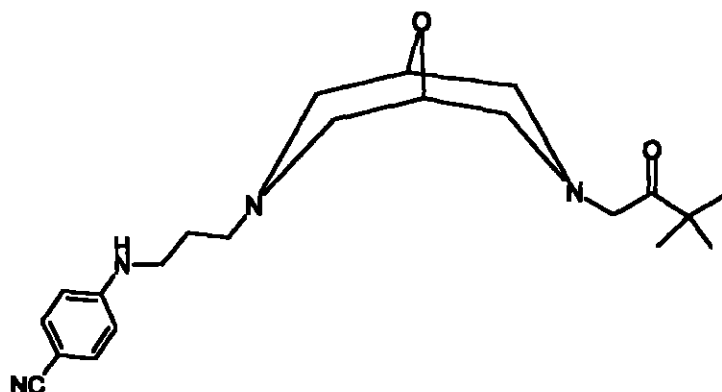
4-({3-[7-(phenylsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl}-
amino)benzonitrile; or

4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
yl]propyl}amino)benzamide.

- 5 This list of compounds and including pharmaceutically acceptable derivatives of the
compounds as defined in WO 01/28992 will hereinafter be referred to as a compound of
Claim 34 of WO 01/28992.

PCT/SE02/00724 discloses modified release formulations of the following compounds
10 which are described in WO 01/28992:

(a) 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
yl]propyl}amino)benzonitrile:



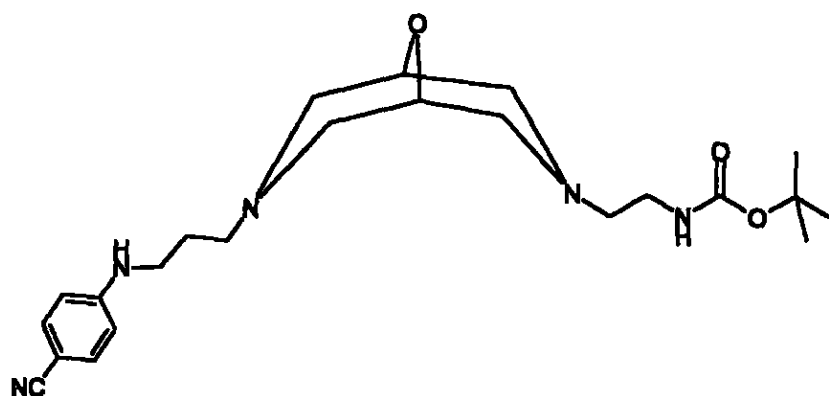
15

which compound is referred to hereinafter as Compound A. Compound A is specifically
disclosed in WO 01/28992 both in the form of the free base and in the form of a
benzenesulphonate salt;

- 20 (b) *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-
yl}ethylcarbamate:

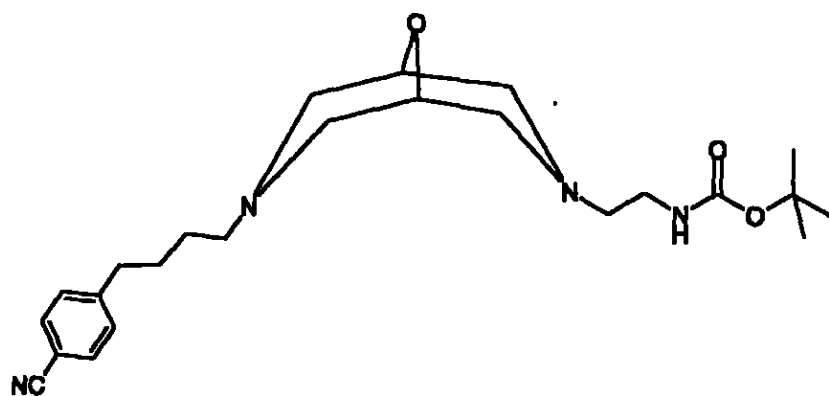
13

17



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound B;

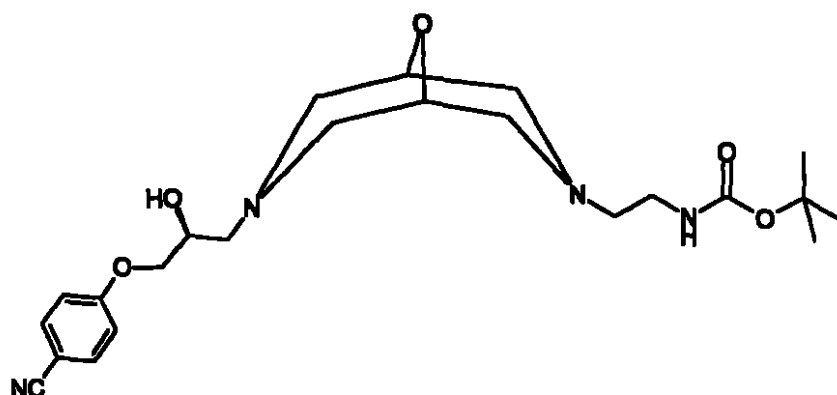
- 5 (c) *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:



- 10 in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound C;
and

- (d) *tert*-butyl 2-{7-[(2S)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:

13



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound D.

5 Current drug therapies for AF include antiarrhythmic drugs, administered with a view to re-establishing and maintaining a normal heartbeat or to controlling heart rate, and anticoagulant and/or thrombolytic drugs, administered with a view to preventing thromboembolism and/or cerebral stroke.

10 Coagulation is the result of a complex series of enzymatic reactions. One of the ultimate steps in this series of reactions is the conversion of the proenzyme prothrombin to the active enzyme thrombin.

Thrombin is known to play a central role in coagulation. It activates platelets, leading to
 15 platelet aggregation, converts fibrinogen into fibrin monomers, which polymerise spontaneously into fibrin polymers, and activates factor XIII, which in turn crosslinks the polymers to form insoluble fibrin. Furthermore, thrombin activates factor V and factor VIII leading to a "positive feedback" generation of thrombin from prothrombin.

20 International patent application WO 94/29336 discloses a group of thrombin-inhibiting compounds, including $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (in which Cgl represents cyclohexylglycine, Aze represents *S*-azetidine-2-carboxylic acid and Pab-H represents 4-aminomethylamidinobenzene), which is also known as melagatran (see Example 1 of WO

14

94/29336). International Patent Application WO 97/23499 discloses prodrugs of *inter alia* melagatran.

However, it is estimated that only 40% of patients with AF who should benefit from anticoagulant therapy do so, owing to the risks associated with existing treatments. This also includes patients whose anticoagulant therapy is in combination with cardioversion (electrical or chemical). In particular, of the currently-available oral anticoagulants, warfarin (a vitamin K antagonist) carries the risk of bleeding, and the need for frequent laboratory control. Vitamin K antagonists also demonstrate a notable risk of interaction with other drugs and certain foods, e.g. those that are rich in Vitamin K, and their use requires monitoring of the patient's blood coagulation status. Medication containing acetylsalicylic acid (an antiplatelet agent) also carries the risk of bleeding. Blood coagulation is the key process involved in both haemostasis (i.e. the prevention of blood loss from a damaged vessel) and thrombosis (i.e. the formation of a blood clot in a blood vessel, sometimes leading to vessel obstruction).

There remains a need for a combination of an antiarrhythmic drug and an anti-coagulant drug that has fewer side-effects than existing therapies and will encourage the use of such a combination in a higher percentage of AF patients.

None of the above-mentioned documents disclose or suggest the administration of melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof in conjunction with a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992. Surprisingly, the administration of just such a combination gives rise to unexpected, beneficial effects.

Disclosure of the Invention

According to a first aspect of the invention there is provided a combination product comprising :

(1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;

and

(2) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 .

According to a second aspect of the invention there is provided a combination product

5 comprising :

(1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;

and

(2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992.

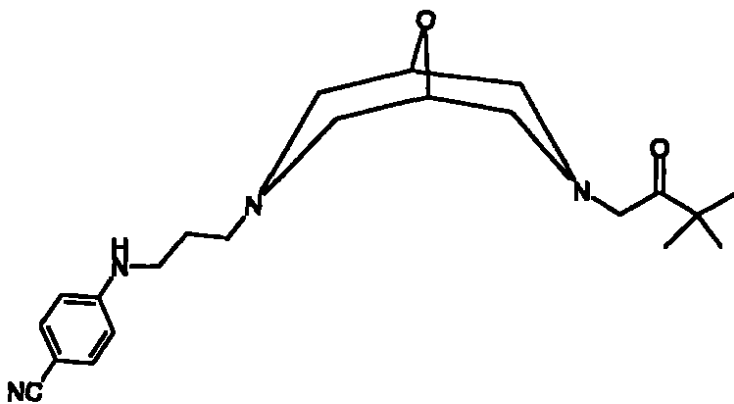
10 According to a third aspect of the invention there is provided a combination product

comprising :

(1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;

and

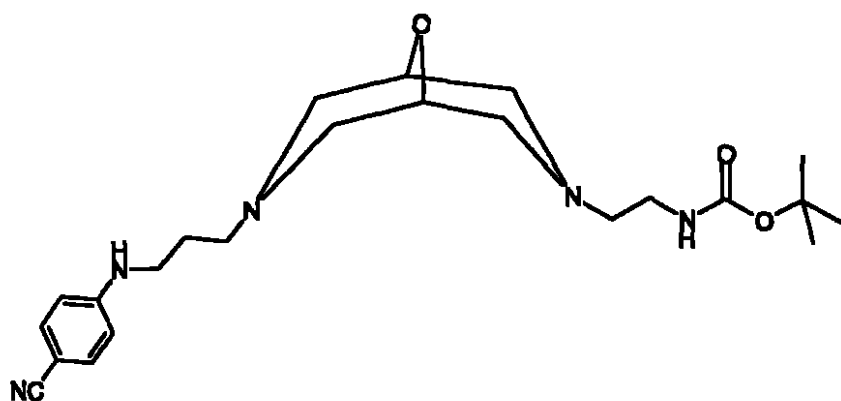
15 (2) (a) 4-((3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl)amino)benzonitrile:



20 which compound is referred to hereinafter as Compound A. or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or

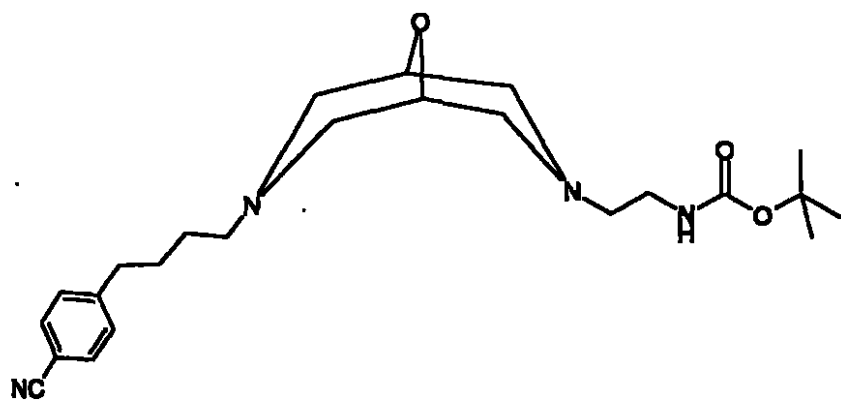
(b) *tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:

15



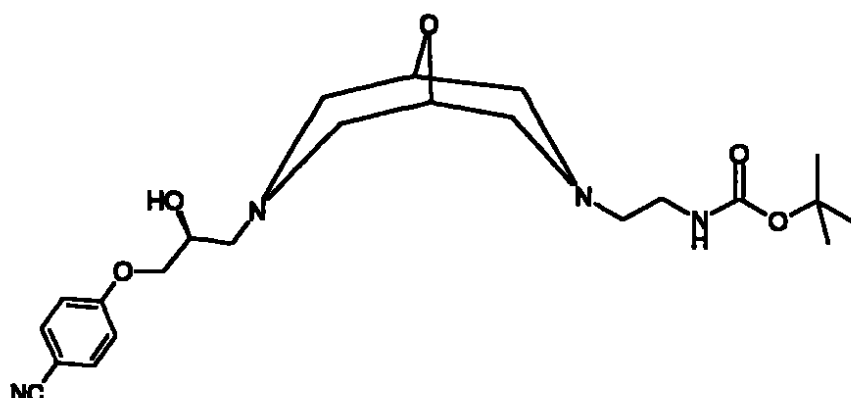
in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound B or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or

- 5 (c) *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:



- 10 in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound C or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or

- (d) *tert*-butyl 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate:



in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound D or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;

- 5 wherein each of components (1) and (2) is formulated in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

The combination product according to the invention provides for the administration of melagatran (or derivative thereof) in conjunction with (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or
 10 (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), and may thus be presented either as separate formulations, wherein at least one of those formulations comprises melagatran and at least one comprises (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or
 15 Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), or may be presented (i.e. formulated) as a combined preparation (i.e. presented as a single formulation including melagatran and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or
 (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof)).

20

Thus, there is further provided:

(1) a pharmaceutical formulation including melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof, and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), in admixture with a pharmaceutically-
5 acceptable adjuvant, diluent or carrier (which formulation is hereinafter referred to as a "combined preparation"); and

(2) a kit of parts comprising components:

(a) a pharmaceutical formulation including melagatran or a pharmaceutically-acceptable
10 derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

(b) a pharmaceutical formulation including (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof) in admixture with a pharmaceutically-
15 acceptable adjuvant, diluent or carrier,

which components (a) and (b) are each provided in a form that is suitable for administration in conjunction with the other.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of making a kit
20 of parts as defined above, which method comprises bringing a component (a), as defined above, into association with a component (b), as defined above, thus rendering the two components suitable for administration in conjunction with each other.

By bringing the two components "into association with" each other, we include that
25 components (a) and (b) of the kit of parts may be:

(i) provided as separate formulations (i.e. independently of one another), which are subsequently brought together for use in conjunction with each other in combination therapy; or

(ii) packaged and presented together as separate components of a "combination pack" for
30 use in conjunction with each other in combination therapy.

Thus, there is further provided a kit of parts comprising:

(I) one of components (a) and (b) as defined herein; together with

(II) instructions to use that component in conjunction with the other of the two

5 components.

The kits of parts described herein may comprise more than one formulation including an appropriate quantity/dose of melagatran or derivative thereof, and/or more than one formulation including an appropriate quantity/dose of (1) a compound as defined in claim
10 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or
(3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), in order to provide for repeat dosing. If more than one formulation (comprising either active compound) is present, such formulations may be the same, or may be different in terms of the dose of melagatran (or derivative) or (1) a compound as defined in claim 1 of WO
15 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), chemical composition and/or physical form.

A further aspect of the invention provides a method of treatment of a condition where
20 anticoagulant therapy is indicated, which comprises administration of a pharmaceutical formulation including melagatran (or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof), and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

25

A further aspect of the invention provides a method of treatment of a condition where anticoagulant therapy is indicated (by which we mean where anticoagulation is required), which comprises administration of:

17

(a) a pharmaceutical formulation including melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier, in conjunction with

(b) a pharmaceutical formulation including (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier,

to a patient suffering from, or susceptible to, such a condition.

For the avoidance of doubt, as used herein, the term "treatment" includes therapeutic and/or prophylactic treatment.

With respect to the kits of parts as described herein, by "administration in conjunction with", we include that respective formulations comprising melagatran (or derivative thereof) and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), are administered, sequentially, separately and/or simultaneously, over the course of treatment of the relevant condition, which condition may be acute or chronic.

Thus, in respect of the combination product according to the invention, the term "administration in conjunction with" includes that the two components of the combination product (melagatran/derivative and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof)) are administered (optionally repeatedly), either (in the case of a combined preparation) together, or (in the case of a kit of parts) sufficiently closely in time, to enable a beneficial effect for the patient, that is greater, over the course of the treatment of the relevant condition, than if either a formulation comprising melagatran/derivative, or a formulation comprising (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or

(3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), are administered (optionally repeatedly) alone, in the absence of the other component, over the same course of treatment. Determination of whether a combination provides a greater beneficial effect in respect of, and over the course of treatment of, a particular condition, will depend upon the condition to be treated or prevented, but may be achieved routinely by the skilled person.

Further, in the context of a kit of parts according to the invention, the term "in conjunction with" includes that one or other of the two formulations may be administered (optionally repeatedly) prior to, after, and/or at the same time as, administration with the other component. When used in this context, the terms "administered simultaneously" and "administered at the same time as" include that individual doses of melagatran (or derivative thereof) and (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), are administered within 48 hours (e.g. 24 hours) of each other.

"Pharmaceutically-acceptable derivatives" of melagatran includes salts (e.g. pharmaceutically-acceptable non-toxic organic or inorganic acid addition salts) and solvates. It will be appreciated that the term further includes derivatives that have the same biological function and/or activity as melagatran, as appropriate. Moreover, for the purposes of this invention, the term also includes prodrugs of melagatran. "Prodrugs" of melagatran include any composition of matter that, following oral or parenteral administration, is metabolised *in vivo* to form either melagatran, as appropriate, in an experimentally-detectable amount, and within a predetermined time (e.g. within a dosing interval of between 6 and 24 hours (i.e. once to four times daily)). For the avoidance of doubt, the term "parenteral" administration includes all forms of administration other than oral administration.

15/18

Prodrugs of melagatran that may be mentioned include those disclosed in international patent application WO 97/23499. Preferred prodrugs are those of the formula $R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$ (see the list of abbreviations above or in WO 97/23499), wherein R^1 represents C_{1-10} alkyl or benzyl, such as linear or branched C_{1-6} alkyl (e.g. C_{1-4} alkyl, especially methyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *t*-butyl and, particularly, ethyl) and the OH group replaces one of the amidino hydrogens in Pab. A particularly preferred prodrug is $EtO_2C-CH_2-RCgl-Aze-Pab-OH$; Example 17 of WO 97/23499; Glycine, N-[1-cyclohexyl-2-[2-[[[4-[(hydroxyimino)aminomethyl]-phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidinyl]-2-oxoethyl]-, ethyl ester, [S-(R*, S*)]-.

Suitable doses of melagatran and pharmaceutically-acceptable derivatives thereof, (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), in the therapeutic and/or prophylactic treatment of mammalian, especially human, patients may be determined routinely by the medical practitioner or other skilled person, and include the respective doses discussed in the prior art documents relating to melagatran (or derivatives (including prodrugs) thereof), and antiarrhythmic oxabispidines, that are mentioned hereinbefore, the disclosures in which documents are hereby incorporated by reference.

In the case of melagatran, suitable doses of active compound, prodrugs and derivatives thereof, in the therapeutic and/or prophylactic treatment of mammalian, especially human, patients include those which give a mean plasma concentration of up to 5 Tmol/L, for example in the range 0.001 to 5 Tmol/L over the course of treatment of the relevant condition. Suitable doses may thus be in the range 0.1 mg once daily to 25 mg three times daily, and/or up to 100 mg infused parenterally over a 24 hour period, for melagatran, and in the range 0.1 mg once daily to 100 mg three times daily for prodrugs of melagatran including those specifically mentioned hereinbefore. In the case where the prodrug is $EtO_2C-CH_2-RCgl-Aze-Pab-OH$ then the preferred dose is selected from 12 mg, 24 mg, 36 mg, 48 mg, 60 mg or 72 mg.

In the case of antiarrhythmic oxabispidines typical daily doses of (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), are in the range 10 to 2000 mg, e.g. 25, such as 30, to 1200 mg of free base (i.e., in the case of a salt, excluding any weight resulting from the presence of a counter ion), irrespective of the number of compositions (e.g. tablets) that are administered during the course of that day. Preferred daily doses are in the range 50 to 1000 mg, such as 100 to 500 mg, for example 150mg, 200mg, 250 mg, 300mg, 350mg, 400mg or 450mg. Typical doses in individual compositions of the invention (e.g. tablets) are thus in the range 15 to 500 mg, for example 40 to 400 mg eg for example 150mg, 200mg, 250 mg, 300mg, 350mg or 400mg.

Specifically claimed herein are specific fixed dose combinations where any dose stated for melagatran and is combined with any dose stated for the antiarrhythmic oxabispidine, including the doses stated as limits for the ranges described.

In any event, the physician, or the skilled person, will be able to determine the actual dosage which will be most suitable for an individual patient, which is likely to vary with the condition that is to be treated, as well as the age, weight, sex and response of the particular patient to be treated. The above-mentioned dosages are exemplary of the average case; there can, of course, be individual instances where higher or lower dosage ranges are merited, and such are within the scope of this invention.

When separate formulations are administered, the sequence in which the formulations comprising melagatran (or derivative thereof), and the antiarrhythmic oxabispidine (or derivative thereof), may be administered (i.e. whether, and at what point, sequential, separate and/or simultaneous administration takes place) may be determined by the physician or skilled person. For example, the sequence may depend upon many factors that will be evident to the skilled person, such as whether, at any time during the course or period of treatment, one or other of the formulations cannot be administered to the patient

28/19

for practical reasons (e.g. the patient is unconscious and thus unable to take an oral formulation comprising either melagatran or the antiarrhythmic oxabispidine).

The method described herein may have the advantage that, in the treatment of conditions
5 where anticoagulant therapy is indicated, it may be more convenient for the physician and/or patient than, be more efficacious than, be less toxic than, have a broader range of activity than, be more potent than, produce fewer side effects than, or that it may have other useful pharmacological properties over, similar methods known in the prior art for the treatment of such conditions.

10

Melagatran, and derivatives thereof, may be administered for systemic delivery using appropriate means of administration that are known to the skilled person.

Thus, in accordance with the invention, melagatran, and derivatives thereof, may be
15 administered orally, intravenously, subcutaneously, buccally, rectally, dermally, nasally, tracheally, bronchially, topically, by any other parenteral route, or *via* inhalation, in the form of a pharmaceutical preparation comprising the active ingredient in a pharmaceutically-acceptable dosage form. Depending on the disorder, and the patient, to be treated, as well as the route of administration, the compositions may be administered at
20 varying doses.

Preferred modes of delivery are systemic. For melagatran, preferred modes of administration are parenteral, more preferably intravenous, and especially subcutaneous. For prodrugs of melagatran, preferred modes of administration are oral.

25

In the therapeutic treatment of mammals, and especially humans, melagatran and derivatives thereof may be administered alone, but will generally be administered as a pharmaceutical formulation in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier, which may be selected with due regard to the intended route of
30 administration and standard pharmaceutical practice.

Suitable formulations for use in administering melagatran and derivatives (including prodrugs) thereof are described in the literature, for example as described in *inter alia* international patent applications WO 94/29336, WO 96/14084, WO 96/16671, WO 5 97/23499, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252, WO 99/27912, WO 99/27913, WO 00/12043 and WO 00/13671, the disclosures in which documents are hereby incorporated by reference. Otherwise, the preparation of suitable formulations may be achieved non-inventively by the skilled person using routine techniques.

10 The combinations of the present invention are useful in both the prophylaxis and the treatment of cardiac arrhythmias, in particular atrial and ventricular arrhythmias (such as atrial fibrillation (e.g. atrial flutter)) and NVAF.

The combinations of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of 15 cardiac diseases, or in indications related to cardiac diseases, in which arrhythmias are believed to play a major role, including ischemic heart disorders, sudden heart attack, myocardial infarction, heart failure, cardiac surgery and thromboembolic events.

The term "ischemic disorders" will be understood by those skilled in the art to include any 20 condition, the results of which include a restriction in blood flow in a part of the body. In this context, the term will also be understood to include thrombosis and hypercoagulability in blood and/or organs, tissues, etc.

The term "thrombosis" will be understood by those skilled in the art to include the 25 formation, development or presence of a thrombus in animals including man, and which may result in embolism and/or ischemia. The term may thus include conditions such as atrophic thrombosis, arterial thrombosis, cardiac thrombosis, coronary thrombosis, creeping thrombosis, infective thrombosis, mesenteric thrombosis, placental thrombosis, propagating thrombosis, traumatic thrombosis and venous thrombosis.

20

The term "hypercoagulability" includes any state in which the blood is more readily coagulated than usual.

The term "NVAf" may be understood by those skilled in the art to mean grossly
5 disorganised atrial electrical activity, which is irregular in respect of both rate and rhythm,
leading to a hypercoagulable state and an increased risk of thrombosis originating from the
left heart chambers, and particularly the left atrium. The term may thus also be understood
to include AF (chronic, persistent, permanent and/or intermittent (paroxysmal)) in the
absence of heart valvular disease (mostly rheumatic heart valvular disease e.g. mitral
10 stenosis), or prosthesis, and to exclude patients with rheumatic mitral stenosis.

Particular disease states that may be mentioned include the prevention/treatment of
ischemic heart disease, myocardial infarction, systemic embolic events in e.g. the kidneys,
spleen etc, and, more particularly, of cerebral ischemia, including cerebral thrombosis,
15 cerebral embolism and/or cerebral ischemia associated with non-cerebral thrombosis or
embolism (in other words, the treatment/prophylaxis of thrombotic, or ischemic, stroke and
of transient ischemic attack (TIA)) in patients with, or at risk of, NVAf. The skilled
person will appreciate that patients with NVAf who are at risk of stroke include elderly
patients generally (e.g. those with an age of greater than 75 years); patients with
20 complicating health factors, such as hypertension, left ventricular dysfunction (e.g. left
ventricular ejection fraction (LVEF) of less than 40%), symptomatic congestive heart
failure, diabetes mellitus (especially in those patients of 65 years of age or greater) and/or
coronary heart or artery disease (especially in those patients of 65 years of age or greater);
and/or patients with a history of stroke, TIA and/or systemic embolism, all of which factors
25 may predispose such patients to stroke and/or thromboembolic events.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of treatment of
an arrhythmia which method comprises administration of a combination of the invention to
a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

According to a further aspect of the invention, there is provided a method of treatment of atrial fibrillation which method comprises administration of a combination of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

- 5 According to a further aspect of the invention, there is provided a method of treatment of atrial flutter which method comprises administration of a combination of the invention to a person suffering from, or susceptible to, such a condition.

For the avoidance of doubt, by "treatment" we include the therapeutic treatment, as well as
10 the prophylaxis, of a condition.

It is expected that the combinations of the present invention may provide one or more of the following advantages. Synergy between the components in terms of:

- response rate
- 15 - patient survival rate
- time to disease progression
- dose/response effects leading to lower doses with same efficacy.

Alternatively, it is expected that the combinations of the present invention may provide one
20 or more of the following advantages:

- lower toxicity/reduced side effects with similar/improved efficacy;
- improved physical properties, e.g. storage stability, flow properties etc.;
- ease of formulation for example, reduced drug/drug incompatibility problems;
- reduced drug/ drug interaction problems on administration, for example possible changes
25 in metabolism of one drug caused by the effect of the other drug;
- improved patient compliance;
- improved quality of life;
- convenient dosing regimes;
- or
- 30 lack of diminishing effects of one drug caused by the presence of the other drug.

21

It is expected that the combination of the present invention will lead to a reduced incidence of strokes in patients susceptible to strokes by the treatment and prevention of atrial fibrillation.

5

Improved patient compliance may be demonstrated by methods known to those skilled in the art, for example by supplying patients with blister packs containing the combination of the present invention wherein the date and time of the removal of a drug from the blister pack is recorded.

10

In a further aspect the present invention provides a process for the preparation of a combination product as described earlier comprising formulating (1) a dose of melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof as previously described herein with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier; and then formulating (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof) in a dose as previously described herein with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier; and then combining these formulations to provide a combination product as previously described herein.

20

The combination product of the present invention can be used both in conversion of AF into normal sinus rhythm and maintenance of said sinus rhythm.

25

The combination product of the present invention can be used to treat both symptomatic and asymptomatic atrial fibrillation.

The combination product of the present invention can be used to treat paroxysmal AF, persistent AF and permanent AF.

30

The ratios of the active compound in the combination product of the present invention can be in the range of 100:1, 50:1, 20:1, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5, 1:10, 1:50 or 1:100.

The present invention therefore provides the additional advantage that it allows tailoring of treatment to the needs of a particular patient population. Examples of such particular patient population are; 1) elderly patient, especially over the age of 60, preferably over the
5 age of 70, more preferably over the age of 80; 2) female patients; 3) patients suffering from any of the following conditions; hypertension, heart failure, and diabetes.

The combination product of the present invention, is either additive or synergistic in effect in the treatment of AF, in particular paroxysmal AF, persistent AF and permanent AF of a
10 particular patient population. Examples of such particular patient population are; 1) elderly patient, especially over the age of 60, preferably over the age of 70, more preferably over the age of 80; 2) female patients; 3) patients suffering from any of the following conditions; hypertension, heart failure, and diabetes.

Claims

1. A combination product comprising:

- 5 (a) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof; and
(b) (1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof)

wherein each of components (a) and (b) is formulated in admixture with a
10 pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

2. A combination product as claimed in Claim 1 which comprises a pharmaceutical formulation including melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof, and
(1) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of
15 WO 01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof) or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

3. A combination product as claimed in Claim 1 which comprises a kit of parts comprising
20 components:

(a) a pharmaceutical formulation including melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof, in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier; and

(b) a pharmaceutical formulation including (1) a compound as defined in claim 1 of WO
25 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992 or

(3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), in admixture with a pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier,

which components (a) and (b) are each provided in a form that is suitable for administration in conjunction with the other.

4. A kit of parts as claimed in Claim 3, wherein components (a) and (b) are suitable for sequential, separate and/or simultaneous use in the treatment of a condition where anticoagulant therapy is indicated.
5. A combination product as claimed in any one of Claims 1 to 4, wherein the derivative of melagatran is a prodrug of melagatran.
6. A combination product as claimed in Claim 5, wherein the prodrug is of the formula
$$R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH,$$

wherein R^1 represents linear or branched C_{1-6} alkyl and the OH group replaces one of the amidino hydrogens in Pab.
7. A combination product as claimed in Claim 6, wherein R^1 represents methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl or *t*-butyl.
8. A combination product as claimed in Claim 6, wherein the prodrug is
Glycine, N-[1-cyclohexyl-2-[2-[[[4-[(hydroxyimino)aminomethyl]-phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidiny]-2-oxoethyl]-, ethyl ester, [S-(R^* , S^*)]-.
9. A combination product as claimed in any one of Claims 1 to 7, which comprises Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof).
10. A method of making a kit of parts as defined in any one of Claims 3 to 9, which method comprises bringing a component (a), as defined in any one of Claims 3 to 9, into association with a component (b), as defined in any one of Claims 3 to 9, thus rendering the two components suitable for administration in conjunction with each other.
11. A kit of parts comprising:
(I) one of components (a) and (b) as defined in any one of Claims 3 to 9; together with

(II) instructions to use that component in conjunction with the other of the two components.

12. A method of treatment arrhythmia, which comprises administration of a combination
5 product as defined in any one of Claims 1 to 9 or a kit of parts as defined in Claim 11 to a
patient suffering from, or susceptible to, such a condition.

13. The use of a combination product as defined in any one of Claims 1 to 9 or a kit of
parts as defined in Claim 11 for the manufacture of a medicament for the treatment or
10 prophylaxis of a condition where anticoagulant therapy is indicated.

14. The use of melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof and (1) a
compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 or (2) a compound of Claim 34 of WO
01/28992 or (3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts
15 thereof) for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a
condition where anticoagulant therapy is indicated.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00720

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: A61K 38/06, A61K 31/5395, A61P 7/02
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)

IPC7: A61K

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

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base used, where practicable, search terms used)

CHEM.ABS.DATA, WPI DATA, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	WO 0236157 A1 (ASTRAZENECA AB), 10 May 2002 (10.05.02)	1-14
Y	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26.04.01)	1-14
Y	Eur. J. Clin. Pharmacol, Volume 57, 2002, J. Hauptmann, "Pharmacokinetics of an emerging new class of anticoagulant/antithrombotic drugs", pages 751-758	1-14

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

"E" earlier application or patent 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 citation or other special reason (as specified)

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

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

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

"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

1 August 2003

Date of mailing of the international search report

06-08-2003

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

CAROLINA GÓMEZ LAGERLÖF/BS
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

26/07/03

International application No.
PCT/SE 03/00720

Patent document cited in search report			Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO	0236157	A1	10/05/02	AU	2562501 A	15/05/02
				CA	2428012 A	10/05/02
				NO	20032006 D	00/00/00
				US	6462021 B	08/10/02
WO	0128992	A2	26/04/01	AP	200202471 D	00/00/00
				AU	1069101 A	30/04/01
				BG	106588 A	31/01/03
				BR	0014804 A	11/06/02
				CA	2386910 A	26/04/01
				CN	1399639 T	26/02/03
				EE	200200203 A	16/06/03
				EP	1235831 A	04/09/02
				HU	0204085 A	28/04/03
				JP	2003512352 T	02/04/03
				NO	20021811 A	06/06/02
				SE	9903759 D	00/00/00
				SK	5062002 A	06/11/02
				TR	200201059 T	00/00/00
				US	6559143 B	06/05/03

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE03/00720

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.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
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:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(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 claims 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

International application No.
PCT/SE03/00720

Claim 12 relates to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/a diagnostic method practised on the human or animal body/Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for this claim. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
13 de Noviembre de 2003 (13.11.2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/092721 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 38/08,
31/5395, A61P 7/02SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE03/00720

(84) Países designados (regional): Patente ARIPO
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Patente Eursiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR,
HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(22) Fecha de Presentación Internacional:
5 de mayo de 2003 (05.05.2003)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

(30) Datos relativos a la Prioridad:
0201373-8 6 de mayo de 2002 (06.05.2002) SE— en cuanto al derecho del solicitante de solicitar y
que se le conceda una patente (Regla 4.17(ii))
para las siguientes designaciones AE, AG, AL, 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, 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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL,
PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW,
patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW, patente Eursiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT,
BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
de la determinación del inventor / de los inventores
(Regla 4.17(iv)) para US únicamente(71) Solicitante (para todos los países destinatarios con
excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151
85 Södertälje (SE).

(72) Inventores, e

(73) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
SVERNHAGE, Elisabeth [SE/SE]; AstraZeneca R & D
Mölnal, S-431 83 Mölnal (SE).(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY;
AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).(81) Países designados (nacional): AE, AG, AL, 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,
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, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC

Publicado:

— con Informe Internacional de búsqueda

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas,
remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y
Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición
regular del Boletín Oficial PCT.(54) Título: UN PRODUCTO DE COMBINACIÓN QUE COMPRENDE MELAGATRAN Y OXABISPIDINAS
ANTIARRÍTMICAS(57) Extracto: Se provee un producto de combinación que comprende: (1) melagatran o su derivado
farmacéuticamente aceptable; y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2)
un compuesto de la reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales
farmacéuticamente aceptables) para uso en tratar arritmia o su complicación de coagulación controlada .

WO 03/092721 A1

Un producto de combinación que comprende melagatran y oxabispidinas antiarrítmicas

Campo de la Invención

Esta invención se refiere a una nueva combinación de compuestos farmacéuticamente activos. En particular, la invención se relaciona con una combinación de de melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable y ciertas oxabispidinas antiarrítmicas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Antecedentes de la Invención

La fibrilación auricular (AF, por sus siglas en inglés) se caracteriza por una actividad eléctrica auricular exageradamente desorganizada, que es irregular con respecto a la frecuencia como al ritmo. Los pacientes con AF no tienen un patrón rítmico visualmente discernible en la actividad eléctrica auricular cuando se mide por ECG superficial, o en secuencias de electrograma registradas por electrodos de catéter.

Durante la AF, la acción de bombeo regular de las aurículas se reemplaza por espasmos temblorosos, desorganizados e irregulares del tejido auricular. Estos espasmos pueden experimentarse como un latido irregular, palpitaciones, molestia, mareo y/o angina pectoris. Además, la acción de bombeo ineficiente del corazón tiende a llevar a una morbilidad significativa relacionada con un flujo sanguíneo reducido. Más seriamente, el gasto cardíaco reducido puede llevar a una acumulación de sangre en las aurículas izquierdas y a la formación de coágulos de sangre. Los coágulos de sangre, que se originan la mayoría de las veces en la aurícula izquierda, se pueden desalojar como un coágulo y desplazarse a través del torrente sanguíneo a órganos, por ejemplo, el cerebro, el bazo, los riñones, etc. Si el coágulo se desplaza al cerebro, esto puede resultar en derrame cerebral e

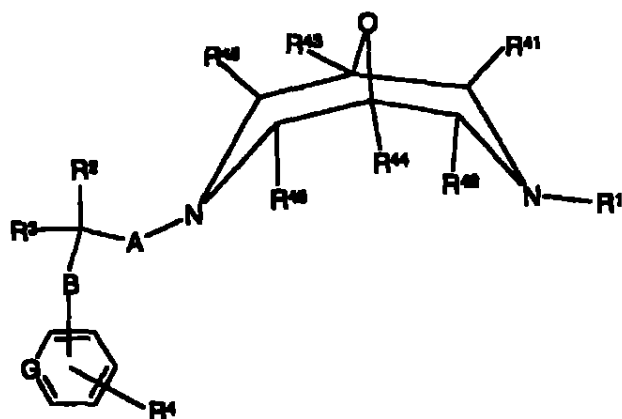
incluso la muerte.

Sólo en los Estados Unidos, la AF afecta a una población calculada en dos millones, con aproximadamente 160.000 casos nuevos diagnosticados cada año. Se ha calculado que la AF es responsable de más de 70.000 derrames cada año en los Estados Unidos, y que el costo de tratar estos pacientes supera los US\$3.600 millones al año. El solo costo del tratamiento con medicamentos para la AF se ha calculado en una suma superior a US\$400 millones en todo el mundo cada año.

La AF puede clasificarse en dos grupos ampliamente definidos: AF "valvular" y AF "no valvular" (NVAF, por sus siglas en inglés). En la AF valvular, la arritmia se experimenta debido a un trastorno de una o más de las válvulas cardíacas (por ejemplo, valvulopatía), o la presencia de válvulas cardíacas mecánicas (protésicas). A la inversa, la NVAF es AF experimentada en el caso en que hay una ausencia de valvulopatía significativa o prótesis.

Se señala que los compuestos de oxabispidina de la solicitud internacional de patente WO 01/28992 son útiles en el tratamiento de arritmias cardíacas. WO 01/28992 se incorpora aquí por referencia. La Reivindicación 1 de WO 01/28992 reza:

Un compuesto de fórmula I,



en donde

R^1 representa C_{1-12} alquilo (el cual grupo alquilo se sustituye en forma opcional por uno o más grupos seleccionados de halo, ciano, nitro, arilo, Het^1 , $-C(O)R^{5a}$, $-OR^{5b}$, $-N(R^6)R^{5c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$, y $-S(O)_2R^9$), ó R^1 representa $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ ó $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} a R^{5d} representan independientemente, en cada ocurrencia, H, C_{1-6} alquilo (el cual último grupo se sustituye en forma opcional y/o se termina por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, arilo y Het^2), arilo o Het^3 , ó R^{5d} , junto con R^8 , representa C_{3-6} alquileno (el cual grupo alquileno se interrumpe en forma opcional por un átomo de O y/o se sustituye en forma opcional por uno o más C_{1-3} grupos alquilo);

R^6 representa H, C_{1-6} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, $-C(O)R^{10n}$, $-C(O)OR^{10b}$ ó $-C(O)N(H)R^{10c}$;

R^{10a} , R^{10b} y R^{10c} representan independientemente C_{1-6} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{10n} representa H;

R^7 representa C_{1-12} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, arilo, C_{1-6} alcoxi y Het^4);

R^8 representa H, C_{1-12} alquilo, C_{1-6} alcoxi (los cuales dos últimos grupos se sustituyen en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo, ciano, nitro, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi),

$-D$ -arilo, $-D$ -ariloxi, $-D$ - Het^5 , $-D$ - $N(H)C(O)R^{11a}$, $-D$ - $S(O)_2R^{12a}$,

$-D$ - $C(O)R^{11b}$, $-D$ - $C(O)OR^{12b}$, $-D$ - $C(O)N(R^{11c})R^{11d}$, ó R^8 , junto con R^{5d} , representa C_{3-6} alquileno (el cual grupo alquileno se interrumpe en forma opcional por un átomo de O y/o se sustituye en forma opcional por uno o más C_{1-3} grupos alquilo);

R^{11a} a R^{11d} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de

-OH, halo, ciano, nitro y arilo), arilo, o R^{11c} y R^{11d} representan conjuntamente

C_{3-6} alquilenos;

R^9 , R^{12a} y R^{12b} representan independientemente C_{1-6} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo, ciano, nitro y arilo) o arilo;

D representa un enlace directo o C_{1-6} alquilenos;

X representa O ó S;

R^2 representa H, halo, C_{1-6} alquilo, $-OR^{13}$, $-E-N(R^{14})R^{15}$ o, junto con R^3 , representa $=O$;

R^3 representa H, C_{1-6} alquilo o, junto con R^2 , representa $=O$;

R^{13} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo, -E-Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ ó $-C(O)N(R^{17a})R^{17b}$;

R^{14} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo, -E-Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$, $-S(O)_2R^{16c}$, $-[C(O)]_pN(R^{17a})R^{17b}$ ó $-C(NH)NH_2$;

R^{15} representa H, C_{1-6} alquilo, -E-arilo ó $-C(O)R^{16d}$;

R^{16a} a R^{16d} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, C_{1-6} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁷), arilo, Het⁸, ó R^{16a} y R^{16d} representan independientemente H;

R^{17a} y R^{17b} representan independientemente, en cada ocurrencia cuando se usan aquí, H ó C_{1-6} alquilo (sustituido en forma opcional y/o terminado por uno o más sustituyentes seleccionados de halo, arilo y Het⁹), arilo, Het¹⁰, o representan conjuntamente C_{3-6} alquilenos, interrumpido en forma opcional por un átomo O;

E representa, en cada ocurrencia cuando se usa aquí, un enlace directo o C_{1-4} alquilenos;

p representa 1 ó 2;

Het¹ a Het¹⁰ representan independientemente grupos heterocíclicos de cinco a doce miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de

231

oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos que se sustituyen en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, oxo, halo, ciano, nitro, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, arilo, ariloxi, -N(R^{18a})R^{18b}, -C(O)R^{18c}, -C(O)OR^{18d}, -C(O)N(R^{18e})R^{18f}, -N(R^{18g})C(O)R^{18h} y -N(R¹⁸ⁱ)S(O)₂R^{18j};

R^{18a} a R^{18j} representan independientemente C₁₋₆ alquilo, arilo o R^{18a} a R¹⁸ⁱ representan independientemente H;

A representa un enlace directo, -J-, -J-N(R¹⁹)- ó -J-O- (en los cuales últimos dos grupos, N(R¹⁹)- ó -O- se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

B representa -Z-, -Z-N(R²⁰)-, -N(R²⁰)-Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (en los cuales últimos dos grupos, Z se une al átomo de carbono que lleva R² y R³),

-N(R²⁰)C(O)O-Z-, (último grupo en el cual, -N(R²⁰) se une al átomo de carbono que lleva R² y R³) ó -C(O)N(R²⁰)- (último grupo en el cual, -C(O) se une al átomo de carbono que lleva R² y R³);

J representa C₁₋₆ alquileo sustituido en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, halo y amino;

Z representa un enlace directo o C₁₋₄ alquileo;

n representa 0, 1 ó 2;

R¹⁹ y R²⁰ representan independientemente H ó C₁₋₆ alquilo;

G representa CH ó N;

R⁴ representa uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de -OH, ciano, halo, nitro, C₁₋₆ alquilo (terminado en forma opcional por -N(H)C(O)OR^{21a}), C₁₋₆ alcoxi, -N(R^{22a})R^{22b}, -C(O)R^{22c}, -C(O)OR^{22d}, -C(O)N(R^{22e})R^{22f}, -N(R^{22g})C(O)R^{22h}, -N(R²²ⁱ)C(O)N(R^{22j})R^{22k}, -N(R^{22m})S(O)₂R^{21b}, -S(O)₂R^{21c}, y/o -OS(O)₂R^{21d};

R^{21a} a R^{21d} representan independientemente C₁₋₆ alquilo;

R^{22a} y R^{22b} representan independientemente H, C₁₋₆ alquilo o representan conjuntamente C₃₋₆ alquileo, resultando en un anillo que contiene un nitrógeno de cuatro a siete miembros;

R^{22c} a R^{22m} representan independientemente H ó C₁₋₆ alquilo; y

R^{41} a R^{46} representan independientemente H ó C_{1-3} alquilo;

en donde cada grupo arilo y ariloxi, a menos que se especifique lo contrario, se sustituye en forma opcional;

con la condición que

(a) el compuesto no es:

3,7-dibenzoil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano;

(b) cuando A representa $-J-N(R^{19})-$ ó $-J-O-$, entonces:

(i) J no representa C_1 alquilenos; y

(ii) B no representa $-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$ (último grupo en el cual $N(R^{20})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3), $-S(O)_n-$, $-O-$ ó $-N(R^{20})C(O)O-Z-$ cuando R^2 y R^3 no representan conjuntamente $=O$; y

(c) cuando R^2 representa $-OR^{13}$ ó $-N(R^{14})(R^{15})$, entonces:

(i) A no representa $-J-N(R^{19})-$ ó $-J-O-$; y

(ii) B no representa $-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$ (último grupo en el cual $N(R^{20})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3), $-S(O)_n-$, $-O-$ ó $-N(R^{20})C(O)O-Z-$;

o su derivado farmacéuticamente aceptable.

Esta definición se designará en las siguientes líneas como un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992. La definición de "su derivado farmacéuticamente aceptable" es la empleada en WO 01/28992 que se repite ahora. Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen sales y solvatos. Las sales que pueden mencionarse incluyen sales de adición de ácido. Las sales específicas que pueden mencionarse incluyen sales de arilsulfonato, tales como sales de toluensulfonato y, especialmente, sales de bencensulfonato. Los solvatos que pueden mencionarse incluyen hidratos, tales como monohidratos de los compuestos

de la invención.

Derivados farmacéuticamente aceptables incluyen además, en la oxabispidina o (cuando G representa N) nitrógenos de piridilo, sales de amonio cuaternario y C₁₋₄ alquilo y N-óxidos, con la condición que cuando está presente un N-óxido:

ningún grupo Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹ y Het¹⁰) contiene un S-átomo no oxidado; y/o

n no representa 0 cuando B representa -Z-S(O)_n-.

Los compuestos de la invención pueden exhibir tautomerismo. En el ámbito de la invención se incluyen todas sus formas tautoméricas.

La reivindicación 34 de WO 01/28992 provee un listado de compuestos en la siguiente forma:

Un compuesto que es:

4-{2-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etil} benzonitrilo;

7-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]-N-etil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo;

4-{3-[7-(4-fluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxipropoxi}benzonitrilo;

4-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il}etoxi)benzonitrilo;

4-(((2S)-2-amino-3-{7-[2-(1H-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1] non-3-il}propil)oxi)benzonitrilo;

tert-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbamato;

tert-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-

34

il}etilcarbarnato;

tert-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbarnato;

4-(2-{7-[4-(4-piridinil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-etoxi)benzonitrilo

tert-butil 2-{7-[4-(4-piridinil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbarnato;

4-{3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo;

4-{3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo;

4-{2-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}benzonitrilo;

4-({3-[7-(butil sulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-amino)benzonitrilo;

4-({3-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-amino)benzonitrilo;

4-[4-[7-(butil sulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo;

4-(1-(3,4-dimetoxifenoxi)-4-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]butil}benzonitrilo;

4-[4-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-1-(3,4-dimetoxifenoxi)butil]benzonitrilo;

2-(4-acetil-1-piperazinil)etil 7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato;

7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-*N*-etil-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]nonano-3-carboxamida;

4-{3-[7-(butil sulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-hidroxiopropoxi}benzonitrilo;

2-(4-acetil-1-piperazinil)etil 7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato;

7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-*N*-etil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano-3-



carboxamida;

4-{2-[7-(butilsulfonyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}-
benzonitrilo;

4-{2-[7-(3,4-dimetoxifenetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}
benzonitrilo;

2-(4-acetil-1-piperazinil)etil 7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-
diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato;

7-[3-(4-cianoanilino)propil]-N-etil-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-nonano-3-
carboxamida;

2-(4-acetil-1-piperazinil)etil 7-[4-(4-cianofenil)-4-(3,4-dimetoxi-fenoxi)
butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonano-3-carboxilato;

4-{3-[7-(ciclopropilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-2-
hidroxipropoxi}benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-
diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-
3-il}-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;

2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-
3-il}-N-isopropilacetamida;

4-(3-(7-[3-(etilsulfonyl)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il)-2-
hidroxipropoxi)benzonitrilo;

4-(2-hidroxi-3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]
non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-(2-hidroxi-3-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diaza-biciclo
[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-({3-[7-(ciclopropilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-propil}
amino)benzonitrilo;

4-[(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-
diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;

4-[(3-{7-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-
3-il}propil)amino]benzonitrilo;

4-[(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-

A36

non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;
2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-N-isopropilacetamida;
4-[(3-(7-[3-(etilsulfonil)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-propil)amino]benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;
4-({3-[7-(4-fluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-amino)benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;
4-{2-[7-(ciclopropilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}benzonitrilo;
4-(2-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)benzonitrilo;
4-(2-{7-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)benzonitrilo;
4-(2-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)benzonitrilo;
2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-N-isopropilacetamida;
4-(2-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-etoxi)benzonitrilo;
4-(2-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)benzonitrilo;
4-{2-[7-(4-fluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}benzonitrilo;
4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}sulfonil)benzonitrilo;
4-({3-[7-(ciclopropilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-propil}sulfonil)benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-

23

diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo-[3.3.1]non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;
4-[(3-{7-[3-(4-acetil-1-piperazinil)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]-non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;
2-(7-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]propil}-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]-non-3-il)-*N*-isopropilacetamida;
4-[(3-{7-[3-(etilsulfonil)propil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}-propil)sulfonil]benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(2-metoxietoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;
4-[(3-{7-(4-fluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}propil)-sulfonil]benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]-non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;
4-[(3-{7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]-non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;
4-(2-{7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)benzonitrilo;
4-{2-[7-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]-non-3-il]etoxi}benzonitrilo;
4-(3-{7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropoxi)benzonitrilo;
4-{2-hidroxi-3-[7-(tetrahidro-2*H*-piran-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diaza-bíciclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo;
4-[(3-{7-(2-fluoro-3,3-dimetilbutil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;
4-[(3-{7-(2-hidroxi-3,3-dimetilbutil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;
4-[(3-{7-(3,3-dimetilbutil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}-propil)amino]benzonitrilo;
4-[(3-{7-(2-oxopropil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il}propil)-

38

amino)benzonitrilo;

4-(2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}
etoxi)benzonitrilo;

4-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etoxi)
benzonitrilo;

4-(2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etil)
benzonitrilo;

4-{4-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-
butil}benzonitrilo;

4-{2-[7-(2-fenoxietil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}-
benzonitrilo;

2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-*N,N*-
dietilacetamida;

4-[(3-{7-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-
il}propil)amino]benzonitrilo;

4-({7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-
metil)benzonitrilo;

4-{2-[7-(2,4-difluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-etoxi}
benzonitrilo;

4[(3-{7-[4-(difluorometoxi)bencil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}
propil)amino]benzonitrilo;

4-[(3-{7-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-
propil)amino]benzonitrilo;

4-[(3-{7-[3-(4-bromofenil)-3-oxopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;

4-{2-[7-(2,2-difluoroetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]etoxi}-
benzonitrilo;

4-({3-[7-(2-fenoxietil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-
amino)benzonitrilo;

4-(2-{7-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-
etoxi)benzonitrilo;

4-(((2*S*)-3-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-idroxiipropil]-9-oxa-3,7-

P39

diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropil)oxi]benzonitrilo;
4-(((2*S*)-2-hidroxi-3-{7-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-il}propil)oxi]benzonitrilo;
4-{2-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-
etoxi}isofalonnitrilo;
4-(2-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-
il}etoxi)isofalonnitrilo;
4-(2-{7-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-
etoxi)isofalonnitrilo;
tert-butil 2-{7-[2-(2,4-dicianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]
non-3-il}etilcarbarnato;
4-(((2*S*)-2-amino-3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-il]propil)oxi]benzonitrilo;
4-(((2*S*)-2-amino-3-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diaza-
bicyclo [3.3.1]non-3-il}propil)oxi]benzonitrilo;
4-{3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-
propoxi}benzonitrilo;
4-(3-{7-[2-(4-fluorofenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
il}propoxi)benzonitrilo;
4-(3-{7-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-
propoxi)benzonitrilo;
4-(4-{7-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-butil)
benzonitrilo;
4-(((2*S*)-3-(7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]
non-3-il)-2-hidroxipropil)oxi]benzonitrilo;
4-(((2*S*)-3-{7-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo
[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxipropil)oxi]benzonitrilo;
4-{3-[7-(imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-il]propoxi}benzonitrilo;
4-{3-[7-(2-fenoxietil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}-
benzonitrilo;
4-(3-{7-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]

non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-({3-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo-[3.3.1]

non-3-il]propil}amino)benzonitrilo;

4-({3-[7-(2,4-difluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-propil}
amino)benzonitrilo;

4-{{3-(7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-
3-il)propil}amino}benzonitrilo;

4-{2-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-
non-3-il]etoxi}benzonitrilo;

tert-butil 2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-
il}etilcarbarnato;

4-{{3-(7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-
3-il)propil}sulfonil}benzonitrilo;

4-[(3-{7-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo-[3.3.1]
non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;

4-({3-[7-(2,4-difluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]-propil}
sulfonil)benzonitrilo;

4-{2-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-
non-3-il]etoxi}isofalonnitrilo;

4-[2-(7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-
il)etoxi]isofalonnitrilo;

4-(2-{7-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo-[3.3.1]
non-3-il}etoxi)isofalonnitrilo;

4-(4-{7-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il}
butil)benzonitrilo;

4-{4-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-
non-3-il]butil}benzonitrilo;

4-{4-[7-(2-fenoxietil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]non-3-il]butil}-
benzonitrilo;

4-(4-{7-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo-[3.3.1]
non-3-il}butil)benzonitrilo;

4-[3-(7-{2-oxo-2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]etil}-9-oxa-3,7-diazabicciclo-[3.3.1]

non-3-il)propoxi]benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-(2-{7-[2-(2,6-dimetilfenoxi)-1-metiletil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}etoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-oxo-2-(3-oxo-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-6-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

tert-butil 2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbarnato;

N-(*tert*-butil)-*N'*-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}etil)urea;

tert-butil 2-({7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}metil)-1-pirrolidinacarboxilato;

4-{[3-(7-bencil-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il)propil]amino}-benzonitrilo;

4-[(3-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}propil)amino]benzonitrilo;

tert-butil 2-{7-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbarnato ($m/z = 437$);

tert-butil 2-[7-(2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}etil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il]etilcarbarnato;

tert-butil 2-{7-[2-(4-aminofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il}etilcarbarnato;

4-({3-[7-(fenilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il]propil}-amino)benzonitrilo; 6

4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicciclo[3.3.1]-non-3-il]

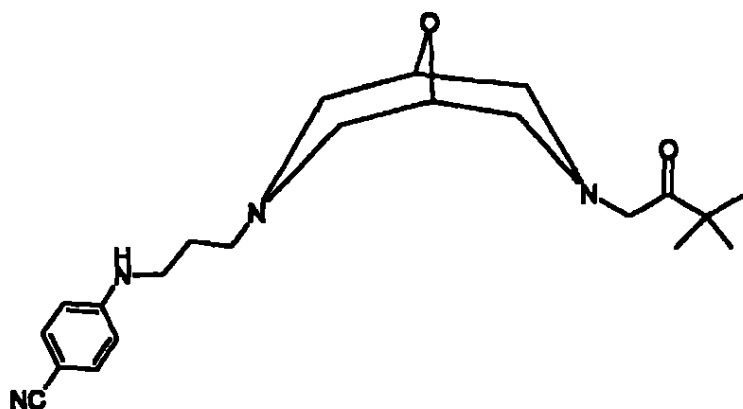
42
X

propil}amino)benzamida.

Este listado de compuestos y que incluye derivados farmacéuticamente aceptables de los compuestos como se definen en WO 01/28992 se designarán en las siguientes líneas como un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992.

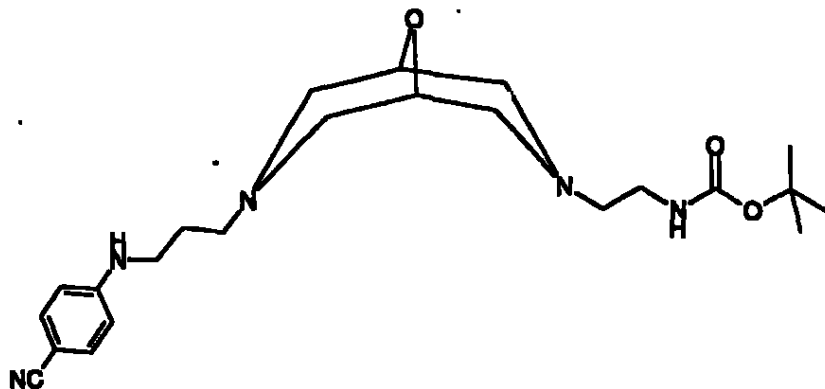
PCT/SE02/00724 divulga formulaciones de liberación modificada de los siguientes compuestos que se describen en WO 01/28992:

(a) 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}amino)benzonitrilo:



compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto A. El Compuesto A se divulga específicamente en WO 01/28992, ambos en la forma de la base libre y en la forma de una sal de bencenosulfonato;

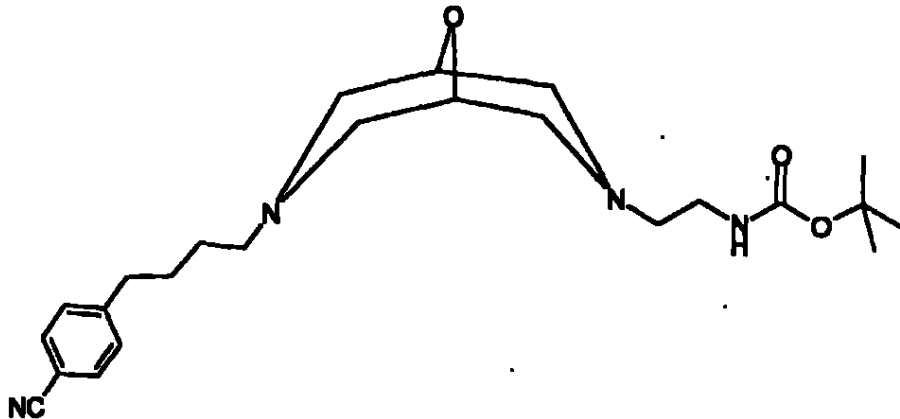
(b) *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto B;

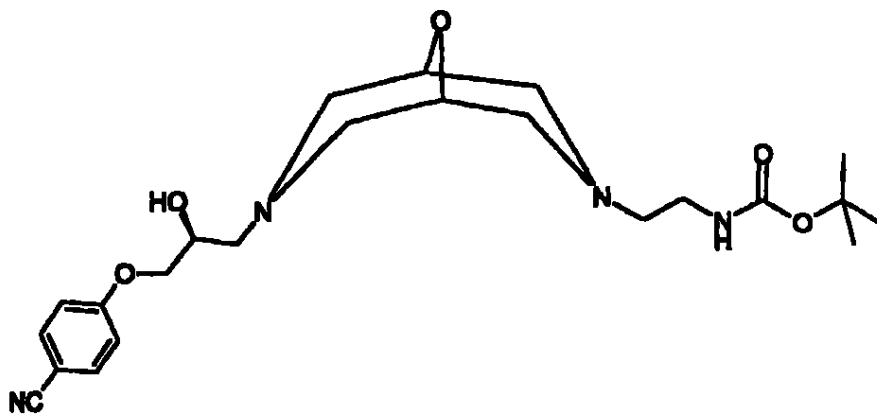
43

(c) *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto C; y

(d) *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxy)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto D.

Las terapias actuales de medicamentos para AF incluyen medicamentos antiarrítmicos, administrados con la intención de restablecer y mantener un latido normal o controlar la frecuencia cardiaca, y medicamentos anticoagulantes y/o trombolíticos, administrados con la intención de prevenir el tromboembolismo y/o infarto cerebral.

44
K

La coagulación es el resultado de una serie compleja de reacciones enzimáticas. Uno de los últimos pasos en esta serie de reacciones es la conversión de la proenzima protrombina en la enzima activa trombina.

La trombina se conoce por desempeñar un papel central en la coagulación. La trombina activa las plaquetas, lo que lleva a la agregación plaquetaria, convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina, los cuales se polimerizan espontáneamente en polímeros de fibrina, y activa el factor XIII, el que, a su vez, entrelaza cruzadamente los polímeros para formar fibrina insoluble. Adicionalmente, la trombina activa el factor V y el factor VIII que lleva a una generación de "retroalimentación positiva" ("*positive feedback*") de trombina a partir de protrombina.

La solicitud de patente internacional WO 94/29336 divulga un grupo de compuestos inhibidores de trombina, incluidos $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (en el cual Cgl representa ciclohexilglicina, Aze representa ácido *S*-azetidin-2-carboxílico y Pab-H representa 4-aminometilamidinobenceno), el cual se conoce también como melagatran (véase Ejemplo 1 de WO 94/29336). La Solicitud de Patente Internacional WO 97/23499 divulga profármacos de, *entre otros*, melagatran

No obstante, se calcula que sólo 40% de los pacientes con AF, que deberían beneficiarse de la terapia anticoagulante, lo logran debido a los riesgos asociados con los tratamientos existentes. Esto incluye asimismo los pacientes cuya terapia anticoagulante está en combinación con cardioversión (eléctrica o química). En particular, de los anticoagulantes orales actualmente disponibles, la warfarina (un antagonista de la vitamina K) acarrea el riesgo de sangrado, y la necesidad de un control frecuente de laboratorio. Los antagonistas de la vitamina K muestran asimismo un riesgo notable de interacción con otros medicamentos y ciertos alimentos, por ejemplo aquellos que son ricos en vitamina K, y su empleo requiere la

45
76

supervisión del estado de coagulación sanguínea del paciente. La medicación que contiene ácido acetilsalicílico (un agente multiplaquetario) implica también el riesgo de sangrado. La coagulación sanguínea es el proceso clave involucrado tanto en la hemostasis (es decir, la prevención de la pérdida de sangre de un vaso lesionado) como en la trombosis (es decir, la formación de un coágulo de sangre en un vaso sanguíneo, que a veces lleva a la obstrucción de los vasos).

Subsiste una necesidad de una combinación de un medicamento antiarrítmico y un anticoagulante que posea menores efectos indeseables que las terapias existentes y estimule el empleo de tal combinación en un mayor porcentaje de pacientes con AF.

Ninguno de los documentos ya mencionados divulga o sugiere la administración de melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable en conjunción con un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992. De manera sorpresiva, la administración de justamente tal combinación da origen a efectos benéficos inesperados.

Divulgación de la Invención

De acuerdo con un primer aspecto de la invención se provee un producto de combinación que comprende:

(1) melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable;

y

(2) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención se provee un producto de combinación que comprende:

(1) melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable;

y

46
~~5~~

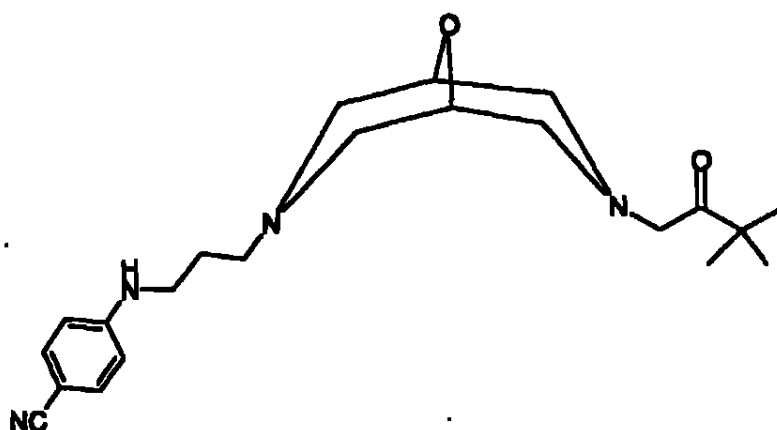
(2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención se provee un producto de combinación que comprende:

(1) melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable;

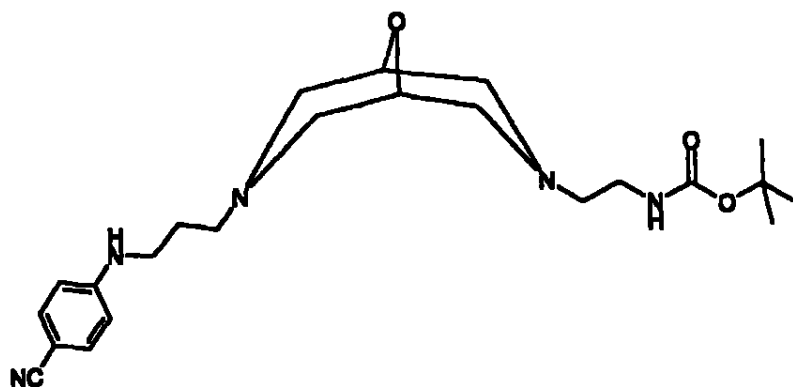
y

(2) (a) 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo [3.3.1] non-3-il]propil}amino)benzonitrilo:



compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable; o

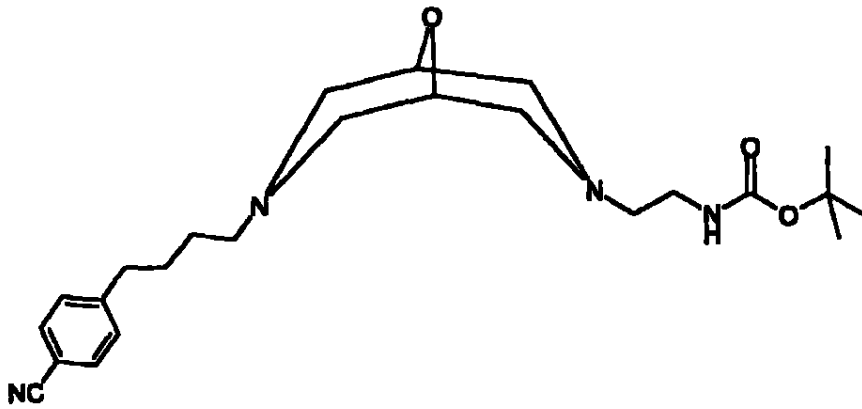
(b) *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto B o su sal farmacéuticamente aceptable; o

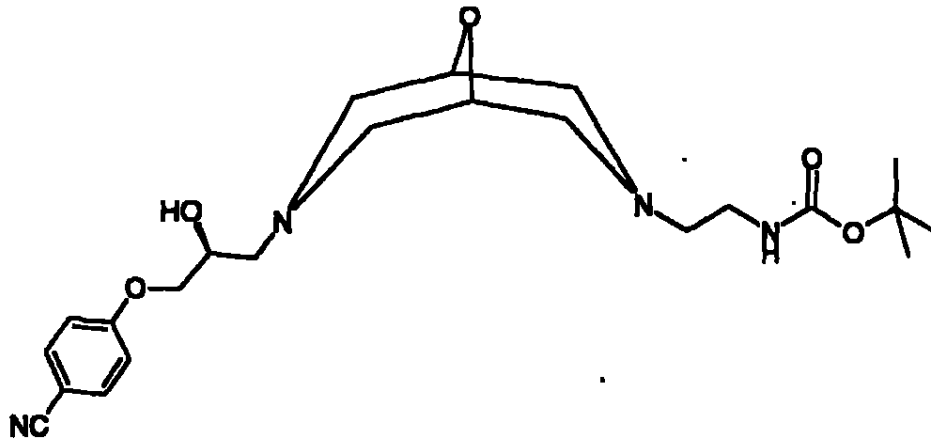
(c) *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:

47



en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto C o su sal farmacéuticamente aceptable; o

(d) *tert*-butil 2-{7-[(2*S*)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto D o su sal farmacéuticamente aceptable;

en donde cada uno de los componentes (1) y (2) se formula en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El producto de combinación de acuerdo con la invención permite la administración de melagatran (o su derivado) en conjunción con (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó

(3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), y

48
48

pueden presentarse en consecuencia o como formulaciones separadas, en donde por lo menos una de esas formulaciones comprende melagatran y por lo menos una comprende (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), o pueden presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluya melagatran y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables)).

Por lo tanto, se provee además:

(1) una formulación farmacéutica que incluye melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable, y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (formulación que se designa en las siguientes líneas como una "preparación combinada"); y

(2) un botiquín de partes que comprende componentes:

(a) una formulación farmacéutica que incluye melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(b) una formulación farmacéutica que incluye (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

P 49

los cuales componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción uno con otro.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método de conformar un botiquín de partes como ya se definió, método que comprende poner un componente (a), como ya se definió, en asociación con un componente (b), como ya se definió, haciendo así los dos componentes apropiados para administración en conjunción uno con otro.

Por poner los dos componentes "en asociación" uno con otro, incluimos que los componentes (a) y (b) del botiquín de partes pueden:

- (i) proveerse como formulaciones separadas (es decir, independientemente una de otra), las cuales se reúnen posteriormente para uso en conjunción una con otra en una terapia de combinación; o
- (ii) empacarse y presentarse juntos como componentes separados de un "empaque de combinación" para uso en conjunción uno con otro en una terapia de combinación.

Por lo tanto, se provee además un botiquín de partes que comprende:

- (I) uno de los componentes (a) y (b) como se define aquí; junto con
- (II) instrucciones para usar ese componente en conjunción con los otros dos componentes.

Los botiquines de partes descritos aquí pueden comprender más de una formulación que incluya una cantidad/dosis de melagatran o su derivado, y/o más de una formulación que incluya una cantidad/dosis apropiada de (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), con el fin de permitir una dosificación repetida. Si está presente más de una formulación (que comprende uno cualquiera de los compuestos activos), tales formulaciones pueden ser las mismas, o pueden ser diferentes en

50

términos de la dosis de melagatran (o derivado) o (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), composición química y/o forma física.

Un aspecto adicional de la invención provee un método para el tratamiento de una afección en la que es indicada una terapia anticoagulante, que comprende la administración de una formulación farmacéutica que incluye melagatran (o su derivado farmacéuticamente aceptable), y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un aspecto adicional de la invención provee un método para el tratamiento de una afección en la que es indicada una terapia anticoagulante (mediante la cual damos a entender aquella en la que se requiere anticoagulación), que comprende la administración de:

- (a) una formulación farmacéutica que incluye melagatran (o su derivado farmacéuticamente aceptable), en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; en conjunción con
 - (b) una formulación farmacéutica que incluye (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,
- a un paciente que sufre de, o susceptible a, tal afección.

Para evitar dudas, tal como se usa aquí, el término "tratamiento" incluye tratamiento terapéutico y/o profiláctico.

Con respecto a los botiquines de partes tal como se describe aquí, por

"administración en conjunción con", incluimos que las respectivas formulaciones que comprenden melagatran (o su derivado) y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), se administran, consecutiva, separada y/o simultáneamente, en el curso del tratamiento de la afección relevante, condición que puede ser aguda o crónica.

Por lo tanto, con respecto al producto de combinación de acuerdo con la invención, el término "administración en conjunción con" incluye que los dos componentes del producto de combinación (melagatran/derivado y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables)) se administran (en forma opcional, de manera repetida), o juntos (en el caso de una preparación combinada), o (en el caso de un botiquín de partes) suficientemente cercanos en el tiempo, para permitir un efecto benéfico para el paciente, que es mayor, durante el curso del tratamiento de la afección relevante que si se administran o una formulación que comprende melagatran/derivado, o una formulación que comprende (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 o

(3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), solas (en forma opcional, de manera repetida), en la ausencia del otro componente, durante el mismo curso del tratamiento. La determinación de si una combinación provee o no un mayor efecto benéfico con respecto a, y durante el curso del tratamiento de, una afección particular, dependerá de la afección por tratar o prevenir, pero puede lograrse rutinariamente por la persona experta.

Además, en el contexto de un botiquín de partes de acuerdo con la invención, el término "en conjunción con" incluye que la otra de las dos

13
12

formulaciones puede administrarse (en forma opcional, de manera repetida) antes, después, y/o al mismo tiempo que, la administración con el otro componente. Cuando se utilizan en este contexto, los términos "administrarse simultáneamente" y "administrarse al mismo tiempo que" incluyen que dosis individuales de melagatran (o su derivado y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), se administran en 48 horas (por ejemplo, 24 horas) una de la otra.

"Derivados farmacéuticamente aceptables" de melagatran incluyen sales (por ejemplo, sales de adición de ácido, orgánicas o inorgánicas, atóxicas, farmacéuticamente aceptables) y solvatos. Se observará que el término incluye además derivados que tienen la misma función biológica y/o actividad como el melagatran, según lo apropiado. Más aún, para los efectos de esta invención, el término incluye asimismo profármacos de melagatran. "Profármacos" de melagatran incluyen cualquier composición de sustancia que, luego de la administración oral o parenteral, se metaboliza *in vivo* para formar melagatran, según lo apropiado, en una cantidad detectable experimentalmente, y en un tiempo predeterminado (por ejemplo, en un intervalo de administración de entre 6 y 24 horas (es decir, una a cuatro veces al día)). Para evitar dudas, el término administración "parenteral" incluye todas las formas de administración distintas de la administración oral.

Profármacos de melagatran que pueden mencionarse incluyen los divulgados en la solicitud de patente internacional WO 97/23499. Profármacos preferidos son los de la fórmula $R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$ (véase más arriba el listado de abreviaturas o en WO 97/23499), en donde R^1 representa C_{1-10} alquilo o bencilo, tal como C_{1-6} alquilo lineal o ramificado (por ejemplo, C_{1-4} alquilo, especialmente metilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *t*-butilo y, particularmente, etilo) y el grupo OH reemplaza a uno de

53

los amidino hidrógenos en Pab. Un profármaco particularmente preferido es $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{RCgl}-\text{Aze}-\text{Pab}-\text{OH}$; Ejemplo 17 de WO 97/23499; Glicina, N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil]-2-oxoetil]-, etil éster, [S-(R*, S*)]-.

Dosis apropiadas de melagatran y sus derivados farmacéuticamente aceptables, y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), en el tratamiento terapéutico o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, pueden determinarse rutinariamente por el profesional médico u otra persona experta, e incluyen las dosis respectivas discutidas en los documentos del arte previo relacionados con melagatran (o sus derivados (incluidos profármacos)), y oxabispidinas antiarrítmicas, que se mencionan más arriba en el texto, divulgaciones en dichos documentos que se incorporan aquí por referencia.

En el caso del melagatran, dosis apropiadas de compuesto activo, sus profármacos y derivados, en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, incluyen los que proporcionan una concentración plasmática media de hasta 5 Tmol/L, por ejemplo en el rango 0.001 a 5 Tmol/L durante el curso del tratamiento o la afección relevante. Dosis apropiadas pueden estar por consiguiente en el rango 0.1 mg una vez al día a 25 mg tres veces al día, y/o hasta 100 mg infundidos parenteralmente durante un período de 24 horas, para melagatran, y en el rango 0.1 mg una vez al día a 100 mg tres veces al día para profármacos de melagatran, incluidos los específicamente mencionados más arriba en el texto. En el caso en el que el profármaco es $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{RCgl}-\text{Aze}-\text{Pab}-\text{OH}$, entonces la dosis preferida se selecciona de 12 mg, 24 mg, 36 mg, 48 mg, 60 mg ó 72 mg.

54

En el caso de oxabispidinas antiarrítmicas, dosis diarias típicas de (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 o

(3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), están en el rango 10 a 2000 mg, por ejemplo 25, tales como 30, a 1200 mg de base libre (es decir, en el caso de una sal, excluyendo cualquier peso resultante de la presencia de un ión contrario), independientemente del número de composiciones (por, ejemplo), que se administran durante el curso de ese día. Dosis diarias preferidas están en el rango 50 a 1000 mg, tales como 100 a 500 mg, por ejemplo 150mg, 200mg, 250 mg, 300mg, 350mg, 400mg ó 450mg. Dosis típicas en composiciones individuales de la invención (por ejemplo, tabletas) están por lo tanto en el rango 15 a 500 mg, por ejemplo 40 a 400 mg, por ejemplo 150mg, 200mg, 250 mg, 300mg, 350mg ó 400mg.

Específicamente se reivindican aquí combinaciones específicas de dosis fija donde se establece cualquier dosis para melagatran y se combina con cualquier dosis establecida para la oxabispidina antiarrítmica, incluidas las dosis establecidas como límites para los rangos descritos.

En cualquier caso, el médico, o la persona experta, será capaz de determinar la formulación actual que será más apropiada para un paciente individual, que probablemente varíe con la afección que se va a tratar, así como la edad, peso, sexo y respuesta del paciente particular por tratar. Las formulaciones ya mencionadas son ejemplares del caso promedio; naturalmente, puede haber casos individuales donde se ameritan rangos de formulación más altos o bajos, y tales rangos están en el ámbito de esta invención.

Cuando se administran formulaciones separadas, el médico o persona experta están en capacidad de determinar la secuencia en la cual pueden administrarse las formulaciones que comprenden melagatran (o su

PSS

derivado), y la oxabispidina antiarrítmica (o su derivado), (es decir, si, y en qué punto, tiene lugar una administración consecutiva, separada y/o simultánea). Por ejemplo, la secuencia puede depender de muchos factores que serán evidentes a la persona experta, tal como si, en cualquier tiempo durante el curso o período de tratamiento, una de las formulaciones no puede administrarse al paciente por razones prácticas (por ejemplo, el paciente está inconsciente y, por lo tanto, es incapaz de tomar una formulación oral que comprende el anticoagulante o la oxabispidina antiarrítmica).

El método descrito aquí puede tener la ventaja que, en el tratamiento de condiciones en las que es indicada una terapia anticoagulante, puede ser más conveniente para el médico y/o paciente que, ser más eficaz que, ser menos tóxica que, tener un rango más amplio de actividad que, ser más potente que, producir menos efectos indeseados que, o tener otras propiedades farmacológicas útiles sobre, métodos similares conocidos en el arte previo para el tratamiento de tales afecciones.

Melagatran, y sus derivados, pueden administrarse para dosificación sistémica usando medios apropiados de administración que son conocidos por la persona experta.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, melagatran, y sus derivados, pueden administrarse por vía oral, intravenosa, subcutánea, sublingual, rectal, dérmica, nasal, traqueal, bronquial, local, por cualquier otra vía parenteral, o *mediante* inhalación, en la forma de una preparación farmacéutica que comprende el ingrediente activo en una presentación farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del trastorno, y del paciente, por tratar, así como de la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Modos preferidos de dosificación son los sistémicos. Para melagatran,



modos preferidos de administración son parenterales, más preferiblemente intravenosos, y especialmente subcutáneos. Para profármacos de un anticoagulante, modos preferidos de administración son orales.

En el tratamiento terapéutico de mamíferos, y especialmente humanos, melagatran y sus derivados pueden administrarse solos, pero se administrarán generalmente, como una formulación farmacéutica en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, el cual puede seleccionarse con la debida consideración a la vía de administración y a la práctica farmacéutica estándar.

Formulaciones apropiadas para uso en la administración de melagatran y sus derivados (incluidos profármacos) se describen en la literatura, por ejemplo como se describe en, *entre otras*, las solicitudes internacionales de patente WO 94/29336, WO 96/14084, WO 96/16671, WO 97/23499, WO 97/39770, WO 97/45138, WO 98/16252, WO 99/27912, WO 99/27913, WO 00/12043 y WO 00/13671, las divulgaciones de cuyos documentos se incorporan aquí por referencia. De lo contrario, la preparación de formulaciones apropiadas puede lograrse por el experto, al margen de esta invención, empleando técnicas rutinarias.

Las combinaciones de la presente invención son útiles tanto en la profilaxis como en el tratamiento de arritmias cardíacas, en particular arritmias auriculares y ventriculares (tales como fibrilación auricular (por ejemplo, aleteo auricular)) y NVAF.

En consecuencia, las combinaciones de la invención son indicadas en el tratamiento o profilaxis de cardiopatías, o en enfermedades relacionadas con cardiopatías, en las cuales se cree que las arritmias desempeñan un papel principal, incluidos trastornos cardíacos isquémicos, ataque cardíaco súbito, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca y sucesos tromboembólicos.



El término "trastornos isquémicos" se entenderá por aquellos expertos en el arte como inclusivos de cualquier enfermedad, cuyos resultados incluyen una restricción en el flujo sanguíneo en una parte del organismo. En este contexto, el término se entenderá igualmente como inclusivo de trombosis e hipercoagulabilidad en la sangre y/o órganos, tejidos, etc.

El término "trombosis" se entenderá por aquellos expertos en el arte como inclusivo de la formación, desarrollo o presencia de un trombo en animales, incluido el hombre, y que puede resultar en embolismo y/o isquemia. Por lo tanto, el término puede incluir afecciones tales como trombosis atrópica, trombosis arterial, trombosis cardíaca, trombosis coronaria, trombosis gradual, trombosis infecciosa, trombosis mesentérica, trombosis placentaria, trombosis progresiva, trombosis traumática y trombosis venosa.

El término "hipercoagulabilidad" incluye cualquier estado en el cual la sangre se coagula más fácilmente de lo usual.

El término "NVAF" puede entenderse por aquellos expertos en el arte para significar actividad eléctrica auricular exageradamente desorganizada, que es irregular con respecto a la frecuencia y al ritmo, que lleva a un estado hipercoagulable y a un riesgo incrementado de trombosis que se origina de las cámaras cardíacas izquierdas, y, en particular, de la aurícula izquierda. Por lo tanto, el término puede entenderse igualmente como inclusivo de AF (crónica, persistente, permanente y/o intermitente (paroxística)) en la ausencia de cardiopatía vascular (la mayoría de las veces, cardiopatía valvular reumática, por ejemplo estenosis mitral), o prótesis, y como exclusivo de pacientes con estenosis mitral reumática.

Estados patológicos particulares que pueden mencionarse incluyen la prevención/tratamiento de cardiopatía isquémica, infarto del miocardio, sucesos embólicos sistémicos en, por ejemplo, los riñones, bazo, etc., y,

58
17

más particularmente, de isquemia cerebral, incluida trombosis cerebral, embolismo cerebral y/o isquemia cerebral asociada con trombosis no cerebral o embolismo (en otras palabras, el tratamiento/profilaxis embolia trombótica, o isquémica, y de embolia isquémica transitoria (TIA)) en pacientes con, o en riesgo de, NVAF. La persona experta observará que pacientes con NVAF quienes están en riesgo de embolia incluyen pacientes ancianos en general (por ejemplo, aquellos con una edad de más de 75 años); pacientes con factores de salud complicados, tales como hipertensión, disfunción ventricular izquierda (por ejemplo, fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF) de menos del 40%), insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, diabetes sacarina (especialmente en aquellos pacientes de 65 años de edad o más) y/o cardiopatía coronaria o enfermedad arterial (especialmente en aquellos pacientes de 65 años de edad o más); y/o pacientes con una historia de embolia, TIA y/o embolismo sistémico, todos los cuales factores pueden predisponer a tales pacientes a la embolia y/o sucesos embólicos.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de una arritmia, método que comprende la administración de una combinación de la invención a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha afección.

De acuerdo con un aspecto más de la invención, se provee un método para el tratamiento de fibrilación auricular, método que comprende la administración de una combinación de la invención a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha afección.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se provee un método para el tratamiento de aleteo auricular, método que comprende la administración de una combinación de la invención a una persona que sufre de, o susceptible a, dicha afección.

59

Para evitar dudas, por "tratamiento" incluimos el tratamiento terapéutico, así como la profilaxis, de una afección.

Se espera que las combinaciones de la presente invención pueden proveer una o más de las siguientes ventajas. Sinergia entre los componentes en términos de:

- índice de respuesta
- tasa de sobrevivencia de pacientes
- tiempo a propagación de la enfermedad
- efectos de dosis/respuesta que llevan a menores dosis con la misma eficacia.

Alternativamente, se espera que las combinaciones de la presente invención puedan proveer una o más de las siguientes ventajas:

menor toxicidad / efectos indeseados reducidos con eficacia similar / mejorada;

propiedades físicas mejoradas, por ejemplo estabilidad de almacenamiento, propiedades de flujo, etc.;

facilidad de formulación, por ejemplo, problemas reducidos de incompatibilidad medicamento/medicamento; problemas reducidos de interacción medicamento/medicamento en la administración, por ejemplo posibles cambios en el metabolismo de un medicamento causado por el efecto del otro medicamento;

mejor observancia de las prescripciones médicas por parte del paciente;

mejor calidad de vida;

regímenes convenientes de administración;

o

ausencia de efectos menores de un medicamento causados por la presencia del otro fármaco.

Se espera que la combinación de la presente invención llevará a una incidencia reducida de embolias en pacientes susceptibles a embolias

760

mediante el tratamiento y prevención de fibrilación auricular.

La mejor observancia de las prescripciones médicas por parte del paciente puede demostrarse por métodos conocidos por aquellos expertos en el arte, por ejemplo suministrándoles a los pacientes empaques blíster que contengan la combinación de la presente invención, en donde se encuentren registrados la fecha y la hora del retiro de un fármaco del empaque blíster.

En un aspecto adicional la presente invención provee un proceso para la preparación de un producto de combinación, como se describió anteriormente, que comprende formular (1) una dosis de melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable, como se describió aquí anteriormente, con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; y luego formular (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en una dosis, como se describió aquí anteriormente, con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptables; y luego combinar estas formulaciones para proveer un producto de combinación, como se describió aquí anteriormente.

El producto de combinación de la presente invención puede utilizarse tanto en la conversión de AF en ritmo sinusal normal como en el mantenimiento de dicho ritmo sinusal.

El producto de combinación de la presente invención puede utilizarse para tratar fibrilación auricular tanto sintomática como asintomática.

El producto de combinación de la presente invención puede utilizarse para tratar AF paroxística AF, AF persistente y AF permanente.

Las proporciones del compuesto activo en el producto de combinación de la

61
7
6

presente invención pueden estar en el rango de 100:1, 50:1, 20:1, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5, 1:10, 1:50 ó 1:100.

Por lo tanto, la presente invención provee la ventaja adicional de que permite ajustar el tratamiento a las necesidades de una población de pacientes particulares. Ejemplos de tal población de pacientes particulares son: 1) paciente anciano, especialmente en edad superior a 60, preferiblemente en edad superior a 70, más preferiblemente en edad superior a 80; 2) pacientes femeninos; 3) pacientes que sufren de cualquiera de las siguientes afecciones; hipertensión, insuficiencia cardíaca, y diabetes.

El producto de combinación de la presente invención, es aditivo o sinérgico en su efecto en el tratamiento de AF, en particular AF paroxística, AF persistente y AF permanente de una población de pacientes particulares. Ejemplos de tal población de pacientes particulares son: 1) paciente anciano, especialmente en edad superior a 60, preferiblemente en edad superior a 70, más preferiblemente en edad superior a 80; 2) pacientes femeninos; 3) pacientes que sufren de cualquiera de las siguientes afecciones; hipertensión, insuficiencia cardíaca, y diabetes.

Reivindicaciones

1. Un producto de combinación que comprende:
 - (a) melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable; y
 - (b) (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables) en donde cada uno de los componentes (a) y (b) se formulan en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
2. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 1, que comprende una formulación farmacéutica que incluye melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable, y (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables) o su derivado farmacéuticamente aceptable, en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 1, que comprende un botiquín de partes que comprende componentes:
 - (a) una formulación farmacéutica que incluye o su derivado farmacéuticamente aceptable; en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y
 - (b) una formulación farmacéutica que incluye (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó
 - (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, los cuales componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción

04-11550

...



uno con otro.

4. Un botiquín de partes como se reivindica en la Reivindicación 3, en donde los componentes (a) y (b) son apropiados para uso consecutivo, separado y/o simultáneo en el tratamiento de una afección en la que es indicada una terapia anticoagulante.

5. Un producto de combinación, como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, en donde el derivado de melagatran es un profármaco de melagatran.

6. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 5, en donde el profármaco es de la fórmula



en donde R^1 representa un C_{1-6} alquilo lineal o ramificado y el grupo OH reemplaza uno de los hidrógenos amidino en Pab.

7. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 6, en donde R^1 representa metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o *t*-butilo.

8. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 6, en donde el profármaco es glicina, N-[1-ciclohexil-2-[2-[[[4-[(hidroxiimino)aminometil]-fenil]metil]amino]carbonil]-1-azetidil]-2-oxoetil]-, etil éster, [S-(R^* , S^*)]-.

9. Un producto de combinación, como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables).

10. Un método de conformar un botiquín de partes como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 9, método que comprende poner

04 - 11550

...

49

un componente (a), como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 9, en asociación con un componente (b), como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 9, haciendo así los dos componentes apropiados para administración en conjunción uno con otro.

11. Un botiquín de partes que comprende::

- (I) uno de los componentes (a) y (b) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 3 a 9; junto con
- (II) instrucciones para usar ese componente en conjunción con el otro de los dos componentes.

12. Un método para el tratamiento de arritmia, que comprende la administración de un producto de combinación como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9 ó un botiquín de partes, como se define en la reivindicación 11, a un paciente que sufre de, o susceptible a, tal afección.

13. El uso de un producto de combinación como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, ó un botiquín de partes como se define en la reivindicación 11, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección en la que es indicada una terapia anticoagulante.

14. El uso de melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable y

- (1) un compuesto como se define en la reivindicación 1 de WO 01/28992 ó
- (2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables) para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección en la que es indicada una terapia anticoagulante.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 100704-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416																									
International application No. PCT/SE 2003/000720	International filing date (day/month/year) 05.05.2003	Priority date (day/month/year) 06.05.2002																								
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 38/06, A61K 31/5395, A61P 7/02																										
Applicant AstraZeneca AB et al																										
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions). 4. This report contains indications relating to the following items: <table border="0"><tr><td>☒</td><td>Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☒	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☐	Box No. II	Priority																								
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☒	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 17.11.2003	Date of completion of this report 03.08.2004																									
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Carolina Gómez Lagerlöf/Els Telephone No. +46 8 782 25 00																									

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000720

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on a translation from the original language into the following language _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

☒ the international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____ as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to the sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000720

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 12

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

the computer readable form

☐

has not been furnished

☐

does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000720

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>1-11, 13-14</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-11, 13-14</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-11, 13-14</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

During the search the following documents were found:

A WO 0128992, A2

B Eur J Clin Pharmacol, 2002, 57; 751-758

Document A discloses oxabispidine compounds that can be used in the treatment of cardiac arrhythmias.

Document B shows that melagatran is an anti-coagulant.

The problem to be solved by the invention is the fact that patients that suffer from atrial fibrillation (AF) have an increased risk of stroke, since the inefficient pumping action of the heart can lead to blood pooling in the left atria and the formation of blood clots.

The difference between the claimed invention and document A is that the claimed invention is a combination product comprising the compounds included in document A and melagatran.

The question to be asked is if it is obvious to a person skilled in the art to combine an anti-arrhythmic with melagatran to solve the problem with the formation of blood clots in patients suffering from AF.

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of: Box V

The answer to the question is yes, since it is considered obvious to a person skilled in the art to combine melagatran which is a known anti-coagulant with a known anti-arrhythmic, when it is known that arrhythmia can lead to formation of blood clots.

It has not been shown that the claimed combination has any synergistic effects compared with the known effect of each compound.

Thus, claims 1-11, 13-15, 27-28 are considered to fulfil the requirement of novelty, but not that of inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000720

72

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO 0236157	10.05.2002	09.11.2000	06.11.2000

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000720

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Claims 1-3 and 14 relate to compounds that are defined in WO 0128992. The claim or claims shall define the matter for which protection is sought (see Art 6 PCT). The reference to WO 0128992 should be aborted.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Capítulo II del tratado de Cooperación en Materia de Patentes)

(Artículo 38 y Regla 70 PCT)

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado 100704-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE 2003/000720	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 05.05.2003	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 06.05.2002
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61K 38/06, A61K 31/5395, A61P 7/02		
Solicitante AstraZeneca AB et al.		

1. El presente informe es el informe de examen preliminar internacional, establecido por esta Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional bajo Artículo 35 y transmitido a solicitante de acuerdo con el Artículo 38. 2. El presente INFORME comprende un total de <u>7</u> hojas, inclusive esta portada 3. Este importe se acompaña igualmente por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que se han corregido y constituyen la base de el presente informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Oficina (véase Regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero que esta Oficina considera que contienen una corrección que va más allá de la divulgación en la solicitud internacional tal como se presentó, como se indica en el ítem 4 de Casilla No. I y la Casilla Adicional. b. ☐ (enviado a la Oficina Internacional únicamente) un total de (indicar tipo y número de medios electrónicos) _____, que contiene un listado de secuencias y/o tablas relacionadas con este asunto, en formato de lectura por computador únicamente, como se indica en la Casilla Adicional Relativa al Listado de Secuencias (véase Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).	
4. El presente informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: ☒ Casilla No. I Base del informe ☐ Casilla No. II Prioridad ☒ Casilla No. III Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial ☐ Casilla No. IV Uniformidad deficiente de la invención ☒ Casilla No. V Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración ☒ Casilla No. VI Ciertos documentos enumerados ☐ Casilla No. VII Ciertas deficiencias del registro internacional ☒ Casilla No. VIII Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional	

Fecha de presentación de la petición 17.11.2003	Fecha de la preparación de el presente informe 03.08.2004
Nombre y dirección postal de la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional de Suecia IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 ESTOCOLMO Fax No. +46 8-667 72 88	Empleado Autorizado Carolina Gómez Lagerlöf/Els Teléfono No. +46 8 782 25 00

Formulario PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/000720

Cuadro No. I Base del Informe

1. En lo concerniente al idioma, el presente informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en que se presentó, a menos que se indique lo contrario en este ítem.
- ☐ El presente informe se basa en una traducción del idioma original al siguiente idioma _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para efectos de:
- ☐ Búsqueda Internacional (según la regla 12.3 y 23.1(b)).
 - ☐ Publicación de la solicitud internacional (según la regla 12.4).
 - ☐ Examen preliminar internacional (según la regla 55.2 y/o 55.3).
2. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional, el presente informe se basa en *(hojas intercambiables que se han suministrado por la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo Artículo 14 se designan en el presente informe como "presentadas originalmente" y no se anexan a el presente informe)*:
- ☒ la solicitud internacional tal como se radicó originalmente
- ☐ la descripción:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Las reivindicaciones:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas * _____, como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo artículo 19
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Los dibujos:
páginas _____, como se radicaron originalmente
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
páginas * _____, recibidas por esta Oficina el _____
- ☐ Un listado de secuencias y/o cualquiera tabla(s) relacionada(s) – véase Casilla Adicional Relativa al Listado de Secuencias.
3. ☐ Las modificaciones han acarreado la anulación de:
- ☐ de la descripción, páginas _____.
 - ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
 - ☐ de los dibujos, hojas/figs _____.
 - ☐ el listado de secuencias (*especificar*): _____.
 - ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias (*especificar*) _____.
4. ☐ El presente informe se preparó como si (algunas de) las modificaciones anexas al presente informe y listadas a continuación no se hubieran hecho, puesto que se considera que van más allá de la divulgación tal como se radicó, como se indica a continuación en la Casilla Adicional (regla 70.2 (c)).
- ☐ de la descripción, páginas _____.
 - ☐ de las reivindicaciones, Nos. _____.
 - ☐ de los dibujos, hojas/figs _____.
 - ☐ el listado de secuencias (*especificar*): _____.
 - ☐ cualquier tabla(s) relacionada(s) con el listado de secuencias (*especificar*) _____.

* Si se aplica el ítem 4, algunas de estas hojas pueden marcarse "reemplazadas."

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/000720

Cuadro No. III. Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial

Los interrogantes en cuanto a si la invención reivindicada parece ser novedosa, implicar una actividad inventiva (no ser obvia), o tener posibilidad de aplicación industrial no se han examinado con respecto a:

- ☐ la solicitud internacional en su totalidad,
☒ reivindicaciones, Nos. 12

porque:

- ☒ la solicitud internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 12
se refieren al asunto en cuestión que no requieren un examen preliminar internacional
(especificar):

Véase PCT Regla 67.1. (iv).: Métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal mediante cirugía o terapia, así como métodos diagnósticos.

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*Indicar elementos particulares más adelante*) o las reivindicaciones citadas Nos. _____ todas en parte son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (*especificar*):

- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones citadas Nos. _____ están tan inadecuadamente fundamentadas por la descripción que no pudo formarse un concepto significativo.

- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional por las citadas reivindicaciones Nos. _____

- ☐ El listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple el estándar contemplado en Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:

el formulario escrito

- ☐ no se ha suministrado

- ☐ no cumple con el estándar

el formulario de lectura en computador

- ☐ no se ha suministrado

- ☐ no cumple con el estándar

- ☐ Las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si en formato de lectura en computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos contemplados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

- ☐ Véase Casilla Adicional para más detalles.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/000720

Cuadro No. V Declaración motivada bajo Artículo 35(2) en cuanto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>1-11, 13-14</u>	SÍ
	Reivindicaciones _____	NO
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones _____	SÍ
	Reivindicaciones <u>1-11, 13-14</u>	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-11, 13-14</u>	SÍ
	Reivindicaciones _____	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

Durante la búsqueda se encontraron los siguientes documentos:

A WO 0128992, A2

B Eur J Clin Pharmacol, 2002, 57; 751-758

El Documento A divulga compuestos de oxabispidina que pueden usarse en el tratamiento de arritmias cardíacas.

El Documento B muestra que el melagatran es un anticoagulante.

El problema a solucionar por la invención es el hecho de que pacientes que sufren de fibrilación auricular (AF, por sus siglas en inglés) tienen un mayor riesgo de embolia, puesto que la acción de bombeo ineficiente del corazón puede llevar a una acumulación de sangre en la aurícula izquierda y a la formación de coágulos de sangre.

La diferencia entre la invención reivindicada y el Documento A es que la invención reivindicada es un producto de combinación que comprende los compuestos incluidos en el Documento A y melagatran.

La pregunta a plantear es si es obvio para una persona experta en el arte combinar un antiarrítmico con melagatran, para resolver el problema con la formación de coágulos de sangre en pacientes que sufren de AF.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/000720

Cuadro Suplementario

En caso de que el espacio en cualquiera de los cuadros precedentes sea insuficiente.
Continuación de: CUADRO V

La respuesta a la pregunta es sí, puesto que es obvio para una persona experta en el arte combinar melagatran, el cual es un anticoagulante conocido, con un antiaritmico conocido, cuando se sabe que la arritmia puede llevar a la formación de coágulos de sangre.

No se ha mostrado que la combinación reivindicada posea efectos sinérgicos comparada con el efecto conocido de cada compuesto.

En consecuencia, se considera que las reivindicaciones 1-11, 13-15, 27-28 satisfacen el requerimiento de novedad, pero no el de actividad inventiva.

PCT/SE 2003/000720

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/000720

Cuadro No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hacen las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o la cuestión de si las reivindicaciones están completamente sustentadas por la descripción:

Las reivindicaciones 1-3 y 14 se refieren a compuestos que se definen en WO 0128992. La reivindicación o las reivindicaciones deben definir el asunto para el cual se busca protección (véase Artículo 6 PCT). Debe cancelarse la referencia a WO 0128992.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ SE

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION	
Applicant's or agent's file reference 100704-1 WO	
International application No. PCT/SE03/00720	International filing date (day/month/year) 05 May 2003 (05.05.2003)
(Earliest) Priority date (day/month/year) 08 May 2002 (08.05.2002)	
Title of invention COMBINATION THERAPY	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden	Telephone No. +46 8 553 260 00
	Facsimile No. +46 8 553 288 20
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) SVERNHAGE, Elisabeth AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden	
State (that is, country) of nationality: SE	State (that is, country) of residence: SE
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*Global Intellectual Property
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

Telephone No.

+46 8 553 260 00

Facsimile No.

+46 8 553 288 20

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☐ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

- | received | not received |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

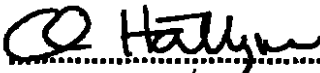
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listings in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to sequence listings |
| 4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: GF 1981/2003 | 8. ☐ other (specify): |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

Södertälje, 14 November 2003



Christer Hällgren
Global Intellectual Property, AstraZeneca AB

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. ☐ The applicant has been informed accordingly.

4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.

5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.04.2003 01:33:55 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.04.2003)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	Swedish Patent Office (RO/SE)
0-7	Applicant's or agent's file reference	100704-1 WO
I	Title of invention	COMBINATION THERAPY
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address:	S-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	SVERNEAGE, Elisabeth
III-1-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-1-6	State of nationality	SE
III-1-7	State of residence	SE

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address:	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO SE SI SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI 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 ME NI NO NZ OM PH PL PT RO RU SC SD SE SG SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-8 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.		
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE	
VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	06 May 2002 (06.05.2002)	
VI-1-2	Number	0201373-8	
VI-1-3	Country	SE	
VII-1	International Searching Authority Chosen	Swedish Patent Office (ISA/SE)	
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search		
VII-2-1	Date	06 May 2002 (06.05.2002)	
VII-2-2	Number	SE 02/00417	
VII-2-3	Country (or regional Office)	SE	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ASTRAZENECA AB is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, SVERNHAGE, Elisabeth
VIII-2-1 (ix)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

100704-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.04.2003 01:33:55 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	34	-
IX-3	Claims	3	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	43	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. OF 345/2003	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 02/00417	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY	
X-1-2	Name of signatory	Christer Hällgren	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/SE
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

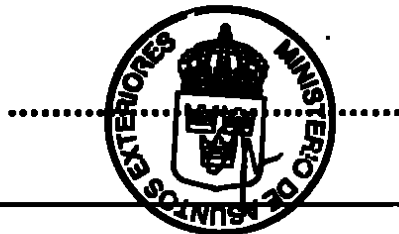
11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)**

1. **Pais:** Suecia
- El presente documento oficial**
2. **ha sido firmado por** Sra. Anne-Marie Bonde
3. **en su calidad de** Notario Público
4. **y lleva el timbre/sello de** Notario Público de Estocolmo

Atestado

5. **en** Estocolmo
6. **el** 28 de septiembre de 2004
7. **de** Ministerio de Asuntos Exteriores
8. **Nº** 6868
9. **Timbre/Sello**
10. **Firma**



Madeline Beronius
Madeline Beronius

ASSIGNMENT

The undersigned,

SVERNHAGE, Elisabeth

TRASPASO

abajo firmado



domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden

domiciliado en

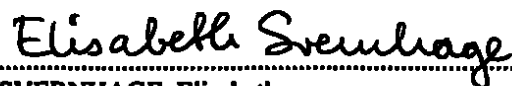
hereby state under oath to be the sole and true inventor
of**A COMBINATION PRODUCT COMPRISING MELAGATRAN AND AN ANTI-ARRHYTHMIC
OXABISPIDENES**I state as well that I assign, without reservations or
limitation, in favor ofdecla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad**AstraZeneca AB**a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

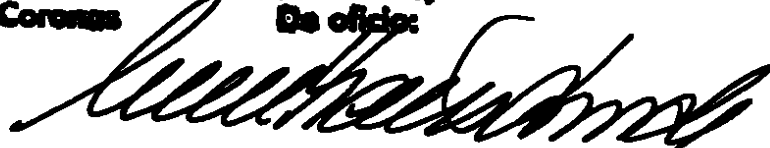
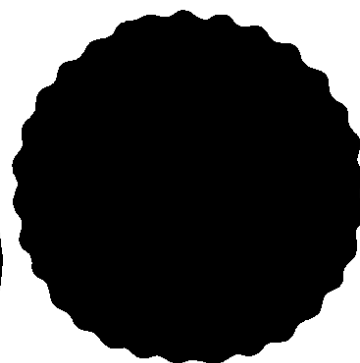
domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

domiciliada en

all rights inherent to said invention, and that the above
mentioned corporation hereby is enabled to apply, in its
name, for the corresponding patent in the Republic of
Colombia.Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la
citada sociedad queda facultada para solicitar en su
nombre la patente correspondiente en la República de
Colombia.


SVERNHAGE, Elisabeth

**La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que****ELISABETH SVERNHAGE****ha otorgado y firmado el documento que antecede.****Derechos 200:- Estocolmo, 2004-09-27**
Coronas De oficio:



48

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL DOCUMENTO
DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCION, OTORGADO POR
EL INVENTOR: ELISABETH SVERNHAGE, A LA SOCIEDAD
ASTRAZENECA AB, DOMICILIADA EN S-151 85 SÖDERTÄLJE, SUECIA,
DEL SUECO AL CASTELLANO.

ANNE-MARIE BONDE
NOTARIO PÚBLICO DE ESTOCOLMO



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9883 • TELEFAX 020-7637 5804
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

06

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

CERTIFICA

Que, **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, legalizó la firma del documento precedente y su firma se encuentra certificada por **J. GARBRAH**, Oficial de del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **AstraZeneca AB**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Sodertalje, Suecia, y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

Que, **DAVID ERIC GILES**, en su calidad de Representante Legal de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el documento precedente y su firma se encuentra legalizada por **J.B. HODGSON**, Notario Público de Macclesfield, Cheshire, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los quince (15) días del mes de Noviembre de dos mil (2000).

Certificación No.11 /1722
Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIRO H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
481834
Jairo Berrío

SE ASUME
LA RESPONSABILIDAD DEL
TEXTO
2000 NOV 29 A 10 32
DELEGACIONES
SANTAELE DE BOGOTA D.C.

BRIGARD & CASTRO
SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros) **ASTRAZENECA AB**

I (We) **ASTRAZENECA AB**

Domiciliado(s) en: S-151 85, Sodertälje,
SUECIA

Domiciled in: S-151 85, Sodertälje
SWEDEN

Nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificates of obtainers of vegetable varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages; claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models; in the exercise of preventive measures; and in other actions or similar proceedings.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, cancelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistír a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto judicial y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law; renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release or receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistír, transigir, comprometer y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro(amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciliado(s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

This power includes the faculty to ratify or confirm deeds, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (We) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in

**MACCLESFIELD, CHESHIRE
ENGLAND**

hoy de de

HUGO NAVARRO ALVARO
INTERPRETE OFICIALE

20

This 10 NOV 2000 day of 20

Firma

Signature

Nombre
Cargo

Name
Title

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
Personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior documento, debidamente juramentado declaró y dijo que él es

De ASTRAZENECA AB

Sociedad legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, es el nombre y representación de la expresada compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad.

Estado de
con fecha

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de
compareció(eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

**LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO
ES REQUERIDA**

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 10 day of November of 2000
Personally appeared before me

DAVID ERIC GILES
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he (she) is the

DIRECTOR IP SERVICES

of ASTRAZENECA AB

Which is legally constituted for a term not yet expired, that deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company.

State of **SWEDEEN**
under date of **3RD JANUARY 2000**

and that he (she) who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

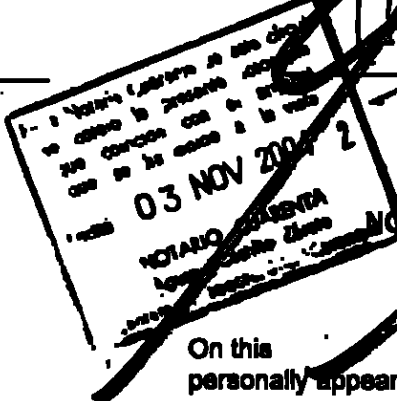
On this day of
personally appeared before me

who is(are) known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) grant(e) the document for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public (Seal)

**LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED**

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE JURADO



93

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D644894**

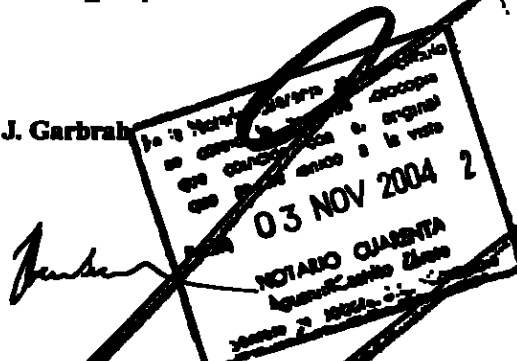
Date **14 November, 2000**

This document bears
the signature / seal of **J B Hodgson**

HUGO ALVAREZ
INTERPRETE OFICIAS
Reg. 1416 Minj. 1998

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. Garbrah**



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

94

TRADUCCION OFICIAL No. 432/2000 de las legalizaciones que se encuentran a continuación de un Poder otorgado **ASTRAZENECA AB**, una compañía domiciliada en S-151 85. Sodertalje, **SUECIA** al doctor **RAMIRO CASTRO** y **HECTOR GOMEZ**, Santafé de Bogotá, D.C., Colombia, del Inglés al español, las cuales para su identificación se sella con el Sello del Traductor al mismo tiempo que la presente.-

++++
ANEXOS: El Poder arriba mencionado, Certificación Notarial, Certificación por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad Para los Asuntos de la Comunidad y el Extranjero en Londres, Inglaterra, Certificación del Consulado General de Colombia en Londres, Inglaterra, Autenticación por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.-

++++

Firma ilegible (Firmado)

Notario Público

BELLO NOTARIAL EN RELIEVE.

++++

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

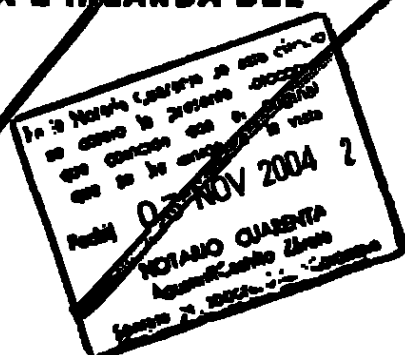
No. D644894

Fecha...14 de Noviembre del año 2000.....

Este documento porta

la firma/sello de

J. B. Hodgson



.....
actuando en la capacidad de

Notario Público

.....

Firmado por: J. Garbrah

Firma ilegible (firmado)


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 1476 Minjusticia 1993

Por el Secretario de Estado Principal de
Su Majestad para los Asuntos de la
Comunidad y el Extranjero.

SELLO EN RELIEVE.

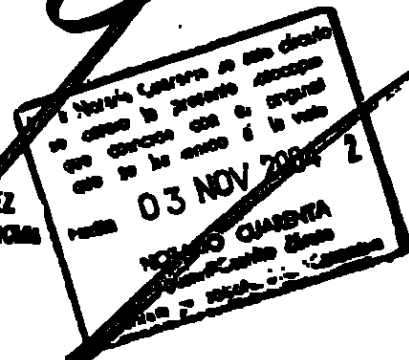
**HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.**

++++
**EN ESPAÑOL: La Certificación del Consulado General de Colombia
en Londres, Inglaterra bajo el Número de Certificación 11/1722 de
fecha 16 de Noviembre del año 2000; Autenticación Hasta por el
Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el Número
481834 de fecha 29 de Noviembre del año 2000.**

(Pagados Derechos por valor de \$106.00 Dólares)

++++
**ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA DE LOS DOCUMENTOS
ADJUNTOS.**


HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E. INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjus. 1999



**Resolución Número 1876 del Ministerio de Justicia
Fecha: 4 de Diciembre del año 2000.**



REPUBLICA DE COLOMBIA
CERTIFICADO DE DEFUNCION



Ciudad P22
MINISTERIO DE SALUD

CONFIDENCIAL

El DANE solicita en este formulario, con estrictamente confidencialidad y bajo reserva estatística por la Ley 79 de 1903, la información que se indica a continuación.

(consulte instrucciones al respaldo)

Nº A 2094375

INFORMACIÓN GENERAL

1. TIPO DE DEFUNCION Muerte: 1 ☐ Si 2 ☒ No	2. FECHA DE DEFUNCION Año: 2011 Mes: 12 Día: 31	3. HORARIO DE DEFUNCION Hora: 10:15 Minutos: 15 AM PM ☒ Sin reloj	4. SEXO 1 ☒ Masculino 2 ☐ Femenino 3 ☐ Indeterminado
5. LUGAR DE DEFUNCION Cordoba, Colombia Departamento: Cordoba Municipio: Bogota	6. AREA DE DEFUNCION 1 ☒ Calcestrada municipal 2 ☐ Centro poblado (proyección, censales o censales) 3 ☐ Rural disperso	7. SITIO DE DEFUNCION 1 ☐ Hospitalización 2 ☐ Control puesto de salud 3 ☒ Calcestrada 4 ☐ Lugar de trabajo 5 ☐ Via pública 6 ☐ Otro 7 ☐ Sin info. Institución: Código: 1 2 3 4 5 6 7 8 9 0	

8. APELLIDO (S) Y NOMBRE (S) DEL FALLECIDO Castro Duque Ramirez	9. DOCUMENTO DE IDENTIFICACION 1 ☐ T.I. 2 ☒ C.C. 3 ☐ C.E. 4 ☐ Pasaporte 5 ☐ NUP 6 ☐ Sin información Nº: 1.70.322
10. FECHA DE NACIMIENTO Año: 1978 Mes: 12 Día: 29	

11. ESTADO CIVIL 1 ☒ Soltero 2 ☐ Casado 3 ☐ Viudo 4 ☐ En unión libre 5 ☐ Separado judicialmente 6 ☐ Sin información	12. TIPO DE MUERTE 1 Muerte de un día (hora) 2 Muerte de un mes (hora) 3 Muerte de 2 años (hora) 4 Muerte de 3 o más años (hora) 185	13. NIVEL DE EDUCACION 1 ☐ Primaria 2 ☐ Primaria completa 3 ☐ Primaria incompleta 4 ☐ Secundaria completa 5 ☐ Secundaria incompleta 6 ☒ Universitaria completa 7 ☐ Universitaria incompleta 8 ☐ Ninguno 9 ☐ Sin información
---	--	--

14. INSTITUCION DE RESIDENCIA 1 ☒ Calcestrada 2 ☐ Particular 3 ☐ Sin información 4 ☐ Otro 5 ☐ Vaso de leche 6 ☐ Inconcluso	15. EL LUGAR DE RESIDENCIA HABITUAL País: Colombia Departamento: Cordoba Municipio: Bogota	16. AREA DE RESIDENCIA 1 ☒ Calcestrada municipal 2 ☐ Centro poblado (proyección, censales o censales) 3 ☐ Rural disperso Finca: El Refugio Dirección: C.A. 41 47-63
--	---	--

17. FUENTE DE MANEJO DE MUERTE 1 ☒ Laboral 2 ☐ Viático 3 ☐ En estudio	18. CERTIFICADO EXPEDIDO POR 1 ☒ Médico médico 2 ☐ Médico no médico 3 ☐ Médico legista 4 ☐ Personal de salud autorizado
--	---

NOTA: EN OBTENIENDO EL CERTIFICADO (en la impresión)

Nombre (s) y apellidos (s) completos: Andres Diaz Lopez

Código y dirección: C/ 93 H 5-40 tel 6101513

Finca y No. de hoja profesional o registro: 79982662

DESPRENDIBLE PARA LA OFICINA DE REGISTRO CIVIL

97

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION

MODELO DE UTILIDAD

USUARIO

RADICADOR

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 partes 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 o 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 : 04111554 00000000

Folios: 96

Fecha (MM): 2004-11-05 16:25:02

Trámite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 411 PRESENTA

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
HECTOR GOMEZ MEJIA
Apoderado(a)
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA:	Radicación N°	04-111550
	Solicitud internacional	PCT/SE03/00720
	Fecha inicio fase nacional	06/12/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1696
	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 los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C,

18 NOV. 2004


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044