

Q.F.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

04-111554

54. TITULO

UN PRODUCTO DE COMBINACION QUE COMPRENDE UN ANTICOAGULANTE Y

OXABISPIDINAS ANTIARRITMICAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/5395

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE. SUECIA

74. APODERADO

HECTOR GOMEZ MEJIA

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

05/11/2004

Q.F.

SS

PETITORIO

AS: 95.382



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación : 04111554 00000000 Folios: 120
 Fecha (AÑO): 2004-11-05 16:28:27
 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTA
 Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

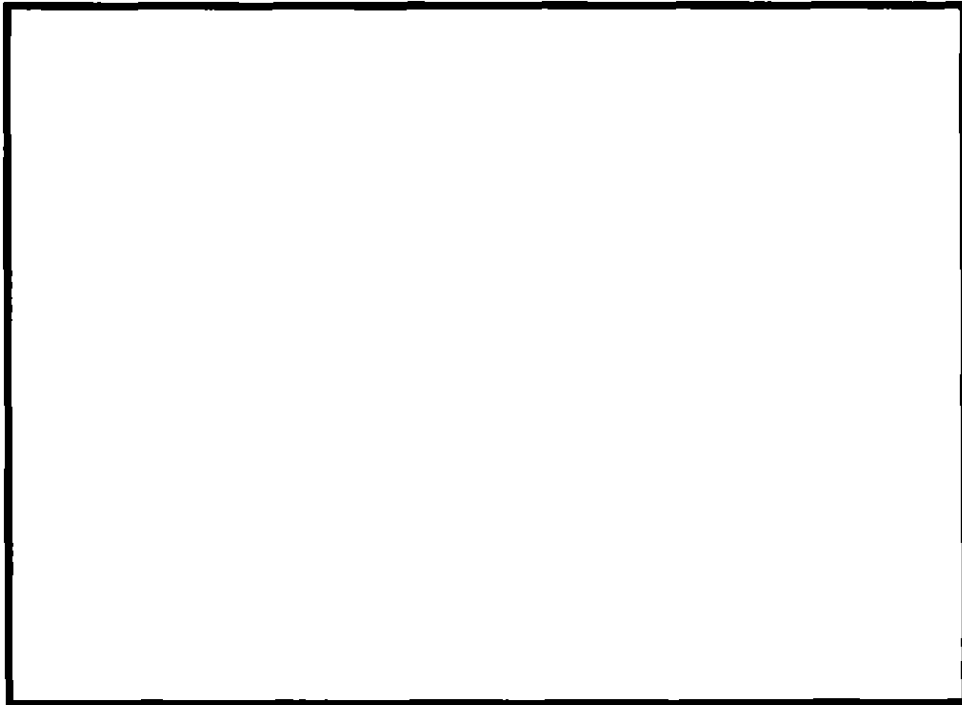
1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención.		☐ Patente de Modelo de Utilidad.	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: S-151 85 Sodertälje, Suecia Nacionalidad o Domicilio: Suecia Lugar de Constitución: Suecia Teléfono: Fac E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: HÉCTOR GÓMEZ MEJÍA Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9 Teléfono: 380-2200 Fac 380-2700 E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 22720 TP 19436	
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Ann-Charlotte Roth-Rosendahl, Elisabeth Svernhage Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, SE; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal, Suecia (Respectivamente) Nacionalidad o Domicilio: Suecia (Respectivamente)		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/SE03/00719 Fecha 05-05-2003 Publicación Internacional No. WO 03/092720 A1 Fecha 13-11-2003			
Título (54): UN PRODUCTO DE COMBINACION QUE COMPRENDE UN ANTICOAGULANTE Y OXABISPIDINAS ANTIARRITMICAS			
7 Clasificación Internacional (51) A61K 38/06 // A61K31/5395			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	SE	06-05-2002	0201374-6
9 Comprobante de pago No. 04-74.818 Fecha 04-10-2004			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.			

10

ANEXOS

- ☒ 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.
- ☒ Otros Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: HECTOR GOMEZ MEJIA

FIRMA:

C.O. 22120 TP/18436

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

73

NIT : 800176087-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 04111554 00000000 Folios: 120
Fecha (AM): 2004-11-05 16:28:27
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 74,816
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	21591348	21/09/2004	17,227,600.00

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

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	\$ 422,000.00

SOM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

44

(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 03/092720 A1

(51) International Patent Classification: A61K 38/06,
31/5393, A61P 7/02

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(21) International Application Number: PCT/SE03/00719

(81) Designated States (national): AU, 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, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0201374-6 6 May 2002 (06.05.2002) SE

(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, 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, TO).

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

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): ROTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte (SE/SE); AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SVERNHAGE, Elisabeth (SE/SE); AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).

Published:
— with International search report

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

WO 03/092720 A1

(54) Title: A COMBINATION PRODUCT COMPRISING AN ANTI-COAGULANT AND ANTI-ARRHYTHMIC OXABISPIRIDINES

(57) Abstract: There is provided a combination product comprising: (1) an anti-coagulant; 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

**A combination product comprising an anti-coagulant
and anti-arrhythmic oxabispidines**

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 an anti-coagulant and certain antiarrhythmic oxabispidines or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Background to the Invention

10

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 electrogram sequences recorded by catheter electrodes.

15

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 inefficient pumping action of the heart tends to lead to significant morbidity related to
20 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 as a clot 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 death.

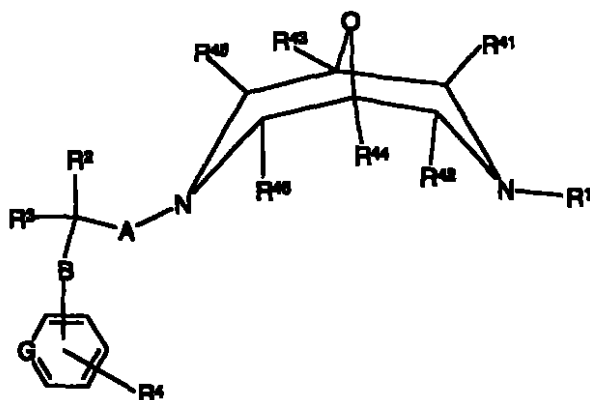
25

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
30 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.

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,



wherein

R^1 represents C_{1-12} alkyl (which alkyl group is optionally substituted and/or terminated by one or more groups selected from halo, cyano, nitro, aryl, Het¹, $-C(O)R^{3a}$, $-OR^{3b}$, $-N(R^6)R^{3c}$, $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{3d}$, and $-S(O)_2R^9$), or R^1 represents $-C(O)XR^7$, $-C(O)N(R^8)R^{3d}$ or $-S(O)_2R^9$;

R^{3a} to R^{3d} 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 R⁸, represents C₃₋₆ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C₁₋₃ alkyl groups);

R⁶ represents H, C₁₋₆ 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 C₁₋₆ 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;

R⁷ represents C₁₋₁₂ alkyl (optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, aryl,

C₁₋₆ alkoxy and Het⁴);

R⁸ represents H, C₁₋₁₂ alkyl, C₁₋₆ alkoxy (which latter two groups are optionally substituted and/or terminated by one or more substituents selected from -OH, halo, cyano, nitro, C₁₋₄

alkyl and C₁₋₄ alkoxy),

-D-aryl, -D-aryloxy, -D-Het⁵, -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}, or R⁸, together with R^{5d}, represents C₃₋₆ alkylene (which alkylene group is optionally interrupted by an O atom and/or is optionally substituted by one or more C₁₋₃ alkyl groups);

R^{11a} to R^{11d} independently represent H, C₁₋₆ 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

C₃₋₆ alkylene;

R⁹, R^{12a} and R^{12b} independently represent C₁₋₆ 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 C₁₋₆ alkylene;

X represents O or S;

R² represents H, halo, C₁₋₆ alkyl, -OR¹³, -B-N(R¹⁴)R¹⁵ or, together with R³, 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-Het⁴, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16a}$ or $-C(O)N(R^{17a})R^{17b}$;

R^{14} represents H, C_{1-6} alkyl, -E-aryl, -E-Het⁴, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16a}$,
 5 $-S(O)_2R^{16c}$, $-[C(O)]_pN(R^{17a})R^{17b}$ 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
 (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;

10 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 Het⁸), aryl, Het¹⁰, or together represent C_{3-6} alkylene, optionally interrupted by an
 O atom;

E represents, at each occurrence when used herein, a direct bond or

15 C_{1-4} alkylene;

p represents 1 or 2;

Het¹ to Het¹⁰ independently represent five- to twelve-membered heterocyclic groups
 containing one or more heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and/or sulfur, which
 20 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, $-N(R^{18a})R^{18b}$, $-C(O)R^{18c}$, $-C(O)OR^{18d}$,
 $-C(O)N(R^{18a})R^{18b}$, $-N(R^{18a})C(O)R^{18b}$ and $-N(R^{18a})S(O)_2R^{18j}$;

R^{18a} to R^{18j} independently represent C_{1-6} alkyl, aryl or R^{18a} to R^{18i} independently represent
 25 H;

A represents a direct bond, -J-, -J-N(R^{19})- or -J-O- (in which latter two groups, N(R^{19})- or
 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
 30 attached to the carbon atom bearing R^2 and R^3),

-N(R^{2b})C(O)O-Z-, (in which latter group, -N(R^{2b}) is attached to the carbon atom bearing R² and R³) or -C(O)N(R^{2b})- (in which latter group, -C(O) is attached to the carbon atom bearing R² and R³);

J represents C₁₋₆ alkylene optionally substituted by one or more substituents selected from -

OH, halo and amino;

Z represents a direct bond or C₁₋₄ alkylene;

n represents 0, 1 or 2;

R¹⁹ and R²⁰ independently represent H or C₁₋₆ alkyl;

G represents CH or N;

R⁴ represents one or more optional substituents selected from -OH, cyano, halo, nitro, C₁₋₆ alkyl (optionally terminated by -N(H)C(O)OR^{21a}),

C₁₋₆ 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(R²²ⁱ)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 C₁₋₆ alkyl;

R^{22a} and R^{22b} independently represent H, C₁₋₆ alkyl or together represent C₃₋₆ alkylene, resulting in a four- to seven-membered nitrogen-containing ring;

R^{22e} to R^{22m} independently represent H or C₁₋₆ alkyl; and

R⁴¹ to R⁴⁶ independently represent H or C₁₋₃ alkyl;

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

provided that

(a) the compound is not:

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

(b) when A represents -J-N(R¹⁹)- or -J-O-, then:

(i) J does not represent C₁ 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),

$-S(O)_n-$, $-O-$ 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:

5 (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),

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

10 or a pharmaceutically acceptable derivative thereof.

This definition will hereinafter be referred to as a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992. The definition of "a pharmaceutically acceptable derivative thereof" is that used in WO 01/28992 which is now repeated. Pharmaceutically acceptable derivatives
15 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 as monohydrates of the compounds of the invention.

20 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:
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

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

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

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

- yl}propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-({3-[7-(4-fluorobenzyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propyl)-sulfonyl}benzonitrile;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- 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}-benzonitrile;
- 2-[7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]-
5 *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;
- 4-[(7-[3-(4-cyanoanilino)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl)-methyl]benzonitrile;
- 10 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;
- 4-[(3-{7-[2-(1*H*-pyrrol-1-yl)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}-
15 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;
- 4-{2-[7-(2,2-difluoroethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}-benzonitrile;
- 20 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]ethoxy)benzonitrile;
- 4-[(2*S*)-3-{7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-9-oxa-3,7-
25 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;
- 4-{2-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]ethoxy}isophthalonitrile;
- 30 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}-ethoxy)isophthalonitrile;
- tert*-butyl 2-{7-[2-(2,4-dicyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
- 5 [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;
- 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;
- 10 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-
- 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}-
- 15 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;
- 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;
- 20 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-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
- non-3-yl]propoxy}benzonitrile;
- 4-{3-[7-(2-phenoxyethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]propoxy}-
- 25 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;
- 4-{3-[7-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
- [3.3.1]non-3-yl]propyl]amino)benzonitrile;
- 30 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]-non-3-yl)propyl)amino]benzonitrile;
- 4-{2-[7-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl]ethoxy}benzonitrile;
- 5 *tert*-butyl 2-{7-[2-(4-cyanophenoxy)ethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl}ethylcarbamate;
- 4-[[3-(7-{2-[4-(*tert*-butoxy)phenoxy]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl)propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 10 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]-propyl)sulfonyl]benzonitrile;
- 4-{2-[7-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl]ethoxy}isophthalonitrile;
- 15 4-[2-(7-{2-[4-(*tert*-butoxy)phenoxy]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl)ethoxy]isophthalonitrile;
- 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;
- 20 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-ylmethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-yl]butyl}benzonitrile;
- 4-{4-[7-(2-phenoxyethyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl]butyl}-benzonitrile;
- 25 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-pyrrolidinyl)phenyl]ethyl}-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-yl)propoxy]benzonitrile;

M
/

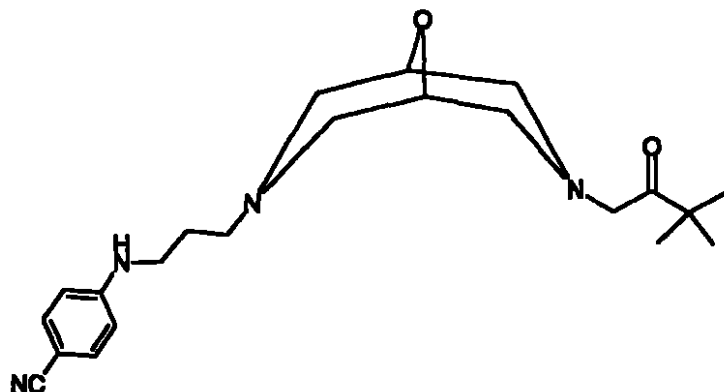
- 4-(3-{7-[2-(4-hydroxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(4-methylphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 5 4-(3-{7-[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propoxy)benzonitrile;
- 4-(3-{7-[2-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-2-oxoethyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[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;
- 10 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;
- tert*-butyl 2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}ethylcarbamate;
- 15 *N*-(*tert*-butyl)-*N'*-(2-{7-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[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-yl}methyl-1-pyrrolidinecarboxylate;
- 4-[(3-{7-benzyl-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-yl}propyl)amino]-benzonitrile;
- 20 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]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;
- 25 *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.

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.

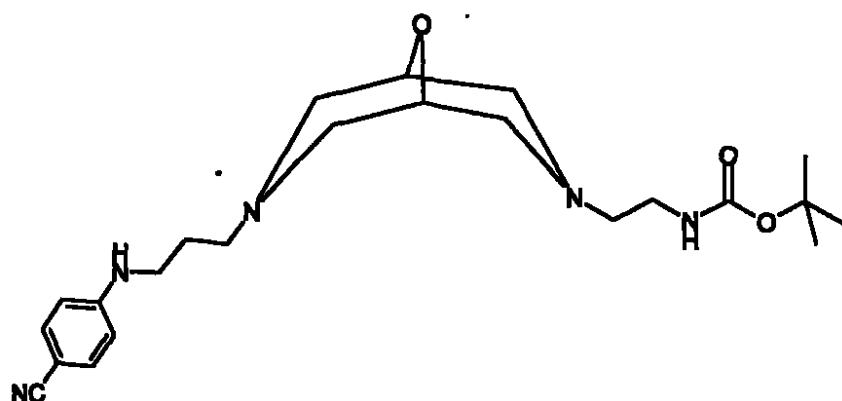
PCT/SE02/00724 discloses modified release formulations of the following compounds which are described in WO 01/28992:

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



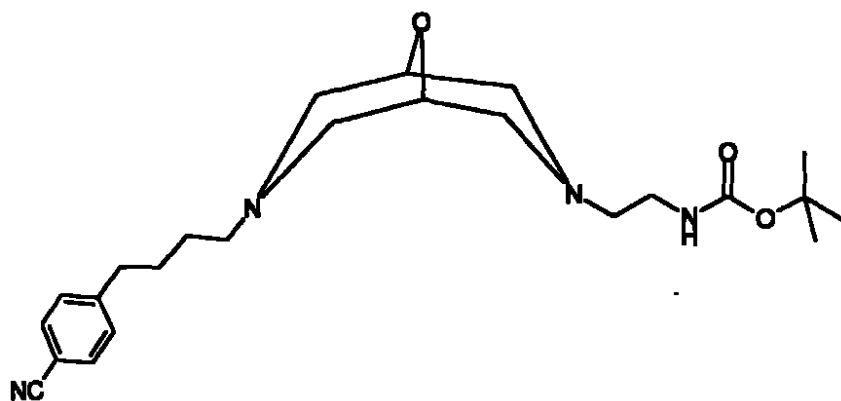
which compound is referred to hereinafter as Compound A. Compound A is specifically disclosed in WO 01/28992 both in the form of the free base and in the form of a benzenesulphonate salt;

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



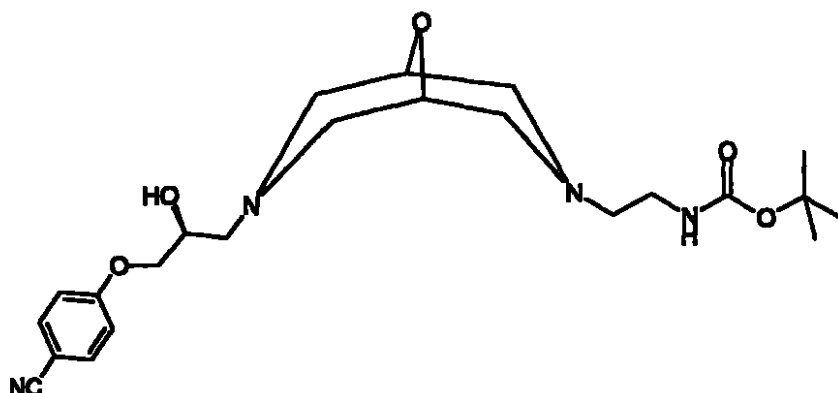
in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound B;

- 3 (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:



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 a normal heartbeat, 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 platelet aggregation, converts fibrinogen into fibrin monomers, which polymerise
15 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 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

14
F

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
5 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
10 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 an anti-coagulant in conjunction with a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992.
15 Surprisingly, the administration of just such a combination gives rise to unexpected, beneficial effects.

Disclosure of the Invention

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

(1) an anti-coagulant;

and

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

25

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

(1) an anti-coagulant;

and

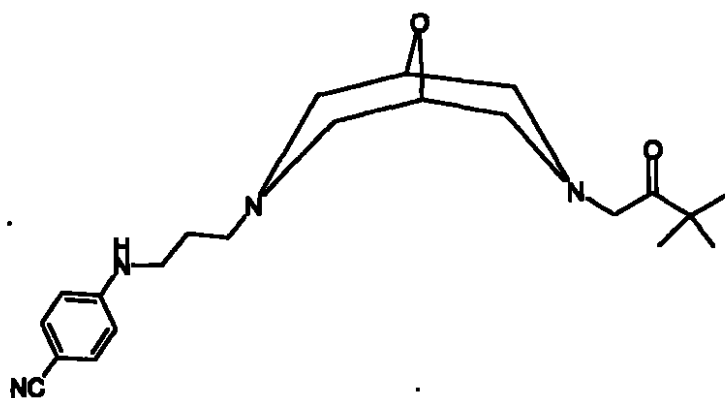
30 (2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992.

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

(1) an anti-coagulant;

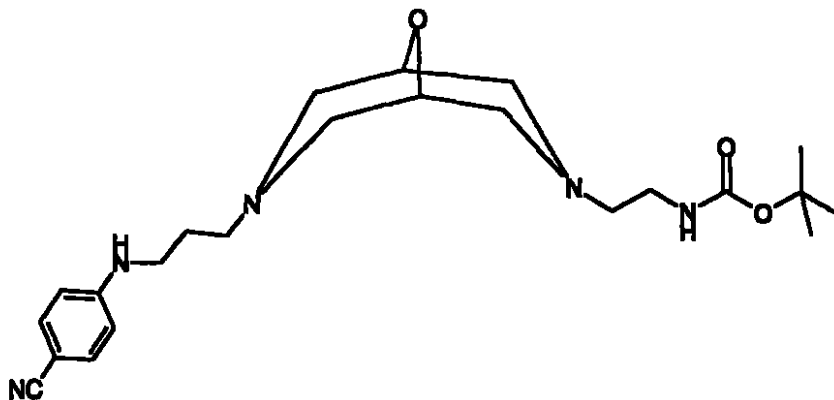
and

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



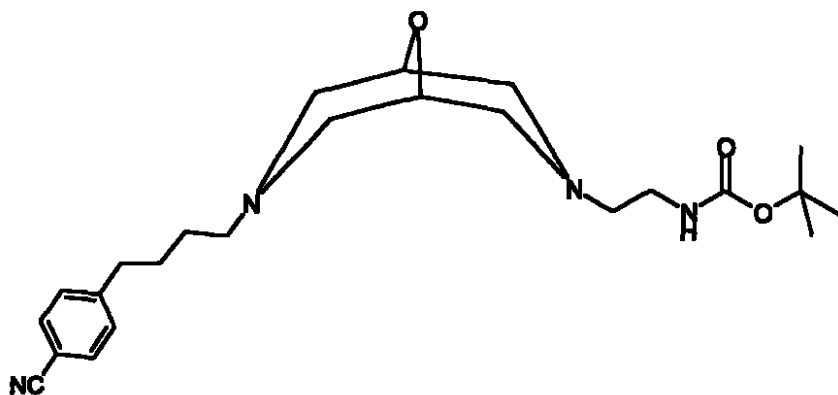
which compound is referred to hereinafter as Compound A or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or

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



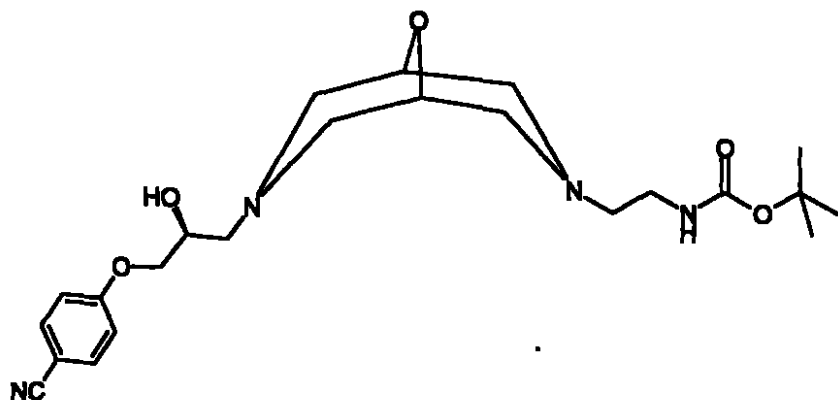
in the form of the free base, which compound is referred to hereinafter as Compound B or a pharmaceutically-acceptable salt thereof; or

(c) *tert*-butyl 2-{7-[4-(4-cyanophenyl)butyl]-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 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;

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

5

The combination product according to the invention provides for the administration of an anti-coagulant 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

(3) Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof), and may
10 thus be presented either as separate formulations, wherein at least one of those formulations comprises an anti-coagulant 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 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
15 formulation including an anti-coagulant 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)).

Thus, there is further provided:

20

(1) a pharmaceutical formulation including an anti-coagulant 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 (which
25 formulation is hereinafter referred to as a "combined preparation"); and

(2) a kit of parts comprising components:

(a) a pharmaceutical formulation including an anti-coagulant, 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-acceptable adjuvant, diluent or carrier,

5 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 of parts as defined above, which method comprises bringing a component (a), as defined
10 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 components (a) and (b) of the kit of parts may be:

- 15 (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 use in conjunction with each other in combination therapy.

20

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 components.

25

The kits of parts described herein may comprise more than one formulation including an anti-coagulant, and/or more than one formulation including an appropriate quantity/dose 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), 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 an anti-coagulant (or derivative) or (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), chemical composition and/or physical form.

A further aspect of the invention provides a method of treatment of a condition where anticoagulant therapy is indicated, which comprises administration of a pharmaceutical formulation including an anti-coagulant, 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.

13

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:

- (a) a pharmaceutical formulation including an anti-coagulant, 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.

25

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

17
R

With respect to the kits of parts as described herein, by "administration in conjunction with", we include that respective formulations comprising an anti-coagulant 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 (anti-coagulant 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 anti-coagulant, 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 an anti-coagulant 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.

Suitable doses of an anti-coagulant 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 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 the anti-coagulant and antiarrhythmic oxabispidines, that are mentioned hereinbefore, the disclosures in which documents are hereby incorporated by reference.

In the case of the anti-coagulant, suitable doses of active compound, in the therapeutic and/or prophylactic treatment of mammalian, especially human, may 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, and in the range 0.1 mg once daily to 100 mg three times daily.

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 an anti-coagulant and is combined with any dose stated for the antiarrhythmic oxabispidine, including the doses stated as limits for the ranges described.

5 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
10 ranges are merited, and such are within the scope of this invention.

When separate formulations are administered, the sequence in which the formulations comprising the anti-coagulant, and the antiarrhythmic oxabispidine (or derivative thereof), may be administered (i.e. whether, and at what point, sequential, separate and/or
15 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 for practical reasons (e.g. the patient is unconscious and thus unable to take an oral formulation comprising
20 either the anti-coagulant or the antiarrhythmic oxabispidine).

The method described herein may have the advantage that, in the treatment of conditions 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
25 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.

The anti-coagulant may be administered for systemic delivery using appropriate means of
30 administration that are known to the skilled person.

Thus, in accordance with the invention the anti-coagulant may be 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 varying doses.

Preferred modes of delivery are systemic. For the anti-coagulant, preferred modes of administration are parenteral, more preferably intravenous, and especially subcutaneous. For prodrugs of an anti-coagulant, preferred modes of administration are oral.

In the therapeutic treatment of mammals, and especially humans, the anti-coagulant 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 administration and standard pharmaceutical practice.

The term anti-coagulant as used herein includes, but is not limited to, the following aspirin, warfarin, enoxaparin, heparin, low molecular weight heparin, cilostazol, clopidogrel, ticlopidine, tirofiban, abciximab, dipyridamole, plasma protein fraction, human albumin, low molecular weight dextran, hetastarch, reteplase, alteplase, streptokinase, urokinase, dalteparin, filgrastin, immunoglobulin, ginkgolide B, hirudins, foropafant, rocepafant, bivalirudin, dermatan sulfate mediolanum, eptilibatide, tirofiban, thrombomodulin, abciximab, low molecular weight dermatan sulfate-opocrin, eptacog alfa, argatroban, fondaparinux sodium, tifacogin, lepirudin, desirudin, OP2000, roxifiban, parnaparin sodium, human hemoglobin (Hemosol), bovine hemoglobin (Biopure), human hemoglobin (Northfield), antithrombin III, RSR 13, heparin-oral (Emisphere) transgenic antithrombin III, H37695, enoxaparin sodium, mesoglycan, CTC 111, bivalirudin, and any derivatives and/or combinations thereof.

Preferred anti-coagulants include aspirin or warfarin.

Thrombin inhibitors are more preferred anti-coagulants. Thrombin inhibitors referred to
5 in this application include but are not limited to low molecular weight thrombin inhibitors.
The term "low molecular weight thrombin inhibitor" will be understood by those skilled in
the art. The term may also be understood to include any composition of matter (e.g.
chemical compound) which inhibits thrombin to an experimentally determinable degree in
in vivo and/or in in vitro tests, and which possesses a molecular weight of below about
10 2,000, preferably below about 1,000.

Preferred low molecular weight thrombin inhibitors include low molecular weight peptide-
based, amino acid-based, and/or peptide analogue-based, thrombin inhibitors.

15 The term "low molecular weight peptide-based, amino acid-based, and/or peptide
analogue-based, thrombin inhibitors" will be well understood by one skilled in the art to
include low molecular weight thrombin inhibitors with one to four peptide linkages, and
includes those described in the review paper by Claesson in Blood Coagul. Fibrin. (1994)
5, 411, as well as those disclosed in US Patent No 4,346,078, International Patent
20 Applications WO 93/11152, WO 93/18060, WO 93/05069, WO 94/20467, WO 94/29336,
WO 95/35309, WO 95/23609, WO 96/03374, WO 96/06832, WO 96/06849, WO
96/25426, WO 96/32110, WO 97/01338, WO 97/02284, WO 97/15190, WO 97/30708,
WO 97/40024, WO 97/46577, WO 98/06740, WO 97/49404, WO 97/11693, WO
97/24135, WO 97/47299, WO 98/01422, WO 98/57932, WO 99/29664, WO 98/06741,
25 WO 99/37668, WO 99/37611, WO 98/37075, WO 99/00371, WO 99/28297, WO
99/29670, WO 99/40072, WO 99/54313, WO 96/31504, WO 00/01704 and WO 00/08014;
and European Patent Applications 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877,
542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 and
623 596, the disclosures in all of which documents are hereby incorporated by reference.

In the present application, derivatives of thrombin inhibitors include chemical modifications, such as esters, prodrugs and metabolites, whether active or inactive, and pharmaceutically acceptable salts and solvates, such as hydrates, of any of these, and solvates of any such salt.

3

Preferred low molecular weight peptide-based thrombin inhibitors include those known collectively as the "gatrans". Particular gatrans which may be mentioned include HOOC-CH₂-(R)Cha-Pic-Nag-H (known as inogatran) and HOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-H (known as melagatran) (see International Patent Application WO 93/11152 and WO 94/29336, respectively, and the lists of abbreviations contained therein).

10

International Patent Application WO 97/23499 discloses a number of compounds which have been found to be useful as prodrugs of thrombin inhibitors. Said prodrugs have the general formula

15



16

wherein R^a represents H, benzyl or C₁₋₁₀ alkyl, R^b (which replaces one of the hydrogen atoms in the amidino unit of Pab-H) represents OH, OC(O)R^c or C(O)OR^d, R^c represents C₁₋₁₇ alkyl, phenyl or 2-naphthyl and R^d represents C₁₋₁₂ alkyl, phenyl, C₁₋₃ alkylphenyl, or 2-naphthyl. Preferred compounds include R^aOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH, wherein R^a represents benzyl or C₁₋₁₀ alkyl, e.g. ethyl or isopropyl, especially EtOOC-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH. The active thrombin inhibitors themselves are disclosed in WO 94/29336.

20

In a yet further aspect the present invention provides a combination product in all the embodiments hereinbefore described in this document including kits of parts etc wherein the anti-coagulant is a thrombin-inhibitor.

25

In a further aspect the present invention provides a combination product in all the embodiments hereinbefore described in this document including kits of parts etc wherein

the anti-coagulant is a low molecular weight peptide-based thrombin inhibitors other or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof.

In a further aspect the present invention provides a combination product in all the
5 embodiments hereinbefore described in this document including kits of parts etc wherein the anti-coagulant, and the thrombin-inhibitor and the low molecular weight peptide-based thrombin inhibitors is other than melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof.

10 In a still further aspect the of the present invention the preferred anti-coagulant is melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof.

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

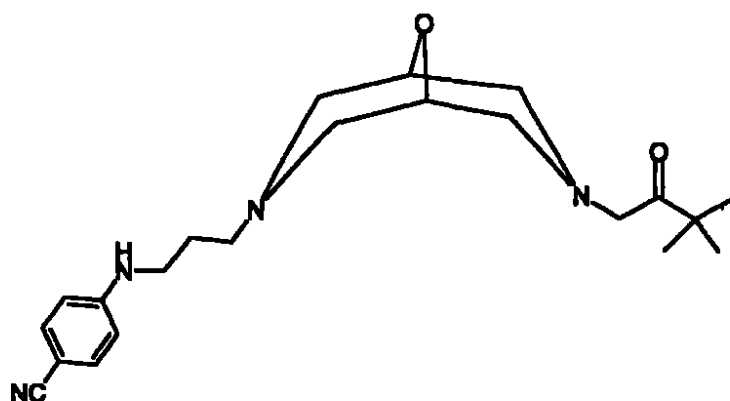
- 15 (1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;
and
(2) a compound as defined in claim 1 of WO 01/28992 .

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

- (1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;
and
(2) a compound of Claim 34 of WO 01/28992.

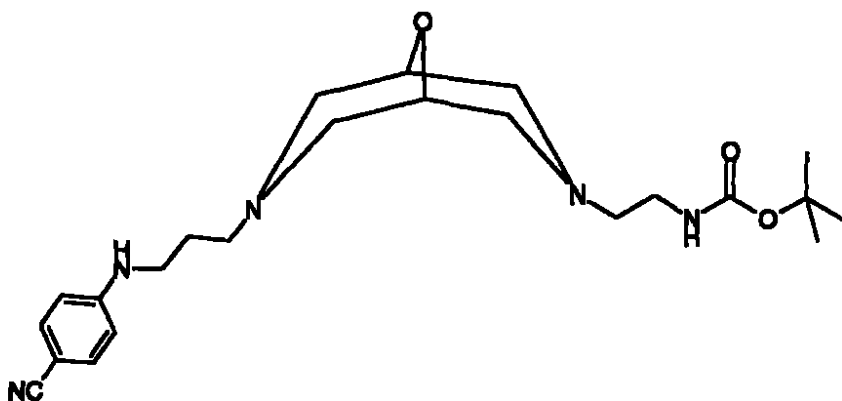
25 According to a third aspect of the invention there is provided a combination product comprising :

- (1) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;
and
(2) (a) 4-({3-[7-(3,3-dimethyl-2-oxobutyl)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-
30 yl]propyl}amino)benzonitrile:



which compound is referred to hereinafter as Compound A, or a pharmaceutically-
 5 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:



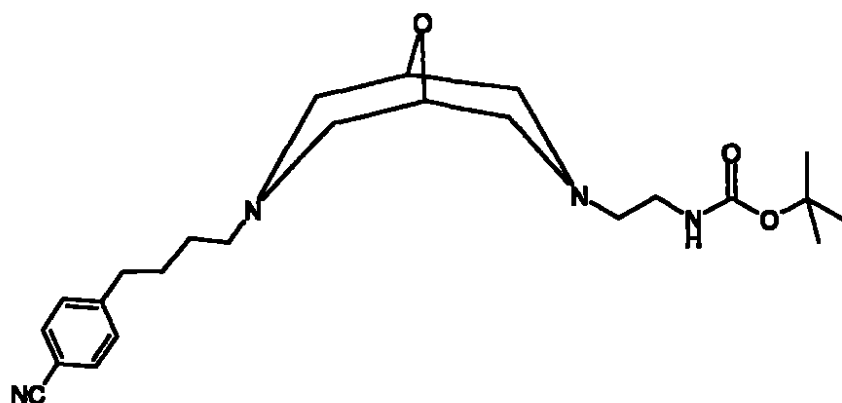
10

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

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

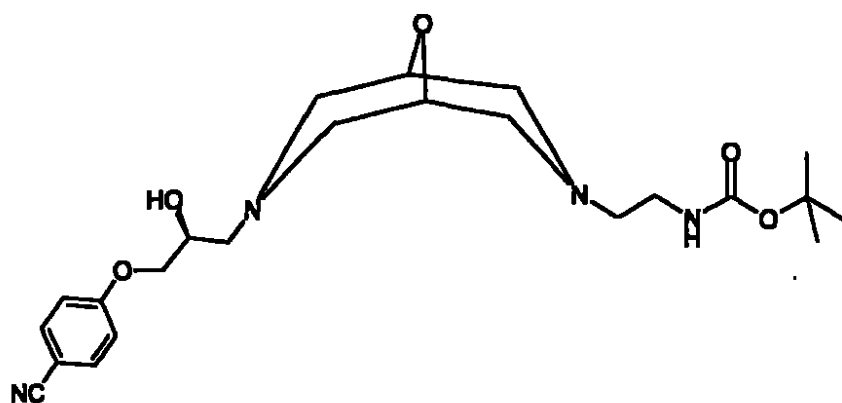
15

21



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

- 5 (d) *tert*-butyl 2-[7-[(2*S*)-3-(4-cyanophenoxy)-2-hydroxypropyl]-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 D or a pharmaceutically-acceptable salt thereof;
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 (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 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)).

Thus, there is further provided:

15

(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-acceptable adjuvant, diluent or carrier (which formulation is hereinafter referred to as a "combined preparation"); and

20

(2) a kit of parts comprising components:

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

25

(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,

30

22
24

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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.

5 A further aspect of the invention provides a method of treatment of a condition where 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.

10

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:

- 15 (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,
- 20 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.

25

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,

30

23
X
2

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

5 "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)

10 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

15 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.

20

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

25 "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.

30

"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.

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 $BtO_2C-CH_2-RCgl-Aze-Pab-OH$; Example 17 of WO 97/23499; Glycine, N-[1-cyclohexyl-2-[2-[[[4-[(hydroxyimino)aminomethyl]-phenyl]methyl]amino]carbonyl]-1-azetidiny]-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

24
b

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 $\text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{RCgl}-\text{Aze}-\text{Pab}-\text{OH}$ 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 250 mg. 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.

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.

5

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

15

The method described herein may have the advantage that, in the treatment of conditions 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
20 other useful pharmacological properties over, similar methods known in the prior art for the treatment of such conditions.

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

25

Thus, in accordance with the invention, melagatran, and derivatives thereof, may be 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
30 pharmaceutically-acceptable dosage form. Depending on the disorder, and the patient, to

26

be treated, as well as the route of administration, the compositions may be administered at varying doses.

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

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

15 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
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
20 incorporated by reference. Otherwise, the preparation of suitable formulations may be
achieved non-inventively by the skilled person using routine techniques.

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
25 atrial fibrillation (e.g. atrial flutter)) and NVAf.

The combinations of the invention are thus indicated in the treatment or prophylaxis of
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,
30 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 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
5 in blood and/or organs, tissues, etc.

The term "thrombosis" will be understood by those skilled in the art to include the 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
10 atrophic thrombosis, arterial thrombosis, cardiac thrombosis, coronary thrombosis, creeping thrombosis, infective thrombosis, mesenteric thrombosis, placental thrombosis, propagating thrombosis, traumatic thrombosis and venous thrombosis.

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

The term "NVAF" may be understood by those skilled in the art to mean grossly 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
20 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 stenosis), or prosthesis, and to exclude patients with rheumatic mitral stenosis.

25 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, 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
30 of transient ischemic attack (TIA)) in patients with, or at risk of, NVAF. The skilled

A
L

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 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 may predispose such patients to stroke and/or thromboembolic events.

10 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.

15 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.

20 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 the prophylaxis, of a condition.

25 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
- patient survival rate
- time to disease progression
- 30 - dose/response effects leading to lower doses with same efficacy.

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

lower toxicity/reduced side effects with similar/improved efficacy;

5 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 in metabolism of one drug caused by the effect of the other drug;

improved patient compliance;

10 improved quality of life;

covenient dosing regimes;

or

lack of diminishing effects of one drug caused by the presence of the other drug.

15 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.

Improved patient compliance may be demonstrated by methods known to those skilled in
20 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.

25

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
30 pharmaceutically acceptable diluent or carrier, and then formulating (1) a compound as

27

f

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
5 herein.

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.

10 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.

15

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
20 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
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.

25 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
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
30 conditions; hypertension, heart failure, and diabetes.

Claims

1. A combination product comprising:
 - 5 (a) an anti-coagulant; 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 an anti-coagulant, 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
15 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 an anti-coagulant, 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
 - 25 (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.

J
2

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 anti-coagulant is a thrombin inhibitor.
6. A combination product as claimed in Claim 5 wherein the thrombin inhibitor is a low molecular weight thrombin inhibitor. include low molecular weight peptide-based, amino acid-based, and/or peptide analogue-based, thrombin inhibitors.
7. A combination product as claimed in Claim 6, wherein the low molecular weight thrombin inhibitor is a low molecular weight peptide-based, amino acid-based, and/or peptide analogue-based, thrombin inhibitor.
8. A combination product according to any previous claim in which the anti-coagulant, or the thrombin inhibitor, or is other than melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof;
9. A combination product as claimed in any one of Claims 1 to 8, 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 anti-coagulant 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.

15. A combination product comprising:

(a) melagatran or a pharmaceutically-acceptable derivative thereof; and
20 (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 pharmaceutically-acceptable adjuvant, diluent or carrier.

25

16. A combination product as claimed in Claim 15 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 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.

17. A combination product as claimed in Claim 15 which comprises a kit of parts comprising 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 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.

18. A kit of parts as claimed in Claim 17, 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.

19. A combination product as claimed in any one of Claims 15 to 18, wherein the derivative of melagatran is a prodrug of melagatran.

20. A combination product as claimed in Claim 19, wherein the prodrug is of the formula



wherein R^1 represents linear or branched C_{1-4} alkyl and the OH group replaces one of the amidino hydrogens in Pab.

21. A combination product as claimed in Claim 20, wherein R^1 represents methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl or *t*-butyl.

22. A combination product as claimed in Claim 21, 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*)]-.

5 23. A combination product as claimed in any one of Claims 15 to 22, which comprises
Compound A or B or C or D (or pharmaceutically-acceptable salts thereof).

24. A method of making a kit of parts as defined in any one of Claims 17 to 23, which
method comprises bringing a component (a), as defined in any one of Claims 17 to 23, into
10 association with a component (b), as defined in any one of Claims 17 to 23, thus rendering
the two components suitable for administration in conjunction with each other.

25. A kit of parts comprising:

(I) one of components (a) and (b) as defined in any one of Claims 17 to 23; together with
15 (II) instructions to use that component in conjunction with the other of the two
components.

26. A method of treatment arrhythmia, which comprises administration of a combination
product as defined in any one of Claims 15 to 23 or a kit of parts as defined in Claim 25 to
20 a patient suffering from, or susceptible to, such a condition.

27. The use of a combination product as defined in any one of Claims 15 to 23 or a kit of
parts as defined in Claim 25 for the manufacture of a medicament for the treatment or
prophylaxis of a condition where anticoagulant therapy is indicated.

25

28. 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
thereof) for the manufacture of a medicament for the treatment or prophylaxis of a
30 condition where anticoagulant therapy is indicated.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 03/00719

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 and, 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)	1-28
Y	WO 0128992 A2 (ASTRAZENECA AB), 26 April 2001 (26.04.01)	1-28
Y	Eur. J. Clin. Pharmacol, Volume 57, 2002, J. Hauptmann, "Pharmacokinetics of an emerging new class of anticoagulant/antithrombotic drugs", pages 751-758	1-28

☐ 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

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority date(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

"A" 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

International application No.
PCT/SE03/00719

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, 26
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☒ Claims Nos.: 1-8, 10-11, 13-14
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see next sheet
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/SE03/00719

31
32

Box 1.1

Claims 12 and 26 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body (Rule 39.1(iv)). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds or compositions.

Box 1.2

Present claims 1-8, 10-11, 13-14 relate to a combination of an anti-coagulant and the compounds claimed in WO 01/28992. The expression "anti-coagulant" covers a large amount of different compounds and claim 1 in WO 01/28992 covers also a very large amount of different compounds. The amount of combinations is extremely large.

Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the compounds that are defined in the examples of WO 01/28992 and to melagatran and derivatives thereof.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

29/06/03

International application No.
PCT/SE 03/00719

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
				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

(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 03/092720 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: A61K 38/08, (74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).
31/5395, A61P 7/02
- (21) No. Solicitud Internacional: PCT/SE03/00719 (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, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
5 de mayo de 2003 (05.05.2003)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la Prioridad:
0201374-8 6 de mayo de 2002 (06.05.2002) SE
- (84) Países designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente Eursatlética (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).
- (71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): ASTRAZENECA AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventores, a
- (75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente): ROTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). SVERNHAGE, Elisabeth [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE).
- 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 UN ANTICOAGULANTE Y OXABISPIDINAS ANTIARRÍTMICAS

(57) Extracto: Se provee un producto de combinación que comprende: (1) un anticoagulante; 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 controlada de coagulación.

WO 03/092720 A1

**Un producto de combinación que comprende un anticoagulante 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 un anticoagulante 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.

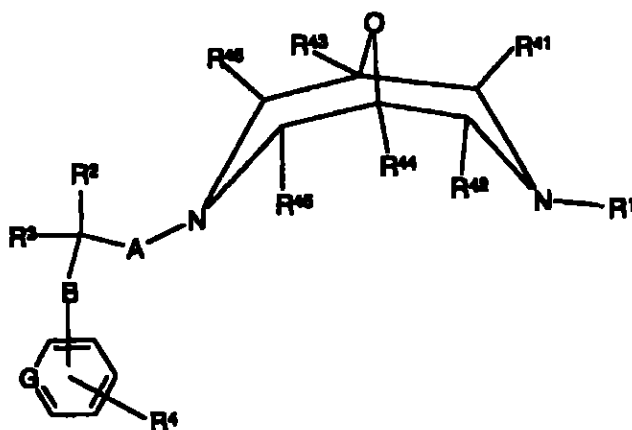
Durante la AF, la acción de bombeo regular de las aurículas se reemplaza por espasmos temblorosos, desorganizados e irregulares del tejido auricular. Estos espasmos pueden experimentarse como un latido irregular, palpitaciones, molestia, mareo y/o angina pectoris. Además, la acción de bombeo ineficiente 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

35
6
X

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} alquileo;

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} alquileo;

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} alquileo, interrumpido en forma opcional por un átomo O;

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

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 oxígeno, nitrógeno y/o azufre, grupos que se sustituyen en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de -OH, oxo, halo, ciano, nitro,

C_{1-6} alquilo, C_{1-6} 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 $-N(R^{18i})S(O)_2R^{18j}$;

R^{18a} a R^{18j} representan independientemente C_{1-6} alquilo, arilo o R^{18a} a R^{18i} representan independientemente H;

A representa un enlace directo, $-J-$, $-J-N(R^{19})-$ ó $-J-O-$ (en los cuales últimos dos grupos, $N(R^{19})-$ ó $-O-$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

B representa $-Z-$, $-Z-N(R^{20})-$, $-N(R^{20})-Z-$, $-Z-S(O)_n-$, $-Z-O-$ (en los cuales últimos dos grupos, Z se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3),

$-N(R^{20})C(O)O-Z-$, (último grupo en el cual, $-N(R^{20})$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3) ó $-C(O)N(R^{20})-$ (último grupo en el cual, $-C(O)$ se une al átomo de carbono que lleva R^2 y R^3);

J representa C_{1-6} quileno sustituido en forma opcional por uno o más sustituyentes seleccionados de $-OH$, halo y amino;

Z representa un enlace directo o C_{1-4} quileno;

n representa 0, 1 ó 2;

R^{19} y R^{20} representan independientemente H ó C_{1-6} alquilo;

G representa CH ó N;

R^4 representa uno o más sustituyentes opcionales seleccionados de $-OH$, ciano, halo, nitro, C_{1-6} alquilo (terminado en forma opcional por $-N(H)C(O)OR^{21a}$), C_{1-6} alcoxi, $-N(R^{22a})R^{22b}$, $-C(O)R^{22c}$, $-C(O)OR^{22d}$, $-C(O)N(R^{22e})R^{22f}$, $-N(R^{22g})C(O)R^{22h}$, $-N(R^{22i})C(O)N(R^{22j})R^{22k}$, $-N(R^{22m})S(O)_2R^{21b}$, $-S(O)_2R^{21c}$, y/o $-OS(O)_2R^{21d}$;

R^{21a} a R^{21d} representan independientemente C_{1-6} alquilo;

R^{22a} y R^{22b} representan independientemente H, C_{1-6} alquilo o representan conjuntamente C_{3-6} quileno, resultando en un anillo que contiene un nitrógeno de cuatro a siete miembros;

R^{22c} a R^{22m} representan independientemente H ó C_{1-6} 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 alquileo; 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-il}etilcarbamato;

tert-butil 2-{7-[(2S)-3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-9-oxa-3,7-di-

azabíciclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato;

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

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

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

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

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

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

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

4-[4-[7-(butil-sulfonil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[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-diazabíciclo[3.3.1]non-3-il]butil}benzonitrilo;

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

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

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

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

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

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

4-{2-[7-(butil-sulfonil)-9-oxa-3,7-diazabíciclo[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-hidroxi-propoxi}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-hidroxi-propoxi)benzonitrilo;

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

2-{7-[3-(4-cianofenoxi)-2-hidroxi-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)-2-hidroxi-propoxi)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-bicyclo [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]-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}ropil)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}enzonitrilo;

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}toxi)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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[3.3.1]non-3-

il}propil)sulfonil]benzonitrilo;

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

2-(7-{3-[(4-cianofenil)sulfonil]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)sulfonil]benzonitrilo;

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

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

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

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

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

4-{2-[7-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-il]etoxi}benzonitrilo;

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

4-{2-hidroxi-3-[7-(tetrahydro-2*H*-piran-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diaza-bicyclo[3.3.1]non-3-il]propoxi}benzonitrilo;

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

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

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

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

4-(((2*S*)-2-idroxi-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}etilcarbamat;
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-diazabicyclo[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-hidroxiopropil)oxi)benzonitrilo;
4-(((2*S*)-3-{7-[2-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}-2-hidroxiopropil)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-diazabicyclo[3.3.1]

non-3-il]propil}amino)benzonitrilo;
4-({3-[7-(2,4-difluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-
propil}amino)benzonitrilo;
4-({3-[7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-il]propil}amino)benzonitrilo;
4-{2-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-il]etoxi}benzonitrilo;
tert-butil 2-{7-[2-(4-cianofenoxi)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-
il}etilcarbarnato;
4-({3-[7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[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-diazabicyclo-[3.3.1]
non-3-il}propil)sulfonil]benzonitrilo;
4-({3-[7-(2,4-difluorobencil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]-propil}
sulfonil)benzonitrilo;
4-{2-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-il]etoxi}isofalonnitrilo;
4-[2-(7-{2-[4-(*tert*-butoxi)fenoxi]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo[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-diazabicyclo-[3.3.1]
non-3-il}etoxi)isofalonnitrilo;
4-(4-{7-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}
butil)benzonitrilo;
4-{4-[7-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-
non-3-il]butil}benzonitrilo;
4-{4-[7-(2-fenoxietil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[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-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-il}butil)benzonitrilo;
4-[3-(7-{2-oxo-2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]etil}-9-oxa-3,7-diazabicyclo-
[3.3.1]non-3-il)propoxi]benzonitrilo;
4-(3-{7-[2-(4-hidroxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-

47

il}propoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(4-metilfenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]-non-3-

il}propoxi)benzonitrilo;

4-(3-{7-[2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[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-di-

azabicyclo[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

4-(2-{7-[2-(2,6-dimetilfenoxi)-1-metiletil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-

[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-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}propoxi)benzonitrilo;

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

3-il}etilcarbamato;

N-(*tert*-butil)-*N'*-(2-{7-[3-(4-cianofenoxi)propil]-9-oxa-3,7-diazabi-ciclo

[3.3.1]non-3-il}etil)urea;

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

il}metil)-1-pirrolidinacarboxilato;

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

benzonitrilo;

4-[(3-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-

il}propil]amino]benzonitrilo;

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

il}etilcarbamato (*m/z* = 437);

tert-butil 2-[7-(2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenoxi}etil)-9-oxa-3,7-

diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato;

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

il}etilcarbamato;

4-({3-[7-(fenilsulfonil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il]propil}-

amino)benzonitrilo; ó

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

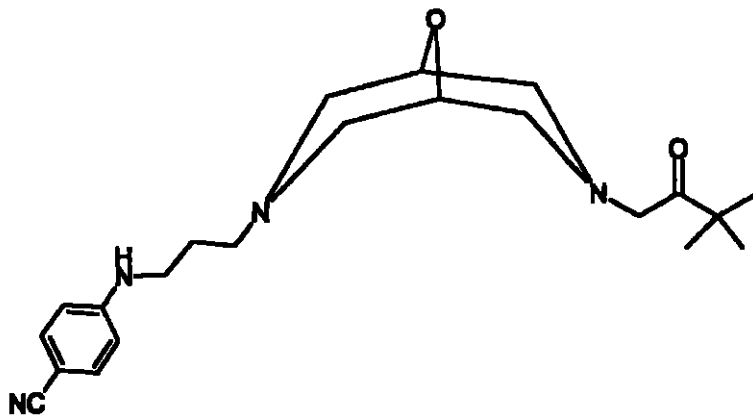
propil}amino)benzamida.

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.

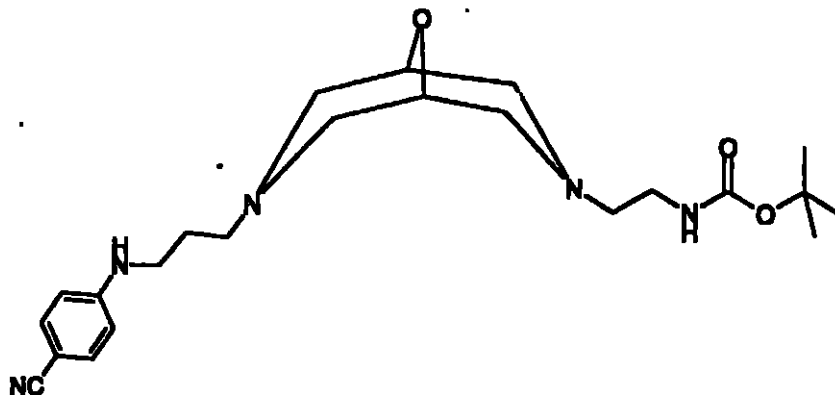
PCT/SE02/00724 divulga formulaciones de liberación modificada de los siguientes compuestos que se describen en WO 01/28992:

(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 benzenosulfonato;

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

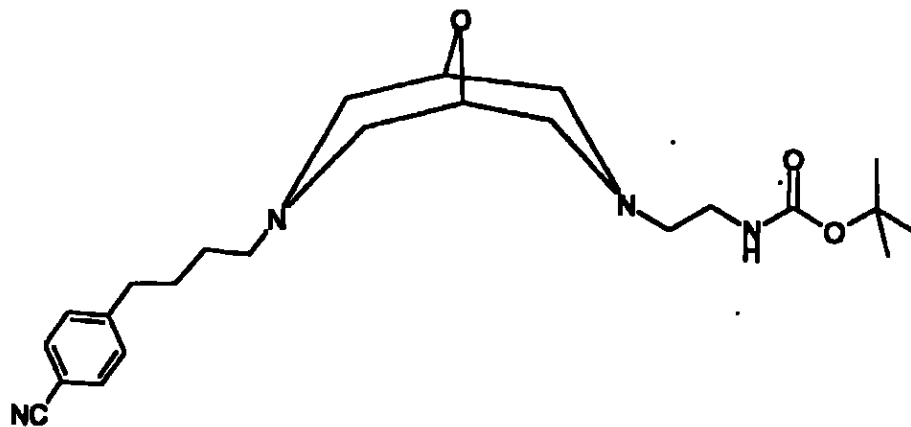


en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto B;

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

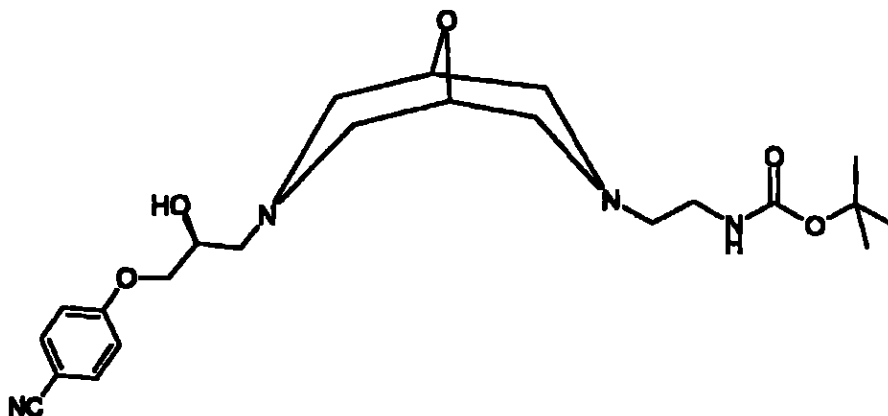
29
195

[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-cianofenoxi)-2-hidroxipropil]-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 con medicamentos para AF incluyen fármacos antiarrítmicos, administrados con la intención de restablecer un latido normal, y anticoagulante y/o fármacos trombolíticos, administrados con el propósito de prevenir el tromboembolismo y/o el derrame cerebral.

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.

50

T
H

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.

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 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.

51
✓
h

Ninguno de los documentos ya mencionados divulga o sugiere la administración de un anticoagulante 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) un anticoagulante;

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) un anticoagulante;

y

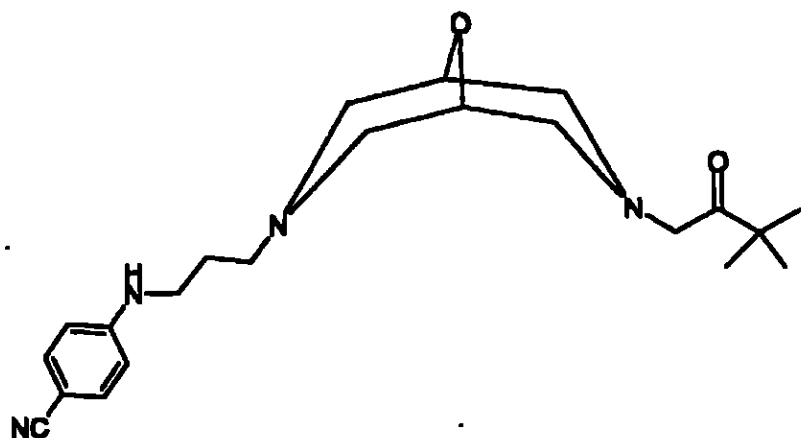
(2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992.

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

(1) un anticoagulante;

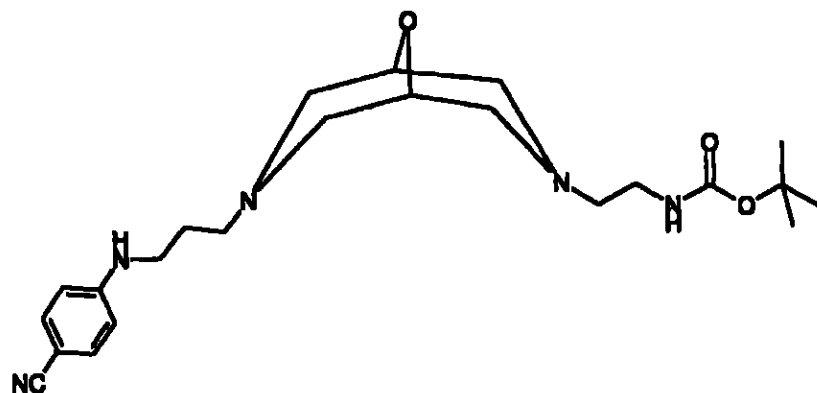
y

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



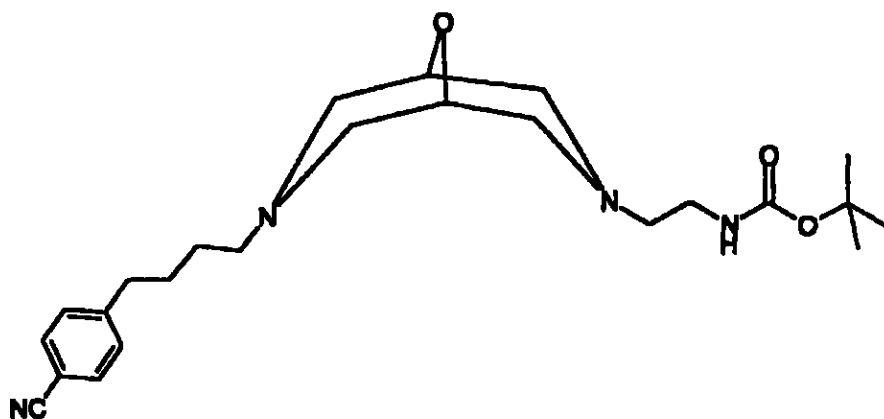
compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto A o su sal farmacéuticamente aceptable; o

(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

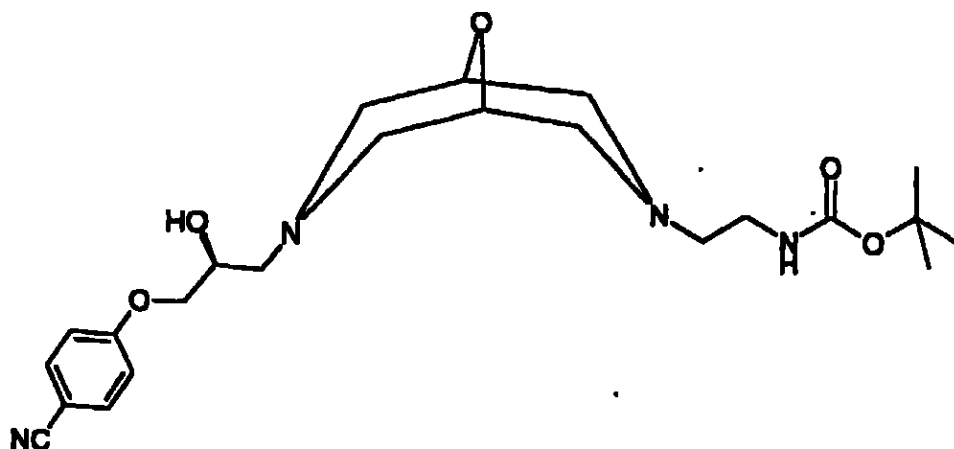
(c) *tert*-butil 2-{7-[4-(4-cianofenil)butil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo-[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



53
X
5

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-hidroxi-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 un anticoagulante 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 puede presentarse en consecuencia o bien como formulaciones separadas, en donde por lo menos una de esas formulaciones comprende un anticoagulante 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 puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluya un anticoagulante y (1) un compuesto

54
↓
↑

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 un anticoagulante 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 un anticoagulante, 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 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

55
✓
✓

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 "empaquete 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 un anticoagulante, 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 términos de la dosis de un anticoagulante (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 un anticoagulante, 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 un anticoagulante, 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 un anticoagulante 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 (anticoagulante 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 bien juntos (en el caso de una preparación combinada), o bien (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 administra una formulación que comprende anticoagulante, 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 ó

(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 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 un anticoagulante 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.

38

15

Dosis apropiadas de un anticoagulante 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 el anticoagulante 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 anticoagulante, dosis apropiadas de compuesto activo, en el tratamiento terapéutico o profiláctico de un mamífero, especialmente humano, pueden estar en el rango 0.1 mg una vez al día a 25 mg tres veces al día, y/o hasta 100 mg, infundidas parenteralmente durante un período de 24 horas, y en el rango 0.1 mg una vez al día a 100 mg tres veces al día.

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 un anticoagulante 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 el anticoagulante 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

T
60

propiedades farmacológicas útiles sobre, métodos similares conocidos en el arte previo para el tratamiento de tales afecciones.

El anticoagulante puede administrarse para dosificación sistémica usando medios apropiados de administración que son conocidos por la persona experta.

Por lo tanto, de acuerdo con la invención, el anticoagulante puede 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 el anticoagulante, 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, el anticoagulante del mismo puede administrarse, pero se administrará 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.

El término anticoagulante, tal como se emplea aquí, incluye, pero no se limita a, los siguientes: aspirina, warfarina, enoxaparina, heparina, heparina de bajo peso molecular, cilostazol, clopidogrel, ticlopidina, tirofiban,

61


abciximab, dipiridamole, fracción de proteína plasmática, albumina humana, dextrano de bajo peso molecular, hetastarch, reteplase, alteplase, estreptocinasa, urocinasa, dalteparina, filgrastina, inmunoglobulina, ginkgolide B, hirudinas, foropafant, roceparant, bivalirudina, dermatán sulfato mediolanum, eptilibatide, tirofiban, trombomodulina, abcxmab, dermatán sulfato-opocrina de bajo peso molecular, eptacog alfa, argatroban, fondaparinux sódico, tifacogin, lepirudina, desirudina, OP2000, roxifiban, parnaparina sódica, hemoglobina humana (Hemosol), hemoglobina bovina (Biopure), hemoglobina humana (Northfield), antitrombina III, RSR 13, heparina-oral (Emisphere) antitrombina transgénica III, H37695, enoxaparina sódica, mesoglicano, CTC 111, bivalirudina, y cualesquiera derivados y/o sus combinaciones.

Anticoagulantes preferidos incluyen aspirina o warfarina.

Los inhibidores de trombina son los anticoagulantes más preferidos. Los inhibidores de trombina mencionados en esa solicitud incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de trombina de bajo peso molecular. El término "inhibidor de trombina de bajo peso molecular" se entenderá por aquellos expertos en el arte. El término puede entenderse también como inclusivo de cualquier composición de sustancia (por ejemplo, compuesto químico) que inhibe la trombina a un grado determinable experimentalmente en pruebas in vivo y/o in vitro, y que posee un peso molecular de por debajo de alrededor de 2,000, preferiblemente por debajo de alrededor de 1,000.

Inhibidores preferidos de trombina de bajo peso molecular incluyen inhibidores de trombina a base de péptidos, a base de aminoácidos, y/o a base de análogos peptídicos de bajo peso molecular.

El término "inhibidores de trombina a base de péptidos, a base de aminoácidos, y/o a base de análogos peptídicos de bajo peso molecular" se entenderá bien por alguien experto en el arte como inclusivo de inhibidores de trombina de bajo peso molecular con uno a cuatro enlaces peptídicos, e

M

incluye aquellos descritos en el documento de reseña por Claesson in Blood Coagul. Fibrin. (1994) 5, 411, así como aquellos divulgados en la Patente de los Estados Unidos No. 4,346,078, Solicitudes Internacionales de Patente WO 93/11152, WO 93/18060, WO 93/05069, WO 94/20467, WO 94/29336, WO 95/35309, WO 95/23609, WO 96/03374, WO 96/06832, WO 96/06849, WO 96/25426, WO 96/32110, WO 97/01338, WO 97/02284, WO 97/15190, WO 97/30708, WO 97/40024, WO 97/46577, WO 98/06740, WO 97/49404, WO 97/11693, WO 97/24135, WO 97/47299, WO 98/01422, WO 98/57932, WO 99/29664, WO 98/06741, WO 99/37668, WO 99/37611, WO 98/37075, WO 99/00371, WO 99/28297, WO 99/29670, WO 99/40072, WO 99/54313, WO 96/31504, WO 00/01704 y WO 00/08014; y Solicitudes Europeas de Patente 648 780, 468 231, 559 046, 641 779, 185 390, 526 877, 542 525, 195 212, 362 002, 364 344, 530 167, 293 881, 686 642, 669 317, 601 459 y 623 596, cuyas divulgaciones en todos los documentos se incorporan aquí por referencia.

En la presente solicitud, los derivados de inhibidores de trombina incluyen modificaciones químicas, tales como ésteres, profármacos y metabolitos, activos o inactivos, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, de cualquiera de éstos, y solvatos de cualquiera de dichas sales.

Inhibidores de trombina preferidos, a base de péptidos de bajo peso molecular, incluyen aquellos conocidos colectivamente como los "gatrans". Gatrans particulares que pueden mencionarse incluyen $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cha-Pic-Nag-H}$ (conocido como inogatran) y $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-H}$ (conocido como melagatran) (véase Solicitud Internacional de Patente WO 93/11152 y WO 94/29336, respectivamente, y los listados de las abreviaturas contenidas allí).

La Solicitud Internacional de Patente WO 97/23499 divulga un número de compuestos que se ha descubierto que son útiles como profármacos de

63
4
6

inhibidores de trombina. Dichos profármacos tienen la fórmula general



en donde R^a representa H, bencilo o C_{1-10} alquilo, R^b (que reemplaza uno de los átomos de hidrógeno en la unidad amidino de Pab-H) representa OH, OC(O)R^c ó C(O)OR^d , R^c representa C_{1-17} alquilo, fenilo o 2-naftilo y R^d representa C_{1-12} alquilo, fenilo, C_{1-3} alquilfenilo, ó 2-naftilo. Compuestos preferidos incluyen $R^a\text{OOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$, en donde R^a representa bencilo o C_{1-10} alquilo, por ejemplo etilo o isopropilo, especialmente $\text{EtOOC-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$. Los inhibidores activos de trombina mismos se divulgan en WO 94/29336.

En todavía un aspecto adicional, la presente invención provee un producto de combinación en todas las incorporaciones descritas anteriormente en este documento, incluidos botiquines de partes etc., en donde el anticoagulante es un inhibidor de trombina.

En un aspecto adicional la presente invención provee un producto de combinación en todas las incorporaciones descritas anteriormente en este documento, incluidos botiquines de partes, etc., en donde el anticoagulante es un inhibidor de trombina a base de péptidos de bajo peso molecular distinto o su derivado farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional la presente invención provee un producto de combinación en todas las incorporaciones descritas anteriormente en este documento, incluidos botiquines de partes, etc., en donde el anticoagulante, y el inhibidor de trombina y los inhibidores de trombina a base de péptidos de bajo peso molecular son distintos de melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable.

En todavía un aspecto adicional de la presente invención, el anticoagulante preferido es melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable.

64
✓

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

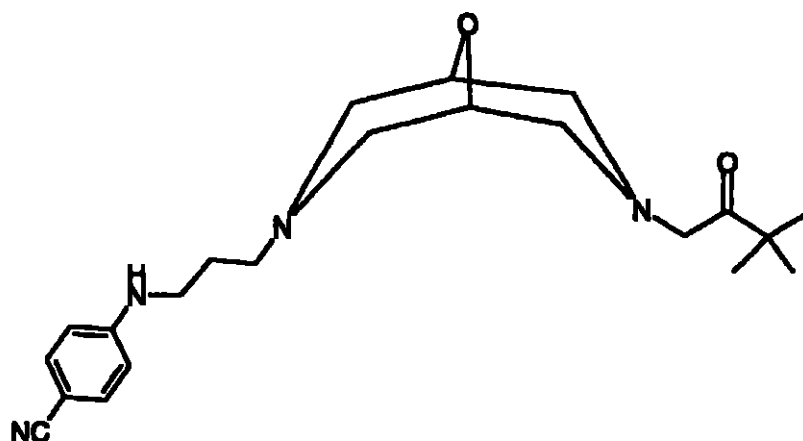
(2) un compuesto de la Reivindicación 34 de WO 01/28992.

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

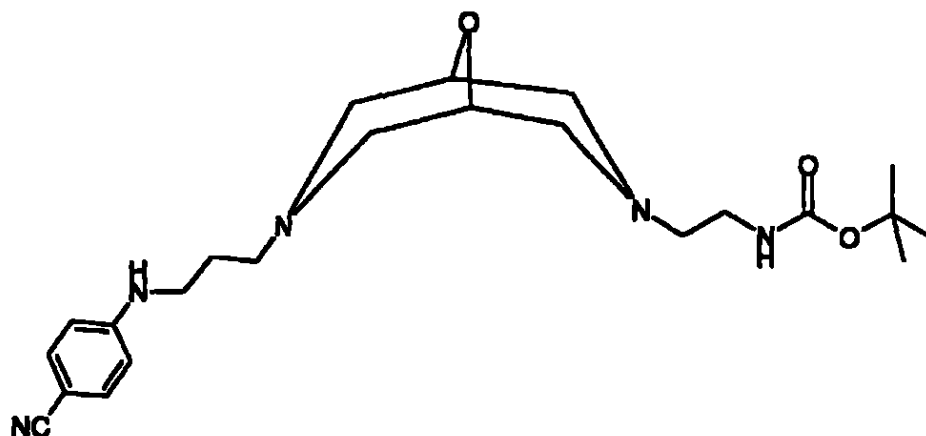
(2) (a) 4-({3-[7-(3,3-dimetil-2-oxobutil)-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1] non-3-il]propil} amino)benzonitrilo:



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

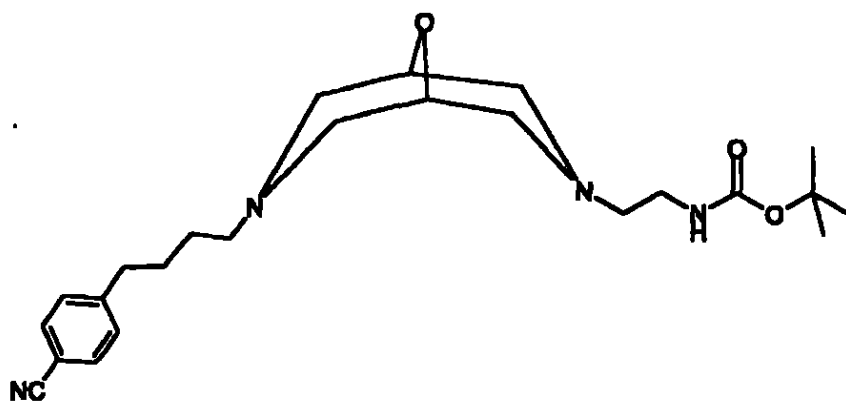
(b) *tert*-butil 2-{7-[3-(4-cianoanilino)propil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:

X



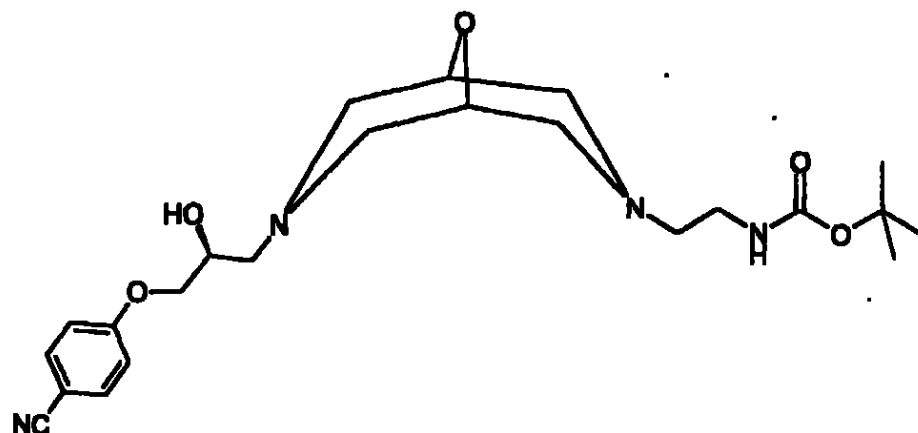
en la forma de la base libre, compuesto que se designa en las siguientes líneas como Compuesto B o su sal farmacéuticamente aceptable; o

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



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-cianofenoxy)-2-hidroxiopropil]-9-oxa-3,7-diazabicyclo[3.3.1]non-3-il}etilcarbamato:



66
79

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 puede por lo tanto presentarse como formulaciones separadas, en donde por lo menos una de estas 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 puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluye 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 en las líneas siguientes se designa como "preparación combinada"); y

67
20

- (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,
- 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 entre sí), los cuales se reúnen posteriormente para uso en conjunción uno con otro en terapia de combinación; o
- (ii) empacarse y presentarse conjuntamente como componentes separados de un "empaque de combinación" para uso en conjunción uno con otro en 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 definen aquí; junto con
- (II) instrucciones para usar ese componente en conjunción con el otro de los dos componentes.

68

Los botiquines de partes descritos aquí pueden comprender más de una formulación que incluye una cantidad/dosis apropiada de melagatran o su derivado, y/o más de una formulación que incluye 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 comprenda el compuesto activo), tales formulaciones pueden ser las mismas, o pueden ser diferentes en 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 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 (por la cual damos a entender en donde se requiere la 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, dicha afección.

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

Con respecto a los botiquines de partes como se describen aquí, por "administración en conjunción con", incluimos que las formulaciones respectivas 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, durante el curso del tratamiento de la afección relevante, afección 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), (en el caso de una preparación combinada) juntos, o (en el caso de un botiquín de partes) suficientemente cerca 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 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 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), se administran (en forma opcional, de manera repetida) solos, en la ausencia del otro componente, durante el mismo curso de tratamiento. La

determinación de si una combinación provee o no un efecto benéfico mayor 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 una y otra de las dos 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) uno del otro.

"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 poseen la misma función biológica y/o actividad como el melagatran, según se estime apropiado. Más aún, para los fines de esta invención, el término incluye igualmente 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 sea apropiado, en una cantidad experimentalmente detectable, y en un tiempo predeterminado (por ejemplo, en un intervalo de formulación 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.

71

Profármacos de melagatran que pueden mencionarse incluyen aquellos divulgados en la solicitud internacional de patente WO 97/23499. Profármacos preferidos son aquellos de la fórmula $R^1O_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$ (véase el listado de abreviaturas anteriores en WO 97/23499), en donde R^1 representa C_{1-10} alquilo o bencilo, tal como C_{1-16} 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 uno de los hidrógenos amidino en Pab. Un profármaco particularmente preferido es $EtO_2C-CH_2-RCgl-Aze-Pab-OH$; 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, (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 y/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 relacionadas con el melagatran (o sus derivados (incluidos profármacos)), y oxabispidinas antiarrítmicas, que se mencionan en las líneas anteriores, divulgaciones de cuyos documentos se incorporan aquí por referencia.

En el caso del melagatran, dosis apropiadas de compuesto activo, profármacos y sus derivados, en el tratamiento terapéutico o profiláctico de pacientes mamíferos, especialmente humanos, incluyen aquellos que dan 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 de la afección relevante. En consecuencia, dosis apropiadas pueden estar en el rango 0.1 mg una vez al día a 25 mg tres veces al día, y/o hasta 100 mg, infundidos

72
M
H

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 aquellos mencionados específicamente en las líneas anteriores. En el caso en 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.

En el caso de oxabispidinas antiarrítmicas, dosis 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 ó (3) Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables), están en el rango 10 a 2000 mg, e.g. 25, tal 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, tabletas) 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 250 mg. Dosis típicas en las 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.

Específicamente se reivindican aquí combinaciones específicas de dosis fija en las que [se usa] cualquier dosis establecida 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 la más apropiada para un paciente individual, la cual es probable que 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 prototípicas del caso promedio; naturalmente puede haber casos individuales en donde se ameritan rangos de formulación más altos o más bajos, y tales formulaciones se encuentran

73
X
T

en el ámbito de esta invención.

Cuando se administran formulaciones separadas, un médico o persona experta pueden determinar la secuencia en la cual las formulaciones que comprenden melagatran (o su derivado), y la oxabispidina antiarrítmica (o su derivado), pueden administrarse (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 serían evidentes a la persona experta, tal como si, en cualquier momento durante el curso o período de tratamiento, la una o la otra de las formulaciones no pueden administrarse al paciente por razones prácticas (por ejemplo, el paciente está inconsciente y, en consecuencia, es incapaz de tomar una formulación oral que comprenda melagatran o la oxabispidina arrítmica).

El método descrito aquí puede tener la ventaja que, en el tratamiento de afecciones 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 poseer otras propiedades farmacológicas útiles sobre, métodos similares conocidos en el arte previo para el tratamiento de tales afecciones.

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

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

74
I
A

tratar, así como la vía de administración, las composiciones pueden administrarse en dosis variables.

Modos preferidos de administración son sistémicos. Para el melagatran, modos preferidos de administración son parenterales, más preferiblemente intravenosos, y especialmente subcutáneos. Para profármacos de melagatran, modos preferidos de administración son orales.

En el tratamiento terapéutico de mamíferos, y especialmente humanos, el 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, los cuales pueden seleccionarse con la debida consideración de la vía prevista de administración y 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 cardiacos isquémicos, ataque cardiaco súbito, infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca, cirugía cardiaca 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 cardiaca, 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 cardiacas 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.

76
X
K

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, 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.

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 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 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.

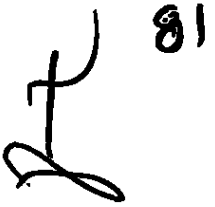
Por lo tanto, la presente invención provee la ventaja adicional de que permite ajustar el tratamiento a las necesidades de una población de pacientes particulares. Ejemplos de tal población de pacientes particulares son: 1) paciente anciano, especialmente en edad superior a 60, preferiblemente en edad 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.

18

Reivindicaciones

1. Un producto de combinación que comprende:
 - (a) un anticoagulante; 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 un anticoagulante, 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 un anticoagulante, 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 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 anticoagulante es un inhibidor de trombina.
6. Un producto de combinación como se reivindica en la Reivindicación 5 en donde el inhibidor de trombina es un inhibidor de trombina de bajo peso molecular, que incluye inhibidores de trombina a base de péptidos de bajo peso molecular, a base de aminoácidos, y/o a base de análogos peptídicos.
7. Un producto de combinación como se reivindica en la Reivindicación 6, en donde el inhibidor de trombina de bajo peso molecular es un inhibidor de trombina a base de péptidos de bajo peso molecular, a base de aminoácidos, y/o a base de análogos peptídicos.
8. Un producto de combinación de acuerdo con una reivindicación cualquiera precedente en el cual el anticoagulante, o el inhibidor de trombina, o es distinto de melagatran o su derivado farmacéuticamente aceptable;
9. Un producto de combinación como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 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



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 utilizar ese componente en conjunción con el otro de los dos componentes.

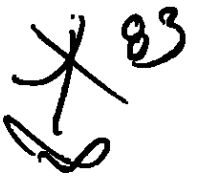
12. Un método para el tratamiento de arritmia, que comprende la administración de un producto de combinación como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, ó un botiquín de partes como se define en la reivindicación 11 a un paciente que sufre de, o susceptible a, tal afección.

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 un anticoagulante 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.

15. 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 formula en mezcla con un aditivo, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 15, 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.

17. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 15, que comprende 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, los cuales componentes (a) y (b) se proveen cada uno en una forma que es apropiada para administración en conjunción uno con otro.

18. Un botiquín de partes, como se reivindica en la Reivindicación 17, en donde 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

84
4
8

terapia anticoagulante.

19. Un producto de combinación, como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 18, en donde el derivado de melagatran es un profármaco de melagatran.

20. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 19, 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.

21. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 20, en donde R^1 representa metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo o *t*-butilo.

22. Un producto de combinación, como se reivindica en la Reivindicación 21, 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^*)]-.

23. Un producto de combinación, como se reivindica en una cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 22, que comprende Compuesto A o B o C o D (o sus sales farmacéuticamente aceptables).

24. Un método de conformar un botiquín de partes, como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 23, método que comprende poner un componente (a), como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 23, en asociación con un componente (b), como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 23, haciendo así los dos componentes apropiados para administración en conjunción uno con otro.

85
26

25. Un botiquín de partes que comprende:

- (I) uno de los componentes (a) y (b) como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 17 a 23; junto con
- (II) instrucciones para usar ese componente en conjunción con el otro de los dos componentes.

26. 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 15 a 23 ó un botiquín de partes, como se define en la reivindicación 25, a un paciente que sufre de, o susceptible a, tal afección.

27. El uso de un producto de combinación, como se define en una cualquiera de las Reivindicaciones 15 a 23, ó un botiquín de partes, como se define en la reivindicación 25, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una afección en la que es indicada una terapia anticoagulante.

28. 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 100705-1 WO		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE 2003/000719	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>8</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: ☒ 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 2003/000719

Box No. 1 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(e)).

☐ 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 those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000719

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. 1-8, 10-14, 26

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 12, 26
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. 1-8, 10-11, 13-
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

Present claims 1-8, 10-11, 13-14 relate to a combination of an anti-coagulant and the compounds claimed in WO 01/28992. The expression "anti-coagulant" covers a large amount of different compounds and claim 1 in WO 01/28992 covers also a very large amount of different compounds. The amount of combinations is extremely large.

.../...

- ☐ 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-6/6 of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE 2003/000719

Supplemental Box

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

Continuation of: Box III.2

Support within the meaning of Article 6 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts related to the compounds that are defined in the examples of WO 01/28992 and to melagatran and derivatives thereof. The examination is based on the search that has been made.

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, 13-25, 27-28</u>	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	<u>1-11, 13-25, 27-28</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-11, 13-25, 27-28</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

The examination is based on the search that has been made, namely those parts related to the compounds that are defined in the examples of WO 01/28992 and to melagatran and derivatives thereof.

The claims relate to a combination product comprising an anti-coagulant, preferably melagatran, and an anti-arrhythmic oxabispidine compound.

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 an anti-coagulant.

The question to be asked is if it is obvious to a person skilled in the art to combine an anti-arrhythmic with an anti-

.../...

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

91
International application No.

PCT/SE 2003/000719

Supplemental Box

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

Continuation of: Box V

coagulant to solve the problem with the formation of blood clots in patients suffering from AF.

The answer to the question is yes, since it is considered obvious to a person skilled in the art to combine a known anti-coagulant (melagatran) 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, 13-25, 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 2003/000719

92

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)
Wo0236157	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 2003/000719

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, 14-17 and 28 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 100705-1 WO	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase formulario PCT/IPEA/416)	
No. Solicitud Internacional PCT/SE 2003/000719	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>8</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 68	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 2003/000719

95

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): _____.

5. ☐ 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 2003/000719

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. 1-8, 10-14, 26

porque:

- ☒ la solicitud internacional citada, o las reivindicaciones citadas Nos. 12, 26
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. 1-8, 10-11, 13 todas en parte son tan ambiguas que no pudo formarse un concepto significativo (*especificar*):

Las presentes reivindicaciones 1-8, 10-11, 13-14 se refieren a una combinación de un anticoagulante y los compuestos reivindicados en WO 01/28992. La expresión "anticoagulante" cubre una gran cantidad de diferentes compuestos y la reivindicación 1 en WO 01/28992 cubre asimismo una cantidad muy grande de diferentes compuestos. La cantidad de combinaciones es extremadamente grande.

.../...

- ☐ 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 par alas 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 2003/000719

Casilla Adicional

En el caso que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente.
Continuación de CASILLA III. 2

No obstante, tiene que buscarse sustentación en el marco del significado del Artículo 6 PCT para sólo una proporción muy pequeña de los compuestos reivindicados. En el presente caso, las reivindicaciones carecen por lo tanto de sustentación, y la solicitud carece en consecuencia de divulgación, [en el sentido] que es imposible una búsqueda significativa sobre la totalidad del ámbito reivindicado. Por consiguiente, la búsqueda se ha llevado a cabo para aquellas partes de las reivindicaciones que parecen estar sustentadas y divulgadas, a saber, aquellas partes relacionadas con los compuestos que se definen en los ejemplos de WO 01/28992 y con el melagatran y sus derivados. El examen se basa en la búsqueda que se ha llevado a cabo.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/000719

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, 13-25, 27-28</u>	SI
	Reivindicaciones _____	N
Actividad Inventiva (IS)	Reivindicaciones _____	SI
	Reivindicaciones <u>1-11, 13-25, 27-28</u>	NO
Posibilidad de Aplicación Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-11, 13-25, 27-28</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO

2. CITAS Y EXPLICACIONES (Regla 70.7)

El examen se basa en la búsqueda que se ha realizado, a saber, aquellas partes relacionadas con los compuestos que se definen en los ejemplos de WO 01/28992 y con el melagatran y sus derivados.

Las reivindicaciones se refieren a un producto de combinación que comprende un anticoagulante, preferiblemente melagatran, y un compuesto de oxabispidina antiarrítmica.

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 cardiacas.

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 un anticoagulante.

La pregunta a plantear es si es obvio para una persona experta en el arte combinar un antiarrítmico con un anticoagulante

.../...

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/000719

Cuadro Suplementario

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

para resolver el problema con la formación de coágulos de sangre en pacientes que sufren de AF.

La respuesta a la pregunta es sí, puesto que es obvio para una persona experta en el arte combinar un anticoagulante conocido (melagatran) 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, 13-25, 27-28 satisfacen el requerimiento de novedad, pero no el de actividad inventiva.

99
001

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.

PCT/SE 2003/000719

10

VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

Solicitud No. Patente No.	Fecha de Publicación (día/mes/año)	Fecha de Presentación (día/mes/año)	Fecha de Prioridad (reivindicación válida) (día/mes/año)
Wo 0236157	10-05-2002	09.11.2000	06.11.2000

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Clase de divulgación no escrita	Fecha de divulgación no escrita (día/mes/año)	Fecha de divulgación escrita referente a una divulgación no escrita (día/mes/año)

101
101

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE 2003/000719

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, 14-17 y 28 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 100705-1 WO
International application No. PCT/SE03/00719	International filing date (day/month/year) 05 May 2003 (05.05.2003)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 06 May 2002 (06.05.2002)
Title of invention PHARMACEUTICAL COMBINATION		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given names; 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 names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) ROTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte 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 names; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) SVERNHAGE, Ellsabeth AstraZeneca R&D Mölndal SE-431 83 Mölndal Sweden		
State (that is, country) of nationality: SE		State (that is, country) of residence: SE
☐ 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: QF 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

1/5

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.04.2003 01:38:30 PM

100705-1 WO

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/RO/101 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	100705-1 WO
I	Title of invention	PHARMACEUTICAL COMBINATION
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)	ROTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte
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

PCT REQUEST

100705-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.04.2003 01:38:30 PM

III-2	Applicant and/or Inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	SVERMEAGE, Elisabeth
III-2-5	Address:	AstraZeneca R&D Mölndal S-431 83 Mölndal Sweden
III-2-6	State of nationality	SE
III-2-7	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: GE GN KE LS MW NZ 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 NZ NI NO NZ ON 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

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.04.2003 01:38:30 PM

100705-1 WO

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 4.8(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 18 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	0201374-6	
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 02/00418	
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, BOTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte
VIII-2-1 (ii)		ASTRAZENECA AB is entitled as employer of the inventor, SVERNHAGE, Elisabeth
VIII-2-1 (b)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

PCT REQUEST

100705-1 WO

Original (for SUBMISSION) - printed on 28.04.2003 01:38:30 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	-
IX-2	Description	45	-
IX-3	Claims	5	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	56	
	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. GF 345/2003	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	ITS Report SE 02/00418	-
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	
------	--	--



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5804
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

110
H

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 Sodertälje, 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


JAIR H. BERRIO VILLARREAL
Cónsul General

03 NOV 2000
NAVARRO ALVARO
NOTARIO QUANDOR E INTERPRETE
LONDRES



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
BOGOTÁ
481834
CUMPLE SE APLICA EN EL
DOCUMENTO PRESENTE
LAS FUERZAS DE LA LEY
JEFES DE DELEGACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
1999 NOV 29 A 10 32
SE FUSIONA EL ORIGINAL DEL TEXTO
SE APLICA

BRIGARD & CASTRO
SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotres) **ASTRAZENECA AB**

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

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.

A esta 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 desistir 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 indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses, con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, 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. 18-58 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

hoy de de 20

Firma

Nombre
Cargo

POWER OF ATTORNEY

I (We) **ASTRAZENECA AB**

Domiciled in: S-151 85, Sodertalje
SWEDEN

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; taking exercise of preventive measures; and all other similar proceedings.

To the end that they may be hereby empowered to file applications, make amendments, protest, 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 of 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.

This power includes the faculty to ratify or confirm desist, 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. 18-58, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys.

**MACCLESFIELD, CHESHIRE
ENGLAND**

Granted and signed in
HUGO NAVARRO ALVAREZ
INTERPRETE OFICIA

This 10 NOV 2000 day of 20

Signature

Name
Title

DAVID ERIC GILES
DIRECTOR IP SERVICES

CERTIFICADO NOTARIAL (S CIEDAD)

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 periodo 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 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 12
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 ~~Suiza~~ **Suiza**
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**

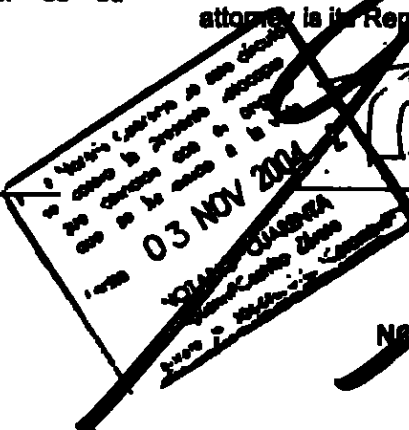
On this day of
personally appeared before me

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

Notary Public (Seal)

**LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL
IS REQUIRED**

**NOTARIO NAVARRO ALVARO
DIRECTOR E. INTERPRETE**



113
4
11

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

No. **D644894**

Date **14 November, 2000**

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

H/11/11 11-11-00 **ALVAREZ**
INTERPRETE OFICINAS
Esp. 14/11/2000

Acting in the capacity of **Notary Public**

Signed by: **J. Garbrah**



[Handwritten signature]
03 NOV 2004 2
NOTARIO CUARENTA
Esp. 14/11/2000

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

114
175

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. Sodertälje, 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

SELLO 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

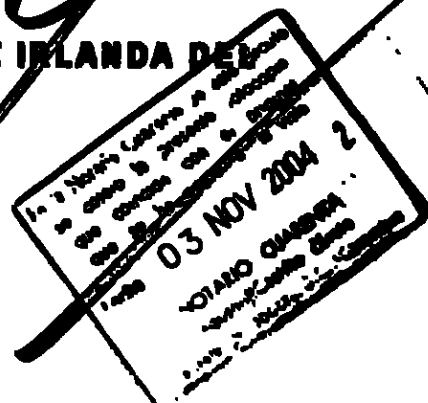
actuando en la capacidad de

Notario Público

Firmado por: J. Garbrah

Firma ilegible (firmado)

HUGO NAVARRO ALVAREZ
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res. 1876 Minjusticia 1997



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

SELLO EN RELIEVE.

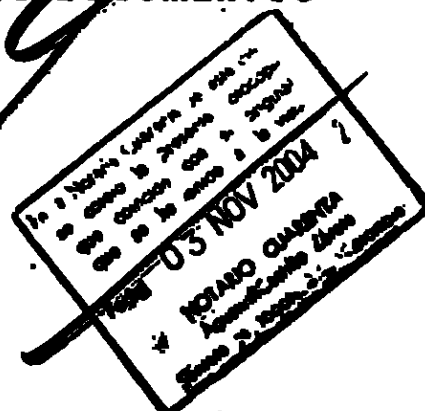
**HAY SELLO DE LA COMUNIDAD
Y EL EXTRANJERO EN LONDRES,
INGLATERRA.**

+++++
**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 Ministerio 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

116

CONFIDENCIAL

El DANE solicita en este formulario, con estrictamente confidencialidad y bajo reserva estadística por la Ley 79 de 1993, la información necesaria para el registro de defunciones.

(consulte instrucciones al respaldo)

Nº A 2094375

INFORMACIÓN GENERAL

1. TIPO DE DEFUNCION Muerte total ☐ Si ☒ No	2. FECHA DE DEFUNCION Año: 2019 Mes: 10 Día: 31	3. HORA DE DEFUNCION Hora: 05 Min: 10 AM/PM: ☒ Sin relojero	4. SEXO 1 ☒ Masculino 2 ☐ Femenino 3 ☐ Indeterminado
5. LUGAR DE DEFUNCION Cundinamarca Departamento Bogotá Municipio	6. AREA DE DEFUNCION 1 ☒ Céntrica municipal 2 ☐ Centro poblado (inspección, conservación o censal) 3 ☐ Rural disperso	7. SITIO DE DEFUNCION 1 ☐ Hospitalización 2 ☐ Centro puesto de salud 3 ☒ Casa habitación 4 ☐ Lugar de trabajo 5 ☐ Via pública 6 ☐ Otro 7 ☐ Sin inf. Nombre institución: _____ Código: _____	

Si la respuesta es total pase a la pregunta 14

8. APELLIDO(S) Y NOMBRE(S) DEL FALLECIDO Castro Duque Ramirez	9. DOCUMENTO DE IDENTIFICACION 1 ☐ TL 2 ☒ CC 3 ☐ CE 4 ☐ Pasaporte 5 ☐ HUP 6 ☐ Sin información Nº: 170322
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 libremente 6 ☐ Sin información	12. TIPO DE MUERTE 1 Muerte de un día (hora) (00-23) 2 Muerte de un mes (hora) (01-31) 3 Muerte de 2 años (hora) (01-23) 4 De 2 a más años (hora) (01-31) 85	13. NIVEL DE INSTRUCCION 1 ☐ Primaria 2 ☐ Primaria completa 3 ☐ Primaria incompleta 4 ☐ Secundaria completa 5 ☐ Secundaria incompleta 6 ☒ Universitaria completa 7 ☐ Universitaria incompleta 8 ☐ Ninguna 9 ☐ Sin información
--	---	--

14. NACIONALIDAD DEL FALLECIDO 1 ☒ Colombiana 2 ☐ Extranjera 3 ☐ Sin información 4 ☐ Otro	15. EL LUGAR DE RESIDENCIA HABITUAL País: Colombia Departamento: Cundinamarca Municipio: Bogotá	16. AREA DE RESIDENCIA 1 ☒ Céntrica municipal 2 ☐ Centro poblado (inspección, conservación o censal) 3 ☐ Rural disperso Nombre: El Refugio Dirección: C.A. 4A 47-63 Código: _____
--	--	---

17. FORMA Y MANEJO DE MUERTE 1 ☒ Natural 2 ☐ Violenta 3 ☐ En estado	18. CERTIFICADO EXPEDIDO POR 1 ☒ Médico habilitado 2 ☐ Médico no habilitado 3 ☐ Médico legista 4 ☐ Personal de salud autorizado
--	---

19. QUIEN EXPIDE EL CERTIFICADO (en letra impresa) C/ 93 H 5-40 tel 6101513	20. FIRMA Y NO. DE TRABAJO PROFESIONAL O REGISTRO Archer Diaz Camacho Firma y No. de trabajo profesional o registro
--	---

79982662

DESPRENDIBLE PARA LA OFICINA DE REGISTRO CIVIL

APOSTILLA**(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)****1. Pais: Suecia****El presente documento oficial****2. ha sido firmado por Anne-Marie Bonde****3. en su calidad de Notario Público****4. y lleva el timbre/sello de Notario Público en Estocolmo****Atestado****5. en Estocolmo****6. el 7 de octubre de 2004****7. de Ministerio de Asuntos Exteriores****8. N° 7161****9. Timbre/Sello****10. Firma**

.....
Agneta Söderlund

ASSIGNMENT

The undersigned,

ROTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte
SVERNHAGE, Elisabeth

domiciled in

AstraZeneca R&D Mölndal, SE-431 83 Mölndal,
Sweden (same address for both inventors)

hereby state under oath to be the sole and true inventor
of

A COMBINATION PRODUCT COMPRISING AN ANTI-COAGULANT AND ANTI-ARRHYTHMIC
OXABISPIDENES

We state as well that we assign, without reservations or
limitation, in favor of

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of
Sweden

domiciled in

SE-151 85 Södertälje, Sweden

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.


ROTH-ROSENDAHL, Ann-Charlotte

TRASPASO

abajo firmado

domiciliado en

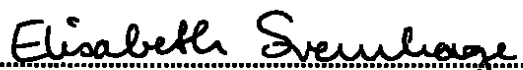
decla bajo juramento ser único y verdadero inventor
de.

Declaro asimismo que cedo y
transfiero sin reserva ni limitación, a favor de la
sociedad

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciliada en

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.

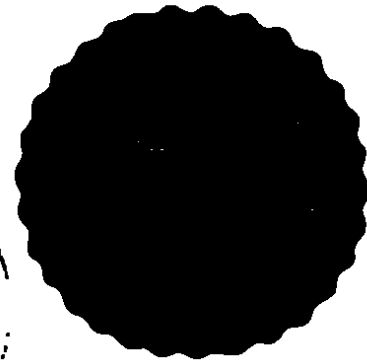

SVERNHAGE, Elisabeth

La infrascrita Anne-Marie Bonde, Notario Público
de Estocolmo, Suecia, certifica que

ANN-CHARLOTTE ROTH-ROSENDAHL y
ELISABETH SVERNHAGE

han otorgado y firmado el documento que antecede.
Derechos 240:- Estocolmo, 2004-10-06
Coronas De p. 100:-





122/19

TRADUCCION DEL SELLO QUE SE ENCUENTRA EN EL DOCUMENTO DE CESIÓN DE DERECHOS SOBRE LA INVENCIÓN, OTORGADO POR LOS INVENTORES: ANN-CHARLOTTE ROTH-ROSENDAHL Y 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

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 ser estos pertinentes.
Comprobante de pago de las tasas establecidas.

()
()
()
()
()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

DISENO 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 ()

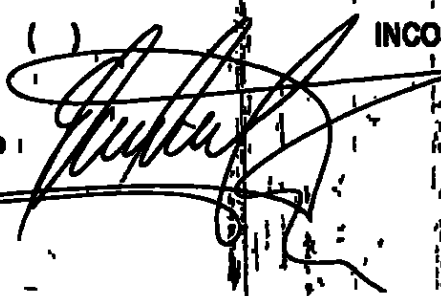
Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
Representación gráfica del esquema de trazado
Comprobante de pago de las tasas establecidas

()
()
()
()

COMPLETA ()

INCOMPLETA ()

Firma Responsable



Fecha

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04111354 00000000 Folios: 120
Fecha (SND) 2004-11-05 16 26:27
Tramite 011 PCT-PATENT 379 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°	04-111554
	Solicitud internacional	PCT/SE03/00719
	Fecha inicio fase nacional	06/12/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1619
	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 '18 NOV. 2004.
Dado en Bogotá D C,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044