



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial  
División de Nuevas Creaciones

PCT  
SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

05-12729

1. EXPEDIENTE No.

1. TITULO COMBINACIONES SERIEZAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/195 // A61K31/522  
A61P25/00.

71. SOLICITANTE FEIFEI FNC

DOMICILIO Delaware, EUA

74. APODERADO CARLOS R. DIAZTE

22. BOGOTA, D.C., FEIBREO 14, 2005

SS

# 9. LARTE RAISBECK

**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 85812729 00000000

Folios: 186

Fecha (AHS): 2005-02-11 16:31:47

Trámite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2920 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

15-03-2005

### SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE**  
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42<sup>nd</sup> Street, New York, NY  
10017 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE  
Lugar de Constitución: Delaware, Estados  
Unidos de América.

Teléfono: \_\_\_\_\_ Fax: \_\_\_\_\_  
E-mail: \_\_\_\_\_

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

**REPRESENTANTE**  
**O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799  
E-mail: office@olarteraisbeck.com

### IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295

**INVENTOR (ES)**  
(72)

Nombre: MARK JOHN FIELD; RICHARD GRIFFITH WILLIAMS.

Dirección: Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA; BRITANICA.

3

### PCT (86)

Solicitud Internacional No.

PCT/IB2003/003476

Fecha Agosto 4, 2003

Publicación Internacional No.

WO 2004/016259

Fecha Febrero 26, 2004

4

### Título (54) COMBINACIONES SINÉRGICAS.

Clasificación Internacional (51) A61K 31/195, A61K 31/197 // 31/522 // A61P 25/00

### Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 15, 2002

(31) Número de Solicitud

0219024.7

5

Comprobante de pago No. 10,280

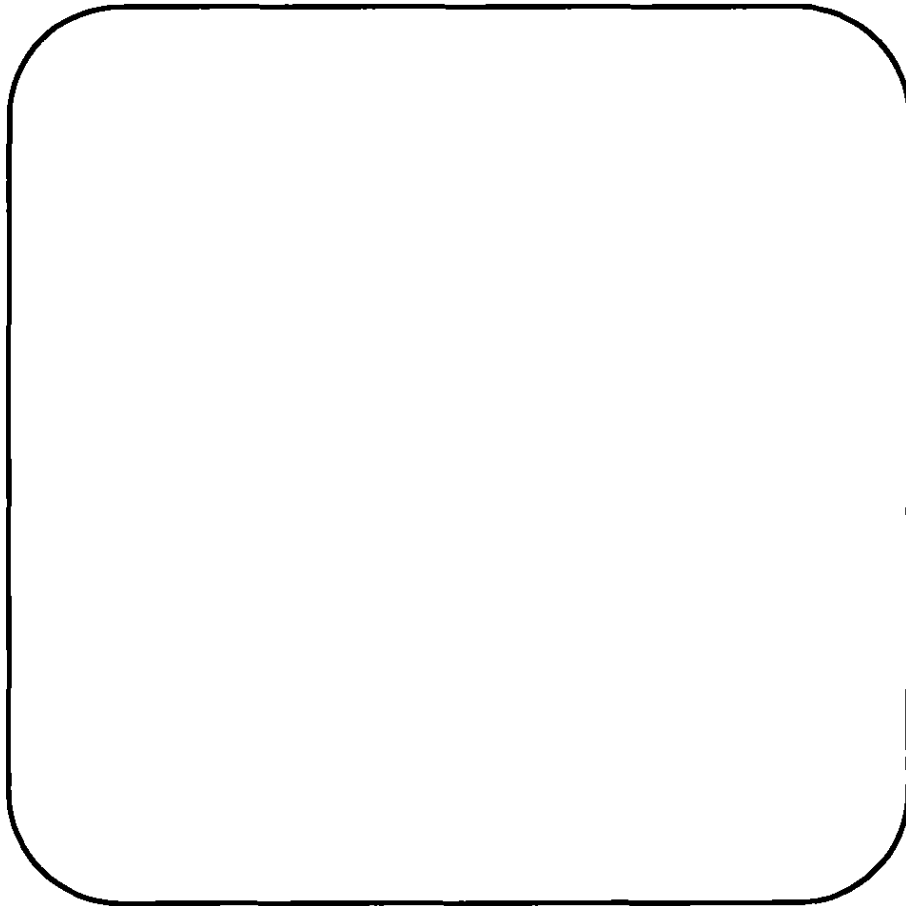
Fecha Febrero 10, 2005

10

**ANEXOS**

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

11

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA:   
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 10,280  
FECHA : FEBRERO 10 DE 2005

Superintendencia de Industria y Comercio  
Radicación: 85012729 62380619  
Fecha (JRD): 2005-02-11 16:31:47  
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2810 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Folios: 10

##### CONSIGNACION #####

| DEPOSITANTE | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | Nº. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|-------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|---------------|
| JOSE SANTOS | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 37057636 | 09/02/2005 | 10,681,000.00 |

##### CONCEPTO #####

| CANT. CONTABILISTICO      | CONCEPTO                            | TOTAL CONCEPTO |
|---------------------------|-------------------------------------|----------------|
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN | 443,000.00     |
|                           | TOTAL :                             | 443,000.00     |

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

**PFIZER INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte  
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

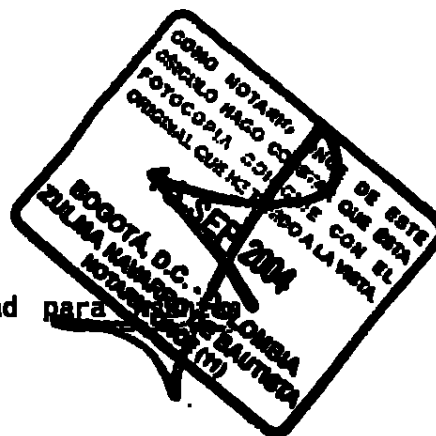
CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

*Marlén Neira C*  
MARLEN NEIRA CASTRO  
Traductor e Intérprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE +57-1 638-6200  
FAX +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

## Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42<sup>nd</sup> Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

## Poder

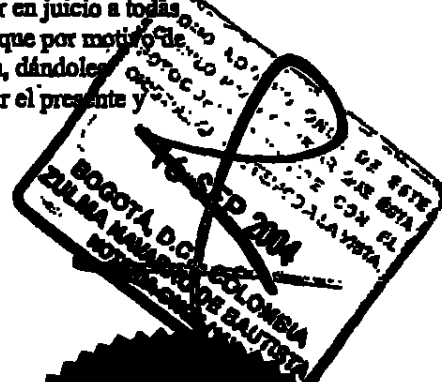
El suscrito,

Pfizer Inc.

domiciliado en

235 East 42<sup>nd</sup> Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



# OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.  
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C  
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10  
BOGOTA, COLOMBIA  
TELEPHONE: +57-1 638-6200  
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

## Notarial Certification

On this date,  
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*

of legal age and domiciled in

*New York, USA*

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Assistant General Patent Counsel of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,  
having its principal place of business located in New York, New York, U.S.A.  
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

## Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

J. Trevor Lumb

mayor de edad y domiciliado

New York

suscribió el documento que antecede.

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

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) autógrafo(s)

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION  
Certified Verified and Authenticated  
In The Town Of Egham In Surrey

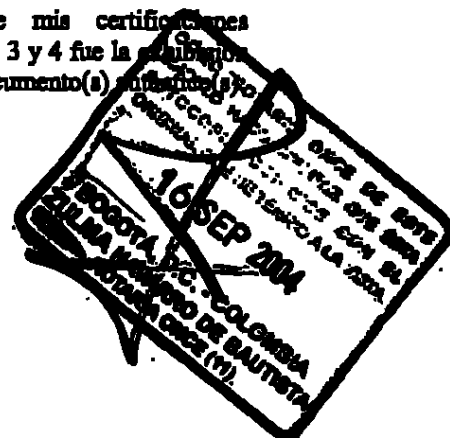
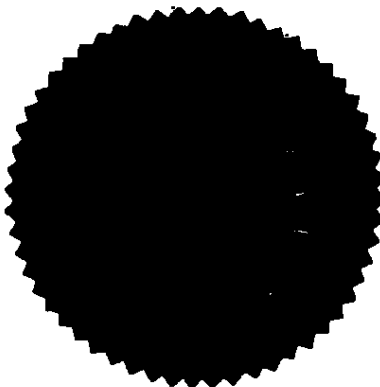
This 14th

Day Of

July

2003

KENNETH GREENWOOD  
NOTARY PUBLIC  
HORNBY ENGALL AND FREEMAN



**APOSTILLE**  
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)  
**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

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

This public document / Le présent acte public

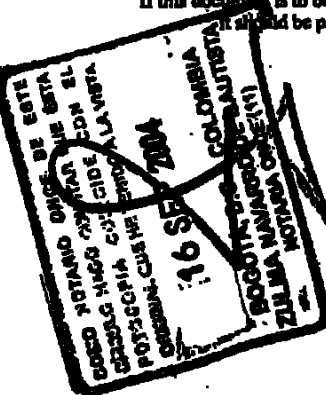
2. Has been signed by K Greenwood  
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public  
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public  
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /  
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.
8. Number/s No G210434
9. Stamp:  
timbre:
10. Signature: R. Bawden



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,  
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.





**CESION**

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER LIMITED.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Inglaterra cuya dirección postal completa es **Ramsgate Road, Sándwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido**, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER LIMITED**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMBINACIONES SINERGICAS**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER LIMITED**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

17 de enero de 2005 (Fdo) Mark John FIELD  
Sándwich, Kent, England - Mark John FIELD

17 de enero de 2005 (Fdo) Richard Griffith WILLIAMS  
Sándwich, Kent, England - Richard Griffith WILLIAMS



**2. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte**

2. Ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

**4. Lleva el sello/estampilla de El antedicho Notario Público**

## Certificado

**8. Número G611226**

**9. Sello/Estampilla** **10. Firma**

**(Fdo) J. Johnson**  
**Por el secretario de Estado.**

CO-1X

**CESION**

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **PFIZER INC**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **COMBINACIONES SINERGICAS**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC**, de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

**PFIZER LIMITED**

24 de enero de 2005 (Fdo) Keith Ruddock  
Sándwich, Kent, England - Keith Ruddock Director Senior,  
Departamento de Patentes Pharma Europeo

**APOSTILLA**

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

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

Este es documento público

2. Ha sido firmado por **Kenneth Greenwood**

3. Actuando en calidad de **Notario Público**

4. Lleva el sello/estampilla de **El antedicho Notario Público**

5. En Londres **Certificado**  
6. El 28 de enero de 2005

7. Por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Mancomunidad.

8. Número **G611225**

9. Sello/Estampilla 10. Firma

(Sello de la Oficina de  
Asuntos Exteriores y de la  
Mancomunidad

(Fdo) J. Johnson  
Por el secretario de Estado.

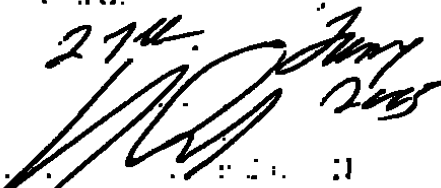
## ASSIGNMENT

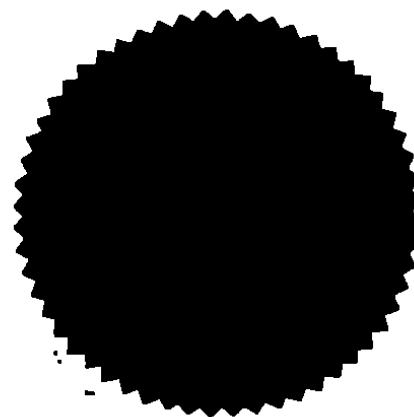
For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER LIMITED a corporation organized under the laws of England whose full post office address is Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER LIMITED, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in SYNERGISTIC COMBINATIONS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER LIMITED in accordance with this assignment.

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

  
Sandwich, Kent, England - Mark John FIELD 17.01.2005

  
Sandwich, Kent, England - Richard Griffith WILLIAMS 17.01.2005

27th July 2005  




3940

12

**APOSTILLE**

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

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

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

**This public document / Le présent acte public**

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

**Certified/Attesté**

5. **at London/à Londres**

**6. the/le 28 January 2005**

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

8. **Number/sous No**            **G611226**

9. **Stamp:**  
**timbre:**

10. **Signature:**   **J. Johnson**



*For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat*

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.**

## ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER INC., a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America of 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

**SYNERGISTIC COMBINATIONS**

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER INC. in accordance with this assignment.

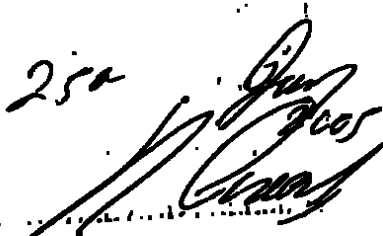
In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

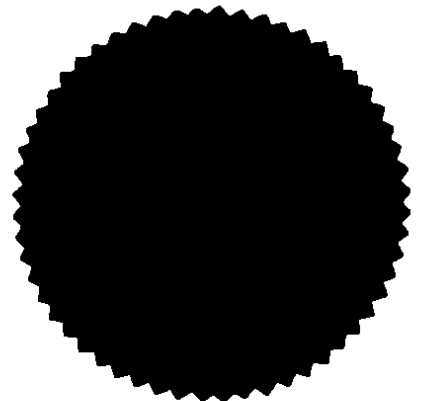
**PFIZER LIMITED**



24.01.2005

Sandwich, Kent, England - Keith Ruddock, Senior Director, European Pharma Patent Department

25a  
  
2005



**APOSTILLE**

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

**UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND**

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 28 January 2005

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

8. Number/sous No

**G611225**

9. Stamp:  
timbre:

10. Signature: **J. Johnson**




*For the Secretary of State Pour le Secrétaire d'Etat*

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



(19) World Intellectual Property  
Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
26 February 2004 (26.02.2004)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 2004/016259 A1**

(51) International Patent Classification<sup>7</sup>: A61K 31/195,  
31/197, 31/522, 31/4985, 31/53, A61P 25/00, 25/02

Development, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ  
(GB).

(21) International Application Number:  
PCT/IB2003/003476

(74) Agents: STUART, P., Graham et al.; Pfizer Limited,  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).

(22) International Filing Date: 4 August 2003 (04.08.2003)

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, 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.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:  
0219024.7 15 August 2002 (15.08.2002) GB

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

(71) Applicant (*for GB only*): PFIZER LIMITED (GB/GB);  
Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ (GB).

(71) Applicant (*for all designated States except GB, US*):  
PFIZER INC. (US/US); 235 East 42nd Street, New York,  
NY 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): FIELD, Mark, John  
(GB/GB); Pfizer Global Research and Development, Rams-  
gate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB). WILLIAMS,  
Richard, Griffith (GB/GB); Pfizer Global Research and

Published:

— with international search report

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

(54) Title: SYNERGISTIC COMBINATION OF AN ALPHA-2-DELTA LIGAND AND A PDEV INHIBITOR FOR USE IN THE  
TREATMENT OF PAIN

(57) Abstract: The instant invention relates to a combination of an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor for use in therapy,  
particularly in the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain. Particularly preferred alpha-2-  
delta ligands are gabapentin and pregabalin. Particularly preferred PDEV inhibitors are sildenafil, vardenafil and tadalafil.

WO 2004/016259 A1

## SYNERGISTIC COMBINATIONS

### FIELD OF THE INVENTION

5 This invention relates to combinations of an alpha-2-delta ligand and a cGMP PDEV ('PDEV') inhibitor, particularly those which exhibit a synergistic effect, particularly for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain and related disorders.

### BACKGROUND TO THE INVENTION

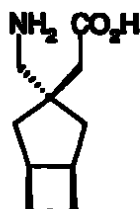
Alpha-2-delta ligands may be defined as compounds which selectively displace <sup>3</sup>H-gabapentin from porcine brain membranes indicating a high affinity interaction with the alpha-2-delta ( $\alpha_2\delta$ ) subunit of voltage-gated calcium channels.

15 Alpha-2-delta ligands also includes compounds which do not displace <sup>3</sup>H-gabapentin, but are structurally similar to compounds that do, which might be expected to bind alpha-2-delta at a slightly different site than <sup>3</sup>H-gabapentin or may bind to human brain alpha-2-delta but not porcine alpha-2-delta. They may also be known as GABA analogs.

20 Alpha-2-delta ligands have been described for a number of indications. The best known alpha-2-delta ligand, gabapentin (NEURONTIN®), 1-(aminomethyl)-cyclohexylacetic acid, was first described in the patent literature in the patent family comprising US4024175. The compound is approved for the treatment of epilepsy and  
25 neuropathic pain.

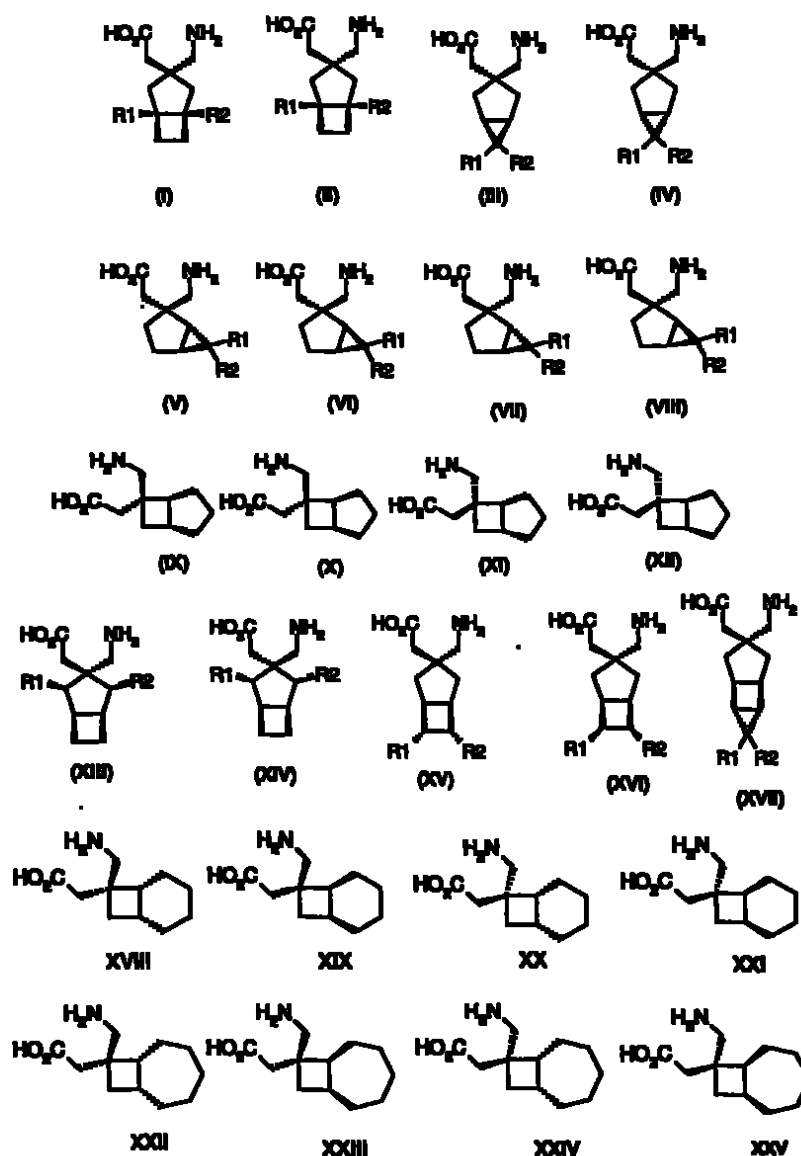
A second alpha-2-delta ligand, pregabalin, (S)-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid, is described in European patent application publication number EP641330 as an anti-convulsant treatment useful in the treatment of epilepsy  
30 and in EP0934061 for the treatment of pain.

Further WO0128978, describes a series of alpha-2-delta ligands, particularly (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, depicted below:



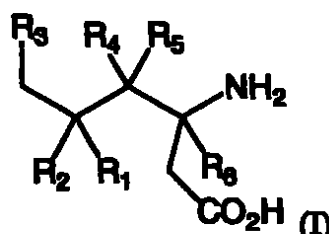
5

More recently, International Patent Application Number PCT/IB02/01146 (unpublished at the priority date of the present invention) and published as WO02/085839, describes a series of alpha-2-delta ligands of the following formulae:



wherein  $R^1$  and  $R^2$  are each independently selected from H, straight or branched alkyl of 1-6 carbon atoms, cycloalkyl of from 3-6 carbon atoms, phenyl and benzyl, subject to the proviso that, except in the case of a tricyclooctane compound of formula (XVII),  $R^1$  and  $R^2$  are not simultaneously hydrogen; for use in the treatment of a number of indications, including pain.

International Patent application No. PCT/IB03/00976, unpublished at the filing date of the present invention, describes compounds of the formula I, below:



wherein  $R_1$  is hydrogen or  $(C_1-C_6)$ alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

$R_2$  is hydrogen or  $(C_1-C_6)$ alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; or

$R_1$  and  $R_2$ , together with the carbon to which they are attached, form a three to six membered cycloalkyl ring;

$R_3$  is  $(C_1-C_6)$ alkyl,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl,  $(C_3-C_6)$ cycloalkyl- $(C_1-C_3)$ alkyl, phenyl, phenyl- $(C_1-C_3)$ alkyl, pyridyl, pyridyl- $(C_1-C_3)$ alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and

wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- $(C_1-C_3)$ alkyl and said pyridyl- $(C_1-C_3)$ alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano,  $(C_1-C_3)$ alkylamino,  $(C_1-C_3)$ alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and  $(C_1-C_3)$ alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

$R_4$  is hydrogen or  $(C_1-C_6)$ alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

$R_5$  is hydrogen or  $(C_1-C_6)$ alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

$R_6$  is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl;

and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

Inhibitors of the cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate phosphodiesterase  
5 type five (cGMP PDEV) enzyme ('PDEV inhibitors') may be characterized by  
compounds with high affinity and selectivity for the PDEV enzyme with little or no  
affinity for the other phosphodiesterase isoforms and they have been described as  
being useful for treating a number of indications. In particular, sildenafil (5-[2-  
ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-  
10 dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one) (VIAGRA®) has been described for the  
treatment of a number of cardiovascular disorders and has proved to be successful as  
the first orally effective treatment for male erectile dysfunction (MED). The use of  
PDEV inhibitors in the treatment of neuropathy has been described in European  
Patent Application Number EP1129706 and WO01/26659. Analgesic effects of  
15 sildenafil have recently been described in Jain et al, Brain Research, 909, 170-178  
(2001); Asomoza-Espinosa et al, Eur. J. Pharm., 418, 195-200 (2001); and Mixcoatl-  
Zecutal et al, Eur. J. Pharm., 400, 81-87 (2001).

#### SUMMARY OF THE INVENTION

20

It has now been found that combination therapy with an alpha-2-delta ligand  
and a PDEV inhibitor results in unexpected improvement in the treatment of pain.  
When administered simultaneously, sequentially or separately, the alpha-2-delta  
ligand and PDEV inhibitor interact in a synergistic manner to control pain. This  
25 unexpected synergy allows a reduction in the dose required of each compound,  
leading to a reduction in the side effects and enhancement of the clinical effectiveness  
of the compounds and treatment.

Accordingly, as a first aspect, the invention provides a combination product  
30 comprising an alpha-2-delta ligand, excluding pregabalin and gabapentin, and a  
PDEV inhibitor. Alternatively, the exclusion may also include the compounds (i)-  
(xxv) of PCT/IB02/01146.

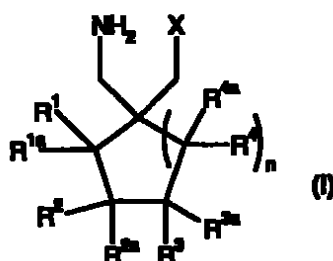
As an alternative or further aspect, the invention provides a synergistic combination product comprising an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor.

5 Examples of alpha-2-delta ligands for use with the present invention are those compounds generally or specifically disclosed in US4024175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, US5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO9931075, particularly 3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-

10 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, WO9921824, particularly (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO0190052, WO0128978, particularly (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO9817627, 15 WO0076958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, PCT/IB03/00976, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 and 20 WO0228881, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof, all of which are incorporated herein by reference.

Preferred alpha-2-delta ligands of the present invention include: gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-Amino- 30 5-methyl-octanoic acid.

Useful cyclic alpha-2-delta ligands of the present invention may be depicted by the following formula (I):

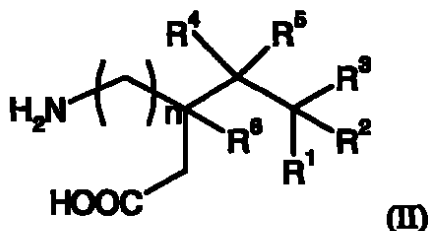


- 5 wherein X is a carboxylic acid or carboxylic acid bioisostere;  
 n is 0, 1 or 2; and  
 $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are independently selected from H and  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, or  
 $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  or  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are taken together to form a  $\text{C}_3\text{-C}_7$  cycloalkyl ring, which is  
 10 optionally substituted with one or two substituents selected from  $\text{C}_1\text{-C}_6$  alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

- In formula (I), suitably,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are independently selected from H and methyl, or  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^1$  and  
 15  $\text{R}^2$  or  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are taken together to form a  $\text{C}_3\text{-C}_7$  cycloalkyl ring, which is optionally substituted with one or two methyl substituents. A suitable carboxylic acid bioisostere is selected from tetrazolyl and oxadiazolonyl. X is preferably a carboxylic acid.

- 20 In formula (I), preferably,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are independently selected from H and methyl, or  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^1$  and  $\text{R}^2$  or  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are taken together to form a  $\text{C}_4\text{-C}_5$  cycloalkyl ring, or, when n is 0,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  form a cyclopentyl ring, or, when n is 1,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  are both methyl or  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  
 25  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  form a cyclobutyl ring, or, when n is 2,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H, or, n is 0,  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^{3a}$ ,  $\text{R}^4$  and  $\text{R}^{4a}$  are H and  $\text{R}^2$  and  $\text{R}^3$  form a cyclopentyl ring.

Useful acyclic alpha-2-delta ligands of the present invention may be depicted by the following formula (II):



wherein:

- 5        n is 0 or 1, R<sup>1</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sup>2</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sup>3</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sup>4</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sup>5</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl and R<sup>6</sup> is hydrogen or (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

- 10        According to formula (II), suitably R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, R<sup>2</sup> is methyl, R<sup>3</sup> - R<sup>6</sup> are hydrogen and n is 0 or 1. More suitably R<sup>1</sup> is methyl, ethyl, n-propyl or n-butyl, R<sup>2</sup> is methyl, R<sup>3</sup> - R<sup>6</sup> are hydrogen and n is 0 or 1. When R<sup>2</sup> is methyl, R<sup>3</sup> - R<sup>6</sup> are hydrogen and n is 0, R<sup>1</sup> is suitably ethyl, n-propyl or n-butyl. When R<sup>2</sup> is methyl, R<sup>3</sup> - R<sup>6</sup> are hydrogen and n is 1, R<sup>1</sup> is suitably methyl or n-propyl. Compounds of
- 15        formula (II) are suitably in the 3S,5R configuration.

- Examples of PDEV inhibitors for use with the invention are: the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0463756; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in EP-A-0526004; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 93/06104; the isomeric pyrazolo [3,4-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/07149; the quinazolin-4-ones disclosed in published international patent application WO 93/12095; the pyrido [3,2-d]pyrimidin-4-ones disclosed in published international patent application WO 94/05661; the purin-6-ones disclosed in published international patent application WO 94/00453; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 98/49166; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international patent application WO 99/54333; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995751; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published



international patent application WO 00/24745; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in EP-A-0995750; the hexahydropyrazino [2',1':6,1]pyrido [3,4-b]indole-1,4-diones disclosed in published international application WO95/19978; the imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-ones disclosed in EP-A-1092719 and in published  
5 international application WO 99/24433 and the bicyclic compounds disclosed in published international application WO 93/07124, all of which are incorporated herein by reference.

Further examples of suitable PDEV inhibitors for use herein include: the  
10 pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27112; the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-7-ones disclosed in published international application WO 01/27113; the compounds disclosed in EP-A-1092718 and the compounds disclosed in EP-A-1092719; the tricyclic compounds disclosed in EP-A-1241170; the alkyl sulphone compounds disclosed in published international  
15 application WO 02/074774; the compounds disclosed in published international application WO 02/072586; the compounds disclosed in published international application WO 02/079203 and the compounds disclosed in WO 02/074312, all of which are incorporated herein by reference.

Yet further examples of suitable PDEV inhibitors for use herein include: the carboline derivatives described in WO03000691, WO02098875, WO02064591, WO02064590 and WO0108688, the pyrazino [1',2':1,6] pyrido [3,4-B] indole 1,4-dione derivatives described in WO02098877, the tetracyclic compounds described in WO02098428, the compounds described in WO02088123 and WO0200656, the  
25 condensed pyrazindione derivatives described in WO0238563 and WO02000657, the indole derivatives described in WO0236593, the condensed pyrindole derivatives described in WO0228865 and WO0228859, the hexahydropyrazino[1',2':1,6]-pyrido [3,4-B] indole-1,4-dione derivatives described in WO0228858 and WO0194345, the fused heterocyclic derivatives described in WO0210166, the cyclic GMP specific  
30 phosphodiesterase inhibitors described in WO0200658, the tetracyclic diketopiperazine compounds described in WO0194347 and the compounds described in use application WO0219213, all of which are incorporated herein by reference.

Still other PDEV inhibitors useful in conjunction with the present invention include: 4-bromo-5-(pyridylmethylamino)-6-[3-(4-chlorophenyl)-propoxy]-3(2H)pyridazinone; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazoliny]-4-piperidine-carboxylic acid, monosodium salt; (+)-cis-5,6a,7,9,9a-hexahydro-2-[4-(trifluoromethyl)-phenylmethyl-5-methyl-cyclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4(3H)one; furazlocillin; cis-2-hexyl-5-methyl-3,4,5,6a,7,8,9,9a-octahydrocyclopent[4,5]-imidazo[2,1-b]purin-4-one; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 3-acetyl-1-(2-chlorobenzyl)-2-propylindole-6-carboxylate; 4-bromo-5-(3-pyridylmethylamino)-6-(3-(4-chlorophenyl) propoxy)-3(2H)pyridazinone; 1-methyl-5(5-morpholinoacetyl-2-n-propoxyphenyl)-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo(4,3-d)pyrimidin-7-one; 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)amino]-6-chloro-2-quinazoliny]-4-piperidinecarboxylic acid, monosodium salt; Pharmaprojects No. 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects No. 5051 (Bayer); Pharmaprojects No. 5064 (Kyowa Hakko; see WO 96/26940); Pharmaprojects No. 5069 (Schering Plough); GR-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 and E-4010 (Eisai); Bay-38-3045 & 38-9456 (Bayer); FR229934 and FR226807 (Fujisawa); and Sch-51866.

Preferred PDEV inhibitors for the use according to the present invention include:

(i) 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) also known as 1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-methylpiperazine (see EP-A-0463756);

(ii) 5-(2-ethoxy-5-morpholinoacetylphenyl)-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see EP-A-0526004);

(iii) 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-n-propoxyphenyl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO98/49166);

(iv) 3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxyethoxy)pyridin-3-yl]-2-(pyridin-2-yl)methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333);

(v) (+)-3-ethyl-5-[5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)-2-(2-methoxy-1(R)-methylethoxy)pyridin-3-yl]-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 3-ethyl-5-{5-[4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl]-2-[(1R)-2-methoxy-1-methylethyl]oxy}pyridin-3-yl}-2-methyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO99/54333);

(vi) 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one, also known as 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulphonyl}-4-ethylpiperazine (see WO 01/27113, Example 8);

(vii) 5-[2-*iso*-Butoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-(1-methylpiperidin-4-yl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 15);

(viii) 5-[2-Ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-phenyl-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27113, Example 66);

(ix) 5-(5-Acetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-isopropyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 124);

(x) 5-(5-Acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (see WO 01/27112, Example 132);

(xi) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis®), i.e. the compound of examples 78 and 95 of published international application WO95/19978, as well as the compound of examples 1, 3, 7 and 8;

(xii) 2-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (varденаfil) also known as 1-[[3-(3,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulphonyl]-4-ethylpiperazine, i.e. the compound of examples 20, 19, 337 and 336 of published international application WO99/24433;

(xiii) the pyrazolo [4,3-d]pyrimidin-4-ones disclosed in WO00/27848, in particular N-[[3-(4,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-propoxyphenyl]sulfonyl]-1-methyl-2-pyrrolidinepropanamide [DA-8159 (Example 68 of WO00/27848)];

5 (xiv) the compound of example 11 of published international application WO93/07124;

(xv) 4-(4-chlorobenzyl)amino-6,7,8-trimethoxyquinazoline; and

(xvi) 7,8-dihydro-8-oxo-6-[2-propoxyphenyl]-1H-imidazo[4,5-g]quinazoline;

10 (xvii) 1-[3-[1-[(4-fluorophenyl)methyl]-7,8-dihydro-8-oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-yl]-4-propoxyphenyl]carboxamide;

(xviii) 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and

15 (xix) 1-[6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl]-4-ethylpiperazine; and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

20 The suitability of any particular PDEV inhibitor can be readily determined by evaluation of its potency and selectivity using literature methods followed by evaluation of its toxicity, absorption, metabolism, pharmacokinetics, etc in accordance with standard pharmaceutical practice.

Preferably, the PDEV inhibitors have an  $IC_{50}$  at less than 100 nanomolar, more preferably, at less than 50 nanomolar, more preferably still at less than 10 nanomolar.

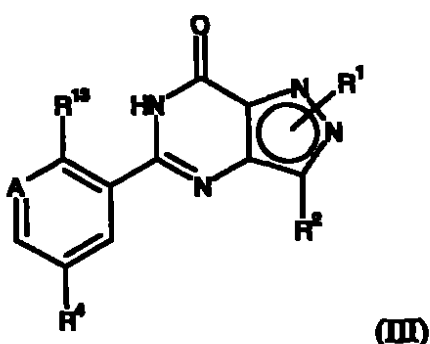
25  $IC_{50}$  values for the PDEV inhibitors may be determined using the PDE5 assay described hereinafter.

30 Preferably the PDEV inhibitors used in the pharmaceutical combinations according to the present invention are selective for the PDEV enzyme. Preferably they have a selectivity of PDEV over PDE3 of greater than 100 more preferably greater than 300. More preferably the PDEV inhibitor has a selectivity over both PDE3 and PDE4 of greater than 100, more preferably greater than 300. Selectivity

ratios may readily be determined by the skilled person. IC50 values for the PDE3 and PDE4 enzyme may be determined using established literature methodology, see S A Ballard et al, Journal of Urology, 1998, vol. 159, pages 2164-2171 and as detailed herein after.

5

Useful PDEV inhibitors of the present invention may be depicted by the following formula (III):



10

wherein:

A is CH or N;

- $R^1$  is H,  $C_1$  to  $C_6$  alkyl,  $C_3$  to  $C_6$  alkenyl,  $C_3$  to  $C_6$  cycloalkyl,  $C_3$  to  $C_6$  cycloalkenyl, or  $C_1$ - $C_3$  perfluoroalkyl, wherein said alkyl group may be branched or straight chain and wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl or perfluoroalkyl group is optionally substituted by; one or more substituents selected from: hydroxy;  $C_1$  to  $C_4$  alkoxy;  $C_3$  to  $C_6$  cycloalkyl;  $C_1$ - $C_3$  perfluoroalkyl; phenyl substituted with one or more substituents selected from  $C_1$  to  $C_3$  alkyl,  $C_1$  to  $C_4$  alkoxy,  $C_1$  to  $C_4$  haloalkyl or  $C_1$  to  $C_4$  haloalkoxy wherein said haloalkyl and haloalkoxy groups contain one or more halo atoms, halo, CN,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $COR^{11}$ ,  $CO_2R^{11}$  wherein  $R^{11}$  is H,  $C_1$  to  $C_4$  alkyl,  $C_2$  to  $C_4$  alkenyl,  $C_1$  to  $C_4$  alkanoyl,  $C_1$  to  $C_4$  haloalkyl or  $C_1$  to  $C_4$  haloalkoxy and wherein  $R^{12}$  is  $C_1$  to  $C_4$  alkyl,  $C_2$  to  $C_4$  alkenyl,  $C_1$  to  $C_4$  alkanoyl,  $C_1$  to  $C_4$  haloalkyl or  $C_1$  to  $C_4$  haloalkoxy;  $NR^7R^8$ ,  $CONR^7R^8$  or  $NR^7COR^{11}$  wherein  $R^7$  and  $R^8$  are each independently selected from H,  $C_1$  to  $C_4$  alkyl,  $C_2$  to  $C_4$  alkenyl,  $C_1$  to  $C_4$  alkoxy,  $CO_2R^9$ ,  $SO_2R^9$  wherein said alkyl, alkenyl or alkoxy groups are optionally substituted by  $NR^5R^6$ ,  $C_1$  to  $C_4$  haloalkyl or  $C_1$  to  $C_4$  haloalkoxy and wherein  $R^9$  is H, hydroxy  $C_2$  to  $C_3$  alkyl,  $C_1$  to  $C_4$  alkanoyl or  $C_1$  to  $C_4$  alkyl which is optionally substituted with phenyl wherein said phenyl group is

optionally substituted by one or more substituents selected from C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted by C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> haloalkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> haloalkoxy, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup> or CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; Het<sup>1</sup>; Het<sup>2</sup> or Het<sup>3</sup>; or R<sup>1</sup> is Het<sup>4</sup> or phenyl wherein said phenyl group is optionally

5 substituted by one or more substituents selected from C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>2</sub> to C<sub>4</sub> alkenyl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, halo, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>2</sup> is H, C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl or (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl) wherein n is 0, 1 or 2 and wherein said alkyl or alkenyl group is optionally substituted with one or more fluoro substituents;

R<sup>13</sup> is OR<sup>3</sup> or NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> perfluoroalkyl or (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from C<sub>3</sub> to C<sub>5</sub> cycloalkyl, hydroxy, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> alkynyl, benzyloxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, phenyl, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> or Het<sup>4</sup> wherein the C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl and C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups may optionally be terminated by a haloalkyl group such as CF<sub>3</sub>; C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl; Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> or Het<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> or CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkenyl optionally substituted with CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> or CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkanoyl optionally substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; hydroxy C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy)C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> alkyl optionally substituted with OH or NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; CO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>; halo; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; or phenyl or heterocyclyl either of which is optionally substituted with methyl; or R<sup>4</sup> is a pyrrolidinylsulphonyl, piperidinylsulphonyl, morpholinylsulphonyl, or piperazin-1-ylsulphonyl group having a substituent, R<sup>10</sup> at the 4-position of the piperazinyl group wherein said piperazinyl group is optionally substituted with one or two C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkoxy, NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> or CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> groups and is optionally in the form of its 4-N-oxide;

R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently selected from H and C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with C<sub>3</sub> to C<sub>5</sub> cycloalkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, or, together with the nitrogen atom to which they are attached, form an azetidyl, pyrrolidinyl,

piperidiny, morpholinyl, 4-(NR<sup>9</sup>)-piperazinyl or imidazolyl group wherein said group is optionally substituted with methyl or hydroxy;

R<sup>10</sup> is H; C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alkoxy) C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, hydroxy C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>N)C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, (R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NCO)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CSNR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> or C(NH)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> optionally substituted with one or two substituents selected from hydroxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, phenyl optionally substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>2</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl or Het<sup>4</sup>;

Het<sup>1</sup> is an N-linked 4-, 5- or 6-membered nitrogen-containing heterocyclic group optionally containing one or more further heteroatoms selected from S, N or O;

Het<sup>2</sup> is a C-linked 5-membered heterocyclic group containing an O, S or N heteroatom optionally containing one or more heteroatoms selected from O or S;

Het<sup>3</sup> is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing an O or S heteroatom optionally containing one or more heteroatoms selected from O, S or N or

Het<sup>3</sup> is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing three N heteroatoms;

Het<sup>4</sup> is a C-linked 4-, 5- or 6-membered heterocyclic group containing one, two or three heteroatoms selected from S, O or N; and wherein any of said heterocyclic groups Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> or Het<sup>4</sup> may be saturated, partially unsaturated or aromatic and wherein any of said heterocyclic groups may be optionally substituted with one or more substituents selected from C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>2</sub> to C<sub>4</sub> alkenyl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, halo, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> or NHR<sup>11</sup> and/or wherein any of said heterocyclic groups is benzo-fused;

or wherein when R<sup>13</sup> represents OR<sup>3</sup> or R<sup>3</sup>NR<sup>5</sup>; R<sup>1</sup> represents Het, alkylHet, aryl or alkylaryl, which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl), OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> and SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>2</sup> represents H, halo, cyano, nitro, OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, lower alkyl, Het, alkylHet, aryl or alkylaryl, which latter five groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl), OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> and SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>3</sup> represents H, lower alkyl, alkylHet or alkylaryl, which latter three groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano,

23

nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl),  $OR^6$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$  and  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ;  $R^4$  represents H, halo, cyano, nitro, halo(loweralkyl),  $OR^6$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $NR^{16}Y(O)R^{17}$ ,  $SOR^{18}$ ,  $SO_2R^{19}R^{20}$ ,  $C(O)AZ$ , lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, Het, alkyl/Het, aryl, alkylaryl, which latter seven groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl),  $OR^6$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$  and  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ; Y represents C or S(O), wherein one of  $R^{16}$  and  $R^{17}$  is not present when Y is S(O); A represents lower alkylene; Z represents  $OR^6$ , halo, Het or aryl, which latter two groups are both optionally substituted with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl),  $OR^6$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$  and  $SO_2NR^{14}R^{15}$ ;  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  and  $R^{20}$  independently represent H or lower alkyl;  $R^{10}$  and  $R^{11}$  independently represent H or lower alkyl, which latter group is optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl),  $OR^6$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$  and  $SO_2NR^{14}R^{15}$  or Het or aryl optionally substituted with one or more of said latter eleven groups or one of  $R^{10}$  and  $R^{11}$  may be lower alkoxy, amino or Het, which latter two groups are both optionally substituted with lower alkyl;  $R^{12}$  and  $R^{13}$  independently represent H or lower alkyl or one of  $R^{12}$  or  $R^{13}$  may be C(O)-lower alkyl or C(O)Het in which Het is optionally substituted with lower alkyl;  $R^{14}$  and  $R^{15}$  independently represent H or lower alkyl or  $R^{14}$  and  $R^{15}$ , together with the nitrogen atom to which they are bound, form a heterocyclic ring;  $R^{16}$  and  $R^{17}$  independently represent H or lower alkyl or one of  $R^{16}$  and  $R^{17}$  may be Het or aryl, which latter two groups are both optionally substituted with lower alkyl; Het represents an optionally substituted four to twelve membered heterocyclic group, which may be aromatic or non-aromatic, which may contain one or more double bonds, which may be mono- or bi-cyclic and which contains one or more heteroatoms selected from N, S and O; or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of any thereof.

30

In formula (III), the PDEV inhibitor may contain halo groups. Here, "halo" means fluoro, chloro, bromo or iodo.



In formula (III), the PDE5 inhibitor may contain one or more of alkyl, alkoxy, alkenyl, alkylene and alkenylene groups – which may be unbranched- or branched-chain.

5

In formula (III), a preferred group of compounds for use according to the present invention are those wherein:  $R^1$  is H, methyl or ethyl;  $R^2$  is H,  $C_1$ - $C_3$  alkyl optionally substituted by OH, or methoxy;  $R^3$  is  $C_2$ - $C_3$  alkyl or allyl;  $R^4$  is a sulphonylpiperidino or 4-N-( $R^{10}$ )-sulphonylpiperazin-1-yl group;  $R^5$  is H,  $NR^7R^8$ , or  
 10  $CONR^7R^8$ ;  $R^{10}$  is H,  $C_1$ - $C_3$  alkyl, hydroxy  $C_2$ - $C_6$  alkyl,  $CONR^7R^8$ ,  $CSNR^7R^8$  or  $C(NH)NR^7R^8$ ;  $R^7$  and  $R^8$  are each independently H or methyl.

In formula (III), another preferred group of compounds for use according to the present invention are those wherein:  $R^1$  is  $C_1$  to  $C_2$  alkyl optionally substituted  
 15 with Het; 2-(morpholin-4-yl)ethyl or benzyl;  $R^2$  is  $C_2$  to  $C_4$  alkyl;  $R^{13}$  is  $OR^3$  or  $NR^5R^6$ ;  $R^3$  is  $C_1$  to  $C_4$  alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from cyclopropyl, cyclobutyl, OH, methoxy, ethoxy, benzyloxy,  $NR^5R^6$ , phenyl, furan-3-yl, pyridin-2-yl and pyridin-3-yl; cyclobutyl; 1-methylpiperidin-4-yl; tetrahydrofuran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl;  $R^5$  and  $R^6$  are each independently  
 20 selected from H and  $C_1$  to  $C_2$  alkyl optionally substituted with cyclopropyl or methoxy, or, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a azetidiny, pyrrolidinyl or morpholinyl group;  $R^7$  and  $R^8$ , together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 4- $R^{10}$ -piperazinyl group optionally substituted with one or two methyl groups and optionally in the form of its 4-N-oxide;  $R^{10}$  is H,  
 25  $C_1$  to  $C_3$  alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from OH,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , phenyl optionally substituted with methoxy, benzodioxol-5-yl and benzodioxan-2-yl; allyl; pyridin-2-yl; pyridin-4-yl or pyrimidin-2-yl; and Het is selected from pyridin-2-yl; 1-oxidopyridin-2-yl; 6-methylpyridin-2-yl; 6-methoxypyridin-2-yl; pyridazin-3-yl; pyrimidin-2-yl and 1-methylimidazol-2-yl. Of  
 30 this group more preferred are those compounds wherein  $R^1$  is  $C_1$  to  $C_2$  alkyl optionally substituted with Het; 2-(morpholin-4-yl)ethyl or benzyl;  $R^2$  is  $C_2$  to  $C_4$  alkyl;  $R^{13}$  is  $OR^3$ ;  $R^3$  is  $C_1$  to  $C_4$  alkyl optionally monosubstituted with cyclopropyl,

- cyclobutyl, OH, methoxy, ethoxy, phenyl, furan-3-yl or pyridin-2-yl; cyclobutyl; tetrahydrofuran-3-yl or tetrahydropyran-4-yl; R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup>, together with the nitrogen atom to which they are attached, form a 4-R<sup>10</sup>-piperazinyl group optionally in the form of its 4-N-oxide; R<sup>10</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl optionally monosubstituted with OH; and
- 5 Het is selected from pyridin-2-yl; 1-oxidopyridin-2-yl; 6-methylpyridin-2-yl; 6-methoxypyridin-2-yl; pyridazin-3-yl; pyrimidin-2-yl and 1-methylimidazol-2-yl.

- In formula (III), one other further preferred group of compounds for use according to the present invention are those wherein: R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl or C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl wherein said alkyl or alkenyl groups may be branched chain or straight chain or R<sup>1</sup> is C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl or C<sub>4</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkenyl and wherein when R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl said alkyl group is substituted by; and wherein when R<sup>1</sup> is C<sub>4</sub> to C<sub>6</sub> alkyl, C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl, C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl or C<sub>4</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkenyl said alkyl, alkenyl, cycloalkyl or cycloalkenyl group is optionally substituted by; one or more substituents selected
- 10 from: hydroxy; C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy; C<sub>3</sub> to C<sub>4</sub> cycloalkyl; phenyl substituted with one or more substituents selected from C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> haloalkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> haloalkoxy, halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> wherein said haloalkyl and haloalkoxy groups contain one or more halo atoms; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> or NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup>; a Het<sup>1</sup> group which is an
- 20 N-linked 4-membered N-containing heterocyclic group; a Het<sup>2</sup> group which is a C-linked 5-membered heterocyclic group containing an O, S or N heteroatom optionally containing one or more heteroatoms selected from N, O or S; a Het<sup>3</sup> group which is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing an O or S heteroatom optionally containing one or more heteroatoms selected from O, S or N or a Het<sup>3</sup> group which is
- 25 a C-linked 6-membered heterocyclic group containing three N heteroatoms; wherein R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> are as previously defined herein or R<sup>1</sup> is a Het<sup>4</sup> group which is a C-linked 4- or 5-membered heterocyclic group containing one heteroatom selected from S, O or N; a Het<sup>4</sup> group which is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing one, two or three heteroatoms selected from S or O; a Het<sup>4</sup> group which is
- 30 a C-linked 6-membered heterocyclic group containing three nitrogen heteroatoms; a Het<sup>4</sup> group which is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing one or two nitrogen heteroatoms which is substituted by one or more substituents selected from

C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>11</sup>, NHR<sup>11</sup> or NHCOR<sup>12</sup> and optionally including a further heteroatom selected from S, O or N wherein any of said heterocyclic groups Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> or Het<sup>4</sup> is saturated, partially unsaturated or aromatic as appropriate and wherein any of said heterocyclic groups is optionally substituted with one or more substituents selected from C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl, C<sub>3</sub> to C<sub>4</sub> alkenyl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, halo, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>11</sup> or NHR<sup>11</sup> wherein R<sup>11</sup> is as defined hereinbefore and/or wherein any of said heterocyclic groups is benzo-fused; or R<sup>1</sup> is phenyl substituted by one or more substituents selected from CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> or CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> wherein R<sup>12</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl which is optionally substituted by phenyl, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> haloalkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> haloalkoxy wherein said haloalkyl and haloalkoxy groups contain one or more halo atoms; R<sup>2</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl; R<sup>13</sup> is OR<sup>3</sup>; R<sup>3</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from C<sub>3</sub> to C<sub>5</sub> cycloalkyl, hydroxy, C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, benzyloxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, phenyl, furanyl, tetrahydrofuranyl or pyridinyl wherein said C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl and C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy groups may optionally be terminated by a haloalkyl group such as CF<sub>3</sub>; or R<sup>3</sup> is C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl, 1-(C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl)piperidinyl, tetrahydrofuranyl or tetrahydropyranyl; R<sup>4</sup> is a piperazin-1-ylsulphonyl group having a substituent R<sup>10</sup> at the 4-position of the piperazinyl group wherein said piperazinyl group is optionally substituted with one or two C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl groups and is optionally in the form of its 4-N-oxide; R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> are each independently selected from H and C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with C<sub>3</sub> to C<sub>5</sub> cycloalkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy, or, together with the nitrogen atom to which they are attached, form an azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl or morpholinyl group; and R<sup>10</sup> is H; C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from hydroxy, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, phenyl optionally substituted with C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy; C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> alkenyl; Het<sup>4</sup>; with the proviso that when R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl substituted by phenyl then said phenyl group is not substituted by C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkoxy; CN; halo; CF<sub>3</sub>; OCF<sub>3</sub>; or C<sub>1</sub> to C<sub>4</sub> alkyl. More preferred of this group of compounds are those wherein R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>6</sub> alkyl wherein said alkyl may be branched or straight chain or R<sup>1</sup> is C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl and wherein when R<sup>1</sup> is C<sub>1</sub> to C<sub>3</sub> alkyl said alkyl group is substituted by; and wherein when R<sup>1</sup> is C<sub>4</sub> to C<sub>6</sub> alkyl or C<sub>3</sub> to C<sub>6</sub> cycloalkyl said alkyl or cycloalkyl group is optionally substituted by; one or more substituents selected from: hydroxy; C<sub>1</sub> to C<sub>2</sub> alkoxy; C<sub>3</sub> to C<sub>5</sub> cycloalkyl; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>,

25  
25

$\text{NR}^7\text{COR}^{11}$  or  $\text{COR}^{11}$  wherein  $\text{R}^7$  and  $\text{R}^8$  are each independently selected from H,  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_4$  alkyl or  $\text{CO}_2\text{R}^9$  wherein  $\text{R}^9$  and  $\text{R}^{11}$  are as previously defined herein; a  $\text{Het}^1$  group which is an N-linked 4-membered N-containing heterocyclic group; a  $\text{Het}^2$  group which is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing an O or S heteroatom optionally containing one or more heteroatoms selected from O, S or N or a  $\text{Het}^3$  group which is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing three N heteroatoms; or  $\text{R}^1$  is a  $\text{Het}^4$  group which is a C-linked 4-membered heterocyclic group containing one heteroatom selected from S, O or N or  $\text{R}^1$  is a  $\text{Het}^4$  group which is a C-linked 6-membered heterocyclic group containing one, two or three heteroatoms selected from S or O wherein any of said heterocyclic groups  $\text{Het}^1$ ,  $\text{Het}^2$ ,  $\text{Het}^3$  or  $\text{Het}^4$  is saturated, partially unsaturated or aromatic and is optionally substituted with one or more substituents selected from  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_4$  alkyl,  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_4$  alkoxy,  $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{COR}^{11}$  or  $\text{NHR}^{11}$  wherein  $\text{R}^{11}$  and  $\text{R}^{12}$  are as defined hereinbefore and/or wherein any of said heterocyclic groups is benzo-fused; or  $\text{R}^1$  is phenyl substituted by one or more substituents selected from:  $\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{COR}^{11}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$  wherein  $\text{R}^{11}$  and  $\text{R}^{12}$  are as defined hereinbefore;  $\text{R}^2$  is  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_6$  alkyl;  $\text{R}^{13}$  is  $\text{OR}^3$ ;  $\text{R}^3$  is methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl, i-butyl or t-butyl alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from cyclopropyl, cyclobutyl, hydroxy, methoxy, ethoxy, benzyloxy, phenyl, benzyl, furan-3-yl, tetrahydrofuran-2-ylmethyl, tetrahydrofuran-3-ylmethyl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl or  $\text{NR}^5\text{R}^6$  wherein  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  are each independently selected from H and  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_2$  alkyl;  $\text{R}^4$  is a piperazin-1-ylsulphonyl group having a substituent,  $\text{R}^{10}$  at the 4-position of the piperazinyl group wherein said piperazinyl group is optionally substituted with one or two  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_4$  alkyl groups and is optionally in the form of its 4-N-oxide; and  $\text{R}^{10}$  is H,  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_3$  alkyl optionally substituted with one or two substituents selected from hydroxy,  $\text{NR}^5\text{R}^6$ ,  $\text{CONR}^5\text{R}^6$  wherein  $\text{R}^5$  and  $\text{R}^6$  are each independently selected from H,  $\text{C}_1$  to  $\text{C}_4$  alkyl and  $\text{C}_3$  alkenyl.

In formula (III), a further group of preferred compounds for use according to the present invention are those wherein:  $\text{R}^1$  represents H, lower alkyl, Het, alkylHet, or alkylaryl (which latter four groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from cyano, lower alkyl,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$  or

NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>); R<sup>2</sup> represents H, halo, lower alkyl, Het or aryl (which latter three groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents as defined hereinbefore, and preferably with NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> or SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>); R<sup>3</sup> represents C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl or C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cycloalkyl which are optionally substituted and/or terminated with one or more substituents selected from halo, cyano, nitro, lower alkyl, halo(loweralkyl), OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> and SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>); R<sup>4</sup> represents halo, cyano, nitro, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, N[Y(O)R<sup>17</sup>]<sub>2</sub>, NR<sup>16</sup>Y(O)R<sup>17</sup>, SOR<sup>18</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup>, C(O)AZ, lower alkyl, lower alkynyl, Het or aryl, which latter three groups are all optionally substituted and/or terminated with one or more substituents as defined hereinbefore; and wherein Y, A, Z, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> and Het are as herein before defined. More preferred in this further group are compounds in which R<sup>1</sup> represents optionally substituted lower alkyl, more preferably lower alkyl, lower alkoxy-terminated lower alkyl, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>-terminated lower alkyl, or N-morpholino-terminated lower alkyl. Alternatively, R<sup>1</sup> may represent a 4-piperidiny1 or a 3-azetidiny1 group, optionally substituted at the nitrogen atom of the piperidiny1 group with lower alkyl or C(O)OR<sup>9</sup>. In such more preferred compounds in this further group R<sup>2</sup> represents C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, lower alkyl optionally interrupted by one or more of O, S or N, optionally substituted at N by lower alkyl or acyl, or optionally substituted aryl or Het. More preferably, when R<sup>2</sup> is interrupted lower alkyl, the interrupting atoms are one or more of O and lower alkylated-N and when R<sup>2</sup> is aryl, it is optionally substituted phenyl or pyridyl. Particularly preferred compounds of this further group are those in which R<sup>2</sup> represents C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, C<sub>1-4</sub> alkyl optionally interrupted by O or N, optionally substituted at N by lower alkyl, optionally substituted phenyl, or optionally substituted pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrazol-4-yl, oxadiazol-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl and imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl. In this more preferred group of further compounds R<sup>3</sup> may represent lower alkyl or cycloalkyl. Also, X is preferably O. Such further and more preferred compounds have R<sup>4</sup> representing halo, lower alkyl, lower alkynyl, optionally substituted Het, optionally substituted aryl, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)AZ, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> or NR<sup>16</sup>Y(O)R<sup>17</sup>. More preferred values for R<sup>4</sup> are C(O)R<sup>8</sup> (e.g. acetyl), halo (e.g. iodo),

SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> (wherein R<sup>19</sup> represents lower alkyl) and C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (e.g. where R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> independently represent H and lower alkyl and/or one of R<sup>10</sup> and R<sup>11</sup> is lower alkoxy) or NHB, wherein B represents H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> or C(O)Het. Further preferred still are compounds in which R<sup>4</sup> represents iodo, lower alkyl, lower alkynyl (which latter two groups are substituted and/or terminated by C(O)OR<sup>9</sup> (wherein R<sup>9</sup> represents H or C<sub>1-6</sub> alkyl)), N(H)Y(O)R<sup>17</sup>, N[Y(O)R<sup>17</sup>]<sub>2</sub>, optionally substituted Het or NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> (wherein R<sup>12</sup> and R<sup>13</sup> together represent C<sub>3-5</sub> alkylene interrupted by O or N-S(O)<sub>2</sub> (optionally substituted aryl)).

More preferred PDEV inhibitors for use with the invention, particularly with an alpha-2-delta ligand selected from gabapentin, pregabalin and (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, are selected from the group:

5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil);  
 (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351, Cialis®);  
 2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil);  
 5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;  
 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and  
 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-ethylpiperazine; and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof

A particularly preferred PDEV inhibitor, particularly with an alpha-2-delta ligand selected from gabapentin, pregabalin and (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, is 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil) and

pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. Sildenafil citrate is a preferred salt.

As an alternative or further aspect of the present invention, there is provided a  
5 combination, particularly a synergistic combination, comprising gabapentin and a  
PDEV inhibitor selected from sildenafil, 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-  
methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-  
ethylpiperazine, 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-  
2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, vardenafil or tadalafil, or a  
10 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof. A particularly preferred  
combination comprises gabapentin and sildenafil or pharmaceutically acceptable salts  
or solvates thereof.

As an alternative or further aspect of the present invention, there is provided a  
15 combination, particularly a synergistic combination, comprising pregabalin and a  
PDEV inhibitor selected from sildenafil, 1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-  
methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-  
ethylpiperazine, 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-  
2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, vardenafil or tadalafil. A  
20 particularly preferred combination comprises pregabalin and sildenafil.

As a yet further alternative or preferred aspect of the present invention, there is  
provided a combination, particularly a synergistic combination, comprising  
[(1*R*,5*R*,6*S*)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid or a  
25 pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, and a PDEV inhibitor. Suitably,  
there is provided a combination comprising [(1*R*,5*R*,6*S*)-6-  
(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid or a pharmaceutically acceptable  
salt or solvate thereof, and a PDEV inhibitor selected from sildenafil, 1-{6-ethoxy-5-  
[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-  
3-pyridylsulfonyl}-4-ethylpiperazine, 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-  
30 ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7*H*-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, vardenafil or

tadalafil or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably sildenafil or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

Suitably, there is provided a combination comprising (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-  
5 methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt or  
solvate thereof, and a PDEV inhibitor selected from sildenafil, 1-(6-ethoxy-5-[3-  
ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-  
pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazine, 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-  
ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one, vardenafil or  
tadalafil or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, preferably sildenafil  
or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

As a yet further preferred aspect of the present invention, the combination is  
selected from:

- 15 gabapentin and sildenafil;  
gabapentin and vardenafil;  
gabapentin and tadalafil;  
gabapentin and 1-(6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-  
oxo-2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazine;
- 20 gabapentin and 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-  
azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one;  
pregabalin and sildenafil;  
pregabalin and vardenafil;  
pregabalin and tadalafil;
- 25 pregabalin and 1-(6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-  
2H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazine;  
pregabalin and 5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-  
azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-7-one;  
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, and
- 30 sildenafil;  
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, and  
vardenafil;



[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, and  
tadalafil;

[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, and 1-(6-  
ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-  
5 d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazine; and

[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, and 5-(5-  
acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.

(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and  
10 sildenafil;

(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and  
vardenafil;

(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and tadalafil;

(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and 1-(6-  
15 ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-  
d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazine; and

(1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and 5-(5-  
acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-  
pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, and  
20 sildenafil;

(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, and  
vardenafil;

(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, and tadalafil;

(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, and 1-(6-  
25 ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-  
d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl)-4-ethylpiperazine,

(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, and 5-(5-  
acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-  
30 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one,

or pharmaceutically acceptable salts or solvates of any thereof.

76  
28

The combination of the present invention in a single dosage form is suitable for administration to any mammalian subject, preferably human. Administration may be once (o.d.), twice (b.i.d.) or three times (t.i.d.) daily, suitably b.i.d. or t.i.d., more suitably b.i.d, most suitably o.d.. Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a method of curative, prophylactic or palliative treatment of pain in a mammalian subject comprising once, twice or thrice, suitably twice or thrice, more suitably twice, most suitably once daily administration of an effective, particularly synergistic, combination of an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor.

10 Determining a synergistic interaction between one or more components, the optimum range for the effect and absolute dose ranges of each component for the effect may be definitively measured by administration of the components over different w/w ratio ranges and doses to patients in need of treatment. For humans, the complexity and cost of carrying out clinical studies on patients renders impractical the use of this form of testing as a primary model for synergy. However, the observation of synergy in one species can be predictive of the effect in other species and animal models exist, as described herein, to measure a synergistic effect and the results of such studies can also be used to predict effective dose and plasma concentration ratio ranges and the absolute doses and plasma concentrations required in other species by the application of pharmacokinetic/pharmacodynamic methods. Established correlations between animal models and effects seen in man suggest that synergy in animals is best-demonstrated using static and dynamic allodynia measurements in rodents that have undergone surgical (e.g. chronic constriction injury) or chemical (e.g. streptozocin) procedures to induce the allodynia. Because of plateau effects in such models, their value is best assessed in terms of synergistic actions that in neuropathic pain patients would translate to dose-sparing advantages. Other models in which existing agents used for the treatment of neuropathic pain give only a partial response are more suited to predict the potential of combinations acting synergistically to produce increased maximal efficacy at maximally tolerated doses of the two components.

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

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

For the present invention in humans, a suitable alpha-2-delta ligand:PDEV inhibitor ratio range is selected from between 1:50 to 50:1 parts by weight, 1:50 to 20:1, 1:50 to 10:1, 1:50 to 1:1, 1:20 to 50:1, 1:20 to 20:1, 1:20 to 10:1, 1:20 to 1:1, 1:10 to 50:1, 1:10 to 20:1, 1:10 to 10:1, 1:10 to 1:1, 1:1 to 50:1, 1:1 to 20:1 and 1:1 to 10:1, more suitably 1:10 to 20:1, preferably, 1:1 to 10:1. For a combination of gabapentin and sildenafil, the invention provides a suitable dose in the ratio range of 1:10 to 10:1 w/w, more suitably 1:5 to 5:1 respectively.

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

30

It is important to ascertain whether any concluded synergy observed in animals or man is due solely to pharmacokinetic interactions. For example, inhibition

of the metabolism of one compound by another might give a false impression of pharmacodynamic synergy. In animal studies with gabapentin and sildenafil, repeated blood samples have been taken and it has been shown that, in accordance with the known pharmacokinetic properties of the agents, there is no evidence of any pharmacokinetic interaction when the compounds are administered at the doses that induced synergistic pain interactions. This proves that the synergy with respect to pain is pharmacodynamic, occurring subsequent to each of these agents interacting with their respective receptor and/or enzyme targets.

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

Suitably, the dose of alpha-2-delta ligand for use in a human is in a range selected from 1-1200mg, 1-500mg, 1-100mg, 1-50mg, 1-25mg, 500-1200mg, 100-1200mg, 100-500mg, 50-1200mg, 50-500mg, or 50-100mg, suitably 50-100mg, b.i.d. or t.i.d., suitably t.i.d., and the dose of PDEV inhibitor is in a range selected from 1-200mg, 1-100mg, 1-50mg, 1-25mg, 10-100mg, 10-50mg or 10-25 mg, suitably 10-100mg, b.i.d or t.i.d, suitably t.i.d.. For gabapentin and sildenafil, the suitable dose ranges are 50-600mg:10-100mg t.i.d..

It will be apparent to the skilled reader that the plasma concentration ranges of the alpha-2-delta ligand and PDEV inhibitor combinations of the present invention required to provide a therapeutic effect depend on the species to be treated, and

components used. For example, for gabapentin and sildenafil in the rat the C<sub>max</sub> values of gabapentin range from 0.520 µg/ml to 10.5 µg/ml and the C<sub>max</sub> values of sildenafil range from 0.02 µg/ml to 2.1 µg/ml.

5 It is possible, using standard PK/PD and allometric methods, to extrapolate the plasma concentration values observed in an animal model to predict the values in a different species, particularly human. Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a synergistic combination for administration to humans comprising an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor, where the plasma concentration range of each component corresponds to the absolute ranges observed in a non-human animal model, preferably the rat model, primarily used to identify a synergistic interaction. Suitably, the plasma concentration range in the human corresponds to a range of 0.05 µg/ml to 10.5 µg/ml for an alpha-2-delta ligand and 0.005 µg/ml to 2.1 µg/ml for a PDEV inhibitor in the rat model. For gabapentin and sildenafil, the plasma concentration range in the human corresponds to a range of 0.05 µg/ml to 10.5 µg/ml for gabapentin and 0.005 µg/ml to 2.1 µg/ml for sildenafil in the rat model. Since protein-binding properties are similar in rat and human plasma for both compounds, the plasma concentration ranges above are relevant to human.

20 Thus, an alternative aspect, the present invention provides a synergistic combination comprising an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, where the plasma concentration range for the components comprises C<sub>max</sub> values of up to 20 µg/ml for the alpha-2-delta ligand and up to 4 µg/ml for a PDEV inhibitor, more suitably 0.5 µg/ml to 10 µg/ml and 0.02 µg/ml to 2.1 µg/ml, preferably 0.05 µg/ml to 20 µg/ml and 0.005 µg/ml to 4 µg/ml respectively.

30 Particularly preferred combinations of the invention include those in which each variable of the combination is selected from the suitable parameters for each variable. Even more preferable combinations of the invention include those where each variable of the combination is selected from the more suitable, most suitable, preferred or more preferred parameters for each variable.

### BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1. Effect of (a) gabapentin and (b) sildenafil on the maintenance of CCI-induced static allodynia. Baseline (BL) paw withdrawal thresholds (PWT) to von Frey hairs were determined in CCI animals before drug administration. PWT were re-examined up to 4h post drug. Results are expressed as median force (g) required to induce paw withdrawal (vertical bars represent 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles). \*P<0.05 \*\*P<0.01 \*\*\*P<0.005 significantly different (Mann Whitney U test) from vehicle treated group at each time point.

Figure 2. Effect of (a) gabapentin and (b) sildenafil on the maintenance of CCI-induced dynamic allodynia. Baseline (BL) paw withdrawal latencies (PWL) to cotton bud stimulus were determined for right hind paw before drug administration. PWL's were re-examined for up to 4 hours. Results are expressed as mean PWL (s) vertical bars represent  $\pm$  SEM \* P < 0.05, \*\* P < 0.01, Significantly different (ANOVA followed by a Dunnett's t-test) from vehicle treated group at each time point.

Figure 3. Effect of fixed dose ratios of gabapentin and sildenafil on the maintenance of CCI-induced static allodynia. All data is expressed at the 2h time point post drug administration. Dose-response data for gabapentin and sildenafil alone were taken from figure 1. Fixed dose ratios of (a) 1:10 (b) 1:1 (c) 10:1 (d) 20:1 gabapentin and sildenafil combinations. Results are expressed as median force (g) required to induce paw withdrawal (vertical bars represent 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> quartiles).

Figure 4. Effect of fixed dose ratios of gabapentin and sildenafil on the maintenance of CCI-induced dynamic allodynia. All data is expressed at the 2h time point post drug administration. Dose-response data for gabapentin and sildenafil alone were taken from figure 2. Fixed dose ratios of (a) 1:10 (b) 1:1 (c) 10:1 (d) 20:1 gabapentin and sildenafil combinations. Results are expressed as mean PWL (s)

vertical bars represent  $\pm$  SEM \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ , Significantly different (ANOVA followed by a Dunnett's  $t$ -test) from vehicle treated group at each time point.

### DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5

The compounds of the present combination invention can exist in unsolvated forms as well as solvated forms, including hydrated forms. In general, the solvated forms, including hydrated forms, which may contain isotopic substitutions (e.g. D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-acetone, d<sub>6</sub>-DMSO), are equivalent to unsolvated forms and are encompassed within the scope of the present invention.

10

Certain of the compounds of the present invention possess one or more chiral centers and each center may exist in the R or S configuration. The present invention includes all enantiomeric and epimeric forms as well as the appropriate mixtures thereof. Separation of diastereoisomers or cis and trans isomers may be achieved by conventional techniques, e.g. by fractional crystallisation, chromatography or H.P.L.C. of a stereoisomeric mixture of a compound of the invention or a suitable salt or derivative thereof.

15

20

A number of alpha-2-delta ligands of the present invention are amino acids.

Since amino acids are amphoteric, pharmacologically compatible salts can be salts of appropriate non-toxic inorganic or organic acids or bases. Suitable acid addition salts are the acetate, aspartate, benzoate, besylate, bicarbonate/carbonate, bisulphate, camsylate, citrate, edisylate, esylate, fumarate, gluceptate, gluconate, glucuronate, hibenzate, hydrochloride/chloride, hydrobromide/bromide, hydroiodide/iodide, hydrogen phosphate, isethionate, D- and L-lactate, malate, maleate, malonate, merylate, methylsulphate, 2-napsylate, nicotinate, nitrate, orotate, palmoate, phosphate, saccharate, stearate, succinate sulphate, D- and L-tartrate, and tosylate salts. Suitable base salts are formed from bases which form non-toxic salts and examples are the sodium, potassium, aluminium, calcium, magnesium, zinc, choline, diolamine, olamine, arginine, glycine, tromethamine, benzathine, lysine, meglumine and diethylamine salts. Salts with quaternary ammonium ions can also be prepared

25

30



with, for example, the tetramethyl-ammonium ion. The compounds of the invention may also be formed as a zwitterion. Furthermore, since a number of the PDEV inhibitors of the present invention are amines and a number of the alpha-2-delta ligands have an acid functionality, a further aspect of the present invention comprises  
5 a salt form containing the 2 components, particularly in a 1:1 combination. A suitable combination salt form is the salt formed by a 1:1 combination of gabapentin and sildenafil.

A suitable salt for amino acid compounds of the present invention is the  
10 hydrochloride salt. For a review on suitable salts see Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002).

Also within the scope of the invention are clathrates, drug-host inclusion  
15 complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in non-stoichiometric amounts. For a review of such complexes, see J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

Hereinafter all references to compounds of the invention include references to  
20 salts thereof and to solvates and clathrates of compounds of the invention and salts thereof.

Also included within the present scope of the compounds of the invention are  
25 polymorphs thereof.

Prodrugs of the above compounds of the invention are included in the scope of the instant invention. The chemically modified drug, or prodrug, should have a different pharmacokinetic profile to the parent, enabling easier absorption across the mucosal epithelium, better salt formulation and/or solubility, improved systemic  
30 stability (for an increase in plasma half-life, for example). These chemical modifications may be

86  
32

(1) Ester or amide derivatives which may be cleaved by, for example, esterases or lipases. For ester derivatives, the ester is derived from the carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means. For amide derivatives, the amide may be derived from the carboxylic acid moiety or the amine moiety of the drug molecule by known means.

(2) Peptides which may be recognized by specific or nonspecific proteinases. A peptide may be coupled to the drug molecule via amide bond formation with the amine or carboxylic acid moiety of the drug molecule by known means.

(3) Derivatives that accumulate at a site of action through membrane selection of a prodrug form or modified prodrug form.

(4) Any combination of 1 to 3.

Aminoacyl-glycolic and -lactic esters are known as prodrugs of amino acids (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). The carbonyl group of the amino acids can be esterified by known means. Prodrugs and soft drugs are known in the art (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990;15(4):361-368). The last two citations are hereby incorporated by reference.

The combination of the present invention is useful for the general treatment of pain, particularly neuropathic pain. Physiological pain is an important protective mechanism designed to warn of danger from potentially injurious stimuli from the external environment. The system operates through a specific set of primary sensory neurones and is exclusively activated by noxious stimuli via peripheral transducing mechanisms (Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 for an integrative Review). These sensory fibres are known as nociceptors and are characterised by small diameter axons with slow conduction velocities. Nociceptors encode the intensity, duration and quality of noxious stimulus and by virtue of their topographically organised projection to the spinal cord, the location of the stimulus. The nociceptors are found on nociceptive nerve fibres of which there are two main types, A-delta fibres (myelinated) and C fibres (non-myelinated). The activity generated by nociceptor input is transferred after complex processing in the dorsal horn, either

directly or via brain stem relay nuclei to the ventrobasal thalamus and then on to the cortex, where the sensation of pain is generated.

Intense acute pain and chronic pain may involve the same pathways driven by pathophysiological processes and as such cease to provide a protective mechanism and instead contribute to debilitating symptoms associated with a wide range of disease states. Pain is a feature of many trauma and disease states. When a substantial injury, via disease or trauma, to body tissue occurs the characteristics of nociceptor activation are altered. There is sensitisation in the periphery, locally around the injury and centrally where the nociceptors terminate. This leads to hypersensitivity at the site of damage and in nearby normal tissue. In acute pain these mechanisms can be useful and allow for the repair processes to take place and the hypersensitivity returns to normal once the injury has healed. However, in many chronic pain states, the hypersensitivity far outlasts the healing process and is normally due to nervous system injury. This injury often leads to maladaptation of the afferent fibres (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768). Clinical pain is present when discomfort and abnormal sensitivity feature among the patient's symptoms. Patients tend to be quite heterogeneous and may present with various pain symptoms. There are a number of typical pain subtypes: 1) spontaneous pain which may be dull, burning, or stabbing; 2) pain responses to noxious stimuli are exaggerated (hyperalgesia); 3) pain is produced by normally innocuous stimuli (allodynia) (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). Although patients with back pain, arthritis pain, CNS trauma, or neuropathic pain may have similar symptoms, the underlying mechanisms are different and, therefore, may require different treatment strategies. Therefore pain can be divided into a number of different areas because of differing pathophysiology, these include nociceptive, inflammatory, neuropathic pain etc. It should be noted that some types of pain have multiple aetiologies and thus can be classified in more than one area, e.g. Back pain, Cancer pain can have nociceptive inflammatory and neuropathic components.

30

Nociceptive pain is induced by tissue injury or by intense stimuli with the potential to cause injury. Pain afferents are activated by transduction of stimuli by

nociceptors at the site of injury and sensitise the spinal cord at the level of their termination. This is then relayed up the spinal tracts to the brain where pain is perceived (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). The activation of nociceptors activates two types of afferent nerve fibres. Myelinated A-delta fibres transmitted rapidly and are responsible for the sharp and stabbing pain sensations, whilst unmyelinated C fibres transmit at a slower rate and convey the dull or aching pain. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of, but is not limited to pain from strains/sprains, post-operative pain (pain following any type of surgical procedure), posttraumatic pain, burns, myocardial infarction, acute pancreatitis, and renal colic. Also cancer related acute pain syndromes commonly due to therapeutic interactions such as chemotherapy toxicity, immunotherapy, hormonal therapy and radiotherapy. Moderate to severe acute nociceptive pain is a prominent feature of, but is not limited to, cancer pain which may be tumour related pain, (e.g. bone pain, headache and facial pain, viscera pain) or associated with cancer therapy (e.g. postchemotherapy syndromes, chronic postsurgical pain syndromes, post radiation syndromes), back pain which may be due to herniated or ruptured intervertebral discs or abnormalities of the lumbar facet joints, sacroiliac joints, paraspinal muscles or the posterior longitudinal ligament

Neuropathic pain is defined as pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the nervous system (IASP definition). Nerve damage can be caused by trauma and disease and thus the term 'neuropathic pain' encompasses many disorders with diverse aetiologies. These include but are not limited to, diabetic neuropathy, post herpetic neuralgia, back pain, cancer neuropathy, chemotherapy-induced neuropathy, HIV neuropathy, Phantom limb pain, Carpal Tunnel Syndrome, chronic alcoholism, hypothyroidism, trigeminal neuralgia, uremia, trauma-induced neuropathy, or vitamin deficiencies. Neuropathic pain is pathological as it has no protective role. It is often present well after the original cause has dissipated, commonly lasting for years, significantly decreasing a patients quality of life (Woolf and Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). The symptoms of neuropathic pain are difficult to treat, as they are often heterogeneous even between patients with the same disease (Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141-S147; Woolf and Mannion

1999 Lancet 353: 1959-1964). They include spontaneous pain, which can be continuous, or paroxysmal and abnormal evoked pain, such as hyperalgesia (increased sensitivity to a noxious stimulus) and allodynia (sensitivity to a normally innocuous stimulus).

5

The inflammatory process is a complex series of biochemical and cellular events activated in response to tissue injury or the presence of foreign substances, which result in swelling and pain (Levine and Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56). Arthritic pain makes up the majority of the inflammatory pain population.

10 Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries and rheumatoid arthritis (RA) is a common cause of disability. The exact aetiology of RA is unknown, but current hypotheses suggest that both genetic and microbiological factors may be important (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). It has been estimated that almost 16 million Americans  
15 have symptomatic osteoarthritis (OA) or degenerative joint disease, most of whom are over 60 years of age, and this is expected to increase to 40 million as the age of the population increases, making this a public health problem of enormous magnitude (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy et al., 1994 Textbook of Pain 387-395). Most patients with OA seek medical attention because of  
20 pain. Arthritis has a significant impact on psychosocial and physical function and is known to be the leading cause of disability in later life. Other types of inflammatory pain include but are not limited to inflammatory bowel diseases (IBD),

Other types of pain include but are not limited to;

25

- Musculo-skeletal disorders including but not limited to myalgia, fibromyalgia, spondylitis, sero-negative (non-rheumatoid) arthropathies, non-articular rheumatism, dystrophinopathy, Glycogenolysis, polymyositis, pyomyositis.

30

- Central pain or 'thalamic pain' as defined by pain caused by lesion or dysfunction of the nervous system including but not limited to central post-stroke pain, multiple sclerosis, spinal cord injury, Parkinson's disease and epilepsy.

- Heart and vascular pain including but not limited to angina, myocardical infarction, mitral stenosis, pericarditis, Raynaud's phenomenon, scleroderma, skeletal muscle ischemia.

5

- Visceral pain, and gastrointestinal disorders. The viscera encompasses the organs of the abdominal cavity. These organs include the sex organs, spleen and part of the digestive system. Pain associated with the viscera may be neuropathic, nociceptive as well as inflammatory and can be divided into digestive visceral pain and non-digestive visceral pain. Commonly encountered gastrointestinal (GI) disorders include the functional bowel disorders (FBD) and the inflammatory bowel diseases (IBD). These GI disorders include a wide range of disease states that are currently only moderately controlled, including - for FBD, gastro-esophageal reflux, dyspepsia, the irritable bowel syndrome (IBS) and functional abdominal pain syndrome (FAPS), and - for IBD, Crohn's disease, ileitis, and ulcerative colitis, which all regularly produce visceral pain. Other types of visceral pain include the pain associated with dysmenorrhea, pelvic pain, cystitis and pancreatitis.

10  
15

20

- Head pain including but not limited to migraine, migraine with aura, migraine without aura, cluster headache, tension-type headache.

- Orofacial pain including but not limited to dental pain, temporomandibular myofascial pain.

25

Thus, as a yet further aspect, there is provided the simultaneous, sequential or separate use of an alpha-2-delta ligand, excluding compounds of formula (i)-(xxv) of PCT/IB02/01146 and pregabalin or gabapentin, where the exclusion of pregabalin or gabapentin is limited to use in the treatment of neuropathy, and a PDEV inhibitor in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain. As a preferred feature, the use suitably comprises any one of the combinations mentioned herein above.

30

As an alternative aspect, there is provided a method for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain, comprising simultaneous, sequential or separate administration of a therapeutically effective amount of an alpha-2-delta ligand, excluding pregabalin or gabapentin, where the exclusion of pregabalin or gabapentin is limited to use in the treatment of neuropathy, and a PDEV inhibitor to a mammal in need of said treatment. As an alternative aspect, the exclusion may include compounds of formula (i)-(xxv) of PCT/IB02/01146. As a preferred feature, the method suitably comprises any one of the combinations mentioned herein above.

As an alternative aspect, there is provided the simultaneous, sequential or separate use of a synergistic combination of an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain. As a preferred feature, the use suitably comprises any one of the combinations mentioned herein above.

As a further alternative aspect, there is provided a method for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain, comprising simultaneous, sequential or separate administration of a therapeutically synergistic amount of an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor to a mammal in need of said treatment. As a preferred feature, the method suitably comprises any one of the combinations mentioned herein above.

The biological activity of the alpha-2-delta ligands of the invention may be measured in a radioligand binding assay using [<sup>3</sup>H]gabapentin and the  $\alpha_2\delta$  subunit derived from porcine brain tissue (Gee N.S., Brown J.P., Diasanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., *J. Biol. Chem.*, 1996;271:5879-5776). Results may be expressed in terms of  $\mu$ M or nM  $\alpha_2\delta$  binding affinity.

In vitro inhibitory activities of the PDEV inhibitors of the present invention against cyclic guanosine monophosphate (cGMP) may be determined by measurement of their IC<sub>50</sub> values, according to the details described in WO01/27113.

Functional activity can be assessed as described by SA Ballard et al (Brit. J. Pharmacology, 1996, 118 (suppl.), abstract 153P).

The elements of the combination of the instant invention may be administered  
5 separately, simultaneously or sequentially. As a further aspect of the present invention, there is provided a package comprising a synergistic combination of an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor and a suitable container.

The combination of the present invention may also optionally be administered  
10 with one or more other pharmacologically active agents. Suitable optional agents include:

- (i) opioid analgesics, e.g. morphine, heroin, hydromorphone, oxymorphone, levorphanol, levallorphan, methadone, meperidine, fentanyl, cocaine, codeine, dihydrocodeine, oxycodone, hydrocodone, propoxyphene, nalmeferene,  
15 nalorphine, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine and pentazocine;
- (ii) Opioid antagonists, e.g. naloxone, naltrexone
- (iii) nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), e.g. aspirin, diclofenac, difluinal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid,  
20 mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, and their pharmaceutically acceptable salts or solvates;
- (iv) barbiturate sedatives, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, theamylal, thiopental and their pharmaceutically  
25 acceptable salts or solvates;
- (v) benzodiazepines having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam and their pharmaceutically acceptable salts or solvates,
- (vi) H<sub>1</sub> antagonists having a sedative action, e.g. diphenhydramine,  
30 pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine, chlorcyclizine and their pharmaceutically acceptable salts or solvates;



(vii) miscellaneous sedatives such as glutethimide, meprobamate, methaqualone, dichloralphenazone and their pharmaceutically acceptable salts or solvates;

5 (viii) skeletal muscle relaxants, e.g. baclofen, tolperisone, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol, orphenadrine and their pharmaceutically acceptable salts or solvates,

(ix) NMDA receptor antagonists, e.g. dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan) and its metabolite dextrophan ((+)-3-hydroxy-N-methylmorphinan), ketamine, memantine, pyrroloquinoline quinone and cis-4-  
10 (phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid and their pharmaceutically acceptable salts or solvates;

(x) alpha-adrenergic active compounds, e.g. doxazosin, tamsulosin, clonidine and 4-amino-6,7-dimethoxy-2-(5-methanesulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazoline;

15 (xi) tricyclic antidepressants, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline and nortriptyline;

(xii) anticonvulsants, e.g. carbamazepine, valproate, lamotrigine;

(xiii) serotonin reuptake inhibitors, e.g. fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline;

20 (xiv) mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. milnacipran, venlafaxine and duloxetine;

(xv) noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. reboxetine;

(xvi) Tachykinin (NK) antagonists, particularly Nk-3, NK-2 and NK-1 antagonists e.g., ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-  
25 9-methyl-5-(4-methylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]naphthridine-6,13-dione (TAK-637), 5-[[2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]ethoxy-3-(4-fluorophenyl)-4-morpholinyl]methyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-one (MK-869), lanepitant, dapitant and 3-[[2-methoxy-5-(trifluoromethoxy)phenyl]methylamino]-2-phenyl-piperidine (2S,3S)

30 (xvii) Muscarinic antagonists, e.g. oxybutin, tolterodine, propiverine, trospium chloride and darifenacin;

(xviii) COX-2 inhibitors, e.g. celecoxib, rofecoxib and valdecoxib;

(xix) Non-selective COX inhibitors (preferably with GI protection),  
e.g. nitroflurbiprofen (HCT-1026);

(xx) coal-tar analgesics, in particular, paracetamol;

(xxi) neuroleptics, such as droperidol;

5

(xxii) Vanilloid receptor agonists, e.g. resiniferatoxin;

(xxiii) Beta-adrenergic compounds such as propranolol;

(xxiv) Local anaesthetics, such as mexiletine, lidocaine;

(xxv) Corticosteroids, such as dexamethasone

(xxvi) serotonin receptor agonists and antagonists;

(xxvii) cholinergic (nicotinic) analgesics; and

(xxviii) miscellaneous agents such as Tramadol®.

Thus, the present invention extends to a combination product comprising an  
alpha-2-delta ligand, a PDEV inhibitor, and one or more other therapeutic agents,  
15 such as one of those listed above, for simultaneous, separate or sequential use in the  
curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain.

The combination of the invention can be administered alone but one or both  
elements will generally be administered in an admixture with suitable pharmaceutical  
20 excipient(s), diluent(s) or carrier(s) selected with regard to the intended route of  
administration and standard pharmaceutical practice. If appropriate, auxiliaries can be  
added. Auxiliaries are preservatives, anti-oxidants, flavours or colourants. The  
compounds of the invention may be of immediate-, delayed-, modified-, sustained-,  
pulsed- or controlled-release type.

25

The elements of the combination of the present invention can be administered,  
for example but not limited to, the following route: orally, buccally or sublingually in  
the form of tablets, capsules, multi- and nano-particulates, gels, films (incl. muco-  
adhesive), powder, ovules, elixirs, lozenges (incl. liquid-filled), chews, solutions,  
30 suspensions and sprays. The compounds of the invention may also be administered as  
osmotic dosage form, or in the form of a high energy dispersion or as coated particles  
or fast-dissolving, fast-disintegrating dosage form as described in Ashley

Publications, 2001 by Liang and Chen. The compounds of the invention may be administered as crystalline or amorphous products, freeze dried or spray dried. Suitable formulations of the compounds of the invention may be in hydrophilic or hydrophobic matrix, ion-exchange resin complex, coated or uncoated form and other types as described in US 6,106,864 as desired. Such pharmaceutical compositions, for example, tablets, may contain excipients such as microcrystalline cellulose, lactose, sodium citrate, calcium carbonate, dibasic calcium phosphate, glycine and starch (preferably corn, potato or tapioca starch), mannitol, disintegrants such as sodium starch glycolate, croscarmellose sodium and certain complex silicates, and granulation binders such as polyvinylpyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), triglycerides, hydroxypropylcellulose (HPC), bentonite sucrose, sorbitol, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents may be added to solid compositions such as magnesium stearate, stearic acid, glyceryl behenate, PEG and talc or wetting agents, such as sodium lauryl sulphate. Additionally, polymers such as carbohydrates, phospholipids and proteins may be included.

Fast dispersing or dissolving dosage formulations (FDDFs) may contain the following ingredients: aspartame, acesulfame potassium, citric acid, croscarmellose sodium, crospovidone, diascorbic acid, ethyl acrylate, ethyl cellulose, gelatin, hydroxypropylmethyl cellulose, magnesium stearate, mannitol, methyl methacrylate, mint flavouring, polyethylene glycol, fumed silica, silicon dioxide, sodium starch glycolate, sodium stearyl fumarate, sorbitol or xylitol. The terms dispersing or dissolving as used herein to describe FDDFs are dependent upon the solubility of the drug substance used, i.e. where the drug substance is insoluble a fast dispersing dosage form can be prepared and where the drug substance is soluble a fast dissolving dosage form can be prepared.

The solid dosage form, such as tablets are manufactured by a standard process, for example, direct compression or a wet, dry or melt granulation, melt congealing and extrusion process. The tablet cores which may be mono or multi-layer may be coated with appropriate overcoats known in the art.

35  
37

Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in capsules such as gelatin, starch or HPMC capsules. Preferred excipients in this regard include lactose, starch, a cellulose, milk sugar or high molecular weight polyethylene glycols. Liquid compositions may be employed as fillers in soft or hard capsules such as gelatin capsule. For aqueous and oily suspensions, solutions, syrups and/or elixirs, the compounds of the invention may be combined with various sweetening or flavouring agents, colouring matter or dyes, with emulsifying and/or suspending agents and with diluents such as water, ethanol, propylene glycol, methylcellulose, alginic acid or sodium alginate, glycerin, oils, hydrocolloid agents and combinations thereof. Moreover, formulations containing these compounds and excipients may be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicles before use.

15 Liquid form preparations include solutions, suspensions, and emulsions, for example, water or water propylene glycol solutions. For parenteral injection, liquid preparations can be formulated in solution in aqueous polyethylene glycol solution. Aqueous solutions suitable for oral use can be prepared by dissolving the active component in water and adding suitable colorants, flavors, stabilizing and thickening agents as desired. Aqueous suspensions suitable for oral use can be made by dispersing the finely divided active component in water with viscous material, such as natural or synthetic gums, resins, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, and other well-known suspending agents.

25 The elements of the combination of the present invention can also be administered by injection, that is, intravenously, intramuscularly, intracutaneously, intraduodenally, or intraperitoneally, intraarterially, intrathecally, intraventricularly, intraurethrally, intrasternally, intracranially, intraspinally or subcutaneously, or they may be administered by infusion, needle-free injectors or implant injection techniques. For such parenteral administration they are best used in the form of a sterile aqueous solution, suspension or emulsion (or system so that can include micelles) which may contain other substances known in the art, for example, enough

salts or carbohydrates such as glucose to make the solution isotonic with blood. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably to a pH of from 3 to 9), if necessary. For some forms of parenteral administration they may be used in the form of a sterile non-aqueous system such as fixed oils, including mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid. The preparation of suitable parenteral formulations under sterile conditions for example lyophilisation is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well-known to those skilled in the art. Alternatively, the active ingredient may be in powder form for constitution with a suitable vehicle (e.g. sterile, pyrogen-free water) before use.

10

Also, the elements of the combination of the present invention can be administered intranasally or by inhalation. They are conveniently delivered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example a dry blend with lactose, or a mixed component particle, for example with phospholipids) from a dry powder inhaler or an aerosol spray presentation from a pressurised container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist) or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, e.g. dichlorodifluoromethane, trichlorofluoromethane, dichlorotetrafluoroethane, a hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA 134A [trade mark]) or 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropane (HFA 227EA [trade mark]), carbon dioxide, a further perfluorinated hydrocarbon such as Perflubron (trade mark) or other suitable gas. In the case of a pressurised aerosol, the dosage unit may be determined by providing a valve to deliver a metered amount. The pressurised container, pump, spray, atomiser or nebuliser may contain a solution or suspension of the active compound, e.g. using a mixture of ethanol (optionally, aqueous ethanol) or a suitable agent for dispersing, solubilising or extending release and the propellant as the solvent, which may additionally contain a lubricant, e.g. sorbitan trioleate. Capsules, blisters and cartridges (made, for example, from gelatin or HPMC) for use in an inhaler or insufflator may be formulated to contain a powder mix of the compound of the invention, a suitable powder base such as lactose or starch and a performance modifier such as l-leucine, mannitol or magnesium stearate.

15

20

25

30

38

Prior to use in a dry powder formulation or suspension formulation for inhalation the elements of the combination of the invention will be micronised to a size suitable for delivery by inhalation (typically considered as less than 5 microns). Micronisation could be achieved by a range of methods, for example spiral jet milling, fluid bed jet milling, use of supercritical fluid crystallisation or by spray drying.

10 A suitable solution formulation for use in an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist may contain from 1µg to 10mg of the compound of the invention per actuation and the actuation volume may vary from 1 to 100µl. A typical formulation may comprise a compound of the invention, propylene glycol, sterile water, ethanol and sodium chloride. Alternative solvents may be used in place of propylene glycol, for example glycerol or polyethylene glycol.

15 Alternatively, the elements of the combination of the invention may be administered topically to the skin, mucosa, dermally or transdermally, for example, in the form of a gel, hydrogel, lotion, solution, cream, ointment, dusting powder, dressing, foam, film, skin patch, wafers, implant, sponges, fibres, bandage, microemulsions and combinations thereof. For such applications, the compounds of the invention can be suspended or dissolved in, for example, a mixture with one or  
20 more of the following: mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, propylene glycol, polyoxyethylene polyoxypropylene compound, emulsifying wax, fixed oils, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid, water, sorbitan monostearate, a polyethylene glycol, liquid paraffin, polysorbate 60, cetyl  
25 esters wax, cetearyl alcohol, 2-octyldodecanol, benzyl alcohol, alcohols such as ethanol. Alternatively, penetration enhancers may be used. The following may also be used polymers, carbohydrates, proteins, phospholipids in the form of nanoparticles (such as niosomes or liposomes) or suspended or dissolved. In addition, they may be delivered using iontophoresis, electroporation, phonophoresis and sonophoresis.

30

Alternatively, the elements of the combination of the invention can be administered rectally, for example in the form of a suppository or pessary. They may

also be administered by vaginal route. For example, these compositions may be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritant excipients, such as cocoa butter, synthetic glyceride esters or polyethylene glycols, which are solid at ordinary temperatures, but liquefy and/or dissolve in the cavity to release the drug.

5

The elements of the combination of the invention may also be administered by the ocular route. For ophthalmic use, the compounds can be formulated as micronised suspensions in isotonic, pH adjusted, sterile saline, or, preferably, as solutions in isotonic, pH adjusted, sterile saline. A polymer may be added such as cross-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer (e.g. hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methyl cellulose), or a heteropolysaccharide polymer (e.g. gelan gum). Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum or mineral oil, incorporated into biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) or non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, drops, lenses or delivered via particulate or vesicular systems such as niosomes or liposomes. Formulations may be optionally combined with a preservative, such as benzalkonium chloride. In addition, they may be delivered using iontophoresis. They may also be administered in the ear, using for example but not limited to the drops.

10  
15  
20

The elements of the combination of the invention may also be used in combination with a cyclodextrin. Cyclodextrins are known to form inclusion and non-inclusion complexes with drug molecules. Formation of a drug-cyclodextrin complex may modify the solubility, dissolution rate, taste-masking, bioavailability and/or stability property of a drug molecule. Drug-cyclodextrin complexes are generally useful for most dosage forms and administration routes. As an alternative to direct complexation with the drug the cyclodextrin may be used as an auxiliary additive, e.g. as a carrier, diluent or solubiliser. Alpha-, beta- and gamma-cyclodextrins are most commonly used and suitable examples are described in WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 and WO-A-98/55148.

25  
30

The term 'administered' includes delivery by viral or non-viral techniques. Viral delivery mechanisms include but are not limited to adenoviral vectors, adeno-associated viral (AAV) vectors, herpes viral vectors, retroviral vectors, lentiviral vectors, and baculoviral vectors. Non-viral delivery mechanisms include lipid mediated transfection, liposomes, immunoliposomes, lipofectin, cationic facial amphiphiles (CFAs) and combinations thereof. The routes for such delivery mechanisms include but are not limited to mucosal, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, topical or sublingual routes.

10 Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a combination comprising an alpha-2-delta ligand, excluding gabapentin, pregabalin, a PDEV inhibitor and a suitable excipient, diluent or carrier. Alternatively, the exclusion may include the compounds of formula (i)-(xxv) of PCT/IB02/01146. Suitably, the composition is suitable for use in the treatment of pain, particularly neuropathic pain.

20 As an alternative aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a synergistic combination comprising an alpha-2-delta ligand, a PDEV inhibitor and a suitable excipient, diluent or carrier. Suitably, the composition is suitable for use in the treatment of pain, particularly neuropathic pain.

25 For non-human animal administration the term 'pharmaceutical' as used herein may be replaced by 'veterinary'.

30 The element of the pharmaceutical preparation is preferably in unit dosage form. In such form the preparation is subdivided into unit doses containing appropriate quantities of the active component. The unit dosage form can be a packaged preparation, the package containing discrete quantities of preparation, such as packeted tablets, capsules, and powders in vials or ampoules. Also, the unit dosage form can be a capsules, tablet, cachet, or lozenge itself, or it can be the appropriate number of any of these in packaged form. The quantity of active component in a unit



dose preparation may be varied or adjusted according to the particular application and the potency of the active components. Generally, treatment is initiated with smaller dosages which are less than the optimum dose of the compounds. Thereafter, the dosage is increased by small increments until the optimum effect under the circumstances is reached. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day, if desired.

For veterinary use, a combination according to the present invention or veterinarily acceptable salts or solvates thereof, is administered as a suitably acceptable formulation in accordance with normal veterinary practice and the veterinary surgeon will determine the dosing regimen and route of administration which will be most appropriate for a particular animal.

## BIOLOGY EXAMPLES

### **METHODS**

#### **Animals**

Male Sprague Dawley rats (200-250g), obtained from Charles River, (Margate, Kent, U.K.) were housed in groups of 6. All animals were kept under a 12h light/dark cycle (lights on at 07h 00min) with food and water *ad libitum*. All experiments were carried out by an observer unaware of drug treatments.

#### **CCI surgery in the rat**

Animals were anaesthetised with isoflurane. The sciatic nerve was ligated as previously described by Bennett and Xie, 1988. Animals were placed on a homeothermic blanket for the duration of the procedure. After surgical preparation the common sciatic nerve was exposed at the middle of the thigh by blunt dissection through biceps femoris. Proximal to the sciatic trifurcation, about 7mm of nerve was freed of adhering tissue and 4 ligatures (4-0 silk) were tied loosely around it with about 1mm spacing. The incision was closed in layers and the wound treated with topical antibiotics.

### **Effect of combinations on the maintenance of CCI-induced static and dynamic allodynia**

Dose-responses to gabapentin and sildenafil were first performed alone in the CCI model. Combinations were examined following a fixed ratio design. A dose-response to each fixed dose ratio of the combination was performed. On each test day, baseline paw withdrawal thresholds (PWT) to von Frey hairs and paw withdrawal latencies (PWL) to a cotton bud stimulus were determined prior to drug treatment. Gabapentin was administered p.o. directly followed by s.c. administration of sildenafil and PWT and PWL re-examined for up to 5h. The data are expressed at the 2h time point for both the static and dynamic data as this timepoint represent the peak antiallodynic effects.

### **Evaluation of allodynia**

Static allodynia was measured using Semmes-Weinstein von Frey hairs (Stoelting, Illinois, U.S.A.). Animals were placed into wire mesh bottom cages allowing access to the underside of their paws. Animals were habituated to this environment prior to the start of the experiment. Static allodynia was tested by touching the plantar surface of the animals right hind paw with von Frey hairs in ascending order of force ( 0.7, 1.2, 1.5, 2, 3.6, 5.5, 8.5, 11.8, 15.1 and 29g) for up to 6sec. Once a withdrawal response was established, the paw was re-tested, starting with the next descending von Frey hair until no response occurred. The highest force of 29g lifted the paw as well as eliciting a response, thus represented the cut off point. The lowest amount of force required to elicit a response was recorded as the PWT in grams.

Dynamic allodynia was assessed by lightly stroking the plantar surface of the hind paw with a cotton bud. Care was taken to perform this procedure in fully habituated rats that were not active to avoid recording general motor activity. At least three measurements were taken at each time point the mean of which represented the paw withdrawal latency (PWL). If no reaction was exhibited within 15s the procedure was terminated and animals were assigned this withdrawal time. Thus 15s effectively

represents no withdrawal. A withdrawal response was often accompanied with repeated flinching or licking of the paw. Dynamic allodynia was considered to be present if animals responded to the cotton stimulus before 8s of stroking.

## 5 RESULTS

### Effect of gabapentin and sildenafil alone on CCI-induced static and dynamic allodynia

Gabapentin dose-dependently (10-100mg/kg, p.o.) blocked the maintenance  
10 of both static and dynamic allodynia with a minimum effective dose (MED) of 10mg/kg (Figure 1, 2). The dose of 100mg/kg produced a complete blockade of these responses. Sildenafil dose-dependently (10-30mg/kg s.c.) blocked the maintenance of static allodynia with a minimum effective dose of 10mg/kg and the dose of 30mg/kg producing an approximate 60% blockade (Figure 1). Sildenafil had a modest effect on  
15 the maintenance of dynamic allodynia with an MED of 30mg/kg producing a 25% blockade (Figure 2).

### Effect of combinations of gabapentin and sildenafil on CCI-induced static allodynia

20 Gabapentin and sildenafil had peak antiallodynic actions at 2h post administration in the CCI-induced static model. Thus, for clarity all combination data are expressed at this time point. Gabapentin and sildenafil were administered at fixed dose ratios of 1:10, 1:1, 10:1 and 20:1. Following fixed dose ratios of 1:10 and 20:1, combinations of gabapentin and sildenafil produced an additive interaction (Figure 3).  
25 However, the fixed dose ratio of 1:1 and 10:1 demonstrated synergy with static allodynia completely blocked by a total dose of 20mg/kg and 11mg/kg respectively (Figure 3). The 1:1 combination represents a 10-fold lower dose of gabapentin and 3-fold lower dose of sildenafil when administered alone whilst the 1:1 ratio represents a 10-fold lower dose of gabapentin and 30-fold lower dose of sildenafil when  
30 administered alone.

### **Effect of combinations of gabapentin and sildenafil on CCI-induced dynamic allodynia**

Gabapentin and sildenafil had peak antiallodynic actions at 2h post administration in the CCI-induced dynamic model. Thus, for clarity all combination data are expressed at this time point. Gabapentin and sildenafil were administered at fixed dose ratios of 1:10, 1:1, 10:1 and 20:1. Similar data were seen on dynamic allodynia to those with static allodynia. Following fixed dose ratios of 1:10 and 20:1, combinations of gabapentin and sildenafil produced an additive interaction (Figure 4). However, the fixed dose ratio of 1:1 and 10:1 demonstrated synergy with static allodynia completely blocked by a total dose of 20mg/kg and 11mg/kg respectively. The 1:1 combination represents a 10-fold lower dose of gabapentin and 3-fold lower dose of sildenafil when administered alone whilst the 1:1 ratio represents a 10-fold lower dose of gabapentin and 30-fold lower dose of sildenafil when administered alone.

Similar experiments were also performed in the same model for a further alpha-2-delta ligand (pregabalin) in combination with sildenafil and also with gabapentin and a further PDEV inhibitor, 3-Ethyl-5-[5-(4-ethyl-piperazine-1-sulfonyl)-2-propoxy-phenyl]-2-pyridin-2-ylmethyl-2,6-dihydro-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (Compound AA). The results for these experiments are summarized below and in tabular form (table 1 & 2).

**Table 1**

| Ratio<br>Pregabalin:sildenafil | Pregabalin<br>(mg/kg) | Sildenafil<br>(mg/kg) | %<br>reversal<br>of<br>allodynia | Total<br>dose | Interaction |
|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------|-------------|
| 1:0                            | 30                    | -                     | 100                              | 30            | -           |
| 0:1                            | -                     | 30                    | 50                               | 30            | -           |
| 1:1                            | 10                    | 10                    | 100                              | 20            | Synergy     |
| 10:1                           | 10                    | 1                     | 100                              | 11            | Synergy     |

Table 2.

| Ratio<br>Gabapentin:<br>Compound AA | Gabapentin<br>(mg/kg) | Sildenafil<br>(mg/kg) | %<br>reversal<br>of<br>allodynia | Total<br>dose | Interaction |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------------------|---------------|-------------|
| 1:0                                 | 100                   | -                     | 100                              | 100           | -           |
| 0:1                                 | -                     | 30                    | 50                               | 30            | -           |
| 10:1                                | 10                    | 1                     | 100                              | 11            | Synergy     |

**Effect of combinations of pregabalin and sildenafil on CCI-induced static allodynia.**

Pregabalin and sildenafil had peak antiallodynic actions at 2h post administration in the CCI-induced static model. Pregabalin and sildenafil were administered at fixed dose ratios of 1:1 and 10:1. These fixed dose ratios demonstrated synergy with static allodynia completely blocked by a total dose of 20mg/kg and 11mg/kg respectively. The 1:1 combination represents a 3-fold lower dose of pregabalin and 3-fold lower dose of sildenafil when administered alone whilst the 1:1 ratio represents a 3-fold lower dose of pregabalin and 30-fold lower dose of sildenafil when administered alone.

**Effect of combinations of Gabapentin and Compound AA on CCI-induced static allodynia**

Gabapentin and Compound AA had peak antiallodynic actions at 2h post administration in the CCI-induced static model. Gabapentin and Compound AA were administered at fixed dose ratios of 10:1. This fixed dose ratio demonstrated synergy with static allodynia completely blocked by a total dose of 11mg/kg respectively. The 1:1 ratio represents a 10-fold lower dose of gabapentin and 30-fold lower dose of Compound AA when administered alone.

Suitable PDEV inhibitors of the present invention may be prepared as described in the aforementioned patent literature references or are obvious to those skilled in the art on the basis of these documents.

Suitable alpha-2-delta ligand compounds of the present invention may be prepared as described herein below or in the aforementioned patent literature references or are obvious to those skilled in the art on the basis of these documents.

**Chemistry Examples**

**Example 1. (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride(R)-2,6-Dimethyl-non-2-ene.** To (*S*)-citronellyl bromide (50 g, 0.228 mol) in THF (800 mL) at 0°C was added LiCl (4.3 g) followed by CuCl<sub>2</sub> (6.8 g). After 30 minutes methylmagnesium chloride (152 mL of a 3 M solution in THF, Aldrich) was added and the solution warmed to room temperature. After 10 hours the solution was cooled to 0°C and a saturated aqueous solution of ammonium chloride carefully added. The resultant two layers were separated and the aqueous phase extracted with ether. The combined organic phases were dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to give (R)-2,6-dimethyl-non-2-ene, 32.6 g; 93%. Used without further purification. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5.1 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.6 (s, 3H), 1.3 (m, 4H), 1.2 (m, 2H), 0.8 (s, 6H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz; CDCl<sub>3</sub>) □ 131.13, 125.28, 39.50, 37.35, 32.35, 25.92, 25.77, 20.31, 19.74, 17.81, 14.60.

**(R)-4-Methyl-heptanoic acid.** To (R)-2,6-dimethyl-non-2-ene (20 g, 0.13 mol) in acetone (433 mL) was added a solution of  $\text{CrO}_3$  (39 g, 0.39 mol) in  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (33 mL)/ $\text{H}_2\text{O}$  (146 mL) over 50 minutes. After 6 hours a further amount of  $\text{CrO}_3$  (26 g, 0.26 mol) in  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (22 mL)/ $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) was added. After 12 hours the solution was diluted with brine and the solution extracted with ether. The combined organic phases were dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. Flash chromatography (gradient of 6:1 to 2:1 hexane/EtOAc) gave (R)-4-methyl-heptanoic acid as an oil. 12.1 g; 65%. MS,  $m/z$  (relative intensity): 143 [M-H, 100%].

**(4R,5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one.** To (R)-4-methyl-heptanoic acid (19 g, 0.132 mol) and triethylamine (49.9 g, 0.494 mol) in THF (500 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added trimethylacetylchloride (20 g, 0.17 mol). After 1 hour  $\text{LiCl}$  (7.1 g, 0.17 mol) was added followed by (4R,5S)-(+)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone) 3 (30 g, 0.17 mol). The mixture was warmed to room temperature and after 16 hours the filtrate was removed by filtration and the solution concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:1 hexane/EtOAc) gave (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one as an oil. 31.5 g; 79%.  $[\alpha]_D = +5.5$  (c 1 in  $\text{CHCl}_3$ ). MS,  $m/z$  (relative intensity): 304 [M+H, 100%].

**(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester.** To (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one (12.1 g, 0.04 mol) in THF (200 mL) at  $-50^\circ\text{C}$  was added sodium bis(trimethylsilyl)amide (48 mL of a 1 M solution in THF). After 30 min t-butylbromoacetate (15.6 g, 0.08 mol) was added. The solution was stirred for 4 hours at  $-50^\circ\text{C}$  and then warmed to room temperature. After 16 hours a saturated aqueous solution of ammonium chloride was added and the two layers separated. The aqueous phase was extracted with ether and the combined organic phases dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane/EtOAc) gave (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid

tert-butyl ester as a white solid 12 g; 72%.  $[\alpha]_D = +30.2$  (c 1 in  $\text{CHCl}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.47, 171.24, 152.72, 133.63, 128.87, 125.86, 80.85, 78.88, 55.34, 39.98, 38.77, 38.15, 37.58, 30.60, 28.23, 20.38, 20.13, 14.50, 14.28.

5 (S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. To (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester (10.8 g, 0.025 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (73 mL) and THF (244 mL) at  $0^\circ\text{C}$  was added a premixed solution of LiOH (51.2 mL of a 0.8 M solution) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (14.6 mL of a 30% solution). After 4 hours a further 12.8 mL LiOH (0.8 M solution) and 3.65 mL of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30% solution) was added. After 30 minutes sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added followed by hexane (100 mL) and ether (100 mL). The two layers were separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (300 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated to afford (S)-2-((R)-2-methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester (6 g, 93%) which was used immediately without further purification. MS,  $m/z$  (relative intensity): 257 [ $\text{M}+\text{H}$ , 100%].

20 (3S, 5R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, tert-butyl ester. A solution of (S)-2-((R)-2-methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester (6.0 g, 23.22 mmol) and triethylamine (3.64 mL, 26.19 mmol) in toluene (200 mL) was treated with diphenylphosphoryl azide (5.0 mL, 23.22 mmol) and stirred at room temperature for 0.5 hours. After the reaction mixture was then heated at reflux for 3h and cooled briefly, benzyl alcohol was added (7.2 mL, 69.7 mmol) and the solution heated for another 3 h. After the reaction mixture was allowed to cool, it was diluted with ethyl ether (200 mL) and the combined organic layer was washed successively with saturated  $\text{NaHCO}_3$  and brine and dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). The concentrated organic component was purified by chromatography (MPLC) eluting with 8:1 hexanes: ethyl acetate to provide (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, tert-butyl ester (6.4 g, 75.8%). MS:  $\text{M}+1$ : 364.2, 308.2.



(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester. A solution of (3S, 5R)-3-benzyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester (2.14g, 5.88 mmol) in THF (50 mL) was treated with Pd/C (0.2 g) and H<sub>2</sub> at 50 psi for 2 hours. The reaction mixture was then filtered and concentrated to an oil in vacuo to give (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester in quantitative yield. MS: M+1: 230.2, 174.1.

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride. A slurry of (3S, 5R)-amino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester (2.59g, 11.3 mmol) in 6N HCl (100 mL) was heated under reflux 18 hours, cooled, and filtered over Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to 25 mL and the resulting crystals were collected and dried to provide (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride, mp 142.5-142.7°C (1.2g, 50.56%). A second crop (0.91g) was obtained from the filtrate. Anal. Calc'd for C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·HCl: C: 51.55, H: 9.61, N: 6.68, Cl: 16.91. Found: C: 51.69, H: 9.72, N: 6.56, Cl: 16.63.

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid hydrochloride acid salt. 5.3 g of 2S-(2R-methyl-pentyl)-succinic acid-4-*tert*-butyl ester contained in 30 mL methyl*tert*butyl ether is reacted at room temperature with 3.5 mL triethylamine followed by 6.4 g of diphenylphosphoryl azide. After allowing the reaction to exotherm to 45°C and stirring for at least 4 hours, the reaction mixture is allowed to cool to room temperature and stand while the phases separated. The lower layer is discarded and the upper layer is washed with water, followed by dilute aqueous HCl. The upper layer is then combined with 10 mL of 6 N aqueous HCl, and stirred at 45-65°C. The reaction mixture is concentrated by vacuum distillation to about 10 -14 mL and allowed to crystallize while cooling to about 5°C. After collecting the product by filtration, the product is washed with toluene and reslurried in toluene. The product is dried by heating under vacuum resulting in 2.9 g (67%) of white crystalline product. The product may be recrystallized from aqueous HCl. mp 137°C, <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>6</sub> DMSO) δ 0.84 - 0.88 (overlapping d and t, 6H), 1.03 - 1.13 (m, 1H), 1.16 - 1.37 (m, 4H), 1.57 - 1.68 (m, 2H), 2.55 (dd, 1H, J = 7, 17 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 6, 17 Hz), 3.40 (m, 1H), 8.1 (br s, 3H), 12.8 (br s, 1H).

**Example 2. (3S, 5R)-Amino-5-methyl-heptanoic acid**

**Methanesulfonic acid (S)-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester.** To S-(-)-citronellol (42.8 g, 0.274 mol) and triethylamine (91 mL, 0.657 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (800 mL) at 0°C was added methanesulphonyl chloride (26 mL, 0.329 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). After 2 hours at 0°C the solution was washed with 1N HCl then brine. The organic phase was dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to afford the titled compound an oil (60.5 g, 94%) which was used without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 139 [100%], 143 [100%].

**(R)-2,6-Dimethyl-oct-2-ene.** To methanesulfonic acid (S)-3,7-dimethyl-oct-6-enyl ester (60 g, 0.256 mol) in THF (1 L) at 0°C was added lithium aluminum hydride (3.8 g, 0.128 mol). After 7 hours, a further 3.8 g of lithium aluminum hydride was added and the solution warmed to room temperature. After 18 hours, a further 3.8 g of lithium aluminum hydride was added. After a further 21 hours, the reaction was carefully quenched with 1N citric acid and the solution diluted further with brine. The resultant two phases were separated and the organic phase was dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated to afford the titled compound as an oil which was used without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 139 [M+H, 100%].

**(R)-4-Methyl-hexanoic acid.** A procedure similar to the synthesis of (R)-4-methyl-heptanoic acid was utilized giving the acid as an oil (9.3 g, 56%). IR (film) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414 cm<sup>-1</sup>; MS, *m/z* (relative intensity): 129 [M-H, 100%].

**(4R,5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-hexanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one.** A procedure similar to the synthesis of (4R,5S)-4-methyl-3-((R)-4-methyl-heptanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one was utilized giving the titled compound as an oil (35.7 g, 95%). MS, *m/z* (relative intensity): 290 [M+H, 100].

**(3S,5R)-5-Methyl-3-[1-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-methanoyl]-heptanoic acid tert-butyl ester.** A procedure similar to the preparation

of (3S,5R)-5-methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid *tert*-butyl ester was followed giving the titled compound as an oil (7.48 g; 31%). MS, *m/z* (relative intensity): 178 [100%], 169 [100%];  $[\alpha]_D = +21.6$  (c 1 in  $\text{CHCl}_3$ ).

5

(S)-2-((R)-2-Methyl-butyl)-succinic acid 4-*tert*-butyl ester. (3S,5R)-5-Methyl-3-[1-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidin-3-yl)-methanoyl]-heptanoic acid *tert*-butyl ester (7.26 g, 0.018 mol) in  $\text{H}_2\text{O}$  (53 mL) and THF (176 mL) at 0°C was added a premixed solution of LiOH (37 mL of a 0.8 M solution) and  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10.57 mL of a 30% solution) and the solution warmed to room temperature. After 2 hours sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was added and the two layers were separated and the aqueous layer extracted with ether. The combined organic phases were concentrated to an oil that was dissolved in heptane (200 mL). The resultant solid was filtered off and the filtrate dried ( $\text{MgSO}_4$ ) and concentrated to afford the titled compound as an oil (4.4 g) that was used without further purification. MS, *m/z* (relative intensity): 243 [100%].

(3S, 5R)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester-This compound was prepared as described above starting with (S)-2-((R)-2-methyl-butyl) succinic acid, 4-*tert*-butyl ester to give (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester as an oil (73.3% yield).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84(t, 3H,  $J = 7.33$  Hz), 0.89(d, 3H,  $J = 6.60$  Hz), 1.12-1.38 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.43-1.59 (m, 2H), 2.42 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 5.07 (t, 2H  $J = 12.95$  Hz), and 7.28-7.34 (m, 5H).

25

(3S, 5R)-Amino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester- This compound was prepared as described above starting with (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester instead of (3S, 5R)-3-benzoyloxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester to give the titled compound.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (overlapping t and d, 6H), 1.08-1.16(m, 2H), 1.27-1.30(m, 2H),

30

1.42(s, 9H), 1.62 (br s, 2H), 2.15 (dd, 1H,  $J = 8.54$  and  $15.62$  Hz), 2.29(dd, 1H,  $J = 4.15$  and  $15.37$  Hz), and 3.20(br s, 2H).

(3S, 5R)-Amino-5-methyl-heptanoic acid hydrochloride-A slurry of (3S, 5R)-amino-5-methyl-heptanoic acid, *tert*-butyl ester (1.44g, 6.69 mmol) in 3N HCl was heated at reflux for 3 hours, filtered hot over Celite, and concentrated to dryness. Trituration of the resulting solid in ethyl ether provided (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid hydrochloride, (0.95g, 85%) mp 126.3-128.3°C. Anal. Calc'd for  $C_8H_{17}NO_2 \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$ : C: 48.65, H: 9.29, N: 7.09, Cl: 17.95. Found: C: 48.61, H: 9.10, N: 7.27, Cl: 17.87MS:  $M+1$ : 160.2

**Example 3. (3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid**

(R)-4-Methyl-octanoic acid. Lithium chloride (0.39 g, 9.12 mmol) and copper (I) chloride (0.61 g, 4.56 mmol) were combined in 45 ml THF at ambient temperature and stirred 15 minutes, then cooled to 0°C at which time ethylmagnesium bromide (1 M solution in THF, 45 mL, 45 mmol) was added. (S)-citronellyl bromide (5.0 g, 22.8 mmol) was added dropwise and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The reaction was quenched by cautious addition of sat.  $NH_4Cl$  (aq), and stirred with  $Et_2O$  and sat.  $NH_4Cl$  (aq) for 30 minutes. The phases were separated and the organic phase dried ( $MgSO_4$ ) and concentrated. The crude (R)-2,6-dimethyl-dec-2-ene was used without purification. To a solution of (R)-2,6-dimethyl-dec-2-ene (3.8 g, 22.8 mmol) in 50 mL acetone at 0°C was added Jones' reagent (2.7 M in  $H_2SO_4$  (aq), 40 mL, 108 mmol) and the solution was allowed to warm slowly to ambient temperature with stirring overnight. The mixture was partitioned between  $Et_2O$  and  $H_2O$ , the phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried ( $MgSO_4$ ), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (8:1 hexanes:EtOAc) to afford 2.14 g (59%) of the titled compound as a colorless oil: LRMS:  $m/z$  156.9 ( $M^+$ ). Jones' reagent was prepared as a 2.7M solution by combining 26.7g  $CrO_3$ , 23 mL  $H_2SO_4$ , and diluting to 100 mL with  $H_2O$ .

(4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one. To (R)-4-methyl-octanoic acid (2.14 g, 13.5 mmol) in 25 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at 0°C was added 3 drops DMF, followed by oxalyl chloride (1.42 mL, 16.2 mmol) resulting in vigorous gas evolution. The solution was warmed directly to ambient temperature, stirred 30 minutes, and concentrated. Meanwhile, to a solution of the oxazolidinone (2.64 g, 14.9 mmol) in 40 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 9.3 mL, 14.9 mmol) dropwise. The mixture was stirred for 10 minutes at which time the acid chloride in 10 mL THF was added dropwise. The reaction was stirred 30 minutes at -78°C, then warmed directly to ambient temperature and quenched with sat. NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was partitioned between Et<sub>2</sub>O and sat. NH<sub>4</sub>Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated to furnish 3.2 g of the titled compound as a colorless oil. LRMS: *m/z* 318.2 (M<sup>+</sup>).

(3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonanoic acid tert-butyl ester. To a solution of diisopropylamine (1.8 mL, 12.6 mmol) in 30 mL THF at -78°C was added *n*-butyllithium (1.6 M soln in hexanes, 7.6 mL, 12.1 mmol), and the mixture stirred 10 minutes at which time (4R, 5S)-4-Methyl-3-((R)-4-methyl-octanoyl)-5-phenyl-oxazolidin-2-one (3.2 g, 10.1 mmol) in 10 mL THF was added dropwise. The solution was stirred for 30 minutes, *t*-butyl bromoacetate (1.8 mL, 12.1 mmol) was added quickly dropwise at -50°C, and the mixture was allowed to warm slowly to 10°C over 3 hours. The mixture was partitioned between Et<sub>2</sub>O and sat. NH<sub>4</sub>Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (16:1 to 8:1 hexanes:EtOAc) to provide 2.65 g (61%) of the titled compound as a colorless crystalline solid, mp = 84-86°C. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +17.1 (c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>).

(S)-2-((R)-2-Methyl-hexyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. To a solution of (3S,5R)-5-Methyl-3-((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-

nonanoic acid *tert*-butyl ester (2.65 g, 6.14 mmol) in 20 mL THF at 0°C was added a precooled (0°C) solution of LiOH monohydrate (1.0 g, 23.8 mmol) and hydrogen peroxide (30 wt% aqueous soln, 5.0 mL) in 10 mL H<sub>2</sub>O. The mixture was stirred vigorously for 90 minutes, then warmed to ambient temperature and stirred 90 minutes. The reaction was quenched at 0°C by addition of 100 mL 10% NaHSO<sub>3</sub> (aq), then extracted with Et<sub>2</sub>O. The phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated. The titled compound was used without purification.

**(3S, 5R)-3-Benzoyoxycarbonylamino-5-methylnonanoic acid, *tert*-butyl ester**-This compound was prepared similarly as described above starting with (S)-2-((R)-2-methylhexyl) succinic acid, 4-*tert*-butyl ester instead of (S)-2-((R)-2-methylpentyl) succinic acid, 4-*tert*-butyl ester to provide the titled compound as an oil (71.6% yield). <sup>1</sup>HNMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 0.81(t, 3H, *J* = 4.40 Hz), 0.85(d, 3H, *J* = 6.55 Hz), 1.06-1.20(m, 7H), 1.36(s, 9H), 1.38-1.50(m, 2H), 2.36(m, 2H), 3.99(m, 1H), 5.02(m+s, 3H), and 7.28-7.28(m, 5H).

**(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid, *tert*-butyl ester**- This compound was prepared as described above starting with (3S, 5R)-benzyoxycarbonylamino-5-methyl-nonanoic acid, *tert*-butyl ester instead of (3S, 5R)-3-benzyoxycarbonylamino-5-methyl-octanoic acid, *tert*-butyl ester. Yield = 97%. <sup>1</sup>HNMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82(overlapping d and t, 6H), 1.02-1.08(m, 1H), 1.09-1.36(m, 6H), 1.39(s, 9H), 1.47(br s, 1H), 1.80(s, 2H), 2.13(dd, 1H, *J* = 8.54 and 15.61 Hz), and 2.27(dd, 1H, *J* = 4.15 and 15.38 Hz).

**(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-nonanoic acid hydrochloride**-A mixture of (3S, 5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, *tert*-butyl ester (1.50g, 6.16 mmol) in 3N HCl (100 mL) was heated at reflux for 3 hours, filtered hot over Celite, and concentrated to 30mL in vacuo. The resulting crystals were collected, washed with additional 3N HCl, and dried to provide the title compound, mp 142.5-143.3°C. Additional crops were obtained from the filtrate to provide 1.03g (70.4%). Anal. Calc'd for

$C_{10}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ : C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85. Found: C: 53.89, H: 10.11, N: 6.13. MS: M+1: 188.1.

**Example 4. (2R, 4R)-2-Aminomethyl-4-methyl-heptanoic acid**

5 **5R-Methyl-3R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-carbonyl)octanoic acid.** A solution of (3R,5R)-5-Methyl-3-((4S,5R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester (3.9 g, 9.34 mmol) in dichloromethane (150 mL) was treated with trifluoroacetic acid (7.21 mL, 93.4 mL) and stirred 18 hours at ambient temperature. After the solvents and reagent  
10 were removed in vacuo, the resulting residue was triturated in 100 mL hexanes to provide 3.38g of the title compound (100%) mp 142-143°C.

**[4R-Methyl-2R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-carbonyl)heptyl]carbamic acid benzyl ester.** A solution of 5R-methyl-3R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-carbonyl)octanoic acid (1.98 g, 5.48 mmol)  
15 and triethylamine (0.92 mL, 6.57 mmol) was treated with diphenylphosphoryl azide (1.2 mL, 5.48 mmol), stirred 30 min at ambient temperature and then heated at reflux for 3 hours. After cooling briefly, the reaction mixture was treated with benzyl alcohol (2.8 mL, 27.4 mmol) and heated for an additional 3 h at reflux. The reaction  
20 mixture was cooled, diluted with ethyl ether (150 mL), washed successively with sat'd  $NaHCO_3$  and brine, dried ( $MgSO_4$ ) and concentrated in vacuo to an oil. Chromatography (MPLC, elution with 4:1 hexanes:ethyl acetate) provided the title compound (2.0 g, 78.3%) as an oil. MS M+1 = 467.1.

25 **2R-(Benzyloxycarbonylaminomethyl)-4R-methylheptanoic acid.** A solution of 4R-methyl-2R-(4S-methyl-2-oxo-5R-phenyloxazolidine-3-carbonyl)heptyl]carbamic acid benzyl ester (4.12 g, 8.83 mmol) in 3:1 THF:water (100 mL) was cooled to 0°C and treated with a mixture of 0.8 N LiOH (17.5 mL, 14 mmol) and 30%  $H_2O_2$  (4.94 mL, 44 mmol). After the reaction mixture was stirred in  
30 the cold 3 hours, it was quenched with a slurry of  $NaHSO_3$  (2.37g) and  $Na_2SO_3$  (4.53g) in water (30 mL) and stirred 1 hour. The reaction mixture was diluted with ethyl ether (200 mL), partitioned, and the organic layer washed with brine and dried ( $MgSO_4$ ).

245  
47

The concentrated organic extract was chromatographed (MPLC) eluting with ethyl acetate to give 1.25g of 2R-(benzyloxycarbonylaminomethyl)-4R-methylheptanoic acid (46%). MS M+1 = 308.1.

- 5           **(2R,4R)-2-Amino-4-methyl-heptanoic acid hydrochloride.** A mixture of 2R-(benzyloxycarbonylaminomethyl)-4R-methyl-heptanoic acid (1.25g, 4.07 mmol) and Pd/C (20%, 0.11 g) in methanol (50 mL) was hydrogenated at 50 psi for 18 hours. After the catalyst was removed by filtration, the solvent was removed in vacuo and the resulting solid triturated in ether to provide (2S, 4R)-2-amino-4-methyl-heptanoic acid hydrochloride (0.28g, 40%) mp 226.3-228.0°C. MS M+1 = 174.0. Anal. Calc'd for C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·0.1 H<sub>2</sub>O C: 61.75 H: 11.06 N: 8.00. Found C: 61.85 H: 10.83 N: 8.01.
- 10

**Example 5. 2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid hydrochloride.**

- 15           **2-Cyano-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dienoic acid ethyl ester.** A solution of 2,2-dimethyl-pent-4-enal (5.0g, 44 mmol), cyano-acetic acid ethyl ester (5.12 mL, 48 mmol), piperidine (1.3 mL, 14 mmol) and acetic acid (4.52 mL, 80 mmol) in 170 mL of toluene was heated under reflux for 18 hours in a flask equipped with a Dean-Stark separator. Several mL of water was collected in the trap. The reaction was cooled and washed with 1N HCl, NaHCO<sub>3</sub> and brine, successively. The organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated to an oil. This oil was chromatographed eluting with 20% of EtOAc in hexane to give a combination of two lots total 8.3g (91%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) 1.28 (s, 6H), 1.32 (t, 3H, J = 7 Hz), 2.26 (d, 2H, J = 7.6 Hz), 4.27 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 5.08 (d, 1H, J = 12 Hz), 5.10 (d, 1H, J = 4 Hz), 5.72 (m, 1H).
- 20

- 25           **2-Aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid hydrochloride.** 2-Cyano-4,4-dimethyl-hepta-2,6-dienoic acid ethyl ester (5.88g, 28 mmol) was dissolved in the mixture of 91 mL of ethanol and 6 mL of HCl and treated with 0.4g of PtO<sub>2</sub>. The reaction was carried out under 100 psi of hydrogen pressure at room temperature for 15 hours. The catalyst was filtered and filtrate was concentrated to give 3.8g of the desired product 2-aminomethyl-4,4-dimethyl-heptanoic acid ethyl ester as an oil. MS (APCI): 216.2 (M+1)<sup>+</sup>. This oil was refluxed in 75 mL of 6N HCl for 18 hours. While the reaction was cooled, a precipitate formed. The solid was filtered, washed with
- 30



additional HCl solution and triturated with ether to give the clean title compound. MS (APCI): 188.1 (M+1)<sup>+</sup>, 186.1 (M-1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): 0.91 (9H, m), 1.30 (5H, m), 1.81 (dd, 1H, J = 7.2 Hz, 14.4 Hz), 2.72 (1H, m), 3.04 (2H, m); Anal. Calc'd for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>·HCl: C: 53.68, H: 9.91, N: 6.26, Cl: 15.85; Found: C: 53.83, H: 10.15, N: 6.22, Cl: 15.40. MP: 229.5-231.0°C.

**Example 6. (S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid.**

**3-(4,4-Dimethyl-heptanoyl)-(R)-4-methyl-(S)-5-phenyl-oxazolidin-2-one:**

A solution of 4,4-dimethyl-heptanoic acid (1.58g, 10mmol) and triethylamine (4.6 mL) in 50 mL THF was cooled to 0°C and treated with 2,2-dimethyl-propionyl chloride (1.36 mL). After one hour, 4R-methyl-5S-phenyl-oxazolidin-2-one (1.95g, 11mmol) and lithium chloride (0.47g, 11 mmol) was added and the mixture was stirred for 18 hours. The precipitate was filtered and washed thoroughly with additional THF. The filtrate was concentrated *in vacuo* to give an oily solid. This solid was dissolved in 200 mL Et<sub>2</sub>O, washed successively with saturated NaHCO<sub>3</sub>, 0.5N HCl and saturated NaCl, dried (MgSO<sub>4</sub>) and concentrated *in vacuo* to give the title compound as an oil (3.0g, 95%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 0.73-0.84 (m, 12H), 1.10-1.22 (m, 4H), 1.46-1.54 (m, 2H), 2.75-2.87 (m, 2H), 4.70 (m, 1H, J = 7 Hz), 5.59 (d, 1H, J = 7 Hz), 7.22-7.37 (m, 5H).

20

**5,5-Dimethyl-(S)-3-((R)-4-methyl-2-oxo-(S)-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester:** According to example 1, 5.07g (16 mmol) of 3-(4,4-dimethyl-heptanoyl)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-one, 18 mL (1N, 18 mmol) of NaHMDS solution and 4.72 mL (32 mmol) of bromo-acetic acid tert-butyl ester gave 3.40g (49.3%) of the title compound as a crystalline solid. m.p.: 83-85°C.

25

**(S)-2-(2,2-Dimethyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester:** According to example 1, 3.4g (7.9 mmol) of 5,5-dimethyl-3-(4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester, 16 mL (12.8 mmol) of 0.8N LiOH and 4.5 mL of 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> gave 2.42g (>100%) of the title compound as an oil. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>): 0.77-0.82 (m, 9H), 1.14-1.29 (m, 5H), 1.42 (s, 9H), 1.77 (dd, 1H, J = 8

30

Hz, 16 Hz), 2.36 (dd, 1H,  $J = 6$  Hz, 16 Hz), 2.59 (dd, 1H,  $J = 8$  Hz, 16 Hz), 2.75-2.85 (m, 1H).

**(S)-3-Benzoyloxycarbonylamino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester:** According to example 1, 2.14g (7.9 mmol) of 2-(2,2-dimethyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester, 1.7 mL of DPPA, 1.1 mL of  $\text{Et}_3\text{N}$  and 2.44 mL of  $\text{BnOH}$  provided 1.63g (54.8% in two steps) of the title compound as an oil.  $^1\text{H}$ NMR (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ): 0.78-0.89 (m, 9H), 1.10-1.30 (m, 5H), 1.36 (s, 9H), 2.39 (t, 2H,  $J = 5$  Hz), 4.95-4.05 (m, 1H), 5.00 (s, 2H), 5.09 (d, 1H,  $J = 9.6$  Hz), 7.22-7.30 (m, 5H).

**(S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester:** According to example 1, 1.63g of 3-benzoyloxycarbonylamino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester and 0.2g of 20% Pd/C furnished the title compound. MS,  $m/z$ , 244.2 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ .

**(S)-3-Amino-5,5-dimethyl-octanoic acid hydrochloride:** According to example 1, 3-amino-5,5-dimethyl-octanoic acid tert-butyl ester was treated with 3N HCl to provide 286mg of the title compound as a solid. MS (APCI),  $m/z$ : 188.1 ( $\text{M}+1$ ) $^+$ , 186.1 ( $\text{M}-1$ ) $^+$ . Anal. Calc'd for  $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.12\text{H}_2\text{O}$ : C: 53.17, H: 9.92, N: 6.20, Cl: 15.69; Found: C: 53.19, H: 10.00, N: 6.08, Cl: 15.25.  $\alpha = +20^\circ$  (MeOH).  
MP: 194.2-195.2°C.

**Example 7. 2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid.**

**2-Cyano-3-(1-methyl-cyclopropyl)-acrylic acid ethyl ester.** To 1-methylcyclopropane-methanol (Aldrich, 1.13mL, 11.6mmol) in 50mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added neutral alumina (2.5g) and then PCC (2.5g, 11.6 mmol), and the mixture stirred 3h at ambient temperature. The mixture was filtered through a 1cm plug of silica gel under vacuum, and rinsed with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The filtrate was concentrated to ca. 5mL total volume. To the residue was added THF (10mL), ethyl cyanoacetate (1.2mL, 11.3 mmol), piperidine (5 drops), and finally acetic acid (5 drops). The whole was stirred at ambient temperature overnight, then partitioned between  $\text{Et}_2\text{O}$  and sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$ . The phases were separated and the organic phase washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated. Flash chromatography of the residue (10 $\rightarrow$ 15%

EtOAc/hexanes) provided 0.53g (25%) of the ester as a colorless oil that crystallized on standing. Anal. Calcd for  $C_{10}H_{13}NO_2$ : C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82. Found: C, 66.86; H, 7.47; N, 7.70.

5        **2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid ethyl ester.** To 2-cyano-3-(1-methyl-cyclopropyl)-acrylic acid ethyl ester (0.45g, 2.51mmol) in 16 mL EtOH:THF (1:1) was added  $RaNi$  (0.4g), and the mixture was hydrogenated in a Parr shaker at 48 psi for 15.5 h. Pearlman's catalyst (0.5g) was then added and hydrogenation was continued for an additional 15h. The mixture was filtered and  
10 concentrated. Flash chromatography of the residue 2→3→4→5→6→8% MeOH/ $CH_2Cl_2$  provided 0.25g (54%) of the aminoester as a colorless oil. LRMS:  $m/z$  186.1 (M+1).

15        **2-Aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid.** To a solution of 2-aminomethyl-3-(1-methyl-cyclopropyl)-propionic acid ethyl ester (0.25g, 1.35mmol) in 10mL methanol at 0°C was added 10% aq. NaOH (10mL). The mixture was stirred at ambient temperature overnight, then concentrated to remove the methanol. The residue was cooled to 0°C and acidified to pH 2 with conc. HCl. After allowing to warm to ambient temperature the mixture was loaded onto  
20 DOWEX-50WX8-100 ion exchange resin and eluted with  $H_2O$  until neutral to litmus. Elution was continued with 5% aq.  $NH_4OH$  (100mL) and the alkaline fractions concentrated to provide 0.15g (71%) of the amino acid as a colorless solid. LRMS:  $m/z$  158.0 (M+1).

25        **Example 8. (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid.**

(5S)-5-Methyl-octa-2,6-dienoic acid tert-butyl ester. To a solution of (S)-3-methyl-hex-4-enoic acid ethyl ester\* (1.0g, 6.4mmol) in 30mL toluene at -78 °C was added DIBAH (1.0M in THF, 6.4mL) dropwise over 5 min. The mixture was stirred at -78 °C 45 min at which time 5 drops of methanol were added, resulting in vigorous  
30  $H_2$  evolution. Methanol was added until no more gas evolution was observed (ca. 5mL). At this time the cold bath was removed and ca. 5mL of sat. aq.  $Na^+K^+$  tartrate was added. When the mixture reached room temperature, additional sat. aq.  $Na^+K^+$

49

tartrate and Et<sub>2</sub>O were added and stirring was continued until the phases were mostly clear (ca. 1h). The phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated to ca. 10mL total volume owing to volatility concerns. The crude mixture was combined with an additional batch of aldehyde prepared from 10mmol of the ester by the method described above and the whole used without purification. To a suspension of sodium hydride (60% dispersion in mineral oil) in 25mL THF was added *t*-butyl-*P,P*-dimethylphosphonoacetate (3.0mL, 15mmol) dropwise over 1h such that the evolution of H<sub>2</sub> was under control. After the addition was complete, the crude aldehyde in toluene (ca. 20mL total volume) was added quickly dropwise and the mixture stirred at ambient temperature overnight. The mixture was partitioned between Et<sub>2</sub>O and sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl, the phases separated, the organic phase washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), and concentrated. Flash chromatography of the residue (0→3→5% EtOAc/hexanes) afforded 1.0g (29%, two steps) of the unsaturated ester as a pale yellow oil: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 6.75 (m, 1H), 5.66 (m, 1H), 5.30 (m, 2H), 2.03-2.29 (m, 3H), 1.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

\*(*S*)-3-methyl-hex-4-enoic acid ethyl ester was prepared from (*S*)-*trans*-3-Penten-2-ol [Liang, J.; Hoard, D. W.; Van Khan, V.; Martinelli, M. J.; Moher, E. D.; Moore, R. E.; Tius, M. A. *J. Org. Chem.*, 1999, 64, 1459] via Johnson-Claisen rearrangement with triethylorthoacetate according to the literature protocol [Hill, R. K.; Soman, R.; Sawada, S., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3737].

(3*R*,5*S*)-3-[Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amino]-5-methyl-oct-6-enoic acid tert-butyl ester. To a solution of (*S*)-(-)-*N*-benzyl-α-methylbenzylamine (0.60mL, 2.85mmol) in 9.0mL THF at -78 °C was added *n*-butyllithium (1.6M in hexanes, 1.6 mL) quickly dropwise resulting in a deep pink color. The mixture was stirred at -78 °C for 30 min at which time (5*S*)-5-Methyl-octa-2,6-dienoic acid tert-butyl ester (0.5g, 2.38mmol) in 1.0mL THF was added slowly dropwise, resulting in a pale tan color which darkened over 3h. The mixture was stirred 3h at -78 °C, then quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight, then partitioned between EtOAc and sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The phases were concentrated,

and the organic phase dried ( $\text{MgSO}_4$ ), and concentrated. Flash chromatography of the residue (3 $\rightarrow$ 5% EtOAc/hexanes) provided 0.52g (52%) of the aminoester as a yellow oil.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (m, 2H), 7.20 (m, 8H), 5.27 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.72 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H), 3.41 (d,  $J$  = 14.9 Hz, 1H), 3.27 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.98 (dd,  $J$  = 3.7, 14.2 Hz, 1H), 1.81 (dd,  $J$  = 9.3, 14.4 Hz, 1H), 1.54 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 3H), 1.32 (s, 9H), 1.24 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 0.99 (m, 2H), 0.74 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H).

**(3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid.** To a solution of (3R,5S)-3-[Benzyl-(1-phenyl-ethyl)-amino]-5-methyl-oct-6-enoic acid tert-butyl ester (0.92g, 2.18mmol) in 50mL MeOH was added 20% Pd/C (0.20g), and the mixture was hydrogenated in a Parr shaker at 48 psi for 23 h. The mixture was filtered and concentrated. To the crude aminoester in 10mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  was added 1.0mL trifluoroacetic acid, and the solution stirred at ambient temperature overnight. The mixture was concentrated, and the residue dissolved in the minimum amount of  $\text{H}_2\text{O}$ , and loaded onto DOWEX-50WX8-100 ion exchange resin. The column was eluted with  $\text{H}_2\text{O}$  until neutral to litmus, then continued with 5% aq.  $\text{NH}_4\text{OH}$  (100mL). The alkaline fractions were concentrated to provide 0.25g (66%, two steps) of the amino acid as an off-white solid.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.41 (m, 1H), 2.36 (dd,  $J$  = 5.1, 16.6 Hz, 1H), 2.25 (dd,  $J$  = 8.1, 16.6 Hz, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 1.12 (m, 2H), 1.00 (m, 1H), 0.73 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H), 0.68 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 3H). LRMS:  $m/z$  172.1 (M-1).

#### **Example 9. 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid.**

A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid from 6-methyl-1-heptanol  $m/z$  202.1 (M+).

#### **2-Aminomethyl-4,8-dimethyl-nonanoic acid**

**(R)-2,6-dimethyl heptan-1-ol:** Magnesium turnings (2.04 g, 84 mmol) and a crystal of iodine were suspended in 5 mL THF for the addition of 1-bromo-3-methyl butane (0.3 mL, neat). The mixture was heated to start the Grignard formation. The remaining 1-bromo-3-methyl butane (8.63 mL, 72 mmol) was diluted in THF (60 mL)

48  
50

and added dropwise. The mixture was stirred at ambient temperature for 2 hours and cooled to  $-5^{\circ}\text{C}$ . A solution of copper chloride (1.21 g, 9 mmol) and LiCl (0.76 g, 18 mmol) in THF (50 mL) was added dropwise keeping the temperature below  $0^{\circ}\text{C}$ . The resulting mixture was stirred for 20 min, and (R)-3-bromo-2-methylpropanol in THF (20 mL) was added dropwise while keeping the temperature below  $0^{\circ}\text{C}$ . The mixture was allowed to slowly reach ambient temperature overnight. The reaction mixture was quenched with ammonium hydroxide and water. The mixture was diluted with EtOAc and extracted with 3x20 mL EtOAc. The organics were washed with brine, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated. The residual oil was purified via silica gel chromatography (90/10 Hexane/EtOAc) to give 2.67 g (R)-2,6-dimethyl heptan-1-ol.

(R)-1-iodo-2,6-dimethyl heptane: To a mixture of supported triphenyl phosphine (6.55 g, 19.67 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at  $0^{\circ}\text{C}$  was added iodine (4.99 g, 19.67 mmol) and imidazole (1.33 g, 19.67 mmol). The mixture was warmed to ambient temperature, stirred for 1 h and cooled to  $0^{\circ}\text{C}$  for the dropwise addition of (R)-2,6-dimethyl heptan-1-ol in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). The mixture was allowed to reach ambient temperature and stirred for 1 h, at which time it was filtered through a pad of celite and the solids were washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The filtrate was concentrated, and the crude product was purified via silica gel chromatography to give (R)-1-iodo-2,6-dimethyl heptane (2.44 g).

(4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester: To diisopropyl amine (0.827 mL, 5.9 mmol) in THF (8 mL) at  $-78^{\circ}\text{C}$  was added nBuLi (2.65 mL of a 2.6 M solution in pentane). The solution was stirred for 30 min at  $-78^{\circ}\text{C}$ , followed by the addition of t-butyl acetate (0.8 mL, 5.9 mmol). The mixture was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 2 h, and then (R)-1-iodo-2,6-dimethyl heptane (0.3 g, 1.18 mmol) and HMPA (1.5 mL) in THF (1 mL) was added. The reaction was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  and allowed to slowly reach ambient temperature overnight, then heated at  $35^{\circ}\text{C}$  to drive the reaction to completion. The reaction was quenched by the addition of ammonium chloride (saturated aqueous solution), and the mixture was extracted with EtOAc (2x10 mL).

The organics were combined, washed with water, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated. Silica gel chromatography (98/2 hexane/EtOAc) provided 0.25 g of (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester.

5 (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid: (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid t-butyl ester in 25 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  at 0 °C was treated with TFA (6 mL). The mixture was allowed to reach ambient temperature and stir overnight. The solvent was removed by rotary evaporation, and the mixture was purified by silica gel chromatography (95/5 hexane/EtOAc) to give 0.962 g (4R)-4,8-dimethyl nonanoic acid.  $m/z$  185 (M-).

10

3-(4R,8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one: A procedure similar to (4R,5S)-4-Methyl-3-(R)-4-methyl-heptanoyl)-5-oxazolidin-2-one was utilized to give 3-(4R,8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one (1.35 g)  $m/z$  346.5 (M+).

15

[4R,8-Dimethyl-2R-(4R-methyl-2-oxo-5R-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonyl]-carbamic acid benzyl ester: To a solution of 3-(4(R),8-Dimethyl-nonanoyl)-4(S)-methyl-5(R)-phenyl-oxazolidin-2-one (1.05 g, 3.04 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL) and  $\text{TiCl}_4$  (3.04 mL of a 1 M solution in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) was added diisopropyl ethyl amine (0.55 mL, 3.19 mmol) at -20 °C. The resulting dark red solution was stirred at -20 °C for 30 min prior to the addition of a solution of N-methoxymethyl benzyl carbamate (0.652 g, 3.34 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3.5 mL) and  $\text{TiCl}_4$  (3.34 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 4 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous ammonium chloride solution. The mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 mL). The organics were combined and washed with 1 N HCl and neutralized with NaOH, followed by washing with brine. The organics were dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered, concentrated and purified by silica gel chromatography (95/5 hexane /EtOAc) to give 0.555 g [4R,8-Dimethyl-2R-(4R-methyl-2-oxo-5R-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-nonyl]-carbamic acid benzyl ester.

25  
30

2(R)-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid: A procedure similar to that of (S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)succinic acid t-butyl ester

was utilized to provide 0.198 g 2(R)-(Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid.

2-aminomethyl-4,8-dimethyl nonanoic acid: 2(R)-  
5 (Benzyloxycarbonylamino-methyl)-4(R),8-dimethyl-nonanoic acid (0.148 g, 0.566 mmol) was treated with hydrogen in the presence of 20% pd/C to give 0.082 g of 2-aminomethyl-4,8-dimethyl nonanoic acid after filtration and purification via silica gel chromatography (85/15 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). *m/z* 216.3 (M<sup>+</sup>).

Example 10. 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid.

2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester: To diisopropyl amine (1.54 mL, 11.03 mmol) in THF (22 mL) at -78 °C was added nBuLi (6.89 mL of a 1.6 M solution in hexane). The solution was stirred for 30 min at -78 °C, followed by the addition of methyl isobutyrate (0.97 mL, 8.48 mmol). The mixture was stirred at -78 °C for 2 h, and then 1-iodo-4-methyl pentane (1.8 g, 8.48 mmol) and DMPU (0.55 mL, 4.24 mmol) in THF (6 mL) was added. The reaction was stirred at -78 °C and allowed to slowly reach ambient temperature over 16 h. The reaction was quenched by the addition of ammonium chloride (saturated aqueous solution), and the mixture was extracted with EtOAc (2x10 mL). The organics were combined, washed with water, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. Silica gel chromatography (99/1 hexane/EtOAc) provided 1.57 g of 2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester.

2,2,6-Trimethyl-heptan-1-ol: 2,2,6-Trimethyl-heptanoic acid methyl ester (1.97 g, 10.6 mmol) was taken up in toluene (65 mL) and cooled to -78 °C. DiBALH (12.7 mL of a 1 N solution in toluene) was added dropwise. After 45 min, 1.5 mL DiBALH was added. After 2 h, the reaction was quenched by the addition of 15 mL MeOH at -78 °C. The mixture was warmed to ambient temperature, and then cooled again to -78 °C for the addition of 10 mL 1 N HCl. The mixture was extracted with EtOAc (3x15 mL). The combined organics were washed with brine, dried (MgSO<sub>4</sub>), filtered and concentrated. The residual oil was purified via silica gel chromatography (95/5 Hexane/EtOAc) to give 2,2,6-Trimethyl-heptan-1-ol (0.88 g). *m/z* 159 (M<sup>+</sup>).



**2,2,6-Trimethyl-heptanal:** Pyridinium chlorochromate (PCC, 4.17 g, 19.4 mmol) was combined with neutral alumina (14.6 g) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and stirred at ambient temperature for 15 min. The alcohol was diluted in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the mixture was stirred at ambient temperature for 2h. The solution was filtered through a pad of silica, and the solids were washed with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The filtrate was evaporated to give 1.05 g  $m/z$  157 ( $\text{M}^+$ ). 2,2,6-Trimethyl-heptanal which was carried on without further purification.

**2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester:** To a mixture of 2,2,6-Trimethyl-heptanal (1.05 g, 6.73 mmol), piperidine (0.19 mL, 2.01 mmol) and benzyl cyanoacetate (1.29 g, 7.4 mmol) in toluene (50 mL) was added glacial acetic acid (0.72 g, 12.1 mmol). The flask was fitted with a Dean-Stark trap, and the mixture was heated at reflux for 18. The mixture was cooled, treated with dilute HCl, and the layers were separated. The organics were washed with a saturated sodium bicarbonate solution followed by brine, and dried ( $\text{MgSO}_4$ ), filtered and concentrated. The residual oil was purified by silica gel chromatography (98/2 hexane/EtOAc) to give 1.3 g of 2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester  $m/z$  314 ( $\text{M}^+$ ).

**2-aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid:** 2-Cyano-4,4,8-trimethyl-non-2-enoic acid benzyl ester (1.3 g, 4.14 mmol) in THF (50 mL) was treated with hydrogen in the presence of 20% Pd/C to give a mixture of the cyano acid and the cyano methyl ester. The mixture was purified by silica gel chromatography to give 278 mg of 80105x41-1-2. The acid was then treated with hydrogen in the presence of Raney Ni in  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  to give 0.16 g of 2-aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid.  $m/z$  230.3 ( $\text{M}^+$ ).

**Example 11. 2-Aminomethyl-4-ethyl-octanoic acid.**

A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-4-ethyl-octanoic acid from 2-ethylhexanal.  $m/z$  202.1 ( $\text{M}^+$ ).

**Example 12. 2-Aminomethyl-4-ethyl-8-methyl-nonanoic acid.**

8  
52

A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid from 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenyl cyclopropylcarboxylate. *m/z* 230.2 (M<sup>+</sup>).

5      **Example 13. 3-Amino-2-[1-(4-methyl-pentyl)-cyclopropylmethyl]-proplonic acid.**

A procedure similar to that of 2-Aminomethyl-4,4,8-trimethyl-nonanoic acid was utilized to prepare 2-Aminomethyl-8-methyl-nonanoic acid from 2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenyl cyclopropylcarboxylate. *m/z* 228.2 (M<sup>+</sup>).

10      **Example 14. 2-Aminomethyl-4-ethyl-hexanoic acid.**

A procedure similar to 2-aminomethyl-4,8-dimethyl-nonanoic acid was used to prepare 2-aminomethyl-4-ethyl-hexanoic acid from 4-ethyl hexanoic acid. *m/z* 174.1.

15      **Example 15. 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid.**

2-Methyl-propane-2(S)-sulfinic acid (1,3-dimethyl-pentylidene)-amide: A solution of (S)-(-)-2-methyl-2-propanesulfonamide (500 mg, 4.1 mmol), 4-methyl-2-hexanone (470 mg, 4.1 mmol), and Titanium(IV) ethoxide (1.7 mL, 8.3 mmol) was heated at reflux for 18 h. The reaction mixture was poured into 20 mL brine with rapid stirring. The resulting solution was filtered through celite, and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x20 mL). The combined organics were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered, and concentrated. The resultant oil was purified by silica gel chromatography (25% EtOAc in hexane) to give 575 mg of 2-Methyl-propane-2(S)-sulfinic acid (1,3-dimethyl-pentylidene)-amide as a yellow oil.

30      **3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester:** To a -78 °C solution of lithium bis(trimethylsilyl)amide (5.1 ml of a 1 M solution in THF) in THF (6 mL) was added methyl acetate ((0.41 mL, 5.1 mmol) dropwise. After stirring for 20 min, a solution of chlorotitanium triisopropoxide (2.5 ml, 10 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise. After 1 hour, 2-Methyl-propane-

2(S)-sulfinic acid (1,3-dimethyl-pentylidene)-amide (560 mg, 2.6 mmol) in THF (3 mL) was added dropwise at  $-78^{\circ}\text{C}$ . The reaction was stirred at  $-78^{\circ}\text{C}$  for 5 h, and then quenched by the addition of 10 mL ammonium chloride solution and warmed to room temperature. The mixture was diluted with 10 mL water, and filtered. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2x20 mL). The combined organics were washed with brine, dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered, and concentrated. The resultant oil was purified by silica gel chromatography (30% EtOAc in hexane) to give 360 mg of 3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester.

10            **3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid:**            3,5-Dimethyl-3-(2-methyl-propane-2(S)-sulfinylamino)-heptanoic acid methyl ester (360 mg, 1.2 mmol) was dissolved in 6 N HCl (2 mL) and dioxane (2 mL) and heated at  $100^{\circ}\text{C}$  for 6 h. The mixture was cooled to room temperature, diluted with water, and extracted with EtOAc (15 mL). The organics were purified by ion exchange chromatography to give 15    3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid (270 mg) and then repurification by silica gel chromatography (70:25:5  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ) to give 203 mg of 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid as a white solid.  $m/z$  174 ( $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_7+\text{H}$ ).

**Example 16. 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-nonanoic acid.**

20            A procedure similar to that of 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-heptanoic acid was used to prepare 3(S)-Amino-3,5-dimethyl-nonanoic acid.  $m/z$  202.1 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_7+\text{H}$ ).

**Pharmaceutical Composition Examples**

25            In the following Examples, the term 'active compound' or 'active ingredient' refers to a suitable combination or individual element of an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor and/or a pharmaceutically acceptable salt or solvate, according to the present invention.

30            i)            **Tablet compositions**

81.  
53

The following compositions A and B can be prepared by wet granulation of ingredients (a) to (c) and (a) to (d) with a solution of povidone, followed by addition of the magnesium stearate and compression.

5

Composition A

|     |                          | <u>mg/tablet</u> | <u>mg/tablet</u> |
|-----|--------------------------|------------------|------------------|
| (a) | Active ingredient        | 250              | 250              |
| (b) | Lactose B.P.             | 210              | 26               |
| (c) | Sodium Starch Glycollate | 20               | 12               |
| (d) | Povidone B.P.            | 15               | 9                |
| (e) | Magnesium Stearate       | <u>5</u>         | <u>3</u>         |
|     |                          | 500              | 300              |

Composition B

15

|     |                          | <u>mg/tablet</u> | <u>mg/tablet</u> |
|-----|--------------------------|------------------|------------------|
| (a) | Active ingredient        | 250              | 250              |
| (b) | Lactose                  | 150              | 150              |
| (c) | Avicel PH 101            | 60               | 26               |
| (d) | Sodium Starch Glycollate | 20               | 12               |
| (e) | Povidone B.P.            | 15               | 9                |
| (f) | Magnesium Stearate       | <u>5</u>         | <u>3</u>         |
|     |                          | 500              | 300              |

20

25

Composition C

|                    | <u>mg/tablet</u> |
|--------------------|------------------|
| Active ingredient  | 100              |
| Lactose            | 200              |
| Starch             | 50               |
| Povidone           | 5                |
| Magnesium Stearate | <u>4</u>         |
|                    | 359              |

30

The following compositions D and E can be prepared by direct compression of the admixed ingredients. The lactose used in formulation E is of the direct compression type.

5

Composition Dmg/tablet

10

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| Active ingredient          | 250        |
| Magnesium Stearate         | 4          |
| Pregelatinised Starch NF15 | <u>146</u> |
|                            | 400        |

Composition Emg/tablet

15

|                    |            |
|--------------------|------------|
| Active ingredient  | 250        |
| Magnesium Stearate | 5          |
| Lactose            | 145        |
| Avicel             | <u>100</u> |
|                    | 500        |

20

Composition F (Controlled release composition)mg/tablet

25

|                                                            |          |
|------------------------------------------------------------|----------|
| (a) Active ingredient                                      | 500      |
| (b) Hydroxypropylmethylcellulose<br>(Methocel K4M Premium) | 112      |
| (c) Lactose B.P.                                           | 53       |
| (d) Povidone B.P.C.                                        | 28       |
| (e) Magnesium Stearate                                     | <u>7</u> |

30

700

The composition can be prepared by wet granulation of ingredients (a) to (c) with a solution of povidone, followed by addition of the magnesium stearate and compression.

5                    Composition G (Enteric-coated tablet)

Enteric-coated tablets of Composition C can be prepared by coating the tablets with 25mg/tablet of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

15

Composition H (Enteric-coated controlled release tablet)

Enteric-coated tablets of Composition F can be prepared by coating the tablets with 50mg/tablet of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethyl-cellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L). Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) of a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

25

(ii) Capsule compositions

30                    Composition A

Capsules can be prepared by admixing the ingredients of Composition D above and filling two-part hard gelatin capsules with the resulting mixture. Composition B (*infra*) may be prepared in a similar manner.

5

Composition Bmg/capsule

10

|     |                          |          |
|-----|--------------------------|----------|
| (a) | Active ingredient        | 250      |
| (b) | Lactose B.P.             | 143      |
| (c) | Sodium Starch Glycollate | 25       |
| (d) | Magnesium Stearate       | <u>2</u> |
|     |                          | 420      |

Composition C

15

mg/capsule

|     |                   |            |
|-----|-------------------|------------|
| (a) | Active ingredient | 250        |
| (b) | Macrogol 4000 BP  | <u>350</u> |
|     |                   | 600        |

20

Capsules can be prepared by melting the Macrogol 4000 BP, dispersing the active ingredient in the melt and filling two-part hard gelatin capsules therewith.

Composition D

25

mg/capsule

|  |                   |            |
|--|-------------------|------------|
|  | Active ingredient | 250        |
|  | Lecithin          | 100        |
|  | Arachis Oil       | <u>100</u> |
|  |                   | 450        |

30

Capsules can be prepared by dispersing the active ingredient in the lecithin and arachis oil and filling soft, elastic gelatin capsules with the dispersion.

58.  
55**Composition E (Controlled release capsule)****mg/capsule**

|   |     |                            |           |
|---|-----|----------------------------|-----------|
| 5 | (a) | Active ingredient          | 250       |
|   | (b) | Microcrystalline Cellulose | 125       |
|   | (c) | Lactose BP                 | 125       |
|   | (d) | Ethyl Cellulose            | <u>13</u> |
|   |     |                            | 513       |

10

The controlled release capsule formulation can be prepared by extruding mixed ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried pellets are coated with a release controlling membrane (d) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

15

**Composition F (Enteric capsule)****mg/capsule**

|    |     |                             |          |
|----|-----|-----------------------------|----------|
|    | (a) | Active ingredient           | 250      |
|    | (b) | Microcrystalline Cellulose  | 125      |
| 20 | (c) | Lactose BP                  | 125      |
|    | (d) | Cellulose Acetate Phthalate | 50       |
|    | (e) | Diethyl Phthalat            | <u>5</u> |
|    |     |                             | 555      |

20

25

The enteric capsule composition can be prepared by extruding mixed ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried pellets are coated with an enteric membrane (d) containing a plasticizer (e) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

30

**Composition G (Enteric-coated controlled release capsule)**



Enteric capsules of Composition E can be prepared by coating the controlled-release pellets with 50mg/capsule of an enteric polymer such as cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, or anionic polymers of methacrylic acid and methacrylic acid methyl ester (Eudragit L).

5 Except for Eudragit L, these polymers should also include 10% (by weight of the quantity of polymer used) or a plasticizer to prevent membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

10

(iii) Intravenous injection composition

|                                                    |        |
|----------------------------------------------------|--------|
| Active ingredient                                  | 0.200g |
| Sterile, pyrogen-free phosphate buffer (pH 9.0) to | 10 ml  |

15

The active ingredient is dissolved in most of the phosphate buffer at 35-40<sup>o</sup> C, then made up to volume and filtered through a sterile micropore filter into sterile 10 ml glass vials (Type 1) which are sealed with sterile closures and overseals.

20

(iv) Intramuscular injection composition

|                             |         |
|-----------------------------|---------|
| Active ingredient           | 0.20 g  |
| Benzyl Alcohol              | 0.10 g  |
| 25 Glycofurol 75            | 1.45 g  |
| Water for Injection q.s. to | 3.00 ml |

25

The active ingredient is dissolved in the glycofurol. The benzyl alcohol is then added and dissolved, and water added to 3 ml. The mixture is then filtered  
30 through a sterile micropore filter and sealed in sterile 3 ml glass vials (Type 1).

30

(v) Syrup composition

|   |                        |          |
|---|------------------------|----------|
|   | Active ingredient      | 0.25g    |
|   | Sorbitol Solution      | 1.50g    |
|   | Glycerol               | 1.00g    |
| 5 | Sodium Benzoate        | 0.005g   |
|   | Flavour                | 0.0125ml |
|   | Purified Water q.s. to | 5.0ml    |

10 The sodium benzoate is dissolved in a portion of the purified water and the sorbitol solution added. The active ingredient is added and dissolved. The resulting solution is mixed with the glycerol and then made up to the required volume with the purified water.

(vi) Suppository composition

|    |                                             |                       |
|----|---------------------------------------------|-----------------------|
| 15 |                                             | <u>mg/suppository</u> |
|    | Active ingredient                           | 250                   |
|    | Hard Fat, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel) | <u>1770</u>           |
|    |                                             | 2020                  |

20 One-fifth of the Witepsol H15 is melted in a steam-jacketed pan at 45°C maximum. The active ingredient is sifted through a 200µm sieve and added to the molten base with mixing, using a Silverson fitted with a cutting head, until a smooth dispersion is achieved. Maintaining the mixture at 45°C, the remaining Witepsol H15 is added to the suspension which is stirred to ensure a homogenous mix. The entire  
25 suspension is then passed through a 250µm stainless steel screen and, with continuous stirring, allowed to cool to 40°C. At a temperature of 38-40°C, 2.02g aliquots of the mixture are filled into suitable plastic moulds and the suppositories allowed to cool to room temperature.

30 (vii) Pessary composition

mg/pessary

|   |                          |          |
|---|--------------------------|----------|
|   | Active ingredient (63lm) | 250      |
|   | Anhydrous Dextrose       | 380      |
|   | Potato Starch            | 363      |
|   | Magnesium Stearate       | <u>7</u> |
| 5 |                          | 1000     |

The above ingredients are mixed directly and pessaries prepared by compression of the resulting mixture.

10 (viii) Transdermal composition

|                        |       |
|------------------------|-------|
| Active ingredient      | 200mg |
| Alcohol USP            | 0.1ml |
| Hydroxyethyl cellulose |       |

15 The active ingredient and alcohol USP are gelled with hydroxyethyl cellulose and packed in a transdermal device with a surface area of 10cm<sup>2</sup>.

CLAIMS58  
57

1. A combination comprising a synergistic ratio of an alpha-2-delta  
ligand and a PDEV inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate of any  
5 thereof.

2. A combination according to claim 1, wherein the alpha-2-delta ligand  
is selected from gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-  
(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-Aminomethyl-  
10 cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-  
cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic  
acid, (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )-(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, (3S,5R)-  
3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid,  
(3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic  
15 acid, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

3. A combination according to claim 1 or 2 where the alpha-2-delta  
ligand is gabapentin, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

20 4. A combination according to claim 1 or 2 where the alpha-2-delta  
ligand is pregabalin, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

5. A combination according to any one of claims 1-4 wherein the PDEV  
inhibitor is selected from:

25 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-  
propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one (sildenafil);  
(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)  
-pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indole-1,4-dione (tadalafil, IC-351);  
2-[2-ethoxy-5-(4-ethyl-piperazin-1-yl-1-sulphonyl)-phenyl]-5-methyl-7-  
30 propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-one (vardenafil);  
5-[2-ethoxy-5-(4-ethylpiperazin-1-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-  
methoxyethyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one;

5-(5-acetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-ethyl-2-(1-ethyl-3-azetidiny)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; and

1-{6-ethoxy-5-[3-ethyl-6,7-dihydro-2-(2-methoxyethyl)-7-oxo-2H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl]-3-pyridylsulfonyl}-4-ethylpiperazine;

5 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

6. A combination according to any one of claims 1-5 wherein the PDEV inhibitor is sildenafil, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

10 7. A combination according to any one of claims 1-5 wherein the PDEV inhibitor is vardenafil, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

8. A combination according to any one of claims 1-5 wherein the PDEV inhibitor is tadalafil, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

15

9. A combination as claimed in any one of claims 1-8 for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain.

20 10. A combination according to claim 9 where the pain is neuropathic pain.

11. A combination comprising an alpha-2-delta ligand, excluding gabapentin, pregabalin and compounds of formula (i)-(xxv) of PCT/IB02/01146 and a PDEV inhibitor.

25

12. Use of a combination as claimed in any one of claims 1-8 in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain.

30 13. Use according to claim 12 where the pain is neuropathic pain.

14. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a combination as claimed in any one of claims 1-8 together with a suitable excipient or carrier.

5 15. A synergistic combination for human administration comprising an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, in a w/w combination range which corresponds to a synergistic combination range of the order of 1:1 to 10:1 parts by weight in the rat model of CCI induced static allodynia.

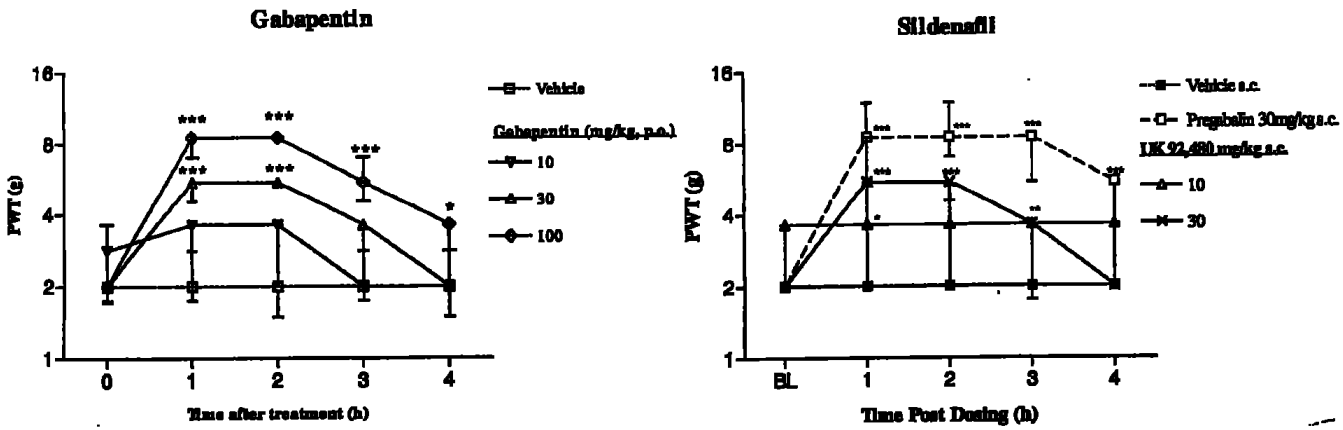
10

16. A synergistic combination for administration to humans comprising an alpha-2-delta ligand and a PDEV inhibitor, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, according to any one of claims 1-8, where the dose ranges of the alpha-2-delta ligand and PDEV inhibitor correspond to a synergistic dose range of 1-15 10mg/kg and 0.1-1mg/kg respectively, in the rat model of CCI induced static allodynia.

20

25

Figure 1.



54

Figure 2.

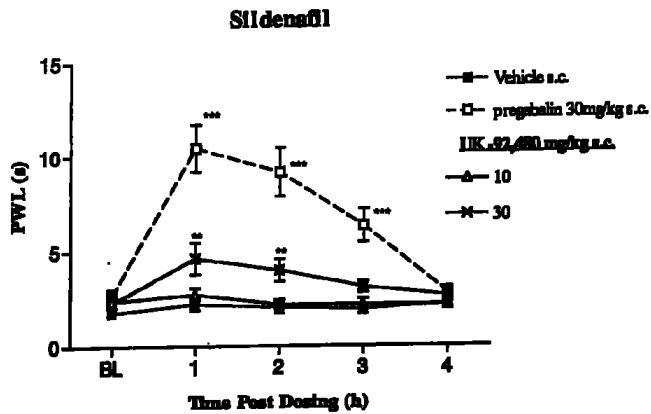
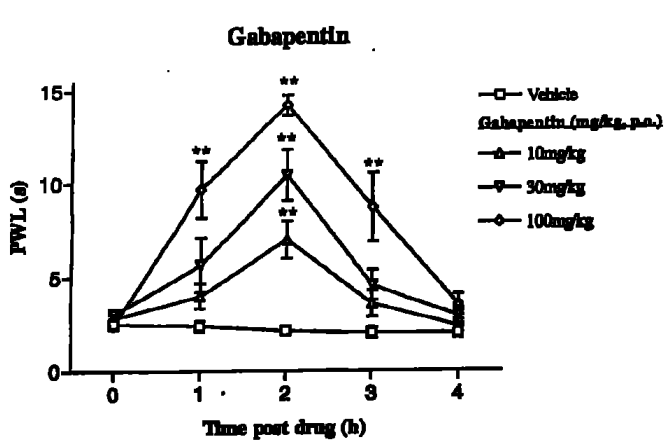
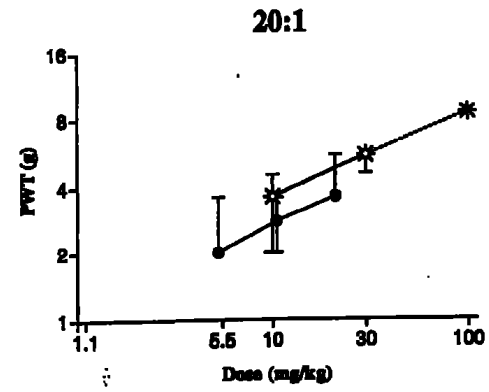
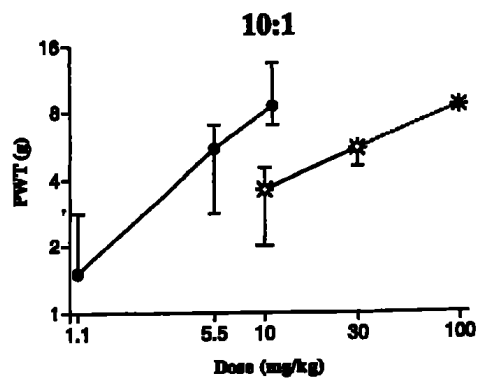
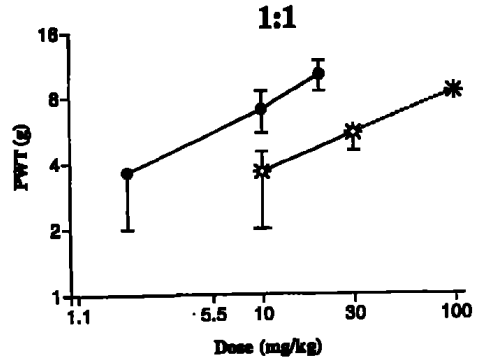
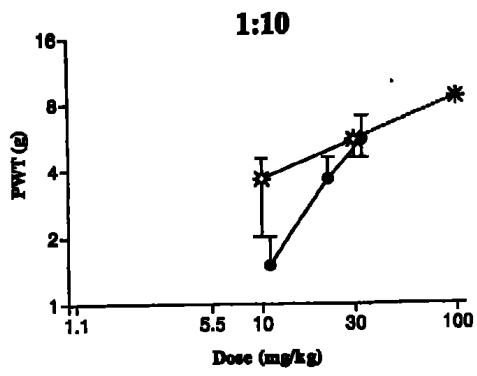




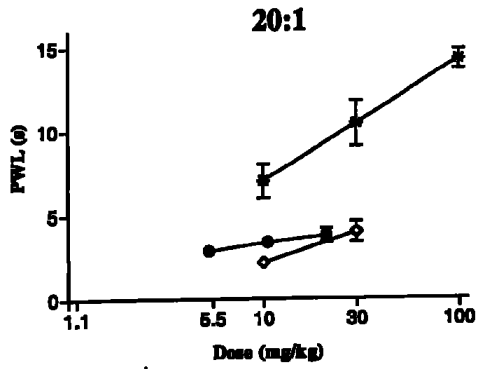
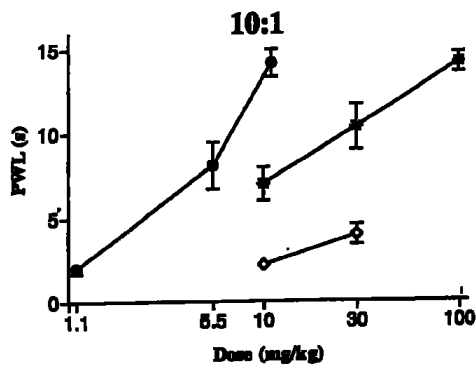
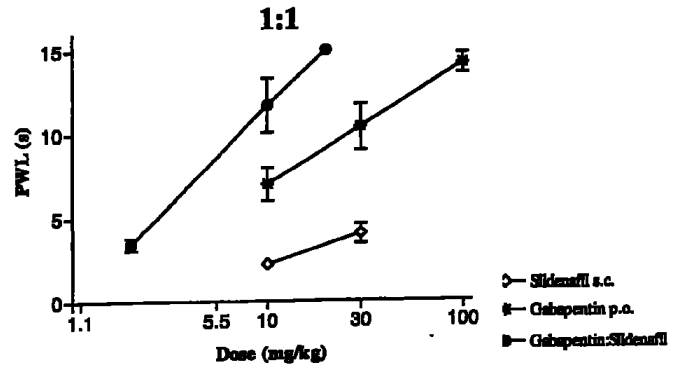
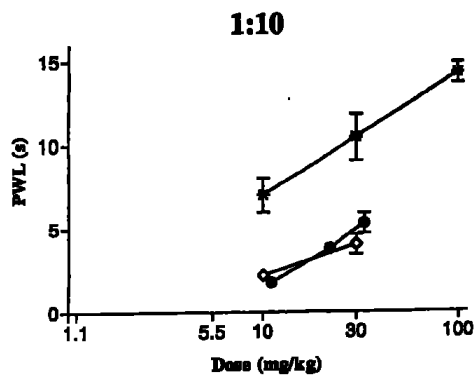
Figure 3.



◇ Sildenafil s.c.  
 \* Gabapentin p.o.  
 10:1 Sildenafil  
 ● 10:1

90

Figure 4.



○ Sildenafil s.c.  
● Gabapentin p.o.  
■ Gabapentin:Sildenafil

4/4

PCT/IB2003/003476

90

62

COMBINACIONES SINÉRGICASCAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a combinaciones de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de cGMP PDEV ("PDEV"), particularmente los que exhiben un efecto sinérgico, particularmente para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor y trastornos relacionados.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

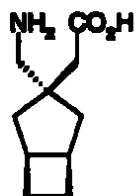
Los ligandos alfa-2-delta pueden ser definidos como compuestos que desplazan selectivamente H<sup>3</sup>-gabapentina de las membranas cerebrales porcinas, indicando una interacción de afinidad elevada con la subunidad alfa-2-delta ( $\alpha_2\delta$ ) de los canales de calcio de voltaje controlado. Los ligandos alfa-2-delta incluyen también compuestos que no desplazan H<sup>3</sup>-gabapentina, pero son estructuralmente similares a los compuestos que lo hacen, que se puede esperar que se unan a alfa-2-delta en un sitio ligeramente diferente de la H<sup>3</sup>-gabapentina, o se pueden unir a alfa-3-delta de cerebro humano pero no a alfa-2-delta porcino. Son conocidos también como análogos de GABA.

Los ligandos alfa-2-delta han sido descritos para un cierto número de indicaciones. El ligando alfa-2-delta mejor conocido, gabapentina (NEURONTIN®), ácido 1-(aminometil)-ciclohexilacético, se describió por primera vez en la bibliografía de patentes en la familia de patentes que comprende el documento US 4024175. El compuesto está aprobado para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático.

Un segundo ligando alfa-2-delta, la pregabalina, ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico, se describe en la publicación de la solicitud de patente europea número EP 641330 como un tratamiento anti-convulsivo útil en el tratamiento de la epilepsia y en el documento EP 0934061 para el tratamiento del dolor.

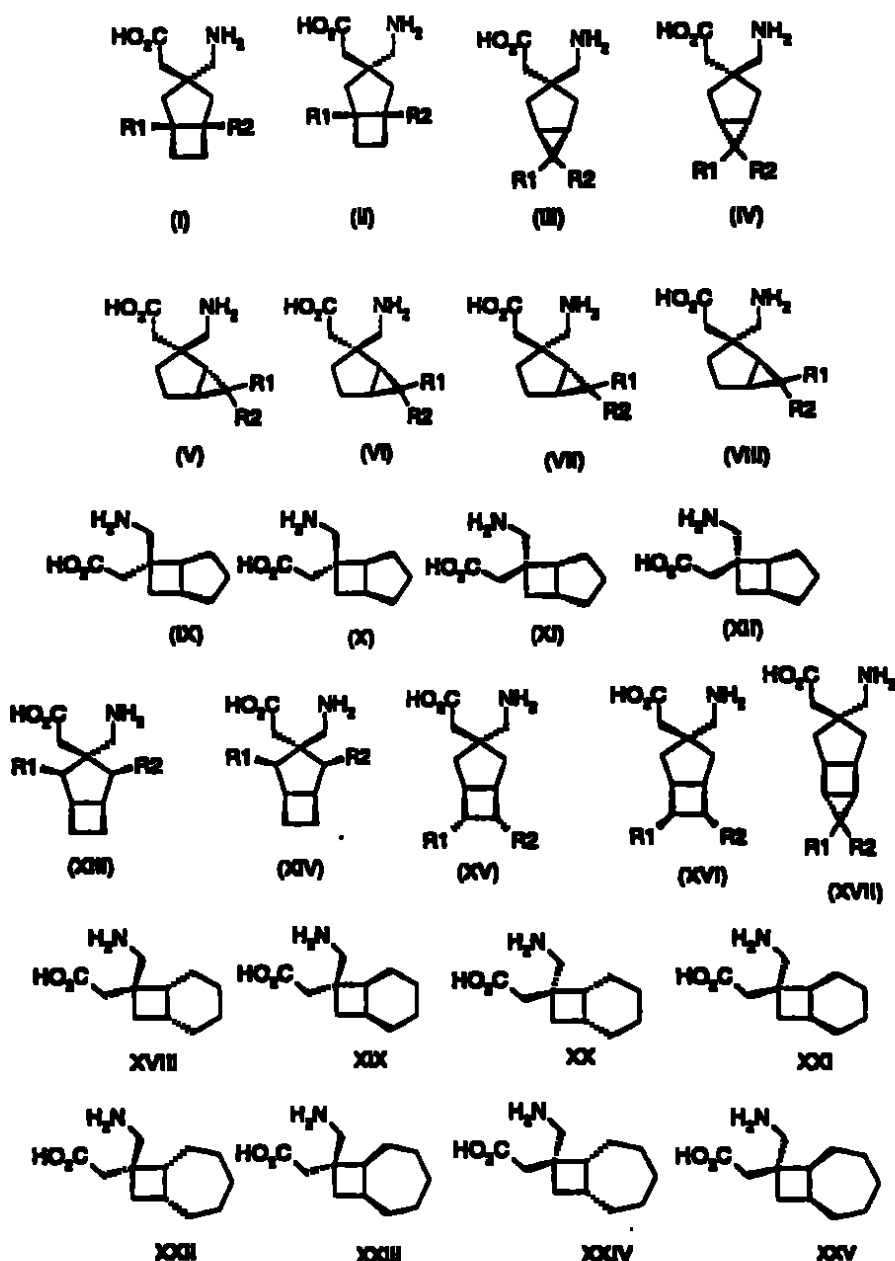
Adicionalmente, el documento WO 0128978 describe una serie de ligandos alfa-2-delta, particularmente ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, expuesto a continuación:

5



Más recientemente, la solicitud de patente internacional número PCT/IB02/01146 sin publicar en la fecha de prioridad de la presente invención) y publicada como el documento WO 02/085839, describe una serie de ligandos alfa-2-delta de las siguientes fórmulas:

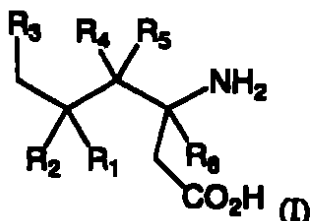
10



en las que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo lineal o ramificado de 1-6 átomos de carbono, cicloalquilo de 3-6 átomos de carbono, fenilo y bencilo, con la condición de que, excepto en el caso de un compuesto de triciclooctano de fórmula (XVII), R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> no son simultáneamente hidrógeno; para ser usados en el tratamiento de un cierto número de indicaciones, que incluyen el dolor.

La solicitud de patente internacional n° PCT/IB03/00976, sin publicar en la fecha de presentación de

la presente invención, describe compuestos de fórmula I siguiente:



5

en la que  $R^1$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

$R^2$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; o

10  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalquilo de tres a seis miembros;

$R^3$  es alquilo ( $C_1-C_6$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ), cicloalquil( $C_3-C_6$ )-alquilo ( $C_1-C_3$ ), fenilo, fenil-alquilo ( $C_1-C_3$ ),  
 15 piridilo, piridil-alquilo ( $C_1-C_3$ ), fenil-N(H)- o piridil-N(H)-, en los que cada uno de los restos alquilo que anteceden pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a cinco átomos de flúor, preferentemente con cero a tres átomos de flúor, y en los que dicho fenilo y dicho piridilo y los  
 20 restos de fenilo y piridilo de dichos fenil-alquilo ( $C_1-C_3$ ) y dicho piridil-(alquilo ( $C_1-C_3$ ), respectivamente, pueden estar opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes, preferentemente con cero a dos sustituyentes, independientemente seleccionados entre cloro, flúor, amino, nitró,  
 25 ciano, alquilamino( $C_1-C_3$ ), alquilo ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor y alcoxi ( $C_1-C_3$ ) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor;

$R_4$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor;

30  $R_5$  es hidrógeno o alquilo ( $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de flúor; y

R<sub>6</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

y las sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos.

Los inhibidores de la enzima de tipo cinco de guanosino-3'-5'-monofosfato-fosfodiesterasa cíclica (cGMP PDEV) ("inhibidores de PDEV") pueden estar caracterizados por compuestos con una afinidad y selectividad elevadas respecto a la enzima PDEV con poca o ninguna afinidad por las demás isoformas de fosfodiesterasa, y han sido descritos por ser útiles en el tratamiento de un cierto número de indicaciones. En particular, el sildenafil (5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona) (VIAGRA®) ha sido descrito para el tratamiento de un cierto número de trastornos cardiovasculares y ha mostrado ser satisfactorio como el primer tratamiento por vía oral para la disfunción eréctil masculina (MED). El uso de inhibidores de PDEV en el tratamiento de la neuropatía ha sido descrito en la solicitud de patente europea número EP 1129706 y en el documento WO 01/26659. Los efectos analgésicos del sildenafil han sido recientemente descritos por Jain et al., Brain Research, 909, 170-178 (2001); Asomoza-Espinosa et al., Eur. J. Pharm., 418, 195-200 (2001); y Mixcoatl-Zecutal et al., Eur. J. Pharm. 400, 81-87 (2001).

## 25 SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha encontrado ahora que la terapia de combinación con un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV da lugar a una mejora inesperada en el tratamiento del dolor. Cuando se administran simultánea, secuencial o separadamente, el ligando alfa-2-delta y el inhibidor de PDEV interaccionan de una manera sinérgica para regular el dolor. Esta sinergia inesperada permite una reducción de la dosis requerida de cada compuesto, conduciendo a una reducción de los efectos secundarios y a un aumento de la utilidad clínica de los compuestos.

63

Consecuentemente, como un primer aspecto, la invención proporciona un producto de combinación que comprende un ligando alfa-2-delta, excluidas pregabalina y gabapentina, y un inhibidor de PDEV. Alternativamente, la exclusión puede  
5 incluir también los compuestos (i)-(xxv) del documento PCT/IB02/01146.

Como una alternativa o aspecto adicional, la invención proporciona un producto de combinación sinérgico que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV.

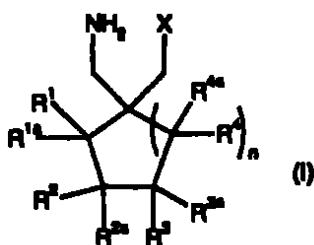
10 Ejemplos de ligandos alfa-2-delta para ser usados en la presente invención son los compuestos general o específicamente descritos en el documento US 4024175, particularmente gabapentina, el documento EP 641330, particularmente pregabalina, los documentos US 5563175, WO 9733858, WO  
15 9733859, WO 9931057, WO 9931074, WO 9729101, WO 02085839, particularmente ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, documento WO 9931075, particularmente 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y 6-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-  
20 cicloheptil]-metilamina, documento WO 9921824, particularmente ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-acético, documentos WO 0190052, WO0128978, particularmente ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, documentos EP 0641330, WO  
25 9817627, WO 0076958, particularmente ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-heptanoico, documento PCT/IB03/00976, particularmente ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, documentos EP 1178034, EP 1201240,  
30 WO 9931074, WO 03000642, WO 0222568, WO 0230871, WO 0230881, WO 02100392, WO 02100347, WO 0242414, WO 0232736 y WO 0228881, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, todos los cuales se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.



Los ligandos alfa-2-delta de la presente invención incluyen: gabapentina, pregabalina, ácido[(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-  
5 [1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico.  
10

Los ligandos alfa-2-delta cíclicos útiles de la presente invención pueden ser expuestos por medio de la siguiente fórmula (I):

15



en la que X es un ácido carboxílico o bioisoéster de ácido carboxílico;

20 n es 0, 1 ó 2; y

R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> se seleccionan independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>3</sup> y R<sup>3</sup> se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.  
25

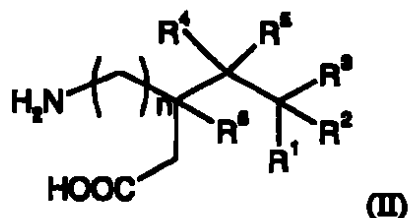
En la fórmula (I), adecuadamente, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y metilo, o R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se to-  
30

man conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes metilo.

Un bioisoéster de ácido carboxílico adecuado se selecciona entre tetrazolilo y oxadiazolonilo. X es preferentemente un ácido carboxílico.

En la fórmula (I), preferentemente, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre H y metilo, o R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman conjuntamente para formar un anillo cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>5</sub> o, cuando n es 0, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman un anillo ciclopentilo o, cuando n es 1, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son ambos metilo o R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman un anillo clobutilo o, cuando n es 2, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H o, si n es 0, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>4a</sup> son H y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> forman un anillo ciclopentilo.

Los ligandos alfa-2-delta acíclicos útiles de la presente invención pueden ser expuestos por la siguiente fórmula (II):



en la cual:

n es 0 ó 1, R<sup>1</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>4</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); R<sup>5</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Según la fórmula (II), adecuadamente, R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> son hidrógeno y n es 0 ó 1. Más adecuadamente, R<sup>1</sup> es metilo, etilo, n-propilo o n-butilo,

R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> son hidrógeno y n es 0 ó 1. cuando R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> son hidrógeno y n es 0, R<sup>1</sup> es adecuadamente etilo, n-propilo o n-butilo. cuando R<sup>2</sup> es metilo, R<sup>3</sup>-R<sup>6</sup> son hidrógeno y n es 1, R<sup>1</sup> es adecuadamente metilo o n-propilo.

5 Los compuestos de fórmula (II) están adecuadamente en la configuración 3S,5R.

Ejemplos de inhibidores de PDEV para ser usados en la invención son: las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en el documento EP-A-0463756; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en el documento EP-A-0526004; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WP 93/06104; las pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-onas isómeras descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 93/07149; las quinazolin-4-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 93/12095; las pirido[3,2-d]pirimidin-4-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 94/05661; las purin-6-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 94/00453; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 98/49166; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 99/54333; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en el documento EP-A-0.995.751; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud de patente internacional publicada WO 00/24745; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en el documento EP-A-0995750; las hexahidropirazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-dionas descritas en la solicitud internacional publicada WO 95/19978; las imidazo[5,1-f][1,2,4]triazinonas descritas en el documento EP-A-1092719 y en la solicitud internacional publicada WO 99/24433 y los compuestos bicíclicos descritos en la solicitud internacional publicada WO 93/07124, todos los cuales

se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Ejemplos adicionales de inhibidores de PDEV adecuados para ser usados en la presente invención incluyen: las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 01/27112; las pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas descritas en la solicitud internacional publicada WO 01/27113; los compuestos descritos en el documento EP-A-1092718 y los compuestos descritos en el documento EP-A-1092719; los compuestos tricíclicos descritos en el documento EP-A-1241170; los compuestos de alquil-sulfona descritos en la solicitud internacional publicada WO 02/074774; los compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 02/072586; los compuestos descritos en la solicitud internacional publicada WO 02/079203 y los compuestos descritos en el documento WO 02/074312, todos los cuales se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Todavía, ejemplos adicionales de inhibidores de PDEV adecuados para ser usados en la presente invención incluyen: los derivados de carbolina descritos en los documentos WO 03000691, WO 0209875, WO 02064591, WO 02064590 y WO 0108688, los derivados de pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona descritos en el documento WO 02098877, los compuestos tetracíclicos descritos en el documento WO 02098428, los compuestos descritos en los documentos WO 02088123 y WO 0200656, los derivados de pirazindiona condensados descritos en los documentos WO 0238563 y WO 02000657, los derivados de indol descritos en el documento WO 0236593, los derivados de pirindol condensados descritos en los documentos WO 0228865 y WO 0228859; los derivados de hexahidropirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona descritos en los documentos WO 0228858 y WO 0194345, los derivados heterocíclicos condensados descritos en el documento WO 0210166, los inhibidores de fosfodiesterasa espe-

cíficos de GMP cíclicos descritos en el documento WO 0200658, los compuestos de dicetopiperazina tetracíclicos descritos en el documento WO 0194347 y los compuestos descritos en la solicitud de uso WO 0219213, todos los cuales se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

Todavía, otros inhibidores de PDEV útiles conjuntamente con la presente invención incluyen: 4-bromo-5-(piridilmetilamino)-6-[3-(4-clorofenil)-propoxi]-3-(2H)-piridazinona; sal de monosodio de ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinoxolinil]-4-piperidino-carboxílico; (+)-cis-5,6 $\alpha$ ,7,9,9,9 $\alpha$ -hexahidro-2-[4-(trifluorometil)-fenilmetil-5-metil-ciclopent-4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-(3H)ona; furazlocilina; cis-2-hexil-5-metil-3,4,5,6 $\alpha$ ,7,8,9,9 $\alpha$ -octahidrociclopent-[4,5]imidazo[2,1-b]purin-4-ona; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 3-acetil-1-(2-clorobencil)-2-propilindol-6-carboxilato; 4-bromo-5-(3-piridilmetilamino)-6-(3-(4-clorofenil)propoxi)-3-(2H)pirazinona; 1-metil-5-(5-morfolinoacetil-2-n-propoxifenil)-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; ácido 1-[4-[(1,3-benzodioxol-5-ilmetil)amino]-6-cloro-2-quinazolinil]-4-piperidinocarboxílico, sal de monosodio; Pharmaprojects n° 4516 (Glaxo Wellcome); Pharmaprojects n° 5051 (Bayer); Pharmaprojects n° 5064 (Kyowa Hakko; véase el documento WO 96/26940); Pharmaprojects n° 5069 (Schering Plough); GF-196960 (Glaxo Wellcome); E-8010 y E-4010 (Elisa); Bay-38-3045 y 38-9456 (Bayer); documentos FR229934 y FR226807 (Fujisawa) y Sch-51866.

Los inhibidores de PDEV preferidos para ser usados en la invención incluyen:

(i) 5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) también conocido como 1-

[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina;

(ii) 5-(2-etoxi-5-morfolinoacetilfenil)-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

5 (iii) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-n-propoxifenil]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

(iv) 3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]-2-(piridin-2-il)metil-2,6-

10 dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona ;

(v) (+)-3-etil-5-[5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-2-(2-metoxi-1(R)-metiletoxi)piridin-3-il]-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida

15 como 3-etil-5-{5-[4-etilpiperazin-1-ilsulfonil]-2-[(1R)-2-metoxi-1-metiletil]oxi)piridin-3-il}-2-metil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;

(vi) 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)-piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, también conocida como 1-{6-

20 etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 8);

(vii) 5-[2-iso-butoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-il-2-(1-metilpiperidin-4-il)-

25 2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 15);

(viii) 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-fenil-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO

30 01/27113, Ejemplo 66);

(ix) 5-(5-acetil-2-propoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-isopropil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 124);

(x) 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (véase el documento WO 01/27113, Ejemplo 132);

(xi) (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12 $\alpha$ -hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-piperazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafilo, IC-351, Cialis®, es decir, el compuesto de los ejemplos 78 y 95 de la solicitud internacional publicada WO95/19978, así como el compuesto de los ejemplos 1, 3, 7 y 8;

10 (xii) 2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo); también conocido como 1-[[3-(3,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f]-as-triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilpiperazina, es decir, el  
15 compuesto de los Ejemplos 20, 19, 337 y 336 de la solicitud internacional publicada WO 99/24433;

(xiii) las pirazolo[4,3-d]pirimidin-4-onas descritas en el documento WO 00/27848, en particular N-[[3-(4,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]-  
20 pirimidin-5-il)-4-propoxifenil]sulfonil]-1-metil-2-pirrolidinopropanamida (DA-8159 (Ejemplo 68 del documento WO 00/27848));

(xiv) el compuesto del Ejemplo 11 de la solicitud internacional publicada WO 93/07124;

25 (xv) 4-(4-clorobencil)amino-6,7,8-trimetoxiquinazolina;

(xvi) 7,8-dihidro-8-oxo-6-[2-propoxifenil]-1H-imidazo[4,5-g]quinazolina;

(xvii) 1-[3-[1-[(4-fluorofenil)metil]-7,8-dihidro-8-  
30 oxo-1H-imidazo[4,5-g]quinazolin-6-il]-4-propoxifenil]carboxamida;

(xviii) 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidini)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona; y

(xix) 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-etilpiperazina; y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

5 El carácter adecuado de cualquier inhibidor de PDEV particular puede ser fácilmente determinado mediante la evaluación de su potencia y selectividad usando métodos de la bibliografía seguida de la evaluación de su toxicidad, absorción, metabolismo, características farmacocinéticas,  
10 etc. de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar.

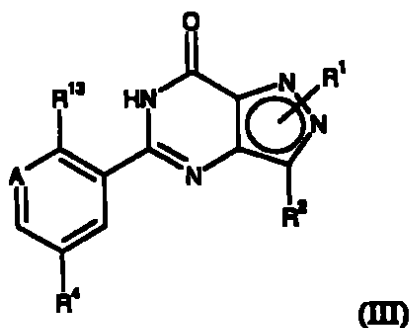
Preferentemente, los inhibidores de PDEV tienen una  $IC_{50}$  a menos de 100 nanomolar, más preferentemente a menos de 50 nanomolar, todavía más preferentemente a menos de 10 nanomolar.

15 Los valores de  $IC_{50}$  para los inhibidores de PDEV pueden ser determinados usando el ensayo PDE5 descrito con posterioridad.

Preferentemente, los inhibidores de PDEV usados en las combinaciones farmacéuticas según la presente invención son  
20 selectivos para la enzima PDEV. Preferentemente, tienen una selectividad de PDEV sobre PDE3 mayor que 100, más preferentemente mayor que 300. Más preferentemente, el inhibidor de PDEV tiene una selectividad tanto sobre PDE3 como sobre PDE4 mayor que 100, más preferentemente mayor que 300. Las  
25 relaciones de selectividad pueden ser fácilmente determinadas por el experto en la técnica. Los valores de  $IC_{50}$  para la enzima PDE3 y PDE4 pueden ser determinados usando la metodología de la bibliografía establecida, véase S.A. Ballard et al., Journal of Urology, 1998, col. 159, páginas  
30 2164-2171 y como se detalla con posterioridad.

Los inhibidores de PDEV útiles de la presente invención pueden ser expuestos por la siguiente fórmula (III):





en la cual:

A es CH o N;

- 5  $R^1$  es H, alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , alquenilo  $C_3$  a  $C_6$ , cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ , cicloalquenilo  $C_3$  a  $C_6$  o perfluoroalquilo  $C_3$ - $C_6$ , en los que dicho grupo alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada y en los que dicho grupo alquilo, alquenilo, cicloalquilo o perfluoroalquilo está opcionalmente
- 10 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: hidroxí, alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ , cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ ; perfluoroalquilo  $C_1$ - $C_3$ ; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1$  a  $C_3$ , alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$  o haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  en los que dichos grupos
- 15 haloalquilo y haloalcoxi contienen uno o más átomos de halógenos, halo, CN,  $NO_2$ ,  $NHR^{11}$ ,  $NHSO_2R^{12}$ ,  $SO_2R^{12}$ ,  $SO_2NHR^{11}$ ,  $COR^{11}$ ,  $CO_2R^{11}$  en los que  $R^{11}$  es H, alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , alquenilo  $C_2$  a  $C_4$ , alcanoilo  $C_1$  a  $C_4$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$  o haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  y en los que  $R^{12}$  es alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , alquenilo  $C_2$  a
- 20  $C_4$ , alcanoilo  $C_1$  a  $C_4$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$  o haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$ ;  $NR^7R^8$ ,  $C=NR^7R^8$  o  $NR^7COR^{11}$  en donde  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan cada un independientemente entre H, alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , alquenilo  $C_2$  a  $C_4$ , alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ ,  $C=2R^9$ ,  $SO_2R^9$  en donde dichos grupos alquilo, alquenilo o alcoxi están opcionalmente sus-
- 25 tituidos con  $NR^5R^6$ , haloalquilo  $C_1$  a  $C_4$  o haloalcoxi  $C_1$  a  $C_4$  y en los que  $R^9$  es H, hidroxí, alquilo  $C_2$  a  $C_3$ , alcanoilo  $C_1$  a  $C_4$  o alquilo  $C_1$  a  $C_4$  que está opcionalmente sustituido con fenilo, en donde dicho grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre al-

quilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup> o CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>; Het<sup>1</sup>; Het<sup>2</sup> o Het<sup>3</sup>; o R<sup>1</sup> es Het<sup>4</sup> o fenilo en donde dicho grupo fenilo está  
5 opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halo, CN, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup> o CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>;

R<sup>2</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub> a C<sub>6</sub> o (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>  
10 (cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>) en donde n es 0, 1 ó 2 y en donde dicho grupo alquilo o alqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes de flúor;

R<sup>13</sup> es OR<sup>3</sup> o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>,  
15 cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o (cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, hidroxí, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, benciloxi, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, fenilo, Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> o Het<sup>4</sup> en donde  
20 los grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> pueden estar opcionalmente terminados con un grupo haloalquilo como CF<sub>3</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>; Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> o Het<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con OH, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente  
25 sustituido con CN, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> o CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; alcanóilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; hidroxí-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> opcionalmente sustituido con NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; (alcoxi C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>)-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> opcionalmente sustituido con OH o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; CO<sub>2</sub>R<sub>7</sub>; halo; NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>; NHSO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>; o fenilo o heterociclilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con me-  
30 tilo; o R<sup>4</sup> es un grupo pirrolidinilsulfonilo, piperidino-sulfonilo, morfolinosulfonilo o piperazin-1-ilsulfonilo que tiene un sustituyente R<sup>10</sup> en la posición 4 del grupo piperazinilo, en donde dicho grupo piperazinilo está opcional-  
35 mente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, al-

coxi  $C_1$  a  $C_3$ ,  $NR^7R^8$  o  $CONR^7R^8$  y está opcionalmente en la forma de su 4-N-óxido;

$R^5$  y  $R^6$  se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo  $C_1$  a  $C_4$  opcionalmente sustituido con cicloalquilo  $C_3$  a  $C_5$  o alcoxi  $C_1$  a  $C_4$  o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolínico, 4-( $NR^9$ )-piperazinilo o imidazolilo en donde dicho grupo está opcionalmente sustituido con metilo o hidroxilo;

10  $R^{10}$  es H; alquilo  $C_1$  a  $C_6$ , (alcoxi  $C_1$ - $C_3$ )-alquilo  $C_2$ - $C_6$ , hidroxil-alquilo  $C_2$ - $C_6$ , ( $R^7R^8N$ )-alquilo  $C_2$ - $C_6$ , ( $R^7R^8NCO$ )-alquilo  $C_1$ - $C_6$ ,  $CONR^7R^8$ ,  $CSNR^7R^8$  o  $C(NH)NR^7R^8$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , fenilo opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ ; alquénico  $C_2$  a  $C_6$  o  $Het^4$ ;

$Het^1$  es un grupo heterocíclico que contiene nitrógeno de 4, 5 ó 6 miembros unido a N que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre S, N o O;

20  $Het^2$  es un grupo heterocíclico de 5 miembros unido a C que contiene un heteroátomo de O, S o N que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O o S;

$Het^3$  es un grupo heterocíclico de 6 miembros unido a C que contiene un heteroátomo de O o S que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o N o  $Het^3$  es un grupo heterocíclico de 6 miembros unido a C que contiene tres heteroátomos de N;

30  $Het^4$  es un grupo heterocíclico de 4, 5 ó 6 miembros unidos a C que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre S. o N; y en donde cualquiera de dichos grupos heterocíclicos  $Het^1$ ,  $Het^2$ ,  $Het^3$  o  $Het^4$  puede ser saturado, parcialmente insaturado o aromático y en donde cualquiera de dichos grupos heterocíclicos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo  $C_1$  a  $C_4$ , alquénico  $C_2$  a  $C_4$ , alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ ,

halo,  $\text{CO}_2\text{R}^{11}$ ,  $\text{COR}^{11}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{12}$  o  $\text{NHR}^{11}$  y/o en donde cualquiera de dichos grupos heterocíclicos está benzo-condensado;

o cuando  $\text{R}^{13}$  representa  $\text{OR}^3$  o  $\text{R}^3\text{NR}^5$ ,  $\text{R}^1$  representa Het, alquil-Het, arilo o alquilarilo, y estos últimos cinco grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior),  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)OR}^9$ ,  $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  y  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ;  $\text{R}^2$  representa H, halo, ciano, nitro,  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)OR}^9$ ,  $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ , alquilo inferior, Het, alquil-Het, arilo o alquilarilo, y estos últimos cinco grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior),  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)OR}^9$ ,  $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  y  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ;  $\text{R}^3$  representa H, alquilo inferior, alquil-Het o alquilarilo, y estos tres últimos grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior),  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)OR}^9$ ,  $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,  $\text{NR}^{16}\text{Y(O)R}^{17}$ ,  $\text{SOR}^{18}$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^{19}\text{R}^{20}$ ,  $\text{C(O)AZ}$ , alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, Het, alquil-Het, arilo, alquilarilo, y estos últimos siete grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior),  $\text{OR}^6$ ,  $\text{OC(O)R}^7$ ,  $\text{C(O)R}^8$ ,  $\text{C(O)OR}^9$ ,  $\text{C(O)NR}^{10}\text{R}^{11}$ ,  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$  y  $\text{SO}_2\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ ; Y representa C o S(O), en donde uno de  $\text{R}^{16}$  y  $\text{R}^{17}$  no está presente cuando Y es S(O); A representa alquileno inferior; Z representa  $\text{OR}^6$ , halo, Het o arilo, y estos dos últimos grupos están ambos opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior),  $\text{OR}^6$ ,

OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> representan independientemente H o alquilo inferior; R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente H o alquilo inferior, y este último grupo está opcionalmente sustituido y/o terminado con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior), OR<sup>6</sup>, OC(O)R<sup>7</sup>, C(O)R<sup>8</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, C(ONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> y SO<sub>2</sub>R<sup>14</sup>R<sup>15</sup> o Het o arilo opcionalmente sustituido con uno o más de estos once últimos grupos o uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> puede ser alcoxi inferior, amino o Het, y estos dos últimos grupos están ambos opcionalmente sustituidos con alquilo inferior; R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan independientemente H o alquilo inferior o uno de R<sup>12</sup> o R<sup>13</sup> puede ser C(O)-alquilo inferior o C(O)Het en el que Het está opcionalmente sustituido con alquilo inferior; R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> representan independientemente H o alquilo inferior o R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico; R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> representan independientemente H o alquilo inferior o uno de R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> puede ser Het o arilo, y estos dos últimos grupos están ambos opcionalmente sustituidos con alquilo inferior; Het representa un grupo heterocíclico de cuatro a doce miembros opcionalmente sustituido, que puede ser aromático o no aromático, y que puede contener uno o mas enlaces dobles, que puede ser mono- o di-cíclico y que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre N, S y O; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

En la fórmula (III), el inhibidor de PDEV puede contener grupos halo. En la presente memoria descriptiva, "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

En la fórmula (III), el inhibidor de PDE5 puede contener uno o más grupos alquilo, alcoxi, alqueno, alqueno y alqueno, que pueden ser de cadena sin ramificar o ramificada.

En la fórmula (III) un grupo preferido de compuestos para ser usados según la presente invención son aquellos en los que:  $R^1$  es H, metilo o etilo;  $R^2$  es H, alquilo  $C_1-C_3$ , opcionalmente sustituido con OH o metoxi;  $R^3$  es alquilo  $C_2-C_3$  o alilo;  $R^4$  es un grupo sulfonilpiperidino o 4-N-( $R^{10}$ )-sulfonilpiperazin-1-ilo;  $R^5$  es H,  $NR^7R^8$  o  $CONR^7R^8$ ;  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_1-C_3$ , hidroxialquilo  $C_2-C_6$ ,  $CONR^7R^8$ ,  $CSNR^7R^8$  o  $C(NH)NR^7R^8$ ; y  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente H o metilo.

En la fórmula (III), otro grupo preferido de compuestos para ser usado según la presente invención son aquellos en los que:  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_2$  opcionalmente sustituido con Het; 2-(morfolin-4-il)etilo o bencilo;  $R^2$  es alquilo  $C_2$  a  $C_4$ ;  $R^{11}$  es  $OR^3$  o  $NR^5R^6$ ;  $R^3$  es alquilo  $C_1$  a  $C_4$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre ciclopropilo, ciclobutilo, OH, metoxi, etoxi, benciloxi,  $NR^5R^6$ , fenilo, furan-3-ilo, piridin-2-ilo y piridin-3-ilo; ciclobutilo; 1-metilpiperidin-4-ilo; tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo;  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo  $C_1$  a  $C_2$  opcionalmente sustituido con ciclopropilo o metoxi o, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínico, pirrolidinilo o morfolinilo;  $R^7$  y  $R^8$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo 4- $R^{10}$ -piperazinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo y opcionalmente en la forma de su 4-N-óxido;  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_1$  a  $C_3$  opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre OH,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , fenilo opcionalmente sustituido con metoxi, benzodioxol-5-ilo y benzodioxan-2-ilo; alilo; piridin-2-ilo; piridin-4-ilo o pirimidin-2-ilo; y Het se selecciona entre piridin-2-ilo; 1-óxidopiridin-2-ilo; 6-metilpiridin-2-ilo; 6-metoxipiridin-2-ilo; piridazin-3-ilo; pirimidin-2-ilo y 1-metilimidazol-2-ilo. De este grupo son más preferidos los compuestos en los que  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_2$  opcionalmente

sustituido con Het; 2-(morfolin-4-il)etilo o bencilo; R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; R<sup>13</sup> es OR<sup>3</sup>; R<sup>3</sup> es alquilo C<sup>1</sup> a C<sup>4</sup> opcionalmente monosustituido con ciclopropilo, ciclobutilo, OH, metoxi, etoxi, fenilo, furan-3-ilo o piridin-2-ilo; ciclobutilo; tetrahidrofuran-3-ilo o tetrahidropiran-4-ilo; R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo 4-R<sup>10</sup>-piperazinilo opcionalmente en la forma de su 4-N-óxido; R<sup>10</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> opcionalmente monosustituido con OH, y Het se selecciona entre piridin-2-ilo; 1-óxidopiridin-2-ilo; 6-metilpiridin-2-ilo; 6-metoxipiridin-2-ilo; piridazin-3-ilo; pirimidin-2-ilo y 1-metilimidazol-2-ilo.

En la fórmula (III), otro grupo preferido adicional de compuestos para ser usados según la presente invención son aquellos en los que: R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o alqueno C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> en los que dichos grupos alquilo o alqueno pueden ser de cadena lineal o ramificada o R<sup>1</sup> es cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o cicloalqueno C<sub>4</sub> a C<sub>6</sub> y en los que cuando R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> dicho grupo alquilo está sustituido; y en los que cuando R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>4</sub> a C<sub>6</sub>, alqueno C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>6</sub> o cicloalqueno C<sub>4</sub> a C<sub>6</sub> dicho grupo alquilo, alqueno, cicloalquilo o cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo; alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>; cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>; fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, halo, CN, NO<sub>2</sub>, NHR<sup>11</sup>, NHCOR<sup>12</sup>, NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, SO<sub>2</sub>NHR<sup>11</sup>, COR<sup>11</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> en donde dichos grupos haloalquilo y haloalcoxi contienen uno o más átomos de halógenos; NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> o NR<sup>7</sup>COR<sup>11</sup>;, un grupo Het<sup>1</sup> que es un grupo heterocíclico que contiene N, de 4 miembros y unido a N; un grupo Het<sup>2</sup> que es un grupo heterocíclico de 5 miembros unido a C que contiene un heteroátomo de O, S o N y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre N, O o S; un grupo Het<sup>3</sup> que es un grupo heterocíclico de 6 miembros

bros unido a C que contiene un heteroátomo de O o S que  
 contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados  
 entre O, S o N o un grupo Het<sup>3</sup> que es un grupo heterocíclico  
 de 6 miembros unido a C que contiene tres heteroátomos  
 5 de N; en los que R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron  
 previamente en la presente memoria descriptiva o R<sup>1</sup> es un  
 grupo Het<sup>4</sup> que es un grupo heterocíclico de 4 a 5 miembros  
 unido a C que contiene un heteroátomo seleccionado entre S,  
 O o N; un grupo Het<sup>4</sup> que es un grupo heterocíclico de 6  
 10 miembros unido a C que contiene uno, dos o tres heteroátomos  
 seleccionados entre S u O; un grupo Het<sup>4</sup> que es un grupo  
 heterocíclico de 6 miembros unido a C que contiene tres  
 heteroátomos de nitrógeno; un grupo Het<sup>4</sup> que es un grupo  
 heterocíclico de 6 miembros unido a C que contiene uno o  
 15 dos heteroátomos de nitrógeno que está sustituido con uno o  
 más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, al-  
 coxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>11</sup>, NHR<sup>11</sup> o NHCOR<sup>12</sup> y que in-  
 cluyen opsionalmente un heteroátomo adicional seleccionado  
 entre S, O o N en donde cualquiera de dichos grupos hetero-  
 20 cíclicos Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> o Het<sup>4</sup> es saturado, parcialmente  
 insaturado o aromático en la medida apropiada y en los que  
 cualquiera de dichos grupos heterocíclicos está opcional-  
 mente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
 entre alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alqueno C<sub>3</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>,  
 25 halo, CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, COR<sup>11</sup> o NHR<sup>11</sup> en los que R<sup>11</sup> es como se  
 definió anteriormente y/o en los que cualquiera de dichos  
 grupos heterocíclicos está benzo-condensado; o R<sup>1</sup> es fenilo  
 sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre  
 CF<sup>3</sup>, OCF<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> o CO<sub>2</sub>R<sup>12</sup> en donde R<sup>12</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> que  
 30 está opcionalmente sustituido con fenilo, haloalquilo C<sub>1</sub> a  
 C<sub>4</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> en donde dichos grupos haloalquilo y  
 haloalcoxi contienen uno o más átomos de halógenos; R<sup>12</sup> es  
 alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; R<sup>13</sup> es OR<sup>3</sup>; R<sup>3</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> opcional-  
 mente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados  
 35 entre cicloalquilo C<sub>3</sub> a C<sub>5</sub>, hidroxí, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, benci-



loxi,  $NR^5R^6$ , fenilo furanilo, tetrahidrofuranilo o piridinilo en los que dichos grupos alquilo  $C_1$  a  $C_6$  y alcoxi  $C_1$  a  $C_4$  pueden estar opcionalmente terminados con un grupo haloalquilo como  $CF_3$ ; o  $R^3$  es cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$ , 1-(alquilo  $C_1$  a  $C_4$ ) piperidinilo, tetrahidrofuranilo o tetrahidropirano-  
5 nilo;  $R^4$  es un grupo piperazin-1-ilsulfonilo que tiene un sustituyente  $R^{10}$  en la posición 4 del grupo piperazinilo en donde dicho grupo piperazinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo  $C_1$  a  $C_4$  y está opcionalmen-  
10 te en la forma de su 4-N-óxido;  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo  $C_1$  a  $C_4$  opcionalmente sustituido con cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  o alcoxi  $C_1$  a  $C_4$  o, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un grupo azetidínilo, pirrolidinilo, piperidinilo o morfolinilo; y  $R^{10}$  es H; alquilo  $C_1$  a  $C_4$  opcionalmente sustituido  
15 con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo,  $NR^5R^6$ ,  $CONR^5R^6$ , fenilo opcionalmente sustituido con alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ ; alquénilo  $C_3$  a  $C_6$ ;  $Het^4$ ; con la condición de que cuando  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_3$  sustituido con  
20 fenilo entonces dicho grupo fenilo no está sustituido con alcoxi  $C_1$  a  $C_4$ ; CN, halo,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ; o alquilo  $C_1$  a  $C_4$ . Son más preferidos de este grupo de compuestos aquellos en los que  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_6$  en donde dicho alquilo puede ser de cadena ramificada o lineal o  $R^1$  es cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  y  
25 en el que cuando  $R^1$  es alquilo  $C_1$  a  $C_3$  dicho grupo alquilo está sustituido; y en el que cuando  $R^1$  es alquilo  $C_4$  a  $C_6$  o cicloalquilo  $C_3$  a  $C_6$  dicho grupo alquilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: hidroxilo; alcoxi  $C_1$  a  $C_2$ ; cicloalquilo  $C_3$   
30 a  $C_6$ ;  $NR^7R^8$ ,  $NR^7COR^{11}$  o  $COR^{11}$  en los que  $R^7$  y  $R^8$  se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo  $C_1$  a  $C_4$  o  $COR^9$  en donde  $R^9$  y  $R^{11}$  son como se definieron previamente en la presente memoria descriptiva; un grupo  $Het^1$  que es un grupo heterocíclico que contiene N, de 4 miembros y unido a  
35 N; un grupo  $Het^3$  que es un grupo heterocíclico de 6 miem-

broso unido a C que contiene un heteroátomo de O o S y que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o N o un grupo Het<sup>3</sup> que es un grupo heterocíclico de 6 miembros unido a C que contiene tres heteroátomos de N; o R<sup>1</sup> es un grupo Het<sup>4</sup> que es un grupo heterocíclico de 4 miembros unido a C que contiene un heteroátomo seleccionado entre S, O o N o R<sup>1</sup> es un grupo Het<sup>4</sup> que es un grupo heterocíclico de 6 miembros unido a C que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados entre S o O en donde dichos grupos heterocíclicos Het<sup>1</sup>, Het<sup>2</sup>, Het<sup>3</sup> o Het<sup>4</sup> son saturados, parcialmente insaturados o aromáticos y en están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -COR<sup>11</sup> o NHR<sup>11</sup> en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron con anterioridad y/o en donde cualquiera de dichos grupos heterocíclicos está benzo-condensado; o R<sup>1</sup> es fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -COR<sup>11</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> en donde R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son como se definieron con anterioridad; R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>; R<sup>13</sup> es OR<sup>3</sup>; R<sub>3</sub> es metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, sec-butilo, i-butilo o t-butilo, alquilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo, metoxilo, etoxilo, benciloxilo, fenilo, bencilo, furan-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilmetilo, tetrahidrofuran-3-ilmetilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>2</sub>; R<sup>4</sup> es un grupo piperazin-1-il sulfonilo que tiene un sustituyente R<sup>10</sup> en la posición 4 del grupo piperazinilo en donde dicho grupo piperazinilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y está opcionalmente en la forma de su 4-N-óxido; y R<sup>10</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>3</sub> opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en donde R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>4</sub> y alquienilo C<sub>3</sub>.

En la fórmula (III), un grupo adicional de compuestos preferidos para ser usados según la presente invención son aquellos en los que:  $R^1$  representa H, alquilo inferior, Het, alquil-Het o alquilarilo (de los que los últimos cuatro grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes seleccionados entre ciano, alquilo inferior,  $OR^6$ ,  $C(O)OR^9$  o  $NR^{12}R^{13}$ );  $R^2$  representa H, halo, alquilo inferior, Het o arilo (de los que estos últimos tres grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes como se definieron con anterioridad, y preferentemente con  $NR^{12}R^{13}$  o  $SO_2NR^{14}R^{15}$ );  $R^3$  representa alquilo  $C_1-C_4$  o cicloalquilo  $C_3-C_4$  que están opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, ciano, nitro, alquilo inferior, halo(alquilo inferior),  $OR^6$ ,  $OC(O)R^7$ ,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$  y  $SO_2NR^{14}R^{15}$ );  $R^4$  representa halo, ciano, nitro,  $C(O)R^8$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$ ,  $N[Y(O)R^{17}]_2$ ,  $NR^{16}Y(O)R^{17}$ ,  $SoR^{18}$ ,  $SO_2R^{19}$ ,  $C(O)AZ$ , alquilo inferior, alquinilo inferior, Het o arilo, de los que estos tres últimos grupos están todos opcionalmente sustituidos y/o terminados con uno o más sustituyentes como se definieron con anterioridad; y en donde Y, A, Z,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$  y Het son como se definieron con anterioridad en la presente memoria descriptiva. Los más preferidos en este grupo adicional son los compuestos en los que  $R^1$  representa alquilo inferior opcionalmente sustituido, más preferentemente alquilo inferior, alquilo inferior terminado con alcoxi inferior, alquilo inferior terminado con  $NR^{12}R^{13}$  o alquilo inferior terminado con N-morfolino. Alternativamente,  $R^1$  puede representar un grupo 4-piperidinilo o 3-azetidínilo, opcionalmente sustituido en el átomo de nitrógeno del grupo piperidinilo con alquilo inferior o  $C(O)OR^9$ . En estos compuestos más preferidos de este grupo adicional  $R^3$  representa  $C(O)NR^{10}R^{11}$ ,  $NR^{12}R^{13}$ , alquilo inferior opcionalmente inte-

rrumpido con uno o más de O, S o N, opcionalmente sustitui-  
 do en N con alquilo inferior o azilo, o arilo opcionalmente  
 sustituido o Het. Más preferentemente, cuando R<sup>2</sup> es alquilo  
 inferior interrumpido, los átomos de interrupción son uno o  
 5 más de O y N alquilado inferior y cuando R<sup>2</sup> es arilo, es  
 fenilo opcionalmente sustituido o piridilo. Los compuestos  
 particularmente preferidos de este grupo adicional son  
 aquellos en los que R<sup>2</sup> representa C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>, alqui-  
 lo C<sub>1-4</sub> opcionalmente interrumpido con O o N, opcionalmente  
 10 sustituido en N con alquilo inferior, fenilo opcionalmente  
 sustituido o piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo,  
 pirazin-2-ilo, pirazol-4-ilo, oxadiazol-2-ilo, furan-2-ilo,  
 furan-3-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo e imidazo[1,2-a]piridín-  
 6-ilo opcionalmente sustituidos. En este grupo más preferi-  
 15 do de compuestos adicionales R<sup>3</sup> puede representar alquilo  
 inferior o cicloalquilo. También, X es preferentemente O.  
 Estos compuestos adicionales y más preferidos tienen R<sup>4</sup> que  
 representa halo, alquilo inferior, alquinilo inferior, Het  
 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,  
 20 C(O)R<sup>8</sup>, C(O)AZ, C(O)OR<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> o NR<sup>16</sup>Y(O)R<sup>17</sup>.  
 Los valores más preferidos para R<sup>4</sup> son C(O)R<sup>8</sup> (por ejemplo,  
 acetilo), halo (por ejemplo, yodo), SO<sub>2</sub>R<sup>19</sup> (en donde R<sup>19</sup> re-  
 presenta alquilo inferior) y C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup> (por ejemplo, donde  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> representan independientemente H y alquilo infe-  
 25 rior y/o uno de R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es alcoxi inferior) o NHB, en don-  
 de B representa H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o C(O)Net. Todavía son adicionam-  
 lente preferidos compuestos en los que R<sup>4</sup> representa yodo,  
 alquilo inferior, alquinilo inferior (de los que estos dos  
 últimos grupos están sustituidos y/o terminados con C(O)OR<sup>9</sup>  
 30 (en donde R<sup>9</sup> representa H o alquilo C<sub>1-6</sub>)), N(H)Y(O)R<sup>17</sup>,  
 N[Y(O)R<sup>17</sup>]<sub>2</sub>, Het opcionalmente sustituido o NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> (en donde  
 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> conjuntamente representan alquileno C<sub>3-5</sub> interrumpido  
 con O o N-S(O)<sub>2</sub>- (arilo opcionalmente sustituido)).

Los inhibidores de PDEV más preferidos para ser usados  
 35 en la invención, particularmente con un ligando alfa-2-

delta seleccionado entre gabapentina, pregabalina y ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables se seleccionan entre el grupo:

- 5            5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil);
- (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12 $\alpha$ -hexahidro-2-metil-6-(3,4-metildioxifenil)piperazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafilo, IC-351, Cialis®);
- 10           2-[2-etoxi-5-(4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil)fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-ona (vardenafilo);
- 5-[2-etoxi-5-(4-etilpiperazin-1-ilsulfonil)piridin-3-il]-3-etil-2-[2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 15           5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidilil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- y
- 20           1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina; y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables.

Un inhibidor de PDEV particularmente preferido, 25 particularmente con el ligando alfa-2-delta seleccionado entre gabapentina, pregabalina y ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ) (3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables es 5-{2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)fenil}-1-metil-3-n-propil-1,6-

30           dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (sildenafil) y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables. El citrato de sildenafil es una sal preferida.

Como un aspecto alternativo o preferido de la presente invención, se proporciona una combinación, particularmente 35 una combinación sinérgica, que comprende gabapentina y un

inhibidor de PDEV seleccionado entre sildenafilo, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]-pirimidin-7-ona, vardenafilo o tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Una combinación particularmente preferida comprende gabapentina y sildenafilo o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

10 Como un aspecto alternativo o preferido de la presente invención, se proporciona una combinación, particularmente una combinación sinérgica, que comprende pregabalina y un inhibidor de PDEV seleccionado entre sildenafilo, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafilo o tadalafilo. Una combinación particularmente preferida comprende pregabalina y sildenafilo.

20 Todavía, como un aspecto alternativo o preferido adicional de la presente invención, se proporciona una combinación, particularmente una combinación sinérgica, que comprende ácido [(1R,5R,6R)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de PDEV. Adecuadamente, se proporciona una combinación que comprende ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y un inhibidor de PDEV seleccionado entre sildenafilo, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafilo o tadalafilo o una sal o sol-

88  
dl

vato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferentemente sildenafil o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Adecuadamente, se proporciona una combinación que comprende ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un inhibidor de PDEV seleccionado entre sildenafil, 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina, 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona, vardenafilo o tadalafilo o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, preferentemente sildenafil o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía, como un aspecto preferido de la presente invención, la combinación se selecciona entre:

- gabapentina y sildenafil;
- gabapentina y vardenafilo;
- 20 gabapentina y tadalafilo;
- gabapentina y 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridnilsulfonil}-4-etilpiperazina;
- gabapentina y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 25 pregabalina y sildenafil;
- pregabalina y vardenafilo;
- pregabalina y tadalafilo;
- 30 pregabalina y 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina;
- pregabalina y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 35

8  
a2

- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y sildenafililo;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y vardenafilo;
- 5        ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y tadalafilo;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina; y
- 10        ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- 15        ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético y sildenafililo;
- ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y vardenafilo;
- ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y tadalafilo;
- 20        ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético y 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-etilpiperazina;
- 25        ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético; y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-etil-3-azetidínil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-
- 30        acético y sildenafililo;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético y vardenafilo;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético y tadalafilo;



ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-  
acético y 1-{6-etoxi-5-[3-etil-6,7-dihidro-2-(2-  
metoxietil)-7-oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-  
piridilsulfonil}-4-etilpiperazina,

5 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-  
acético y 5-(5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2-(1-  
etil-3-acetidinil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-  
7-ona,

o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los  
10 mismos.

La combinación de la presente invención en una forma  
de dosificación única es adecuada para una administración a  
cualquier sujeto mamífero, preferentemente humano. La admi-  
nistración puede ser de una vez (o.d.), dos veces (b.i.d.)  
15 o tres veces (t.i.d.) diariamente, adecuadamente b.i.d. o  
t.i.d., más adecuadamente b.i.d., lo más adecuadamente o.d.  
Por tanto, como un aspecto adicional de la presente inven-  
ción, se proporciona un método de tratamiento curativo,  
profiláctico o paliativo del dolor en un sujeto mamífero  
20 que comprende una administración diaria de una vez, dos ve-  
ces o tres veces, adecuadamente dos veces o tres veces, más  
adecuadamente dos veces, lo más adecuadamente una vez al  
día de una combinación eficaz particularmente sinérgica de  
un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV.

25 La determinación de una interacción sinérgica entre  
uno o más componentes, el intervalo óptimo para el efecto y  
los intervalos de las dosis absolutas de cada componente  
para el efecto pueden ser definitivamente medidos mediante  
la administración de los componentes sobre intervalos y do-  
30 sis diferentes de relaciones p/p a pacientes que necesitan  
el tratamiento. Para seres humanos, la complejidad y el  
coste de llevar a cabo estudios clínicos sobre pacientes  
hace que sea impráctico el uso de esta forma de ensayar co-  
mo un modelo principal para la sinergia. Sin embargo, la  
35 observación de la sinergia en una especie puede ser predic-

22  
ay

tiva de la existencia del efecto en otras especies y modelos de animales, como se describe en la presente memoria descriptiva, para medir un efecto sinérgico y los resultados de estos estudios pueden ser usados también para predecir la dosis eficaz y los intervalos de las relaciones de concentraciones en plasma y las dosis absolutas y concentraciones en plasma requerida por otras especies mediante la aplicación de métodos farmacocinéticos/farmacodinámicos. Las correlaciones establecidas entre los modelos de animales y los efectos observados en el hombre sugieren que la sinergia en los animales se demuestra de la mejor forma usando mediciones de alodinia estáticas y dinámicas en roedores que han experimentado procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, herida de constricción crónica) o químicos (por ejemplo, estreptozocina) para inducir la alodinia. Debido a los efectos de plataforma en estos modelos, su valor se evalúa de la mejor forma en términos de acciones sinérgicas que en pacientes con dolor neuropático se traducirían en ventajas de ahorro de dosis. Otros modelos en las que los agentes existentes usados para el tratamiento del dolor neuropático solo proporcionarían una respuesta parcial son más adecuados para predecir la capacidad potencial de las combinaciones que actúan sinérgicamente para producir una eficacia máxima aumentada a dosis toleradas de forma máxima de los dos componentes.

Por tanto, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para una administración a seres humanos que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un intervalo de combinación p/p que se corresponde con los intervalos absolutos observados en un modelo de animal no humano, preferentemente un modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Adecuadamente, el intervalo de relaciones en seres humanos corresponde a un intervalo no

23  
d5

humano seleccionado entre 1:50 a 50:1 partes en peso, 1:50 a 20:1, 1:50 a 10:1, 1:50 a 1:1, 1:20 a 50:1, 1:20 a 20:1, 1:20 a 10:1, 1:20 a 1:1, 1:10 a 50:1, 1:10 a 20:1, 1:10 a 10:1, 1:10 a 1:1, 1:1 a 50:1, 1:1 a 20:1 y 1:1 a 10:1. Más  
5 adecuadamente, el intervalo en seres humanos corresponde a un intervalo no humano sinérgico de 1:10 a 20:1 partes en peso. Preferentemente, el intervalo en seres humanos co-  
rresponde a un intervalo no humano del orden de 1:1 a 10:1 partes en peso. Para gabapentina y sildenafil, el interva-  
10 lo de seres humanos corresponde a un intervalo de dosis si-  
nérgica en un modelo no humano, preferentemente de rata, del orden de 1:1 a 10:1 partes en peso.

Para seres humanos, se pueden usar diversos modelos de dolor experimentales en el hombre para demostrar que los  
15 agentes con sinergia demostrada en animales tienen también efectos en el hombre compatibles con esa sinergia. Ejemplos de modelos humanos que pueden ajustarse para estos fines incluyen el modelo de calor/capsaicina (Petersen, K.L. & Rowbotham, M.C. (1999) NeuroReport 10, 1511-1516), el mode-  
20 lo de capsaicina i.d. (Andersen, O.L., Felsby, S., Nicolaisen, L. Bjerring, P., Jensen, T.S. & Arendt-Nielsen, L. (1996) Pain 66, 51-62), que incluyen el uso de trauma de capsaicina repetido (Witting, N., Svensson, P., Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T.S. (2000) Somatosensory Motor Res.  
25 17, 5-12) y la suma de respuestas acumuladas (Curatolo, M. et al. (2000) Anesthesiology 93, 1517-1530). Con estos modelos, se pueden emplear la evaluación subjetiva de la intensidad del dolor o zonas de hiperalgesia pueden ser usa-  
dos como punto finales, o más puntos finales objetivos, que  
30 se basan en tecnologías electrofisiológicas o de formación de imágenes (como la formación de imágenes por resonancia magnética funcional) pueden ser empleados (Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Bichel, C. (2002) Brain 125, 1326-1336). Todos estos modelos re-  
35 quieren la evidencia de una validación objetiva antes de

que se pueda concluir que proporcionan una evidencia en el hombre de soportar las acciones sinérgicas de una combinación que ha sido observado en estudios en animales.

Para la presente invención en seres humanos, un intervalo de relación de ligando alfa-2-delta:inhibidor de PDEV se selecciona entre 1:50 a 50:1 partes en peso, 1:50 a 20:1, 1:50 a 10:1, 1:50 a 1:1, 1:20 a 50:1, 1:20 a 20:1, 1:20 a 10:1, 1:20 a 1:1, 1:10 a 50:1, 1:10 a 20:1, 1:10 a 10:1, 1:10 a 1:1, 1:1 a 50:1, 1:1 a 20:1 y 1:1 a 10:1, más adecuadamente 1:10 a 20:1, preferentemente 1:1 a 10:1. Para una combinación de gabapentina y sildenafil, la invención proporciona una dosis adecuada en el intervalo de relaciones de 1:10 a 10:1 p/p, más adecuadamente 1:5 a 5:1, respectivamente.

Las dosis óptimas de cada componente para la sinergia pueden ser determinadas según procedimientos publicados en modelos para animales. Sin embargo, en el hombre (incluso en un modelo experimental de dolor) el coste puede ser muy elevado para los estudios para determinar la relación de exposición-respuesta completa a todas las dosis terapéuticamente relevantes de cada componente de una combinación. Puede ser necesario, al menos inicialmente, estimar si pueden ser observados efectos que sean congruentes con la sinergia a dosis que hayan sido extrapoladas de las que proporcionan una sinergia óptima en animales. En la formación de escalas de dosis de animales al hombre, los factores como peso corporal relativo/área superficial corporal, absorción relativa, distribución, metabolismo y excreción de cada componente y la unión de proteína en plasma relativa necesitan ser consideradas y, por estas razones, la relación de la dosis óptima prevista para el hombre (y también para pacientes) es improbable que sea igual a la relación de la dosis que se ha mostrado que es óptima en animales. Sin embargo, la relación entre las dos puede ser entendida y calculada por un experto en la técnica de características far-

8  
97

macocinéticas de animales y seres humanos. Es importante en el establecimiento del puente entre los efectos en animales y en seres humanos las concentraciones en plasma obtenidas para cada componente usado en los estudios en animales, ya que estos están relacionados con la concentración en plasma de cada componente que se esperaría que proporcionara eficacia en el hombre. La formación de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos (que incluyen métodos como isobologamas, índice de interacción y moderación de la superficie de respuesta) y las simulaciones pueden ayudar a predecir las relaciones de dosis sinérgicas en el hombre, particularmente cuando cualquiera o los dos de estos componentes ya han sido estudiados en el hombre.

Es importante determinar si cualquier sinergia concluida observada en animales o el hombre es debida solamente a interacciones farmacocinéticas. Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de un compuesto por otro puede proporcionar una impresión falsa de sinergia farmacodinámica. En estudios de animales con gabapentina y sildenafil, se han tomado muestras repetidas de sangre y se ha mostrado que, de acuerdo con las propiedades farmacocinéticas conocidas de los agentes, no hay evidencia de ninguna interacción farmacocinética cuando los compuestos son administrados a las dosis que inducen interacciones sinérgicas de dolor. Esto demuestra que la sinergia con respecto al dolor es farmacodinámica, produciéndose con posterioridad a que cada uno de estos agentes interaccionen con sus respectivas dianas receptoras y/o enzimáticas.

Por tanto, según un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para la administración a seres humanos que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que el intervalo de dosis de cada componente corresponde a los intervalos sinérgicos absolutos observados en un modelo de animal no huma-

no, preferentemente el modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Adecuadamente, el intervalo de dosis de ligando alfa-2-delta en un ser humano se corresponde a un intervalo de dosis de 1-20 mg/kg, más adecuadamente 1-10 mg/kg, en la rata y el intervalo de dosis correspondiente para un inhibidor de PDEV es 0,1-10 mg/kg, más adecuadamente 0,1-1 mg/kg. Para gabapentina y sildenafil, el intervalo de dosis en el ser humano corresponde adecuadamente a un intervalo sinérgico de 1-10 mg/kg de gabapentina y 0,1-1 mg/kg de sildenafil en la rata.

Adecuadamente, la dosis de ligando alfa-2-delta para ser usada en un ser humano está en un intervalo seleccionado de 1-1.200 mg, 1-500 mg, 1-100 mg, 1-50 mg, 1-25 mg, 500-1.200 mg, 100-1.200 mg, 100-500 mg, 50-1.200 mg, 50-500 mg ó 50-100 mg, adecuadamente 50-100 mg b.i.d. o t.i.d., adecuadamente t.i.d., y la dosis de inhibidor de PDEV está en un intervalo seleccionado de 1-200 mg, 1-100 mg, 1-50 mg, 1-25 mg, 10-100 mg, 10-50 mg ó 10-25 mg, adecuadamente 10-100 mg, b.i.d. o t.i.d., adecuadamente t.i.d. Para gabapentina y sildenafil, los intervalos de dosis adecuadas son 50-600 mg:10-100 mg t.i.d.

Será evidente para el lector experto que los intervalos de concentraciones en plasma de las combinaciones de ligando alfa-2-delta e inhibidor de PDEV de la presente invención requeridos para proporcionar un efecto terapéutico dependen de la especie que va a ser tratada y de los componentes usados. Por ejemplo, para gabapentina y sildenafil en rata, los valores de  $C_{max}$  de gabapentina varían en el intervalo de 0,520  $\mu\text{g/ml}$  a 10,5  $\mu\text{g/ml}$  y los valores de  $C_{max}$  de sildenafil varían en el intervalo de 0,02  $\mu\text{g/ml}$  a 2,1  $\mu\text{g/ml}$ .

Es posible, usando métodos estándar de PK/PD y alométricos, extrapolar los valores de la concentración en plasma usados en un modelo de animal para predecir los valores

97A

en especies diferentes, particularmente seres humanos. Por tanto, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para la administración a seres humanos que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, en la que el intervalo de concentraciones en plasma de cada componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo de animal no humano, preferentemente el modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Adecuadamente, el intervalo de concentración en plasma en el ser humano corresponde a un intervalo de 0,05  $\mu\text{g/ml}$  a 10,5  $\mu\text{g/ml}$  para un ligando alfa-2-delta y 0,005  $\mu\text{g/ml}$  a 2,1  $\mu\text{g/ml}$  para un inhibidor de PDEV en el modelo de rata. Para gabapentina y sildenafil, el intervalo de concentraciones en plasma en el ser humano corresponde a un intervalo de 0,05  $\mu\text{g/ml}$  a 10,5  $\mu\text{g/ml}$  para gabapentina y 0,005  $\mu\text{g/ml}$  a 2,1  $\mu\text{g/ml}$  para sildenafil en el modelo de rata. Como las propiedades de unión a proteínas son similares en el plasma de rata y de ser humano para ambos compuestos, los intervalos de concentraciones en plasma anteriores son relevantes para el ser humano.

Por tanto, en un aspecto alternativo, la presente invención proporciona una combinación sinérgica que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que el intervalo de concentraciones en plasma para los componentes comprende valores de  $C_{\text{max}}$  hasta 20  $\mu\text{g/ml}$  para el ligando alfa-2-delta y hasta 4  $\mu\text{g/ml}$  para un inhibidor de PDEV, más adecuadamente 0,5  $\mu\text{g/ml}$  a 10  $\mu\text{g/ml}$  y 0,02  $\mu\text{g/ml}$  a 2,1  $\mu\text{g/ml}$ , preferentemente 0,05  $\mu\text{g/ml}$  a 20  $\mu\text{g/ml}$  y 0,005  $\mu\text{g/ml}$  a 4  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente.

Las combinaciones particularmente preferidas de la invención incluyen aquellas en las que cada variable de la combinación se selecciona a partir de los parámetros adecuados para cada variable. Las combinaciones incluso más

preferibles de la invención incluyen aquellas en las que cada variable de la combinación se selecciona a partir de los parámetros más adecuados, los más adecuados, preferidos o más preferidos para cada variable.

5

# BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**Figura 1. Efecto de (a) gabapentina y (b) sildenafil sobre el mantenimiento de alodinia estática inducida por CCI.** Se determinaron los umbrales de retirada de las patas (PWT) de línea de base (BL) para pelos de von Frey en animales por CCI antes de la administración del fármaco. Los PWR se volvieron a examinar hasta 4 h después del fármaco. Los resultados se expresan como la fuerza mediana (c) requerida para introducir la retirada de las patas (las barras verticales representan los cuartiles 1° y 3°). \*P<0,05  
10  
15 \*\*P<0,01 \*\*\*P<0,005 significativamente diferentes (ensayo U de Mann Whitney) del grupo tratado con vehículo para cada valor del tiempo.

**Figura 2. Efecto de (a) gabapentina y (b) sildenafil sobre el mantenimiento de alodinia dinámica inducida por CCI.** Se determinaron las latencias de retirada de las patas (PWL) de línea de base (BL) para estímulos con trozos de algodón para la pata trasera derecha antes de la administración del fármaco. Los valores de PWL se volvieron a examinar hasta las 4 horas. Los resultados se expresan como valores medios de PWL, las barras verticales representan ±SEM \*P<0,05, \*\*P<0,01, significativamente diferentes (ANO-  
20  
25 VA seguida de ensayo t Dunnett) del grupo tratado con vehículo para cada valor del tiempo.

**Figura 3. Efecto de relaciones de dosis fijas de gabapentina y sildenafil sobre el mantenimiento de ayudinia estática inducida por CCI.** Todos los datos se expresan para el valor del tiempo de 2h después de la administración del fármaco. Los datos de respuesta a la dosis para gabapentina y sildenafil solos se tomaron de la Figura 1. Relaciones  
30  
35 fijas de dosis de combinaciones de gabapentina y sildenafil



lo de (a) 1:10 (b) 1:1 (c) 10:1 y (d) 20:1. Los resultados se expresan como la fuerza mediana (g) requerida para inducir la retirada de las patas (las barras verticales representan los cuartiles 1° y 3°).

5       **Figura 4. Efecto de relaciones fijas de dosis de gabapentina y sildenafil sobre el mantenimiento de alodinia**  
**dinámica inducida por CCI.** Todos los datos se expresan en  
el valor del tiempo de 2h después de la administración del  
fármaco. Los datos de respuesta a la dosis para gabapentina  
10 y sildenafil solos se tomaron de la Figura 2. Combinacio-  
nes de gabapentina y sildenafil de (a) 1:10 (b) 1:1 (c)  
10:1 y (d) 20:1. Los resultados se expresan como valores  
medios de PWL, las barras verticales representan  $\pm$ SEM  
\* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0,01$ , significativamente diferentes (ANOVA se-  
15 guida de ensayo t de Dunnett) del grupo tratado con vehícu-  
lo para cada valor del tiempo.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención pueden existir  
en formas sin solvatar así como en formas solvatadas, in-  
20 cluidas las formas hidratadas. En general, las formas sol-  
vatadas, incluidas las formas hidratadas, que pueden conte-  
ner sustituciones isotópicas (por ejemplo, D20, d6-acetona  
o d6-DMSO) son equivalentes a las formas sin solvatar y es-  
tán abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

25       Algunos de los compuestos de la presente invención po-  
seen uno o más centros quirales y cada centro puede existir  
en la configuración R(D) o S(L). La presente invención in-  
cluye todas las formas enantiómeras y epímeras así como sus  
mezclas apropiadas. La separación de diastereoisómeros o  
30 isómeros cis y trans se puede conseguir por técnicas con-  
vencionales, por ejemplo, por cristalización fraccionada,  
cromatografía o HPLC de una mezcla estereoisómera de un  
compuesto de la invención o una sal o derivado adecuado del  
mismo.

102

Un cierto número de ligandos alfa-2-delta de la presente invención son aminoácidos. Como los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles pueden ser sales de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos no tóxicos apropiados. Las sales por adición de ácidos adecuados son las sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, camisilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, hidrocloreuro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, hidrogeno-fosfato, isetionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, palmoato, fosfato, sacarato, estearato, succinato, sulfato, D- y L-tartrato y tosilato. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas de las que son ejemplos las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, zinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina. Las sales con iones de amonio cuaternarios pueden ser preparadas también, por ejemplo, con el ion tetrametil-amonio. Los compuestos de la invención se pueden formar también en forma de un ion híbrido. Además de ello, como un cierto número de inhibidores de PDEV de la presente invención son aminas y un cierto número de ligandos alfa-2-delta tienen una funcionalidad ácida, un aspecto adicional de la presente invención comprende una forma de sal que contiene los dos componentes, particularmente en una combinación 1:1. Una forma de sal de combinación adecuada es la sal formada por una combinación 1:1 de gabapentina y sildenafil.

Una sal adecuada para compuestos de aminoácidos de la presente invención es la sal de hidrocloreuro. Para un examen de las sales adecuadas véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2002).

41  
103

También están dentro del alcance de la invención los clatratos, complejos de inclusión de fármaco-hospedante en los que, al contrario que en los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el hospedante están presentes en  
5 cantidades no estequiométricas. Para un examen de estos complejos, véase J. Pharm. Sci, 64(8), 1269-1288 por Haleblan (Agosto de 1975).

Con posterioridad todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen las referencias a sus sales y  
10 a los solvatos y clatratos de los compuestos de la invención y sus sales.

También están incluidos en el presente alcance los compuestos de la invención que son polimorfos.

Los profármacos de los compuestos de anteriores de la  
15 invención están incluidos en el alcance de la actual invención. El fármaco químicamente modificado, o profármaco, debe tener un perfil farmacocinético diferente del parental, que haga posible la absorción a través del epitelio mucosal, una mejor formulación de la sales y/o solubilidad, estabilidad sistémica mejorada (para un aumento de la semi-  
20 vida, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser

(1) Derivados de ésteres o amidas que pueden ser escindidos, por ejemplo, por esterazas o lipasas. Para los  
25 derivados de ésteres, el éster deriva del resto de ácido carboxílico de la molécula del fármaco por medios conocidos. Para derivados de amidas, la amida puede derivar del resto de ácido carboxílico o el resto de amina de la molécula del fármaco por medios conocidos.

30 (2) Los péptidos que pueden ser reconocidos por proteinasas específicas o no específicas. Un péptido puede ser acoplado a la molécula del fármaco a través de la formación de un enlace de amida con el resto amino o de ácido carboxílico de la molécula del fármaco por medios conocidos.

102  
194

(3) Derivados que se acumulan en un sitio de acción a través de selección por membrana de una forma de profármaco o forma de profármaco modificada.

(4) cualquier combinación de los apartados 1 a 3.

5        Los ésteres aminoacil-glicólico y -láctico son conocidos como profármacos de aminoácidos (Wermuth C.G. *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos puede ser esterificado por medios conocidos. Los profármacos y fármacos secundarios son conocidos en la técnica (Palomino E. *Drugs of the future*, 1990;15(4):361-368).  
10        Estas dos últimas citaciones se incorporan como referencia a la presente memoria descriptiva.

      La combinación de la presente invención es útil para el tratamiento general del dolor, particularmente el dolor  
15        neuropático. El dolor fisiológico es un mecanismo protector importante diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente dañinos del entorno externo. El sistema funciona a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y es exclusivamente activado por estímulos  
20        nocivos a través de mecanismos de transducción periférica (Millan 1999 *Prog. Neurobio.* 57: 1-164 for an integrative Review). Estas fibras sensoriales son conocidas como nociceptores y se caracterizan por axones de diámetro pequeño con bajas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo  
25        debido a su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal, la ubicación del estímulo. Los nociceptores se encuentran en las fibras nerviosas nociceptivas de las que hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinadas)  
30        y fibras C (no mielinadas). La actividad generada por el aporte del nociceptor es transferida después de un tratamiento complejo en la médula espinal, ya sea directamente o bien a través de los núcleos de conducción del tronco cerebral hasta el tálamo ventrobasal y seguidamente al córtex,  
35        donde se genera la sensación de dolor.

123  
195

El dolor agudo intenso y el dolor crónico pueden incluir las mismas trayectorias accionadas por procesos patofisiológicos y, como tales, dejar de proporcionar un mecanismo protector y en lugar de ello contribuir a debilitar los síntomas asociados con una amplia gama de estados de enfermedad. El dolor es una característica de muchos estados de trauma y enfermedad. Cuando se produce una herida sustancial al tejido corporal a través de una enfermedad o trauma, las características de activación del nociceptor son alteradas. Hay una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la herida y centralmente donde terminan los nociceptores. Esto conduce a una hipersensibilidad en el sitio de deterioro y en el tejido normal próximo. En el dolor agudo, estos mecanismos pueden ser útiles y permitir que tengan lugar procedimientos de reparación y la hipersensibilidad se convierte en normal una vez que la herida ha curado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura hasta más allá del procedimiento de curación, y esto normalmente es debido a una herida del sistema nervioso. Esta herida conduce a menudo a una mala adaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando la incomodidad y la sensibilidad anormal figuran entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Hay un cierto número de subtipos de dolores típicos: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, ardiente o punzante; 2) las respuestas de dolor a los estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor es producido por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolor de artritis, trauma del CNS (sistema nervioso central) o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes y, por lo tanto, pueden requerir estrategias de tratamiento

154  
196

diferentes. Por lo tanto, el dolor se puede dividir en un cierto número de zonas diferentes debido a una diferente patofisiología, y estas incluyen el dolor nociceptivo, inflamatoria, neuropático, etc. Debe apreciarse que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y, por tanto, pueden ser clasificados en más de una zona, por ejemplo, el dolor de espalda y el dolor de cáncer pueden tener componentes nociceptivos, inflamatorios y neuropáticos.

El dolor nociceptivo es inducido por una herida de tejidos o por estímulos intensos con la capacidad potencial de provocar una herida. Los aferentes del dolor son activados por la transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la herida y sensibilizan la médula espinal al nivel de su terminación. Estos son seguidamente transmitidos por los conductos medulares hasta el cerebro, donde el dolor es percibido (Meyer et al., 1994 Textbook of Pain 13-44). La activación de los nociceptores activa dos tipos de fibras nerviosas aferentes. Las fibras A-delta mielinadas transmiten rápidamente y son responsables de las sensaciones de dolor agudo y punzante, mientras que las fibras C sin mielina transmiten a una velocidad inferior y conducen el dolor sordo o débil. El dolor nociceptivo agudo moderado a severo es una característica destacada del dolor de torcedura/esguinces, pero no está limitado al mismo, dolor post-operatorio (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor post-traumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico renal. También, los síndromes de dolor agudo relacionados con el cáncer comúnmente debidos a interacciones terapéuticas como toxicidad de quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo agudo moderado a severo es una característica destacada del dolor de cáncer, pero no está limitado al mismo, que puede ser dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor de huesos, dolor de cabeza y dolor facial, dolor de vísceras) o asociado con la

95  
107

terapia del cáncer (por ejemplo, síndromes de post-quimioterapia, síndromes de dolor post-quirúrgico crónico o síndromes de post-radiación), dolor de espalda que puede ser debido a discos intervertebrales herniados o fracturados o anormalidades en las articulaciones de la región lumbar, articulaciones sacroilíacas, músculos para espinales o el ligamento longitudinal posterior.

En dolor neuropático se define como un dolor iniciado o provocado por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso (definición IASP). El deterioro nervioso puede estar provocado por un trauma o enfermedad, y, por tanto, la expresión "dolor neuropático" abarca muchos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen, pero sin limitación, neuropatía diabética, neuralgia post-herpética, dolor de espalda, neuropatía de cáncer, neuropatía de HIV, dolor de miembros fantasmas, síndrome canal carpiano, alcoholismo crónico, hipertiroidismo, neuralgia trigeminal, uremia o deficiencias vitamínicas. El dolor neuropático es patológico ya que no tiene una función protectora. A menudo está presente bastante después de que haya desaparecido la causa original, comúnmente dura durante años, disminuyendo significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf and Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Los síntomas del dolor neuropático son difíciles de tratar, ya que a menudo son heterogéneos incluso entre pacientes con la misma enfermedad (Woolf & Decosterd 1999 Pain Supp. 6: S141-S147; Woolf and Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Incluyen el dolor espontáneo, que puede ser continuo, o dolor provocado de forma paroxismal y anormal, como hiperalgesia (sensibilidad aumentada a estímulos nocivos) y alodinia (sensibilidad a estímulos normalmente inocuos).

El procedimiento inflamatorio es una serie compleja de acontecimientos bioquímicos y celulares activados en respuesta a una herida de los tejidos o a la presencia de sustancias extrañas, que dan lugar al hinchamiento y el dolor

106  
100

(Levine and Taiwo 1994: Textbook of Pain 45-56). El dolor artrítico constituye la mayoría de la población del dolor inflamatorio. La enfermedad reumatoide es uno de los estados inflamatorios crónicos más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de la RA (artritis reumatoide) es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que os factores tanto genéticos como microbiológicos pueden ser importantes (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). Se ha estimado que casi 16 millones de norteamericanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad de degeneración de las articulaciones, la mayoría de los cuales tienen más de 60 años de edad, y se espera que aumenten hasta 40 millones a medida que aumente la edad de la población, haciendo de este un problema sanitario de enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy et al., 1994 Textbook of Pain 387-395). La mayor parte de los pacientes con OA buscan atención médica debido al dolor. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se conoce que es la causa principal de incapacidad al final de la vida. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen, pero sin limitación, enfermedad de inflamación intestinal (IBD).

Otros tipos de dolor incluyen, pero sin limitación:

- Trastornos músculo-esqueléticos que incluyen, pero sin limitación, mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías sero-negativas (no reumatoide), reumatismo no articular, distrofinopatía, glicogenolisis, polimiositis y piomiositis.

- El dolor central o "dolor talámico" se define como el dolor provocado por una lesión o disfunción del sistema nervioso que incluye, pero sin limitación, dolor central post-apoplejía, esclerosis múltiples, herida de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia.



- El dolor cardíaco y vascular que incluye, pero sin limitación, angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma e isquemia esquelética-muscular.

5           - Dolor visceral y trastornos gastrointestinales. Las vísceras abarcan los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, el bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral  
10 no digestivo. Los trastornos gastrointestinales (GI) comúnmente encontrados incluyen los trastornos de funcionamiento intestinal (FBD) y las enfermedades de inflamación intestinal (IBD). Estos trastornos de GI incluyen una amplia gama de estados de enfermedad que actualmente solo están modera-  
15 damente controlados que incluyen, para FBD, reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de irritación intestinal (IBS) y síndrome de dolor funcional abdominal (FAPS) y, para IBD, enfermedad de Crohn, ileitis y colitis ulcerativa, que producen todos regularmente dolor visceral. Otros tipos  
20 de dolor visceral incluyen el dolor asociado con la dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.

- El dolor de cabeza incluye, pero sin limitación, la migraña, migraña con aura, migraña sin aura, cefalalgia histamínica y cefalalgia de tipo tensional.

25           - El dolor orofacial que incluye, pero sin limitación, dolor dental, dolor temporomandibular y miofacial.

Por tanto, como un aspecto adicional, se proporciona el uso simultáneo secuencial o separado de un ligando alfa-2-delta, que excluye los compuestos de fórmulas (i)-(xxv)  
30 del documento PCT/IB02/01146 y pregabalina o gabapentina, en el que la exclusión de pregabalina o gabapentina está limitada al uso del tratamiento de neuropatía, y un inhibidor de PDEV en la elaboración de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor,  
35 particularmente el dolor neuropático. Como una caracterís-

108  
110

tica preferida, el uso comprende adecuadamente una cualquiera de las combinaciones mencionadas con anterioridad en la presente memoria descriptiva.

5 Como un aspecto alternativo, se proporciona un método para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente el dolor neuropático, que comprende la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando alfa-2-delta, que excluye pregabalina o gabapentina, en el que la  
10 exclusión de pregabalina o gabapentina está limitada al uso en el tratamiento de nueropatía, y un inhibidor de PDEV, a un mamífero que necesita este tratamiento. Como un aspecto alternativo, la exclusión puede incluir compuestos de fórmula (i)-(xxv) del documento PCT/IB02/01146. Como una ca-  
15 racterística preferida, el méotodo comprende adecuadamente una cualquiera de las combinaciones mencionadas con anterioridad en la presente memoria descriptiva.

Como un aspecto alternativo, se proporciona el uso simultáneo, secuencial o separado de una combinación sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV en la  
20 elaboración de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente el dolor neuropático. Como una característica preferida, el uso comprende adecuadamente una cualquiera de las combinaciones  
25 mencionadas con anterioridad en la presente memoria descriptiva.

Como un aspecto alternativo adicional, se proporciona un método para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente el dolor neuropático,  
30 que comprende la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad terapéuticamente sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV a un mamífero que necesita dicho tratamiento. Como una característica preferida, el método comprende adecuadamente una cualquiera

de las combinaciones mencionadas con anterioridad en la presente memoria descriptiva.

La actividad biológica de los ligandos alfa-2-delta de la invención puede ser medida en un ensayo de unión de radioligandos usando [ $H^3$ ]-gabapentina y la subunidad  $\alpha_2\delta$  derivada de tejido cerebral porcino (Gee N.S., Brown J.P., Dissanayake V.U.K., Offord J., Thurlow R., Woodruff G.N., *J. Biol. Chem.*, 1996; 271:5879-5776). Los resultados pueden ser expresados en términos de afinidad de unión de  $\alpha_2\delta$   $\mu M$  o nM.

Las actividades inhibitoras in vitro de los inhibidores de PDEV de la presente invención frente a monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) pueden ser determinadas mediante la medición de sus valores de  $IC_{50}$ , según los detalles descritos en el documento WO 01/27113. La actividad funcional puede ser valorada como se describe por SA Ballard et al. (*Brit. J. Pharmacology*, 1996, 118 (suppl.), abstract 153P).

Los elementos de la combinación de la presente invención pueden ser administrados de forma separada, simultánea o secuencial. Como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un envase que comprende una combinación sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV y un recipiente adecuado.

La combinación puede ser también administrada opcionalmente con uno o más de otros agentes farmacológicamente activos. Los agentes opcionales adecuados incluyen:

(i) analgésicos opioides, por ejemplo, morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfanol, metadona, meperidina, fentanilo, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfinol, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;

(ii) Antagonistas opioides, por ejemplo, naloxona, naltrexona;

110  
112

(iii) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), por ejemplo, aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, ceterolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, peroxicam, sulindac, tolmetina, zomepirac y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(iv) sedantes de barbiturato, por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metotextital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal, tiopental y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(v) benzodiazepinas que tienen una acción sedante, por ejemplo, clorodiazepóxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, clorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(vi) antagonistas de  $H_1$  que tienen una acción sedante, por ejemplo, difenhidramina, pirilamina, prometazina, clorfeniramina, clorficlicina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(vii) sedantes diversos como gutetimida, meprobamato, metacualona, dicloralfenazona y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(viii) relajantes esquelético-musculares, por ejemplo, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfrenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(ix) antagonistas de receptores de NMDA, por ejemplo, dextrometorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano) y su metabolito dextrorfano ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinano), cetamina, memantina, pirroloquinolina-quinona y ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinocarboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables;

(x) compuestos alfa-adrenérgicos, por ejemplo, doxazosina, tamsulosina, clonidina y 4-amino-6,7-dimetoxi-2-(5-

metanosulfonamido-1,2,3,4-tetrahidroisoquinol-2-il)-5-(2-piridil)quinazolina;

(xi) antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, amitriptilina y nortriptilina;

5 (xii) anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina y valproato;

(xiii) inhibidores de la reabsorción de serotonina, por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina;

10 (xiv) inhibidores de la reabsorción mixta de serotonina-noradrenalina, por ejemplo, milnacipram, venlafaxina y duloxetina;

(xv) inhibidores de la reabsorción de noradrenalina, por ejemplo, reboxetina;

15 (xvi) antagonistas de taquiquinina (NK), particularmente antagonistas de NK-3, NK-2 y NK-1, por ejemplo, ( $\alpha$ R,9R)-7-[3,5-bis(trifluorometil)bencil]-8,9,10,11-tetrahidro-9-metil-5-(4-metilfenil)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naftiridin-6,13-diona (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-  
20 [(1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (MK-869), lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S);

25 (xvii) antagonistas muscarínicos, por ejemplo, oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsium y darifenacina;

(xviii) inhibidores de COX-2, por ejemplo, celecoxib, rofecoxib y valdecoxib;

30 (ix) inhibidores no selectivos de COX (preferentemente con protección del GI), por ejemplo, nitroflurbiprofeno (HCT-1026);

(xx) analgésicos de carbón-alquitrán, en particular, paracetamol;

35 (xxi) neurolépticos como droperidol;

12  
114

(xxii) antagonistas de receptores de vanilloides, por ejemplo, resinferatoxina;

(xxiii) Compuestos beta-adrenérgicos como propanolol;

(xxiv) anestésicos locales, como mexiletina;

5 (xxv) corticoesteroides, como dexametazona;

(xxvi) agonistas y antagonistas de receptores de serotonina;

(xxvii) analgésicos colinérgicos (nicotínicos); y

(xxviii) agentes diversos como Tramadol®.

10 Por tanto, la presente invención se extiende a un producto de combinación que comprende un ligando alfa-2-delta, un inhibidor de PDEV y uno o más de otros agentes terapéuticos, como los citados anteriormente, para un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente el dolor  
15 neuropático.

La combinación de la invención puede ser administrada sola pero generalmente se administrarán uno o los dos elementos en una mezcla con excipiente(s), diluyente(s) o vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) seleccionado(s)  
20 con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica estándar. Si es apropiado, se pueden añadir componentes auxiliares. Los componentes auxiliares son conservantes, antioxidantes, sabores y colorantes. Los compuestos de la invención pueden ser de tipo de liberación  
25 inmediata, retardada, modificada, sostenida, por impulsos o controlada.

Los elementos de la combinación de la presente invención pueden ser administrados, por ejemplo, pero sin limitación, por las siguientes vías: oral, bucal o sublingual  
30 en forma de comprimidos, cápsulas, multi- y nanopartículas, geles, películas (que incluyen mucos-adhesivos), polvos, óvulos, elixires, pastillas (incluidas las rellenas de líquidos), gomas de mascar, soluciones, suspensiones y  
35 pulverizaciones. Los compuestos de la invención pueden ser

115

administrados como una forma de dosificación osmótica o en la forma de una dispersión de energía elevada o en forma de partículas revestidas o de disolución rápida, una forma de dosificación de disgregación rápida como se describe en Ashley Publications, 2001 por Liang y Chen. Los compuestos de la invención pueden ser administrados como productos cristalinos o amorfos, liofilizados o secados por aspersión. Las formulaciones adecuadas de los compuestos de la invención pueden estar en una matriz hidrófila o hidrófoba, complejo de resina de intercambio iónico, una forma revestida o sin revestir y otros tipos como se describe en el documento US 6.106.864 en la medida deseada. Estas composiciones farmacéuticas, por ejemplo, los comprimidos, pueden contener excipientes como celulosa microcristalina, lactosa, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferentemente almidón de maíz, patata o tapioca), manitol, disgregantes como almidón-glicolato de sodio, croscarmelosa de sodio y ciertos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), triglicéridos, hidroxipropilcelulosa (HPC), bentonita, sacarosa, sorbitol, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, se pueden añadir agentes lubricantes a las composiciones sólidas como estearato de magnesio, ácido esteárico, behenato de glicerilo, PEG y talco o agentes humectantes, como lauril-sulfato de sodio. Adicionalmente, pueden ser incluidos polímeros como carbohidratos, fosfolípidos y proteínas.

Las formulaciones de dosificación de dispersión o disolución rápida (FDDF) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartamo, acesulfamo de potasio, ácido cítrico, croscarmelosa de sodio, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo, etil-celulosa, gelatina, hidroxipropilmetil-celulosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aroma de menta, polietilenglicol, sílice de pirólisis, dióxido de silicio, almidón-glicolato de sodio,

114  
116

estearil-fumarato de sodio, sorbitol o xilitol. Los términos dispersión o disolución, como se usan en la presente memoria descriptiva para describir FDDF dependen de la solubilidad de la sustancia de fármaco usada, es decir, cuando la sustancia del fármaco es insoluble se puede preparar una forma de dosificación de dispersión rápida y cuando la sustancia del fármaco es soluble se puede preparar una forma de dosificación de disolución rápida.

La forma de dosificación sólida, como los comprimidos, se elaboran por un procedimiento estándar, por ejemplo, por compresión directa o por una granulación en húmedo, en seco o en estado fundido, coagulación en estado fundido o por un procedimiento de extrusión. Los núcleos de los comprimidos pueden estar revestidos con mono- o multi-capas con recubrimientos apropiados conocidos en la técnica.

Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden ser empleadas también como materiales de carga en cápsulas como gelatina, almidón o cápsulas de HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar lácteo o polietilenglicoles de peso molecular elevado. Las composiciones líquidas pueden ser empleadas como materiales de carga en cápsulas blandas y duras como una cápsula de gelatina. Para suspensiones, soluciones, jarabes y/o elixires acuosos y aceitosos, los compuestos de la invención pueden ser combinados con diversos agentes edulcorantes o aromáticos, materias coloreadas o colorantes, con agentes emulsionantes y/o suspensores y con diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, metilcelulosa, ácido algínico o alginato de sodio, glicerina, aceites, agentes hidrocoloides y sus combinaciones. Además de ello, las formulaciones que contienen estos compuestos y excipientes pueden ser presentadas como un producto seco para ser constituido con agua u otros vehículos adecuados antes de ser usados.



117

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo, soluciones en agua o agua-propilenglicol. Para una inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden ser formuladas en solución en una solución acuosa de polietilenglicol. Las soluciones acuosas adecuadas para un uso oral pueden ser preparadas disolviendo el componente activo en agua y añadiendo agentes colorantes, aromáticos, estabilizantes y espesantes adecuados en la medida deseada. Las suspensiones acuosas adecuadas para un uso oral se pueden preparar dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros agentes suspensores bien conocidos.

Los elementos de la combinación de la presente invención pueden ser administrados también por inyección, es decir, por vía intravenosa, intramuscular, intracutánea, intraduodenal o intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracranial, intraespinal o subcutánea, o pueden ser administrados por infusión, inyector es exentos de agujas o técnicas de inyección por implante. Para esta administración parenteral se usan de la mejor manera en forma de una solución, suspensión o emulsión acuosa esterilizada (o un sistema que pueda incluir micelas) que puede contener otras sustancias conocidas en la técnica, por ejemplo, suficientes sales o carbohidratos como glucosa, para hacer que la solución sea isotópica con la sangre. Las soluciones acuosas deben ser adecuadamente tamponadas (preferentemente a un pH de 3 a 9) si es necesario. Para algunas formas de administración parenteral, pueden ser usadas en la forma de un sistema no acuoso esterilizado como aceites fijos que incluyen mono- o di-glicéridos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico. La preparación de formulaciones parenterales adecuadas bajo condiciones estériles, por ejemplo, la liofilización, se

realiza fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para ser constituido con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua esterilizada exenta de pirógenos) antes de su uso.

También, los elementos de la combinación de la presente invención pueden ser administrados por vía intranasal o por inhalación. Se suministran convenientemente en la forma de un polvo seco (solo o mezclado, por ejemplo, una combinación seca con lactosa o una partícula de componente mixto, por ejemplo, con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvos secos o una presentación de pulverización por aerosol desde un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que use fuerzas electrodinámicas para producir una nebulización fina) o un nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca registrada]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca registrada]), dióxido de carbono, un hidrocarburo perfluorado adicional como Perflubron (marca registrada) u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador puede contener una solución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol (opcionalmente, etanol acuoso) o un agente adecuado para liberar por dispersión, solubilización o extensión y el propelente como el disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán. Las cápsulas, ampollas y cartuchos (preparados, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC) para ser usados en un inhalador o insuflador pueden ser formulados para que contengan una mezcla de

119

polvos del compuesto de la invención, una base de polvo adecuada como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento como 1-leucina, manitol o estearato de magnesio.

Antes del uso de una formulación de polvo seco o una  
5 formulación en suspensión para una inhalación, los elementos de la combinación de la invención serán micronizados hasta un tamaño adecuado para el suministro por inhalación (normalmente considerado como menor de 5 micrómetros). La micronización se podría conseguir mediante una gama de métodos, por ejemplo, trituration por chorro en espiral, trituration por chorro en lecho fluidizado, uso de cristalización en fluidos supercríticos o por liofilización.  
10

Una formulación en solución adecuada para ser usada en un atomizador que use fuerzas electrodinámicas para producir una nebulización fina puede contener de 1  $\mu$ g a 10 mg del compuesto de la invención por actuación, y el volumen de actuación puede variar de 1 a 100  $\mu$ l. Una formulación normal puede comprender un compuesto de la invención, propilenglicol, agua esterilizada, etanol y cloruro de sodio.  
15 Se pueden usar disolventes alternativos en lugar de propilenglicol, por ejemplo, glicerol o polietilenglicol.  
20

Alternativamente, los elementos de la combinación de la invención pueden ser administrados por vía tópica a la piel, mucosa, por vía dermal o transdermal, por ejemplo, en la forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, ungüento, polvo fino, vendaje, espuma, película, parche para la piel, láminas, implantes, esponjas, fibras, vendas, microemulsiones y sus combinaciones. Para estas aplicaciones, los compuestos de la invención pueden ser puestos en suspensión o disueltos, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, un compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante, aceites fijos, incluidos mono- o di-glicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico, agua, monoestearato de sorbitan,  
25  
30  
35

248  
120

un polietilenglicol, para fina líquida, polisorbato 60, ce-  
ras de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-  
octildodecanol, alcohol bencílico y alcoholes como etanol.  
alternativamente, se pueden usar mejoradores de la penetra-  
ción. Se pueden usar también los siguientes: polímeros,  
5 carbohidratos, proteínas, fosfolípidos en la forma de nano-  
partículas (como niosomas o liposomas) o puestos en suspen-  
sión o disueltos. Alternativamente, pueden ser administra-  
dos usando iontoforesis, electroporación, fonoforesis y s -  
10 noforesis.

Alternativamente, los elementos de la combinación de  
la invención pueden ser administrados por vía rectal, por  
ejemplo, en la forma de un supositorio o pesario. Pueden  
ser administrados también por vía vaginal. Por ejemplo, es-  
15 tas composiciones pueden ser preparadas mezclando el fárma-  
co con excipientes no irritantes adecuados, como manteca de  
cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglic -  
les, que sean sólidos a temperaturas ordinarias pero que  
licuen y/o se disuelvan en la cavidad en que se va a libe-  
20 rar el fármaco.

Los elementos de la combinación se la invención pueden  
ser administrados también por vía ocular. Para un uso of-  
tálmico, los compuestos pueden ser formulados como suspen-  
siones micronizadas en solución salina esterilizada isotó-  
25 nica, a pH ajustado o, preferentemente, en forma de solu-  
ciones en solución salina esterilizada isotónica a pH ajus-  
tado. Puede ser añadido un polímero como poli(ácido acríli-  
co) reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico,  
un polímero celulósico (por ejemplo, hidroxipropilmetilce-  
30 lulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa) o un polímero  
de heteropolisacárido (por ejemplo, goma de gelan). Alter-  
nativamente, pueden ser formulados en un ungüento como pe-  
trolato o aceite mineral, o ser incorporados en implantes  
biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbibles,  
35 colágeno. o no biodegradables por ejemplo, silicona., lá-

119  
121

minas, gotas, lentes y suministrados a través de sistemas en forma de partículas o vesiculares como niosomas o liposomas. Las formulaciones pueden ser opcionalmente combinadas con un conservante como cloruro de benzalconio. Además,  
5 pueden ser suministradas usando iontoforesis. Pueden ser administradas también en el oído, usando, por ejemplo, pero sin limitación, gotas.

Los elementos de la combinación de la invención pueden ser usados también en combinación con una ciclodextrina.  
10 Las ciclodextrinas se conoce que forman complejos de inclusión y de no inclusión con las moléculas de fármacos. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la solubilidad, velocidad de disolución, sabor al masticar, biodisponibilidad y/o propiedad de estabilidad de  
15 una molécula de fármaco. Los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayor parte de las formas de dosificación y vías de administración. Como una alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina puede ser usada como un aditivo auxiliar, por ejemplo, como un vehículo, diluyente o solubilizante. Las alfa-, beta y gamma-ciclodextrinas son las más comúnmente usadas y ejemplos adecuados se describen en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

El término "administrado" incluye el suministro por  
25 técnicas virales o no virales. Los mecanismos de suministro viral incluyen, pero sin limitación, vectores adenovirales, vectores virales adeno-asociados (AAV), vectores virales de herpes, vectores retrovirales, vectores lentivirales y vectores baculovirales. Los mecanismos de suministro no virales incluyen la transfección mediada por lípidos, los liposomas, inmunoliposomas, lipofectina, amfifilos faciales catiónicos (CFA) y sus combinaciones. Las vías para estos mecanismos de suministro incluye, pero sin limitación, las vías mucosal, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal,  
35 tópica o sublingual.

20  
122

Por tanto, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación que incluye un ligando alfa-2-delta, excluida gabapentina, pregabalina, un inhibidor de PDEV y un excipiente, diluyente o vehículo adecuado. Alternativamente, la exclusión puede incluir los compuestos de fórmula (i)-(xv) del documento PCT/IB02/01146. Adecuadamente, la composición es adecuada para ser usado en el tratamiento del dolor, particularmente el dolor neuropático.

10 Como un aspecto alternativo de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación sinérgica que comprende un ligando alfa-2-delta, un inhibidor de PDEV y un agente, diluyente o vehículo adecuado. Adecuadamente, la composición es adecuada para ser usada en el tratamiento del dolor, particularmente el dolor neuropático.

Para una administración a un animal no humano, el término "farmacéutico", como se usa en la presente memoria descriptiva, puede ser sustituido por "veterinario".

20 El elemento de la preparación farmacéutica está preferentemente en forma de dosificación unitaria. En esta forma, la preparación está subdivida en dosis unitaria que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, como comprimidos envasados, cápsulas o polvos en viales o ampollas. También, la forma de dosificación unitaria puede ser de cápsulas, comprimidos, bolsas o pastillas en sí, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria se puede hacer variar o ser ajustada según la aplicación particular y la potencia de los componentes activos. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima de los compuestos. Posterior.

121  
123

mente, la dosificación es aumentada en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por motivos de conveniencia, la dosificación diaria total puede ser dividida y administradas por partes durante  
5 el día, si se desea.

Para un uso veterinario, una combinación según la presente invención o sus sales o solvatos aceptables en veterinaria, es administrada como una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria normal y  
10 el cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración que pueden ser más apropiados para un animal particular.

#### EJEMPLOS DE BIOLOGÍA

##### **MÉTODOS**

##### **15 Animales**

Ratas machos Sprague Dawley (200-250 g) obtenidas de los laboratorios Charles River. (Margate. Kent, Reino Unido) fueron alojadas en grupos de 6. Todos los animales se mantuvieron bajo un ciclo de 12 h de luz/oscuridad (luces a  
20 las 07 h 00 minutos) con alimentación y agua ad libitum. Todos los experimentos se llevaron a cabo por un observador que no tenía conocimiento de los tratamientos con fármacos.

##### **Cirujía CCI en la rata**

Los animales fueron anestesiados con isoflurano. El  
25 nervio ciático fue ligado como se describió previamente por Bennett y Xie, 1988. Los animales se colocaron en un manto homeotérmico durante el período del procedimiento. Después de la preparación quirúrgica, el nervio ciático común fue expuesto al medio de la luz mediante disección a través del  
30 bíceps femoral. En las proximidades de la trifurcación ciática, aproximadamente 7 mm de nervio fueron liberados del tejido adherente y se cosieron dispersamente 4 ligaduras (seda 4-0) a su alrededor con una separación de aproximadamente 1 mm. La incisión se cerró en capas y la herida fue  
35 tratada con antibióticos tópicos.

122  
124

### **Efecto de combinaciones sobre el mantenimiento de alodinia estática inducida por CCI y dinámica**

Las respuestas a la dosis respecto a gabapentina y sildenafil se realizaron en primer lugar solas en el modelo de CCI. Las combinaciones fueron examinadas siguiendo un diseño de relación fija. Se realizó una respuesta a la dosis para cada relación de dosis fija de la combinación. En cada día del ensayo, se determinaron los umbrales de retirada de las patas de línea de base (PWT) para pelos de von Frey y las latencias de retirada de las patas (PWL) respecto a estímulos con trozos de algodón antes del tratamiento con fármaco. La gabapentina se administró por vía oral directamente a continuación de la administración por vía subcutánea de sildenafil y se volvieron a examinar los valores de PWT y PWL durante hasta 5 h. Los datos se expresaron para el valor de tiempo de 2 h para los datos tanto estáticos como dinámicos y este valor del tiempo representa los efectos antialodínicos picos.

### **Evaluación de alodinia**

La alodinia estática se midió usando pelos de Semmes-Weinstein von Frey (Stoelting, Illinois, EE.UU.). Los animales se colocaron en jaulas con fondo de malla de alambres permitiendo el acceso a la parte de debajo de sus patas. Los animales fueron habituados a este entorno antes de comenzar el experimento. La alodinia estática se ensayo tocando la superficie de la planta de la pata trasera derecha de los animales con pelos de Frey en orden ascendente de fuerza (0,7, 1,2, 1,5, 2, 3,6, 5,5, 8,5, 11,8, 15,1 y 29 g) durante hasta 6 segundos. Una vez que se estableció la respuesta a la retirada, la pata fue nuevamente ensayada, partiendo del siguiente pelo de Frey descendente hasta que no se produjo ninguna respuesta. La fuerza más elevada de 29 g elevó la pata también como provocando una respuesta, que representaba por tanto el punto de corte. La cantidad más



125  
128

baja de fuerza requerida para provocar una respuesta se registró como el valor de PWT en gramos.

La alodinia dinámica se valoró golpeando ligeramente la superficie de la planta de la pata trasera con un trozo de algodón. Se tuvo cuidado de realizar este procedimiento en ratas completamente habituadas que no eran activas para evitar registrar la actividad motora general. Se tomaron al menos tres mediciones para cada valor del tiempo y la media de ellos representó la latencia de retirada de las patas (PWL). Si no se exhibió ninguna reacción en 15 s el procedimiento se dio por terminado y se asignó este tiempo de retirada a los animales. Por tanto, un valor de 15 s representa efectivamente la ausencia de retirada. Una respuesta de retirada estuvo acompañada a menudo de una contracción o repliegue de la pata. La alodinia dinámica se consideró que estaba presente si los animales respondieron al estímulo del algodón antes de 8 s del golpeo.

#### **RESULTADOS**

##### **Efecto de gabapentina y sildenafil solos sobre la alodinia estática inducida por CCI y dinámica**

La dosis de gabapentina de forma dependiente (10-100 mg/kg, vía oral) bloqueó el mantenimiento de la alodinia tanto estática como dinámica con una dosis eficaz mínima (MED) de 10 mg/kg (Figura 1, 2). La dosis de 100 mg/kg produjo un bloqueo completo de estas respuestas. La dosis de sildenafil de forma dependiente (10-30 mg/kg por vía subcutánea) bloqueó el mantenimiento de la alodinia estática con una dosis eficaz mínima de 10 mg/kg y la dosis de 30 mg/kg que produjo un bloqueo de aproximadamente 60%. El sildenafil tuvo un efecto modesto sobre el mantenimiento de la alodinia dinámica con una MED de 30 mg/kg que produjo un bloqueo de 25% (Figura 2).

##### **Efecto de combinaciones de gabapentina y sildenafil sobre la alodinia estática inducida por CCI**

124  
125

La gabapentina y el sildenafilo tuvieron acciones antialodínicas picos a las 2 h posteriores a la administración en el modelo estático inducido por CCI. Por tanto, para una mayor claridad, todos los datos de combinación están expresados en este valor del tiempo. La gabapentina y el sildenafilo se administraron a relaciones de dosis fijas de 1:10, 1:1, 10:1 y 20:1. Siguiendo relaciones de dosis fijas de 1:10 y 20:1, las combinaciones de gabapentina y sildenafilo produjeron una interacción aditiva (Figura 3). Sin embargo, la relación de dosis fija de 1:1 y 10:1 demostró una sinergia con la alodinia estática completamente bloqueada por una dosis total de 20 mg/kg y 11 mg/kg, respectivamente (Figura 3). La combinación de 1:1 representa una dosis inferior en 10 veces de gabapentina y una dosis inferior en 3 veces de sildenafilo cuando se administran solos, mientras que la relación 1:1 representa una dosis inferior de 10 veces de gabapentina y una dosis inferior de 30 veces de sildenafilo cuando se administran solas.

#### **Efecto de combinaciones de gabapentina y sildenafilo sobre la alodinia dinámica inducida por CCI**

La gabapentina y el sildenafilo tuvieron acciones antialodínicas picos a las 2 h posteriores a la administración en el modelo dinámico inducido por CCI. Por tanto, por motivos de claridad, todos los datos de las combinaciones se expresaron para este valor del tiempo. La gabapentina y el sildenafilo se administraron a relaciones de dosis fijas de 1:10, 1:1, 10:1 y 20:1. Se observaron datos similares sobre la alodinia dinámica respecto a los de alodinia estática. A continuación de las relaciones de dosis fijas de 1:10 y 20:1, las combinaciones de gabapentina y sildenafilo produjeron una interacción aditiva (Figura 4). Sin embargo, la relación de dosis fija de 1:1 y 10:1 demostró una sinergia con la alodinia estática completamente bloqueada por una dosis total de 20 mg/kg y 11 mg/kg, respectivamente. La combinación de 1:1 representa una dosis inferior en 10 ve-

108/127

ces de gabapentina y una dosis inferior en 3 veces de sildenafilafilo cuando se administraron solos, mientras que la relación de 1:1 representa una dosis inferior en 10 veces de gabapentina y una dosis inferior en 30 veces de sildenafilafilo  
5 cuando se administraron solos.

Se realizaron también experimentos similares en el mismo modelo para un ligando alfa-2-delta adicional (pregabalina) en combinación con sildenafilafilo y también con gabapentina y un inhibidor de PDEV adicional, 3-etil-5-[5-(4-etil-piperazino-1-sulfonil)-2-propoxi-fenil]-2-piridin-2-  
10 ilmetil-2,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (Compuesto AA). Los resultados para estos experimentos se resumen a continuación y en forma de tabla (Tablas 1 y 2).

126  
120

**Tabla 1**

| Relación<br>Pregabalina:<br>sildenafil | Pregabalina<br>(mg/kg) | Sildenafil<br>(mg/kg) | % inver-<br>sión de<br>alodinia | Dosis<br>total | Interacción |
|----------------------------------------|------------------------|-----------------------|---------------------------------|----------------|-------------|
| 1:0                                    | 30                     | -                     | 100                             | 30             | -           |
| 0:1                                    | -                      | 30                    | 50                              | 30             | -           |
| 1:1                                    | 10                     | 10                    | 100                             | 20             | Sinergia    |
| 10:1                                   | 10                     | 1                     | 100                             | 11             | Sinergia    |

**Tabla 2**

| Relación<br>Gabapentina:<br>Compuesto AA | Gabapentina<br>(mg/kg) | Sildenafil<br>(mg/kg) | % inver-<br>sión de alodi-<br>nia | Dosis<br>total | Interacción |
|------------------------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------------------|----------------|-------------|
| 1:0                                      | 100                    | -                     | 100                               | 100            | -           |
| 0:1                                      | -                      | 30                    | 50                                | 30             | -           |
| 10:1                                     | 10                     | 1                     | 100                               | 11             | Sinergia    |

5

**Efecto de combinaciones de pregabalina y sildenafil sobre alodinia estática inducida por CCI.**

La pregabalina y el sildenafil tuvieron acciones antialodínicas pico a las 2 h posteriores a la administración en el modelo estático inducido por CCI. La pregabalina y el sildenafil se administraron a relaciones de dosis fijas de 1:1 y 10:1. Estas relaciones de dosis fijas demostraron una sinergia con la alodinia estática completamente bloqueada por una dosis total de 20 mg/kg y 11 mg/kg, respectivamente. La combinación 1:1 representa una dosis inferior en 3 veces de pregabalina y una dosis inferior en 3 veces de sildenafil cuando se administra sola, mientras que la relación 1:1 representa una dosis inferior en 3 veces de pregabalina y una dosis inferior en 30 veces de sildenafil cuando se administra sola.

20

**Efecto de combinaciones de gabapentina y compuesto AA sobre la alodinia estática inducida por CCI**

127-129

La gabapentina y el compuesto AA tuvieron acciones antialodínicas picos a las 2 h posteriores a la administración en el modelo estático inducido por CCI. La gabapentina y el compuesto AA fueron administrados a relaciones de dosis fijas de 10:1. Esta relación de dosis fija demostró una sinergia con la alodinia estática completamente bloqueada por una dosis total de 11 mg/kg, respectivamente. La relación 1:1 representa una dosis inferior en 10 veces de gabapentina y una dosis inferior en 30 veces de compuesto AA cuando se administra sola.

Los inhibidores de PDEV adecuados de la presente invención pueden preparados como se describe en las referencias de la bibliografía de patentes anteriormente mencionadas o son evidentes para los expertos en la técnica basándose en estos documentos.

Los compuestos de ligando alfa-2-delta adecuados de la presente invención pueden ser preparados como se describe en la presente memoria descriptiva con posterioridad o en las referencias de la bibliografía de patentes anteriormente mencionadas o son evidentes para los expertos en la técnica basándose en estos documentos.

#### Ejemplos de química

**Ejemplo 1.** (R)-2,6-dimetil-non-2-eno de hidrocloruro de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico. A bromuro de (S)-citronelilo (50 g, 0,228 moles) en THF (800 ml) a 0°C se añadió LiCl (4,3 g) seguido de CuCl<sub>2</sub> (6,8 g). Después de 30 minutos se añadió cloruro de metil-magnesio (152 ml de una solución 3 M en THF, Aldrich) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 horas la solución se enfrió a 0°C y se añadió cuidadosamente una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las dos capas resultantes se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron para proporcionar (R)-2,6-dimetil-non-3-eno, 32,6 g; 93%. SE usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>

130

$\delta$  5,1 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,6 (s, 3H), 1,3 (m, 4H), 1,2 (m, 2H), 0,8 (s, 6H);  $C^{13}$  RMN (100 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  131,13, 125,28, 39,50, 37,35, 32,35, 25,92, 25,77, 20,31, 19,74, 17,81, 14,60.

5        **Ácido (R)-4-metil-heptanoico.** A (R)-2,6-dimetil-non-2-eno (20 g, 0,13 moles) en acetona (433 ml) se añadió una solución de  $CrO_3$  (39 g, 0,39 moles) en  $H_2SO_4$  (33 ml)/ $H_2O$  (146 ml) durante 50 minutos. Después de 6 horas se añadió una cantidad adicional de  $CrO_3$  (26 g, 0,26 moles) en  $H_2SO_4$   
10 (22 ml)/ $H_2O$  (100 ml). Después de 12 horas, la solución se diluyó con salmuera y la solución se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron ( $MgSO_4$ ) y se concentraron. Una cromatografía rápida (gradiente de 6:1 a 2:1 de hexano/ $EtOAc$ ) proporcionó ácido (R)-4-metil-heptanoico en  
15 forma de un aceite, 12,1 g; 65%. MS  $m/z$  (intensidad relativa): 143 [M-H, 100%].

**((4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona.** A ácido (R)-4-metil-heptanoico (19 g, 0,132 moles) y trietilamina (49 g, 0,494 moles) en THF (500  
20 ml) a 0°C se añadió cloruro de trimetilacetilo (20 g, 0,17 moles). Después de 1 hora se añadió LiCl (7,1 g, 0,17 moles) y seguidamente ((4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona) 3 (30 g, 0,17 moles). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 16 horas el filtrado se  
25 separó por filtración y la solución se concentró bajo presión reducida. Una cromatografía rápida (7:1 de hexano/ $EtOAc$ ) proporcionó ((4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona en forma de un aceite, 31,5 g; 79%.  $[\alpha]_D = +5,5$  (c 1 en  $CHCl_3$ ). MS  $m/z$  (intensidad  
30 relativa): 304 [M+H, 100%].

**Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-octanoico.** A ((4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 moles) en THF (200 ml  
35 a -50°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio 48 ml

129  
131

de una solución 1 M en THF). Después de 30 minutos se añadió bromoacetato de t-butilo (15,6 g, 0,08 moles). La solución se agitó durante 4 horas a -50°C y seguidamente se calentó a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron. Una cromatografía rápida (9:1 de hexano/EtOAc) proporcionó éster ter-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidino-3-carbonil)-octanoico en forma de un sólido blanco, 12 g; 72%.  $[\alpha]_D +30,2$  (c 1 en CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176,47, 171,24, 152,72, 133,63, 128,87, 125,86, 80,85, 78,88, 55,34, 39,98, 38,77, 38,15, 37,58, 30,60, 28,23, 20,13, 14,50, 14,28.

**Éster terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)-succínico.** Al éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-octanoico (10,8 g, 0,025 moles) en H<sub>2</sub>O (73 ml) y THF (244 ml) a 0°C se añadió una solución previamente mezclada de LiOH (51,2 ml de una solución 0,8 M) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (14,6 ml de una solución al 30%). Después de 4 horas se añadieron 12,8 ml adicionales de LiOH (solución 0,8 M) y 3,65 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (solución al 30%). Después de 30 minutos se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g) y agua (60 ml) y seguidamente hexano (100 ml) y éter (100 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta dar un aceite que se disolvió en heptano (300 ml). El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para proporcionar éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)succínico (6 g, 93%); que se usó inmediatamente sin purificación adicional. MS, m/z (intensidad relativa): 257 [M+H, 100%].

180,132

**Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-octanoico.** Una solución de éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)-succínico (6,0 g, 23,22 mmol) y trietilamina (3,64 ml, 26,19 mmol) en tolueno (200 ml) se trató con difenilfosforil-azida (5,0 ml, 23,22 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h y seguidamente se enfrió brevemente, se añadió alcohol bencílico (7,2 ml, 69,7 mmol) y la solución se calentó durante otras 3 h. Después la mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con etil-éter (200 ml) y la capa orgánica combinada se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). El componente orgánico concentrado se purificó por cromatografía (MPLC) eluyendo con 8:1 de hexanos:acetato de etilo para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-octanoico (6,4 g, 75,8%). MS: m + 1: 364,2, 308,2.

**Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico.** Una solución de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-octanoico (2,14 g, 5,88 mmol) en THF (50 ml) se trató con Pd/C (0,2 g) y H<sub>2</sub> a 3,45 bares durante 2 horas. La mezcla se filtró seguidamente y se concentró hasta dar un aceite a vacío para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico con un rendimiento cuantitativo. MS: M+1: 230,2, 174,1.

**Hidrocloreuro de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico.** Una suspensión de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-amino-5-metil-octanoico (2,59 g, 11,3 mmol) en HCl 6 N (100 ml) se calentó bajo reflujo 18 horas, se enfrió y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío hasta dar 25 ml y los cristales resultantes se recogieron y se secaron para proporcionar hidrocloreuro de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, p.f. 142,5-142,7°C (1,2 g.



132/133

50,56%). Una segunda recolecta (0,91 g) se obtuvo a partir del filtrado. Anal. calc. para  $C_9H_{11}NO_2 \cdot HCl$ : C: 51,55, H: 9,61, N: 6,68, Cl: 16,91. Encontrado: C: 51,69, H: 9,72, N: 6,56, Cl: 16,63.

5        **Sal ácida de hidrocloruro de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico.** Se hicieron reaccionar 5,3 g de éster 4-terc-butílico de ácido 2S-(2R-metil-pentil)-succínico en 30 ml de metil-tercbutil-éter a temperatura ambiente con 3,5 ml de trietilamina y seguidamente 6,4 g de difenilfosforil-  
10        azida. Después de permitir que la reacción tuviera un efecto exotérmico a 45°C y agitar durante al menos 4 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó en reposo mientras se separaban las fases. La capa inferior se desechó y la capa superior se lavó con agua y  
15        seguidamente con HCl acuoso diluido. La capa superior se combinó seguidamente con 10 ml de HCl acuoso 6 N y se agitó a 45-65°C. La mezcla de reacción se concentró por destilación a vacío hasta aproximadamente 10-14 ml y se dejó cristalizar mientras se enfriaba a aproximadamente 5°C. Después  
20        de recoger el producto por filtración, el producto se lavó con tolueno y se volvió a poner en suspensión en tolueno. El producto se secó por calentamiento bajo vacío dando lugar a 2,9 g (67%) de producto cristalino blanco. El producto pudo ser recrystalizado en HCl acuoso, p.f. 137°C, HNMR  
25        (400 MHz, D6 DMSO)  $\delta$  0,84-0,88 (solapación d y t, 6H), 1,03-1,13 (m, 1H), 1,16-1,37 (m, 4H), 1,57-1,68 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H, J = 7,17 Hz), 2,67 (dd, 1H, J = 6,17 Hz), 3,40 (m, 1H), 8,1 (br s, 3H), 12,8 (br s, 1H).

**Ejemplo 2. Ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanoico**

30        **Éster (S)-3,7-dimetil-oct-6-enílico de ácido metanosulfónico.** A S-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 moles) y trietilamina (91 ml, 0,657 moles) en  $CH_2Cl_2$  (800 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 ml, 0,329 moles) en  $CH_2Cl_2$  (200 ml). Después de 2 horas a 0°C la solución se  
35        lavó con HCl 1 N y seguidamente con salmuera. La fase orgá-

32/34

nica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para suministrar el compuesto del título en forma de un aceite (60,5 g, 94%) que se usó sin purificación adicional. MS,  $m/z$  (intensidad rleativa): 139 [100%], 143 [100%].

5 (R)-2,6-dimetil-oct-2-eno. A éster (S)-3,7-dimetil-oct-6-enílico de ácido metanosulfónico (60 g, 0,256 moles) en THF (1 l) a 0°C se añadió hidruro de litio-aluminio (3,8 g, 0,128 moles). Después de 7 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio-aluminio y la solución se  
10 calentó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadieron 3,8 g adicionales de hidruro de litio-aluminio. Después de 21 horas adicionales, la reacción se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico 1 N y la solución se diluyó adicionalmente con salmuera. Las dos fases resultantes  
15 se separaron y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para suministrar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional. MS,  $m/z$  (intensidad relativa): 139 [M+H, 100%].

Ácido (R)-4-metil-hexanoico. Se utilizó un procedi-  
20 miento similar al de la síntesis de ácido (R)-4-metil-heptanoico proporcionando el ácido en forma de un aceite (9,3 g, 56%). IR (película) 2963, 2931, 2877, 2675, 1107, 1461, 1414  $\text{cm}^{-1}$ ; MS,  $m/z$  (intensidad relativa): 129 [M-H, 100%].

25 (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-hexanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. Se utilizó un procedimiento similar al de la síntesis de (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-heptanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (35,7 g, 95%). MS,  $m/z$  (intensidad  
30 relativa): 290 [M+H], 100.

Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)metanoil]-heptanoico. Se siguió un procedimiento similar a la preparación de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-  
35 (4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil,-

133

octanoico proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite (7,48 g; 31%). MS,  $m/z$  (intensidad relativa): 178 [100%], 169 [100%];  $[\alpha]_D = +21,6$  (c 1 en  $\text{CHCl}_3$ ).

Éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metil-  
5 butil)-succínico. Se añadieron éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)metanoil]-heptanoico (7,26 g, 0,018 moles) en  $\text{H}_2\text{O}$  (53 ml) y THF (176 ml) a  $0^\circ\text{C}$  a una solución previamente mezclada de LiOH (37 ml de una solución 0,8 M) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (10,57 ml de una solución al 30%) y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas se añadieron bisulfito de sodio (7 g), sulfito de sodio (13 g) y agua (60 ml) y las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta dar un aceite que se disolvió en heptano (200 ml). El sólido resultante se separó por filtración y el filtrado se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró para suministrar el compuesto del título en forma de un aceite (4,4 g) que se usó sin purificación adicional. MS,  $m/z$  (intensidad relativa): 243 [100%].

Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxicarbonilamino-5-metil-heptanoico. Este compuesto se preparó como se describió anteriormente partiendo de éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metil-  
25 butil)succínico para proporcionar éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxicarbonilamino-5-metil-heptanoico en forma de un aceite (73,3% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 (t, 3H,  $J = 7,33$  Hz), 0,89 (d, 3H,  $J = 6,60$  Hz), 1,12-1,38 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,43-1,59 (m, 30 2H), 2,42 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 5,07 (t, 2H  $J = 12,95$  Hz) y 7,28-7,34 (m, 5H).

Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanoico. Este compuesto se preparó como se describió anteriormente partiendo de éster terc-butílico de ácido  
35 (3S,5R)-3-benciloxicarbonilamino-5-metil-heptanoico en lu

201  
136

gar de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxicarbonilamino-5-metil-octanoico para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,84 (solapación de t y d, 6H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (br s, 2H), 2,15 (dd, 1H,  $J = 8,54$  y 15,62 Hz), 2,29 (dd, 1H,  $J = 4,15$  y 15,37 Hz), y 3,20 (br s, 2H).

Hidrocloreuro de ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanoico. Una suspensión de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-amino-5-metil-heptanoico (1,44 g, 6,69 mmol) en HCl 3 N se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró en caliente sobre Celite y se concentró hasta sequedad. La trituración del sólido resultante en etil-éter proporcionó hidrocloreuro de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-heptanoico (0,95 g, 85%) p.s. 1263-128,3°C. Anal. calc. para  $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$ : C: 48,65, H: 9,29, N: 7,09, Cl: 17,95. Encontrado: C: 48,61, H: 9,10, N: 7,27, Cl: 17,87 Ms:  $M + 1$ : 160,2.

**Ejemplo 3. Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico**  
 Ácido (R)-4-metil-octanoico. Se combinaron cloruro de litio (0,39 g, 9,12 mmol) y cloruro de cobre (I) (0,61 g, 4,56 mmol) en 45 ml de THF a temperatura ambiente y se agitó 15 minutos, seguidamente se enfrió a 0°C, en cuyo momento se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1 M en THF, 45 ml, 45 mmol). Se añadió gota a gota bromuro de (S)-citronelilo (5,0 g, 22,8 mmol) y la solución se dejó alentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. La reacción se inactivó mediante la adición cuidadosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (acuoso) y se agitó en  $\text{Et}_2\text{O}$  y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado (acuoso) durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. El (R)-2,6-dimetil-dec-2-eno en bruto se usó sin purificación. A una solución de (R)-2,6-dimetil-dec-eno (3,8 g, 22,8 mmol) en 50 ml de acetona a 0°C se añadió reactivo de Jones (2,7 M en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso, 40 ml, 108 mmol) y la solución se

133  
137

dejó calentar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante una noche. La mezcla se dividió en partes entre Et<sub>2</sub>O y H<sub>2</sub>O, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El  
5 residuo se purificó por cromatografía rápida (8:1 de hexano:EtOAc) para suministrar 2,14 g (59%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: LRMS: *m/z* 156,9 (M<sup>+</sup>). El reactivo de Jones se preparó en forma de una solución 2,7 M combinando 26,7 g de CrO<sub>3</sub>, 23 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y dilu-  
10 yendo hasta 100 ml con H<sub>2</sub>O.

(4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona. A ácido (R)-4-metil-octanoico (2,14 g, 13,5 mmol) en 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 0°C se añadieron 3 gotas de DMF y seguidamente cloruro de oxalilo (1,42 ml, 16,2 mmol)  
15 dando lugar a un desprendimiento gaseoso vigoroso. La solución se calentó directamente a temperatura ambiente, se agitó 30 minutos y se concentró. Mientras tanto, a una solución de la oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) en 40 ml de THF a -78°C se añadió *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos, 9,3 ml, 14,9 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 10 minutos, momento en el que se añadió gota a gota el cloruro de ácido en 10 ml de THF. La reacción se agitó 30 minutos a -78°C y seguidamente se calentó directamente a temperatura ambiente y se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl saturado. La  
25 mezcla se dividió en partes entre Et<sub>2</sub>O y NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso), las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró para suministrar 3,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LRMS: *m/z* 318,2 (M<sup>+</sup>).

30 Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-nonanoico. A una solución de diisopropilamina (1,8 ml, 12,6 mmol) en 30 ml de THF a -78°C se añadió *n*-butil-litio (solución 1,6 M en hexanos, 7,6 ml, 12,1 mmol) y la mezcla se  
35 agitó 10 minutos momento en el cual se añadió gota a gota

136  
138

(4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metil-octanoil)-5-fenil-oxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) en 10 ml de THF. La solución se agitó durante 30 minutos, se añadió rápidamente gota a gota bromoacetato de t-butilo (1,8 ml, 12,1 mmol) a -50°C y la mezcla se dejó calentar lentamente a 10°C durante 3 horas. La mezcla se dividió en partes entre Et<sub>2</sub>O y NH<sub>4</sub>Cl saturado (acuoso), las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía rápida (16:1 a 8:1 de hexano:EtOAc) para proporcionar 2,65 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro, p.f. 84-86°C.  $[\alpha]_D^{25} +17,1$  (c = 1,00, CHCl<sub>3</sub>).

**Éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)-succínico.** A una solución de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-nonanoico (2,65 g, 6,14 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se añadió una solución previamente enfriada (0°C) de monohidrato de LiOH (1,0 g, 23,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (solución acuosa al 30% en peso, 5,0 ml) en 10 ml de H<sub>2</sub>O. La mezcla se agitó vigorosamente durante 90 minutos y seguidamente se calentó a temperatura ambiente y se agitó 90 minutos. La reacción se inactivó a 0°C mediante la adición de 100 ml de NaHSO<sub>3</sub> al 10% (acuoso), seguidamente se extrajo con Et<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. El compuesto del título se usó sin purificación.

**Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxicarbonilamino-5-metilnonanoico.** Este compuesto se preparó análogamente a como se describió anteriormente partiendo de éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)succínico en lugar de éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (71,6% de rendimiento).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,81 (t, 3H), J = 4,40 Hz, 2,85 d, 3H, J = 6,55 Hz, 1,06-1,20 (m, 7H).

2739

1,36 (s, 9H), 1,38-1,50 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 5,02 (m+s, 3H), y 7,28-7,28 (m, 5H).

**Éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico.** Este compuesto se preparó como se describió anteriormente partiendo de éster ter-butílico de ácido (3S,5R)-benciloxycarbonilamino-5-metil-nonanoico en lugar de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-benciloxycarbonilamino-5-metil-octanoico. Rendimiento = 97%.  $H^1$  RMN (400 MHz;  $CDCl_3$ )  $\delta$  0,82 (solapación de d y t, 6H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,09-1,36 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,47 (br s, 1H), 1,80 (s, 2H), 2,13 (dd, 1H,  $J = 8,54$  y 15,61 Hz), y 2,27 (dd, 1H,  $J = 4,15$  y 15,38 Hz).

**Hidrocloreuro de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico.** Una mezcla de éster terc-butílico de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico (1,50 g, 6,16 mmol) en HCl 3 N (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró en caliente sobre Celite y se concentró hasta 30 ml a vacío. Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con HCl 3 N adicional y se secaron para proporcionar el compuesto del título, p.f. 142,5-143,3°C. Se obtuvieron recolecciones adicionales a partir del filtrado para proporcionar 1,03 g (70,4%). Anal. calc. para  $C_{10}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ : C: 53,68, H: 9,91, N: 6,16, Cl: 15,85. Encontrado: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13. MS:  $M + 1$ : 188,1.

**Ejemplo 4. Ácido (2R,4R)-2-aminometil-4-metil-heptanoico**

**Ácido 5R,metil-3R(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico.** Una solución de éster terc-butílico de ácido (3R,5R)-5-metil-3-((4S,5R)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)-octanoico (3,9 g, 9,34 mmol) en diclorometano (150 ml) se trató con ácido trifluoroacético (7,21 ml, 93,4 ml) y se agitó 18 horas a temperatura ambiente. Después de que los disolventes y el reactivo se separaran a vacío, el residuo resultante se trituró en 100 ml

130  
140

de hexanos para proporcionar 3,38 g del compuesto del título (100%), p.f. 142-143°C.

Éster bencílico de ácido [4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)heptil]carbámico. Una solución de ácido 5R-metil-3R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico (1,98 g, 5,48 mmol) y trietilamina (0,92 ml, 6,57 mmol) se trató con difenilfosforilazida (1,2 ml, 5,48 mmol), se agitó 30 minutos a temperatura ambiente y seguidamente se calentó a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar brevemente, la mezcla de reacción se trató con alcohol bencílico (2,8 ml, 27,4 mmol) y se calentó durante 3 h adicionales a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con etil-éter (150 ml), se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío hasta dar un aceite. Una cromatografía (MPLC, elución con 4:1 de hexanos:acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (2,0 g, 78,3%) en forma de un aceite. MS M + 1 = 467,1.

Ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metilheptanoico. Una solución de éster bencílico de ácido 4R-metil-2R-(4S-metil-2-oxo-5R-feniloxazolidin-3-carbonil)heptil]carbámico (4,12 g, 8,83 mmol) en 3:1 de THF:agua (100 ml) se enfrió a 0°C y se trató con una mezcla de LiOH 0,8 N (17,5 ml, 14 mmol) y 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4,94 ml, 44 mmol). Después de que la mezcla de reacción se agitara en frío durante 3 horas, se inactivó con una suspensión de NaHSO<sub>3</sub> (2,37 g) y Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (4,53 g) en agua (30 ml) y se agitó 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con etil-éter (20 ml), se dividió en partes y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El extracto orgánico concentrado se cromatografió (MPLC) eluyendo con acetato de etilo para proporcionar 1,25 g de ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metilheptanoico (46%). MS M + 1 = 308,1.



134  
141

**Hidrocloreuro de ácido (2R,4R)-2-amino-4-metil-heptanoico.** Una mezcla de ácido 2R-(benciloxycarbonilaminometil)-4R-metil-heptanoico (1,25 g, 4,07 mmol) y Pd/C (20%, 0,11 g) en metanol (50 ml) se hidrogenó a 3,45 bares durante 18 horas. Después de que el catalizador se separara por filtración, el disolvente se separó a vacío y el sólido resultante se trituroó en éter para proporcionar hidrocloreuro de ácido (2S,4R)-2-amino-4-metil-heptanoico (0,28 g, 40%), p.f. 226,3-28,0°C. MS M + 1 = 174,0. Anal. calc. para C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·0,1 H<sub>2</sub>O C: 61,75, H: 11,06, N: 8,00. Encontrado, C: 61,85, H: 10,83, N: 8,01.

**Ejemplo 5. Hidrocloreuro de ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanoico.**

**Éster etílico de ácido 2-ciano-4,4-dimetil-hepta-2,6-dienoico.** Una solución de 2,2-dimetil-pent-4-enal (5,0 g, 44 mmol), éster etílico de ácido ciano-acético (5,12 ml, 48 mmol), piperidina (1,3 ml, 14 mmol) y ácido acético (4,52 ml, 80 mmol) en 170 ml de tolueno se calentó bajo reflujo durante 18 horas en un matraz equipado con un separador Dean-Stark. Se recogieron varios ml de agua en el separador. La reacción se enfrió y se lavó con HCl 1 N, NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, sucesivamente. Las capas orgánicas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron hasta dar un aceite. Este aceite se cromatografió eluyendo con 20% de EtOAc en hexano para proporcionar una combinación de dos lotes con un total de 8,3 g (91%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 1,28 (s, 6H), 1,32 (t, 3H, J = 7 Hz), 2,26 (d, 2H, J = 7,6 Hz), 4,27 (q, 2H, J = 7,2 Hz), 5,08 (d, 1H, J = 12 Hz), 5,10 (d, 1H, J = 4 Hz), 5,72 (m, 1H).

**Hidrocloreuro de ácido 2-amino-4,4-dimetil-heptanoico.** Se disolvió éster etílico de ácido 2-ciano-4,4-dimetil-hepta-2,6-dienoico (5,88 g, 28 mmol) en la mezcla de 91 ml de etanol y 6 ml de HCl y se trató con 0,4 g de PtO<sub>2</sub>. La reacción se llevó a cabo bajo 6,89 bares de presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas.

1280,42

El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 3,8 g del producto deseado, éster etílico de ácido 2-aminometil-4,4-dimetil-heptanoico en forma de un aceite. MS (APCI): 216,2 (M + 1)<sup>+</sup>. Este aceite se llevó a reflujo en 75 ml de HCl 6 N durante 18 horas. Mientras la reacción se enfriaba se formó un precipitado. El sólido se filtró, se lavó con solución de HCl adicional y se trituro con éter para proporcionar el compuesto del título limpio. MS (APCI): 188,1 (M + 1)<sup>+</sup>, 186,1 (M - 1)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CD<sub>3</sub>OD): 0,91 (9H, m), 1,30 (5H, m), 1,81 (dd, 1H, J = 7,2 Hz, 14,4 Hz), 2,72 (1H, m), 3,04 (2H, m); Anal. calc. para C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>·HCl: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85; Encontrado: C: 53,83, H: 10,15, N: 6,22, Cl: 15,40. P.F.: 229,5-231,0°C.

**Ejemplo 6. Ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanoico.**

**3-(4,4-dimetil-heptanoil)-(R)-4-metil-(S)-5-fenil-oxazolidin-2-ona:** Una solución de ácido 4,4-dimetil-heptanoico (1,58 g, 10 mmol) y trietilamina (4,6 ml) en 50 ml de THF se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de 2,2-dimetil-propionilo (1,36 ml). Después de una hora se añadió 4R-metil-5S-fenil-oxazolidin-2-ona (1,95 g, 11 mmol) y cloruro de litio (0,47 g, 11 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó a fondo con THF adicional. El filtrado se concentró a vacío para proporcionar un residuo aceitoso. Este sólido se disolvió en 200 ml de Et<sub>2</sub>O, se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado, HCl 0,5 N y NaCl saturado, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (3,0 g, 95%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 0,73-0,84 (m, 12H), 1,10-1,22 (m, 4H), 1,46-1,54 (m, 2H), 2,75-2,87 (m, 2H), 4,70 (m, 1H, J = 7 Hz), 5,59 (d, 1H, J = 7 Hz), 7,22-7,37 (m, 5H).

**Éster terc-butílico de ácido 5,5-dimetil-(S)-3-((R)-4-metil-2-oxo-(S)-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil)octanoico:**

Según el Ejemplo 1, 5,07 g (11 mmol) de 3-(4,4-dimetil-

227,43

heptanoil)-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona, 18 ml (1 N, 18 mmol) de solución de NaHMDS y 4,72 ml (32 mmol) de éster terc-butílico de ácido bromo-acético proporcionaron 3,40 g (49,3%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino. P.f.: 83-85°C.

Éster 4-terc-butílico de ácido (S)-2-(2,2-dimetil-pentil)-succínico: Según el Ejemplo 1, 3,4 g (7,9 mmol) de éster terc-butílico de ácido 5,5-dimetil-3-(4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-octanoico, 16 ml (12,8 mmol) de LiOH 0,8 N y 4,5 ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% proporcionaron 2,42 g (>100%) del compuesto del título en forma de un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 0,77-0,82 (m, 9H), 1,14-1,29 (m, 5H), 1,42 (s, 9H), 1,77 (dd, 1H, J = 8 Hz, 16 Hz), 2,36 (dd, 1H, J = 6 Hz, 16 Hz), 2,59 (dd, 1H, J = 8 Hz, 16 Hz), 2,75-2,85 (m, 1H).

Éster terc-butílico de ácido (S)-3-benciloxycarbonilamino-5,5-dimetil-octanoico: Según el Ejemplo 1, 2,14 g (7,9 mmol) de éster 4-terc-butílico de ácido 2-(2,2-dimetil-pentil)succínico, 1,7 ml de DPPA, 1,1 ml de Et<sub>3</sub>N y 2,44 ml de BnOH proporcionaron 1,63 g (54,8% en dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 0,78-0,89 (m, 9H), 1,10-1,30 (m, 5H), 1,36 (s, 9H), 2,39 (t, 2H, J = 5 Hz), 4,95-4,05 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 5,09 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,22-7,30 (m, 5H).

Éster terc-butílico de ácido (S)-3-amino-5,5-dimetil-octanoico: Según el Ejemplo 1, 1,63 g de éster terc-butílico de ácido 3-benciloxycarbonilamino-5,5-dimetil-octanoico y 0,2 g de 20% de Pd/C suministraron el compuesto del título. MS, m/z 244,2 (M + 1)<sup>+</sup>.

Hidrocloreuro de ácido (S)-3-5,5-dimetil-octanoico: Según el Ejemplo 1, el éster terc-butílico de ácido 3-amino-5,5-dimetil-octanoico se trató con HCl 3 N para proporcionar 286 mg del compuesto del título en forma de un sólido. MS (APCI, m/z: 188,1 (m + 1)<sup>+</sup>, 186,1 (M + 1)<sup>+</sup>.

1282  
144

Anal. calc. para  $C_{10}H_{11}NO_2 \cdot HCl, 0,12 H_2O$ : C: 53,17, H: 9,92, N: 6,20, Cl: 15,69; Encontrado: C: 53,19, H: 10,00, N: 6,08, Cl: 15,25.  $\alpha = +20^\circ$  (MeOH). P.f. 194,2-195,2°C.

5 **Ejemplo 7. Ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propionico.**

**Éster etílico de ácido 2-ciano-3-(1-metil-ciclopropil)-acrílico.** A 1-metilciclopropano-metanol (Aldrich, 1,13 ml, 11,6 mmol) en 50 ml de  $CH_2Cl_2$  se añadió alúmina neutra (2,5 g) y seguidamente PCC (2,5 g, 11,6  
10 mmol) y la mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un cartucho de 1 cm de gel de sílice bajo vacío y se aclaró con  $Et_2O$ . El filtrado se concentró hasta aproximadamente 5 ml de volumen total. Al residuo se añadieron THF (10 ml), cianoacetato de etilo (1,2  
15 ml, 11,3 mmol), piperidina (5 gotas) y finalmente ácido acético (5 gotas). El conjunto se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se dividió en partes entre  $Et_2O$  y  $NaHCO_3$  acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó  
20 ( $MgSO_4$ ) y se concentró. Una cromatografía rápida del residuo (10→15%  $EtOAc$ /hexanos) proporcionó 0,53 g (25%) del éster en forma de un aceite incoloro que cristalizó en reposo. Anal. calc. para  $C_{10}H_{11}NO_2$ : C, 67,02; H, 7,31; N, 7,82. Encontrado: C, 66,86; H, 7,47; N, 7,70.

25 **Éster etílico de ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propionico.** A éster etílico de ácido 2-ciano-3-(1-metil-ciclopropil)-acrílico (0,45 g, 2,51 mmol) en 16 ml de  $EtOH:THF$  (1:1) se añadió  $RaNi$  (0,4 g) y la mezcla se hidrogenó en un agitador de Parr a 3,31 bares durante 15,5  
30 h. Seguidamente se añadió catalizador de Pearlman (0,5 g) y se continuó la hidrogenación durante 15 h adicionales. La mezcla se filtró y se concentró. Una cromatografía rápida del residuo 2→3→4→5→6→8% de  $MeOH/CH_2Cl_2$  proporcionó 0,25 g (54%) del aminoéster en forma de un aceite incoloro.  
35 LRMS:  $m/z$  186,1 (M - 1, .

123  
145

**Ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)-propionico.**

A una solución de éster etílico de ácido 2-aminometil-3-(1-metil-ciclopropil)propionico (0,25 g, 1,35 mmol) en 10ml de metanol a 0°C se añadió 10% de NaOH acuoso al 10% (10 ml).

5 La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se concentró para separar el metanol. El residuo se enfrió a 0°C y se acidificó a pH 2 con HCl concentrado. Después de dejar calentar a temperatura ambiente, la mezcla se introdujo en una resina de intercambio iónico DO-  
10 WEX-50WX8-100 y se eluyó con H<sub>2</sub>O hasta neutralidad por papel tornosol. La elución se continuó con 5% de NH<sub>4</sub>OH acuoso al 5% (100 ml) y las fracciones alcalinas se concentraron para proporcionar 0,15 g (71%) del aminoácido en forma de un sólido incoloro. LRMS: m/z 158,0 (M + 1).

15 **Ejemplo 8. Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico.**

**Éster terc-butílico de ácido (5S)-5-metil-octa-2,6-dienoico.** A una solución de éster etílico de ácido (S)-3-metil-hex-3-enoico\* (1,0 g, 6,4 mmol) en 350 ml de tolueno a -78°C se añadió DIBAH (1,0 M en THF, 6,4 ml) gota a gota  
20 durante 5 minutos. La mezcla se agitó a -78°C durante 45 minutos, en cuyo momento se añadieron 5 gotas de metanol, dando lugar a un desprendimiento vigoroso de H<sub>2</sub>. Se añadió metanol hasta que ya no se observó ningún desprendimiento gaseoso (aprox. 5 ml). En este momento el baño frío se se-  
25 paró y se añadieron aprox. 5 ml de tartrato de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> acuoso saturado. Cuando la mezcla alcanzó la temperatura ambiente, se añadieron tartrato de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> acuoso saturado adicional y Et<sub>2</sub>O y se continuó la agitación hasta que las fases fueron mayoritariamente transparentes (aprox. 1 h). Las fases se  
30 separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró hasta aprox. 10 ml de volumen total debido a preocupaciones sobre la volatilidad. La mezcla en bruto se combinó con una tanda adicional de aldehído preparado a partir de 10 mmol de éster mediante el método des-  
35 crito con anterioridad ; el conjunto se usó sin purifica

146

ción. A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) en 25 ml de THF se añadió P,P-dimetilfosfonoacetato de t-butilo (3,0 ml, 15 mmol) gota a gota durante 1 h de forma que el desprendimiento de H<sub>2</sub> estuviera bajo control. Después de que se completó la adición, se añadió rápidamente gota a gota el aldehído en bruto en tolueno (aprox. 20 ml de volumen total) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se dividió en partes entre Et<sub>2</sub>O y NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró. Una cromatografía rápida del residuo (0→3→5% de EtOAc/hexanos) suministró 1,0 g (29%, dos etapas) del éster insaturado en forma de un aceite amarillo pálido: H<sup>1</sup> RMN (400 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 6,75 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 5,30 (m, 2H), 2,03-2,29 (m, 3H), 1,58 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,41 (s, 9H), 0,91 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

\*El éster etílico de ácido (S)-3-metil-hex-4-enoico se preparó a partir de (S)-trans-3-penten-2-ol [Liang, J.; Hoard, D.W.; Van Khau, V.; Martinelli, M.J.; Moher, E.D.; Moore, R.E.; Tius, M.A. *J. Org. chem.*, 1999, 64, 1459] a través de un reagrupamiento de Johnson-Claissen con ortoacetato de trietilo según el protocolo de la bibliografía [Hill, R.K.; Soman, R.; Sawada, S., *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 3737].

Éster terc-butílico de ácido (3R,5S)-3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino]-5-metil-oct-6-enoico. A una solución de (S)-(-)-N-bencil-α-metilbencilamina (0,60 ml, 2,85 mmol) en 9,0 ml de THF a -78°C se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos, 1,6 ml) rápidamente gota a gota, dando lugar a un color rosa intenso. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, en cuyo momento se añadió lentamente gota a gota éster terc-butílico de ácido (5S)-5-metil-octa-2,6-dienoico (0,5 g, 2,38 mmol en 1,0 ml de THF, dando lugar a un color castaño pálido que oscureció durante 3 h. La mezcla se agi

125  
127

tó 3 h a  $-78^{\circ}\text{C}$  y seguidamente se inactivó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche, seguidamente se dividió en partes entre EtOAc y  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. Las fases se concentraron y la fase orgánica se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se concentró. Una cromatografía rápida del residuo (3 $\rightarrow$ 5% de EtOAc/hexanos) proporcionó 0,52 g (52%) del aminoéster en forma de un aceite amarillo.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 2H), 7,20 (m, 8H), 5,27 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,72 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1H), 3,41 (d,  $J = 14,9$  Hz, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,98 (dd,  $J = 3,7, 14,2$  Hz, 1H), 1,81 (dd,  $J = 9,3, 14,4$  Hz, 1H), 1,54 (d,  $J = 4,9$  Hz, 3H), 1,32 (s, 9H), 1,24 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,99 (m, 2H), 0,74 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H).

Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico. A una solución de éster terc-butílico de ácido (3R,5S)-3-[bencil-(1-fenil-etil)-amino]-5-metil-oct-6-enoico (0,92 g, 2,18 mmol) en 50 ml de MeOH se añadió 20% de Pd/C (0,20 g) y la mezcla se hidrogenó en un agitador de Parr a 3,31 bares durante 23 h. La mezcla se filtró y se concentró. Al aminoéster en bruto en 10ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se añadió 1,0ml de ácido trifluoroacético y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en la cantidad mínima de  $\text{H}_2\text{O}$  y se introdujo en una resina de intercambio iónico DOWEX-50WX8-100. La columna se eluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  hasta neutralidad por papel tornasol y seguidamente se continuó con 5% de  $\text{NH}_4\text{OH}$  acuoso (100 ml). Las fracciones alcalinas se concentraron para proporcionar 0,25 g (66%, dos etapas) del aminoácido en forma de un sólido blanco apagado.  $^1\text{H}$ RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3,41 (m, 1H), 2,36 (dd,  $J = 5,1, 16,6$  Hz, 1H), 2,25 (dd,  $J = 8,1, 16,6$  Hz, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,12 (m, 2H), 1,00 (m, 1H), 0,73 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3H), 0,68 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3H). LRMS:  $m/z$  172,1 ( $M - 1$ ).

Ejemplo 9. Ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico.

12/10/48

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico a partir de 6-metil-1-heptanol  $m/z$  202,1 ( $M^+$ ).

5      **Ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico**

(R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol: Se pusieron en suspensión limaduras de magnesio (2,04 g, 84 mmol) y un cristal de yodo en 5 ml de THF para la adición de 1-bromo-3-metil-butano (0,3 ml, puro). La mezcla se calentó para comenzar la formación del compuesto de Grignard. El 1-bromo-3-metil-butano restante (8,63 ml, 72 mmol) se diluyó en THF (60 ml) y se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió a  $-5^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una solución de cloruro de cobre (1,21 g, 9 mmol) y LiCl (0,76 g, 18 mmol) en THF (50 ml) manteniendo la temperatura por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 20 minutos y se añadió gota a gota (R)-3-bromo-2-metilpropanol en THF (20 ml) mientras se mantenía la temperatura por debajo de  $0^{\circ}\text{C}$ . La mezcla se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con hidróxido de amonio y agua. La mezcla se diluyó con EtOAc y se extrajo con 3 x 20 ml de EtOAc. Las partes orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó a través de cromatografía de gel de sílice (90/10 de hexano/EtOAc) para proporcionar 2,67 g de (R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol.

(R)-1-yodo-2,6-dimetil-heptano: A una mezcla de trifenil-fosfina soportada (6,55 g, 19,67 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^{\circ}\text{C}$  se añadió yodo (4,99 g, 19,67 mmol) e imidazol (1,33 g, 19,67 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se enfrió a  $0^{\circ}\text{C}$  para la adición gota a gota de (R)-2,6-dimetil-heptan-1-ol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, momento en el que se filtró a través de



9287  
149

un cartucho de Celite y los sólidos se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se concentró y el producto en bruto se purificó a través de cromatografía de gel de sílice para proporcionar (R)-1-yodo-2,6-dimetil-heptano (2,44 g).

5        **Éster t-butílico de ácido (4R)-4,8-dimetil-nonanoico :**  
A diisopropil-amina (0,827 ml, 5,9 mmol) en THF (8 ml) a -78°C se añadió nBuLi (2,65 ml de una solución 2,6 M en pentano): La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C y seguidamente se añadió acetato de t-butilo (0,8 ml, 5,9 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h y seguidamente se añadieron (R)-1-yodo-2,6-dimetil-heptano (0,3 g, 1,18 mmol) y HMPA (1,5 ml) en THF (1 ml). La reacción se agitó a -78°C y se dejó que alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante una noche y seguidamente se calentó a 35°C para llevar la reacción hasta la compleción. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las partes orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Una cromatografía sobre gel de sílice (98/2 de hexano/EtOAc) proporcionó 0,25 g de éster t-butílico de ácido (4R)-4,8-dimetil-nonanoico.

25        **Ácido (4R)-4,8-dimetil-nonanoico:** Se trató éster t-butílico de ácido (4R)-4,8-dimetil-nonanoico en 25 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0°C con TFA (6 ml). La mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El disolvente se separó por evaporación rotatoria y la mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (95/5 de hexano/EtOAc) para proporcionar 0,962 g de ácido (4R)-4,8-dimetil-nonanoico.  $m/z$  185 ( $\text{M}^-$ ).

30        **3-(4R,8-dimetil-nonanoil)-4(S)-metil-5(R)-fenil-oxazolidin-2-ona:** Se utilizó un procedimiento similar al de (4R,5S)-4-metil-3-(R)-4-metil-heptanoil-5-oxazolidin-2-ona para proporcionar 3-(4R,8-dimetil-nonanoil)-4(S'-metil-5(R)-fenil-oxazolidin-2-ona (1,35 g  $m/z$  346,5 ( $\text{M}^+$ )).

128  
150

**Éster bencílico de ácido [4R,8-dimetil-2R-(4R-metil-2-oxo-5R-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-nonil]-carbámico:** A una solución de 3-(4(R),8-dimetil-nonanoil)-4(S)-metil-5(R)-fenil-oxazolidin-2-ona (1,05 g, 3,04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 ml) y TiCl<sub>4</sub> (3,04 ml de una solución 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se añadió diisopropil-etil-amina (0,55 ml, 3,19 mmol) a -20°C. La solución roja oscura resultante se agitó a -20°C durante 30 minutos antes de la adición de una solución de carbamato de N-metoximetil-bencilo (0,652 g, 3,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3,5 ml) y TiCl<sub>4</sub> (3,34 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 15 ml). Las partes orgánicas se combinaron y se lavaron con HCL 1 N y se neutralizaron con NaOH y seguidamente se lavaron con salmuera. Las partes orgánicas se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (95/5 hexano/EtOAc) para proporcionar 0,555 g de éster bencílico de ácido [4R,8-dimetil-2R-(4R-metil-2-oxo-5R-fenil-oxazolidin-3-carbonil)-nonil]-carbámico.

**Ácido 2(R)-(benciloxicarbonilamino-metil)-4(R),8-dimetil-nonanoico:** Se utilizó un procedimiento similar al del éster t-butílico de ácido (S)-2-((R)-2-metil-pentil)succínico para proporcionar 0,198 g de ácido 2(R)-(benciloxicarbonilamino-metil)-4(R),8-dimetil-nonanoico.

**Ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico:** Se trató ácido 2(R)-(benciloxicarbonilamino-metil)-4(R),8-dimetil-nonanoico (0,148 g, 0,566 mmol) con hidrógeno en presencia de 20% de Pd/C para proporcionar 0,0182 g de ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico después de filtrar y purificar a través de cromatografía sobre gel de sílice (85/15 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH). m/z 216,3 (M+, .

**Ejemplo 10. Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico.**

12/15/1

**Éster metílico de ácido 2,2,6-trimetil-heptanoico:** A diisopropil-amina (1,54 ml, 11,03 mmol) en THF (22 ml) a -78°C se añadió nBuLi (6,89 ml de una solución 1,6 M en hexano). La solución se agitó durante 30 minutos a -78°C y  
5 seguidamente se añadió isobutirato de metilo (0,97 ml, 8,48 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 h y seguidamente se añadieron 1-yodo-4metil-pentano (1,8 g, 8,48 mmol) y DMPU (0,55 ml, 4,24 mmol) en THF (6 ml). La reacción se agitó a -78°C y se añadió hasta alcanzar lentamente la tem-  
10 peratura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las partes orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Una cromato-  
15 grafía sobre gel de sílice (99/1 de hexano/EtOAc) proporcionó 1,57 g de éster metílico de ácido 2,2,6-trimetil-heptanoico.

**2,2,6-trimetil-heptan-1-ol:** Se recogió éster metílico de ácido 2,2,6-trimetil-heptanoico (1,97 g, 10,6 mmol) en  
20 tolueno (65 ml) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota DiBALH (12,7 ml de una solución 1 N en tolueno. Después de 45 minutos se añadieron 1,5 ml de DiBALH. Después de 2h, la reacción se inactivó mediante la adición de 15 ml de MeOH a -78°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y  
25 seguidamente se enfrió nuevamente a -78°C para la adición de 10 ml de HCl 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó a través de cromatografía sobre  
30 gel de sílice (95/5 de hexano/EtOAc) para proporcionar 2,2,6-trimetil-heptan-1-ol (0,88 g). *m/z* 159 (M<sup>+</sup>).

**2,2,6-trimetil-heptanal:** Se combinó clorocromato de piridinio (PCC, 4,17 g, 19,4 mmol) con alúmina neutra (14,6 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 15  
35 minutos. El alcohol se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la mezcla se agi-

180  
152

tó a temperatura ambiente durante 2 h. La solución se filtró a través de un cartucho de sílice y los sólidos se lavaron con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El filtrado se evaporó para proporcionar 1,05 g  $m/z$  157 ( $\text{M}^+$ ) de 2,2,6-trimetil-heptanal que se utilizó sin purificación adicional.

**Éster bencílico de ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enoico:** A una mezcla de 2,2,6-trimetil-heptanal (1,05 g, 6,73 mmol), piperidina (0,19 ml, 2,01 mmol) y cianoacetato de bencilo (1,29 g, 7,4 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió ácido acético glacial (0,72 g, 12,1 mmol). El matraz fue equipado con un separador Dean-Stark y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió, se trató con HCl diluido y las capas se separaron. Las partes orgánicas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio y seguidamente con salmuera y se secaron,  $\text{MgSO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El aceite residual se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (98/2 de hexano/ $\text{EtOAc}$ ) para proporcionar 1,3 g de éster bencílico de ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2enoico  $m/z$  314 ( $\text{M}^+$ ).

**Ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico:** Se trató éster bencílico de ácido 2-ciano-4,4,8-trimetil-non-2-enoico (1,3 g, 4,14 mmol) en THF (50 ml) con hidrógeno en presencia de 20% de Pd/C para proporcionar una mezcla del ciano-ácido y el éster ciano-metílico. La mezcla se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar 278 mg de 80105x41-1-2. El ácido se trató seguidamente con hidrógeno en presencia de Ni-Raney en  $\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  para proporcionar 0,16 g de ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico.  $m/z$  230,3 ( $\text{M}^+$ ).

**Ejemplo 11. Ácido 2-aminometil-4-etil-octanoico.**

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-4-etil-octanoico a partir de 2-etilhexanal.  $m/z$  202,1 ( $\text{M}^+$ ).

151  
153

**Ejempl 12. Ácido 2-aminometil-4-etil-8-metil-nonanoico.**

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-t-butil-4-metilfenilo.  $m/z$  230,2 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 13. ácido 3-amino-2-[1-(4-metil-pentil)-ciclopropilmetil]-propionico.**

Se utilizó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,4,8-trimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-8-metil-nonanoico a partir de ciclopropilcarboxilato de 2,6-di-t-butil-4-metilfenilo.  $m/z$  228,2 ( $M^+$ ).

**Ejemplo 14. Ácido 2-aminometil-4-etil-hexanoico.**

Se usó un procedimiento similar al del ácido 2-aminometil-4,8-dimetil-nonanoico para preparar ácido 2-aminometil-4-etil-hexanoico a partir de ácido 4-etil-hexanoico.  $m/z$  174,1.

**Ejemplo 15. Ácido (S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico.**

(1,3-dimetil-pentilideno)-amida de ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfinico. Una solución de (S)-(-)-2-metil-2-propanosulfonamida (500 mg, 4,1 mmol), 4-metil-2-hexanona (470 mg, 4,1 mmol) y etóxido de titanio (IV) (1,7 ml, 8,3 mmol) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en 20 ml de salmuera con agitación rápida. La solución resultante se filtró a través de Celite y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las partes orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (25% de EtOAc en hexano) para proporcionar 575 mg de (1,3-dimetil-pentilideno)-amida de ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfinico en forma de un aceite amarillo.

**Éster metílico de ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanoico:** A una solución a 78°C de bis(trimetilsilil)amida de litio (5,1 ml de una so-

154

lución 1 M en THF) en THF (6 ml) se añadió acetato de metilo (0,41 ml, 5,1 mmol) gota a gota. Después de agitar durante 20 minutos se añadió gota a gota una solución de triisopropóxido de clorotitanio (2,5 ml, 10 mmol) en THF (3 ml). Después de 1 hora se añadió gota a gota (1,3-dimetilpentilideno)-amida de ácido 2-metil-propano-2(S)-sulfínico (560 mg, 2,6 mmol) en THF (3 ml) fue añadido gota a gota a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 5 h y seguidamente se inactivó mediante la adición de 10 ml de solución de cloruro de amonio y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 ml de agua y se filtró. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las partes orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (30% de EtOAc en hexano) para proporcionar 360 mg de éster metílico de ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanoico.

Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico: Se disolvió éster metílico de ácido 3,5-dimetil-3-(2-metil-propano-2(S)-sulfinilamino)-heptanoico (360 mg, 1,2 mmol) en HCl 6 N (2 ml) y dioxano (2 ml) y se calentó a 100°C durante 6 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (15 ml). Las partes orgánicas se purificaron por cromatografía de intercambio iónico para proporcionar ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico (270 mg) y seguidamente se volvió a purificar por cromatografía sobre gel de sílice (70:25:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH) para proporcionar 203 mg de ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico en forma de un sólido blanco. *m/z* 174 (C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>+H).

**Ejemplo 16. Ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanoico.**

Se usó un procedimiento similar al del ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-heptanoico para preparar ácido 3(S)-amino-3,5-dimetil-nonanoico. *m/z* 202,1 (C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>+H).

Ejemplos de composiciones farmacéuticas

TS  
153

En los siguientes ejemplos, la expresión "compuesto activo" o "ingrediente activo" se refiere a una combinación adecuada o un elemento individual de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, según la presente invención.

(i) Composiciones de comprimidos

Las siguientes composiciones A y B se pueden preparar por granulación en húmedo de los ingredientes (a) a (c) y (a) a (d) con una solución de povidona, seguida de la adición del estearato de magnesio y compresión.

Composición A

|    |                                | <u>mg/comprimido</u> | <u>mg/comprimido</u> |
|----|--------------------------------|----------------------|----------------------|
| 15 | (a) Ingrediente activo         | 250                  | 250                  |
|    | (b) Lactosa B.P.               | 210                  | 26                   |
|    | (c) Almidón-glicolato de sodio | 20                   | 12                   |
|    | (d) Povidona B.P.              | 15                   | 9                    |
|    | (e) Estearato de magnesio      | <u>5</u>             | <u>3</u>             |
| 20 |                                | 500                  | 300                  |

Composición B

|    |                                | <u>mg/comprimido</u> | <u>mg/comprimido</u> |
|----|--------------------------------|----------------------|----------------------|
|    | (a) Ingrediente activo         | 250                  | 250                  |
|    | (b) Lactosa 150                | 150                  | -                    |
| 25 | (c) Avicel pH 101              | 60                   | 26                   |
|    | (d) Almidón-glicolato de sodio | 20                   | 12                   |
|    | (e) Povidona B.P.              | 15                   | 9                    |
|    | (f) Estearato de magnesio      | <u>5</u>             | <u>3</u>             |
|    |                                | 500                  | 300                  |

Composición C

|                    | <u>mg/comprimido</u> |
|--------------------|----------------------|
| Ingrediente activo | 100                  |
| Lactosa            | 200                  |
| Almidón            | 50                   |
| 35 Povidona        | 5                    |

156

|                       |          |
|-----------------------|----------|
| Estearato de magnesio | <u>4</u> |
|                       | 359      |

Las siguientes composiciones D y E se pueden preparar por compresión directa de los ingredientes mezclados. La lactosa usada en la formulación E es del tipo de compresión directa.

Composición D

|                              | <u>mg/comprimido</u> |
|------------------------------|----------------------|
| Ingrediente activo           | 250                  |
| 10 Estearato de magnesio     | 4                    |
| Almidón pregelatinizado NF15 | <u>146</u>           |
|                              | 400                  |

Composición E

|                                                                | <u>mg/comprimido</u> |
|----------------------------------------------------------------|----------------------|
| 15 Ingrediente activo                                          | 250                  |
| Estearato de magnesio                                          | 5                    |
| Lactosa                                                        | 145                  |
| Avicel                                                         | <u>100</u>           |
|                                                                | 500                  |
| 20 <u>Composición F (Composición de liberación controlada)</u> |                      |
|                                                                | <u>mg/comprimido</u> |
| (a) Ingrediente activo                                         | 500                  |
| (b) Hidroxipropilmetilcelulosa<br>(Methocel K4M Premium)       | 112                  |
| 25 (c) Lactosa B.P.                                            | 53                   |
| (d) Povidona B.P.C.                                            | 28                   |
| (e) Estearato de magnesio                                      | <u>7</u>             |
|                                                                | 700                  |

La composición se puede preparar por granulación en húmedo de los ingredientes (a) a (c) con una solución de povidona, seguida de la adición de estearato de magnesio y compresión.

Composición G (Comprimido de revestimiento entérico)

Se pueden preparar comprimidos de revestimiento entérico de Composición C revistiendo los comprimidos con 25



15/157

mg/comprimido de un polímero entérico como acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa o polímero aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros deben incluir también 10% (en peso respecto a la cantidad de polímero usado) de un plastificante para evitar el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o en almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

Composición H (Comprimido de liberación controlada con revestimiento entérico)

Se pueden preparar comprimidos con revestimiento entérico de Composición F revistiendo los comprimidos con 50 mg/comprimido de un polímero entérico como acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetil-celulosa o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros deben incluir también 10% (en peso respecto a la cantidad de polímero usado) de un plastificante para evitar el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o en almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(ii) Composiciones de cápsulas

Composición A

Se pueden preparar cápsulas mezclando los ingredientes de la Composición D anterior e introduciendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina dura de dos partes. La Composición B (infra) se puede preparar de una manera similar.

Composición B

|                        | <u>mg/cápsula</u> |
|------------------------|-------------------|
| (a, Ingrediente activo | 250               |
| (b Lactosa E.P.        | 143               |

186/158

|                                |          |
|--------------------------------|----------|
| (c) Almidón-glicolato de sodio | 25       |
| (d) Estearato de magnesio      | <u>2</u> |
|                                | 420      |

Composición C

|   |                        |                   |
|---|------------------------|-------------------|
| 5 |                        | <u>mg/cápsula</u> |
|   | (a) Ingrediente activo | 250               |
|   | (b) Macrogol 4000 BP   | <u>350</u>        |
|   |                        | 600               |

Las cápsulas se pueden preparar fundiendo el Macrogol 4000 BP, dispersando el ingrediente activo en la masa fundida y rellenoando cápsulas de gelatina dura de dos partes con la misma.

Composición D

|    |                     |                   |
|----|---------------------|-------------------|
|    |                     | <u>mg/cápsula</u> |
| 15 | Ingrediente activo  | 250               |
|    | Lecitina            | 100               |
|    | Aceite de cacahuete | <u>100</u>        |
|    |                     | 450               |

Las cápsulas se pueden preparar dispersando el ingrediente activo en la lecitina y aceite de cacahuete y rellenoando cápsulas de gelatina elástica blanda con la dispersión.

Composición E (cápsula de liberación controlada)

mg/cápsula

|    |                              |           |
|----|------------------------------|-----------|
| 25 | (a) Ingrediente activo       | 250       |
|    | (b) Celulosa microcristalina | 125       |
|    | (c) Lactosa BP               | 125       |
|    | (d) Etil-celulosa            | <u>13</u> |
|    |                              | 513       |

La formulación de la cápsula de liberación controlada puede ser preparada extruyendo los ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor, seguidamente se esferoniza y se seca el producto extruido. Los gránulos secos se revisiten con una membrana (d, de control de liberación y se introducen en cápsulas de gelatina dura de dos partes.

187  
159

Composición F (cápsula entérica)

|                                 | <u>mg/cápsula</u> |
|---------------------------------|-------------------|
| (a) Ingrediente activo          | 250               |
| (b) Celulosa microcristalina    | 125               |
| 5 (c) Lactosa BP                | 125               |
| (d) Acetato-ftalato de celulosa | 50                |
| (e) Ftalato de dietilo          | <u>5</u>          |
|                                 | 555               |

La composición de cápsulas entéricas se puede preparar extruyendo los ingredientes (a) a (c) mezclados usando un extrusor y seguidamente esferonizando y secando el producto extruido. Los gránulos secos se revisten con una membrana entérica (d) que contiene un plastificante (e) y se introducen en cápsulas de gelatina dura de dos partes.

15 Composición G (cápsula de liberación controlada con revestimiento entérico)

Las cápsulas entéricas de la Composición E se pueden preparar revistiendo los gránulos de liberación controlada con 50 mg/cápsula de un polímero entérico como acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster metílico de ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para Eudragit L, estos polímeros deben incluir también 10% (en peso respecto a la cantidad de polímero usado) de un plastificante para evitar el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(iii) Composición para inyección intravenosa

|                                                                   |         |
|-------------------------------------------------------------------|---------|
| 30 Ingrediente activo                                             | 0,200 g |
| Tampón de fosfato exento de pirógeno, esterilizado (pH 9,0) hasta | 10 ml   |

El ingrediente activo se disuelve en la mayor parte del tampón de fosfato a 35-40°C y seguidamente se completa hasta el volumen y se filtra a través de un filtro micropo-

199/160

roso esterilizado en viales de vidrio de 10 ml (Tipo 1) que se sellan con cierres esterilizados y sellos superpuestos.

(iv) Composición para inyección intramuscular

|   |                                |         |
|---|--------------------------------|---------|
|   | Ingrediente activo             | 0,20 g  |
| 5 | alcohol bencílico              | 0,10 g  |
|   | Glicofurol 75                  | 1,45 g  |
|   | Agua para inyección c.s. hasta | 3,00 ml |

El ingrediente activo se disuelve en el glicofurol. Seguidamente se añade y se disuelve el alcohol bencílico y se añade agua hasta 3 ml. La mezcla se filtra seguidamente a través de un filtro de microporos esterilizado y se sella en viales de vidrio de 3 ml esterilizados (Tipo 1).

(v) Composición de jarabe

|    |                            |           |
|----|----------------------------|-----------|
|    | Ingrediente activo         | 0,25 g    |
| 15 | Solución de sorbitol       | 1,50 g    |
|    | Glicerol                   | 1,00 g    |
|    | Benzoato de sodio          | 0,005 g   |
|    | Aroma                      | 0,0125 ml |
|    | Agua purificada c.s. hasta | 5,0 ml    |

El benzoato de sodio se disuelve en una parte del agua purificada y se añade la solución de sorbitol. El ingrediente activo se añade y se disuelve. La solución resultante se mezcla con el glicerol y seguidamente se lleva hasta el volumen requerido con el agua purificada.

25 (vi) Composición para supositorios

|  |                                            |                       |
|--|--------------------------------------------|-----------------------|
|  |                                            | <u>mg/supositorio</u> |
|  | Ingrediente activo                         | 250                   |
|  | Grasa dura, BP Witepsol H15-Dynamit NoBel) | 1770                  |
|  |                                            | 2020                  |

30 Una quinta parte del Witepsol H15 se funde en una bandeja con encamisado de vapor de agua a 45°C como máximo. El ingrediente activo se tamiza a través de un tamiz 2001 m y se añade a la base fundida con mezcladura, usando un dispositivo Silverson equipado con un cabezal cortador, hasta  
35 que se consigue una dispersión suave. Manteniendo la tempe-

100  
161

ratura a 45°C, se añade el Witepsol H15 restante a la suspensión, que se agita para asegurar una mezcla homogénea. La suspensión completa se hace pasar seguidamente a través de un tamiz de acero inoxidable 2501 m y, con agitación  
5 continuada, se deja enfriar a 40°C. A una temperatura de 38-40°C, se introducen partes alícuotas de 2,02 g de la mezcla en moldes de plástico adecuados y los supositorios se dejan enfriar a temperatura ambiente.

(vii) Composición para pesarios

| 10 |                           | <u>mg/pesario</u> |
|----|---------------------------|-------------------|
|    | Ingrediente activo(631 m) | 250               |
|    | Dextrosa anhidra          | 380               |
|    | Almidón de patata         | 363               |
|    | Estearato de magnesio     | <u>7</u>          |
| 15 |                           | 1000              |

Los ingredientes anteriores se mezclan directamente y los pesarios se preparan por compresión de la mezcla resultante.

(viii) Composición transdermal

|    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| 20 | Ingrediente activo  | 200 mg |
|    | Alcohol USP         | 0,1 ml |
|    | Hidroxietilcelulosa |        |

El ingrediente activo y el alcohol USP se gelifican con hidroxietil-celulosa y se envasan en un dispositivo  
25 transdermal con un área superficial de 10 cm<sup>2</sup>.

162

**REIVINDICACIONES**

1. Una combinación, que comprende una relación sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera  
5 de los mismos.

2. Una combinación según la reivindicación 1, en la que el ligando alfa-2-delta se selecciona entre gabapentina, pregabalina, ácido[(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo-  
[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-  
10 4H-[1.2.4]oxadiazol-5-ona y 6-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetil-ciclopentil)-acético, ácido (1 $\alpha$ ,3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ )(3-amino-  
metil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-octanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-  
15 metil-heptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-nonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metil-octanoico, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. Una combinación según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que el ligando alfa-2-delta es gabapentina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable  
20 del mismo.

4. Una combinación según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ligando alfa-2-delta es pregabalina, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 5. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el inhibidor de PDEV se selecciona entre:

5-[2-etoxi-5-(4-metil-1-piperazinilsulfonil)-fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-  
30 ona (sildenafil);

(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12 $\alpha$ -hexahidro-2-metil-6-(3,4-metilendioxfenil)-piperazino[2',1':6,1]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona (tadalafilo, IC-351);

164 163

2- [2-etoxi-5- (4-etil-piperazin-1-il-1-sulfonil) -  
fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-  
ona (vardenafilo);

5 5- [2-etoxi-5- (4-etilpiperazin-1-ilsulfonil) -piridin-3-  
il]-3-etil-2- [2-metoxietil]-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-  
d]pirimidin-7-ona;

5- (5-acetil-2-butoxi-3-piridinil)-3-etil-2- (1-etil-3-  
azetidilil)-2,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona;  
y

10 1- {6-etoxi-5- [3-etil-6,7-dihidro-2- (2-metoxietil)-7-  
oxo-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il]-3-piridilsulfonil}-4-  
etilpiperazina

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los  
mismos.

15 6. Una combinación según una cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1-5, en la que el inhibidor de PDEV es sildena-  
filo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del  
mismo.

20 7. Una combinación según una cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1-5, en la que el inhibidor de PDEV es vardena-  
filo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del  
mismo.

25 8. Una combinación según una cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1-5, en la que el inhibidor de PDEV es tadalafi-  
lo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del  
mismo.

9. Una combinación según una cualquiera de las reivin-  
dicaciones 1-8 para el tratamiento curativo, profiláctico o  
paliativo del dolor.

30 10. Una combinación según la reivindicación 9, en la  
que el dolor es dolor neuropático.

11. Una combinación, que comprende un ligando alfa-2-  
delta, que excluye gabapentina, pregabalina y los compues-  
tos de fórmula (i)-(xxv. del documento PCT/IB02/01146 y un  
35 inhibidor de PDEV.

162464

12. Uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor.

5        13. Uso según la reivindicación 12, en la que el dolor es dolor neuropático.

14. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 junto con un ex-  
10        cipiente o vehículo adecuado.

15        15. Una combinación sinérgica para una administración humana, que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en un intervalo de combinación p/p que corresponde a un intervalo de combinación sinérgica del orden de 1:1 a 10:1 partes en peso en el modelo de rata de alodinia estática inducida por CCI.

20        16. Una combinación sinérgica para una administración a seres humanos, que comprende un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que los intervalos de las dosis del ligando alfa-2-delta y el inhibidor de PDEV corresponden a un intervalo de dosis sinérgica de 1-10 mg/kg y 0,1-1 mg/kg respectivamente,  
25        en el modelo de rata de alodinia estática inducida por CCI.



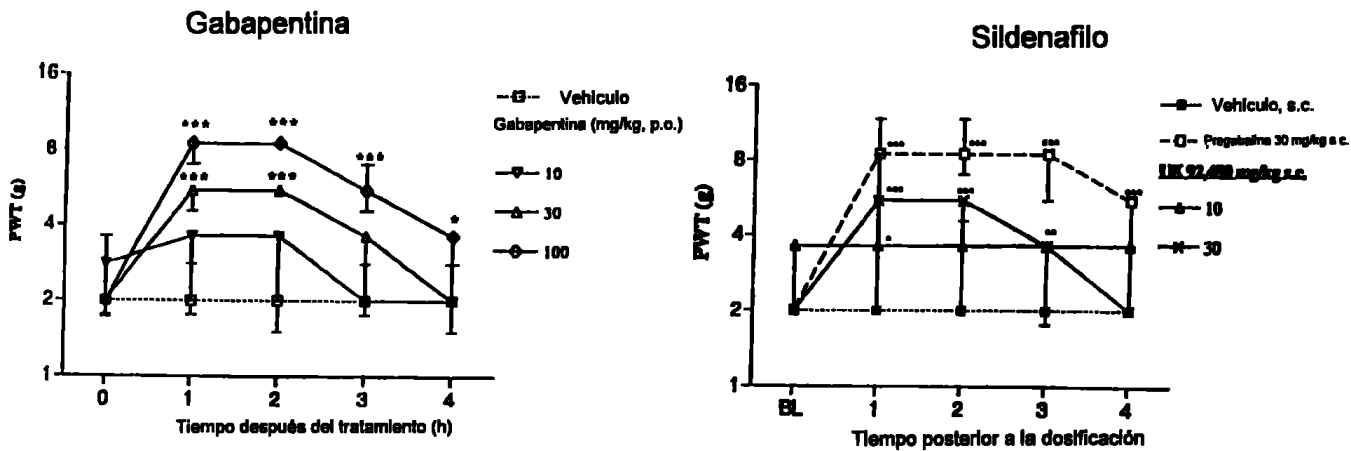
165  
183

RESUMEN

COMBINACIÓN SINÉRGICA

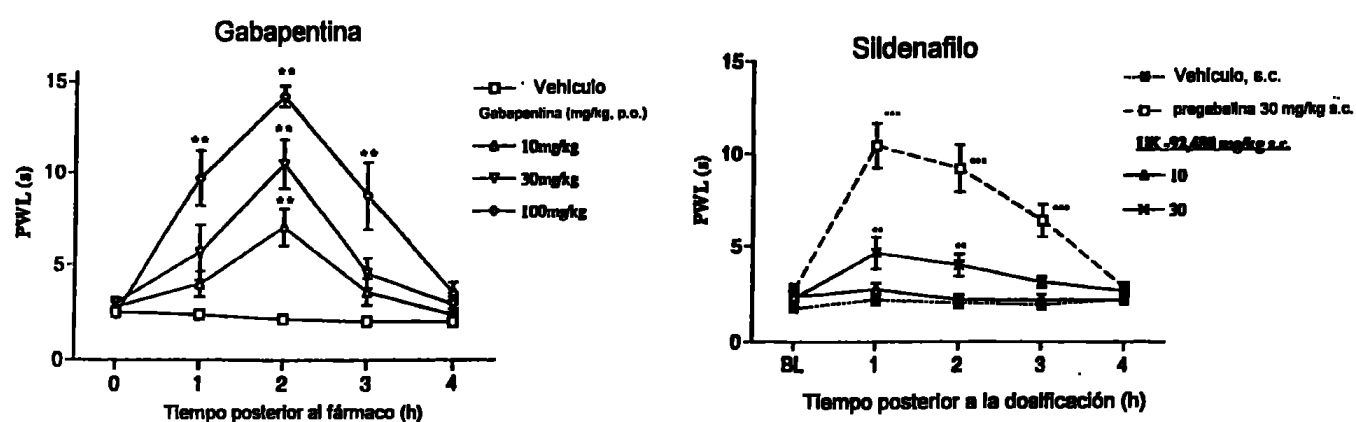
La presente invención se refiere a una combinación de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de PDEV para ser  
5 usado en terapia, particularmente en el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente el dolor neuropático. Los ligandos alfa-2-delta particularmente preferidos son gabapentina y pregabalina. Los inhibidores de PDEV particularmente preferidos son sildenafil,  
10 vardenafilo y tadalafilo.

Figura 1



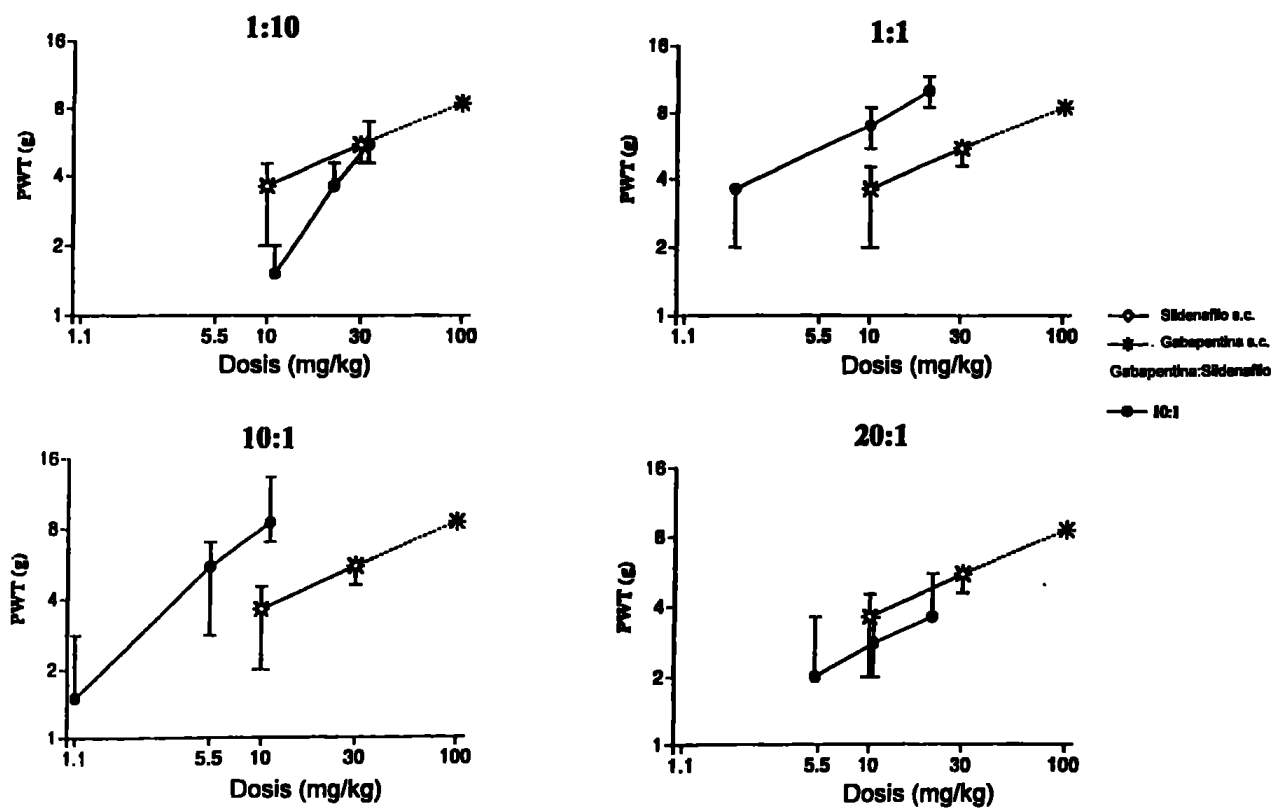
Fig

Figura 2



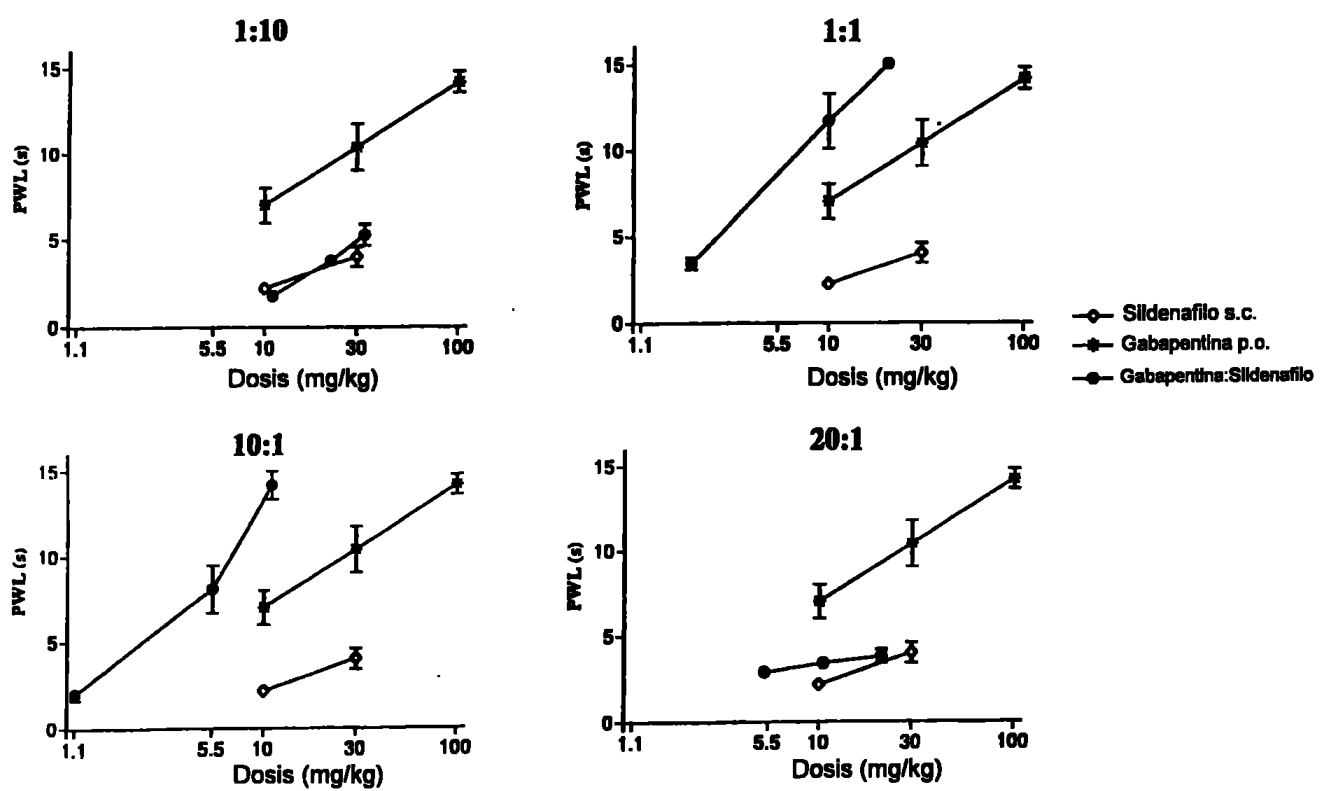
162

Figura 3



1/10

Figura 4



105

170  
168  
900

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES  
PCT  
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN  
PRELIMINAR INTERNACIONAL  
(PCT Regla 71.1)**

**De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL**

**Para:**

**Stuart P. Graham**

**PFIZER LIMITED**

**Ramsgate Road**

**Sandwich, Kent CT13 9NJ**

**Gran Bretaña**

**Reino Unido Departamento de Patentes (sello: Recibido 27 de abril de 2004)**

**Fecha de envío: 22.04.2004**

**Referencia del solicitante o representante: PC25224A**

**No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03476**

**Fecha de presentación internacional: 04/08/2003**

**Fecha de prioridad: 15/08/2002**

**Solicitante: PFIZER LIMITED et.al.**

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional transmite adjunto a la presente el reporte de examen preliminar internacional y sus anexos, si existen, existentes en la solicitud internacional.

2. Una copia del reporte y sus anexos, si los hay, serán transmitidos a la Oficina Internacional para dar comunicación a todas las Oficinas designadas.

3. Donde se requiera por cualquiera de las Oficinas designadas, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del reporte (pero no de sus anexos) y transmitirá tal traducción a aquellas Oficinas.

**4. RECORDATORIO**

El solicitante deberá entrar en la fase nacional ante cada Oficina designada realizando ciertos actos (presentando traducciones y cancelando tarifas nacionales) dentro de 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o después en algunas Oficinas) (Artículo 39 (1)) (ver también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301).

Donde se deba presentar una traducción de la solicitud internacional ante una Oficina designada, la traducción deberá contener una traducción de cualquier anexo del reporte de examen preliminar internacional. Es responsabilidad del solicitante preparar y presentar tal traducción directamente a cada Oficina designada.

Para más información con respecto a los plazos y requisitos de las Oficinas designadas, ver el Volumen II de la Guía del Solicitante PCT.

*Handwritten signature and date 12/1*

Se llama la atención del solicitante al Artículo 33(5), el cual estipula que los criterios de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial descritos en el Artículo 33(2) a (4) sirven meramente para propósitos del examen preliminar internacional y que “cualquier estado miembro puede aplicar criterios adicionales o diferentes para los propósitos de decidir si, en ese estado, los inventos reivindicados son patentables o no” (ver también Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden estar relacionados, por ejemplo, con excepciones a partir de la patentabilidad, requerimientos para permitir la divulgación, claridad y soporte para las reivindicaciones.

**Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:**

Oficina de Patentes Europea  
D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 – 4465.

**Funcionario Autorizado: Morancho Alcaine, N**

Tel: + 49 89 2399-7462

172  
12/10

**TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES**  
**PCT**  
**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**  
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del solicitante o representante: PC25224A  
No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03476  
Fecha de presentación internacional: 04.08.2003  
Fecha de prioridad: 15.08.2002  
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o ambas, clasificación nacional e IPC:  
A61K31/195  
Solicitante: PFIZER LIMITED et.al.

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de 6 hojas, incluyendo esta cubre hoja.

Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, hojas de la descripción, reivindicaciones, y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base para este reporte y/o hojas que contengan rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas bajo el PCT).

Estos anexos constan de \_\_hojas.

3. Este reporte contiene indicaciones con relación a los siguientes ítems:
- I. ☒ Base para el reporte
  - II. ☐ Prioridad
  - III. ☒ Ninguna opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.
  - IV. ☐ Falta de unidad inventiva
  - V. ☒ Declaración razonada según artículo 66.2(a) (ii) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración.
  - VI ☐ Ciertos documentos citados
  - VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
  - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 03.09.2003

Fecha de elaboración de este reporte: 22.04.2004

Nombre y dirección de correspondencia de la Autoridad de Revisión Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 – Munich

Tel: +49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d



Fax: + 49-89 2399-4465

Funcionario Autorizado: Houyvet, C  
Tel: +49 89 2399-7506

173  
12/1

134  
182

## REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

No. de Solicitud Internacional: PCT/IB03/03476.

### I. Base del reporte

1. Con respecto a los elementos de la solicitud internacional (Hojas de reemplazo, entregadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14, son referidas en este reporte como "presentadas originalmente" y no están anexadas al presente puesto que no contienen enmiendas (Reglas 70.16 y 70.17)):

#### Descripción, páginas:

1-82 tal como se presentó originalmente

#### Reivindicaciones, Nos.:

1-16 tal como se presentó originalmente

#### Dibujos

1/4-4/4 tal como se presentó originalmente

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual fue presentada la solicitud internacional, a menos que se indique de otra manera bajo este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el siguiente idioma: , el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines de la búsqueda internacional (bajo Regla 23.1(b)).
- ☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (bajo Regla 48.3 (b)).
- ☐ el idioma de una traducción suministrada con fines del examen preliminar internacional (bajo Regla 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier secuencia nucleótida y/o de amino ácidos divulgada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional fue realizado con base en el listado de secuencias:

- ☐ contenido en la solicitud internacional por escrito.
- ☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma electrónica
- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad por escrito

123  
175

- ☐ suministrado subsecuentemente a esta Autoridad en forma electrónica
- ☐ Ha sido suministrada la declaración donde indica que el listado suministrado de secuencias escrito no va más allá de la divulgación encontrada en la solicitud internacional tal como se presentó
- ☐ Ha sido suministrada la declaración que indica que la información registrada en forma electrónica es idéntica al listado de secuencias escrito.

4. Las enmiendas han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
- ☐ las reivindicaciones, Nos.:
- ☐ los dibujos, hojas:

5. Este reporte ha sido establecido como si no estuvieran hechas las enmiendas, puesto que se consideró que iban más allá de la divulgación tal como se presentó (Regla 70.2(c)).  
(Cualquier hoja de reemplazo que contenga tales enmiendas debe referirse al ítem 1 y estar adjunto a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

### III. Ninguna formulación de opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, tener nivel inventivo (no ser obvio), o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas con respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
- ☒ reivindicaciones Nos. 1-16 (en parte)

puesto que:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con el siguiente tema el cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

☐ la descripción, reivindicaciones, o dibujos (indique elementos en particular a continuación) o tales reivindicaciones Nos. están tan ambiguas que ninguna opinión significativa pudo formularse (especifique):

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones No. están tan inapropiadamente soportadas que no se pudo formar una opinión significativa.

☒ no se ha establecido ninguna búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. 1-16 (en parte)

176  
JPH

2. Un examen preliminar internacional significativo no puede efectuarse debido a que el listado de secuencias nucleótidas y/o de amino ácidos no cumple con el estándar suministrado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ la forma escrita no ha sido suministrada o no cumple con el estándar
- ☐ la forma electrónica no ha sido suministrada o no cumple con el estándar

**V. Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración**

1. Declaración

|                            |     |                              |
|----------------------------|-----|------------------------------|
| Novedad (N)                | Si: | Reivindicaciones 1-16        |
|                            | No: | Reivindicaciones             |
| Nivel Inventivo (NI)       | Si: | Reivindicaciones 1-10, 12-16 |
|                            | No: | Reivindicaciones 11          |
| Aplicación Industrial (AI) | Si: | Reivindicaciones 1-16        |
|                            | No: | Reivindicaciones             |

2. Anterioridades y explicaciones

ver hoja adjunta.

122  
123

**INFORME DEL EXAMEN      Solicitud internacional No. PCT/IB03/03476**  
**PRELIMINAR INTERNACIONAL –**  
**HOJA SEPARADA**

**Con Referencia al Ítem III: No establecimiento de opinión con relación a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial**

Una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado fue imposible de acuerdo con la Autoridad de Búsqueda Internacional (ver PCT/ISA/210 anexo al Informe de Búsqueda Internacional). Por consiguiente, la EPO, actuando como Autoridad Examinadora Preliminar Internacional está obligada a no examinar las reivindicaciones o parte de las mismas que se relacionen con el invento con respecto a las cuales no se haya establecido un Reporte de Búsqueda Internacional (ver Regla 66.1 (e) PCT).

**Con Referencia al Ítem V: Declaración razonada conforme a la Regla 66.2(a)(ii) con relación a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan esa declaración**

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: EP-A-1 129 706, citada en la solicitud

D2: WO 02 19213 A

D3: SELAK I; OPINIÓN ACTUAL EN DROGAS INVESTIGATIVAS. 2001, vol. 2, No. 6, páginas 828-834. XP009020712

D4: WO 99 31075 A, citado en la solicitud

D5: WO 01 28978 A, citado en la solicitud

D6: WO 98 03167 A, citado en la solicitud

A menos que se indique algo diferente, se hace referencia a los pasajes pertinentes citados en el Informe de Búsqueda Internacional para cada uno de estos documentos.

V.2.1.

a) El D1 describe la utilización de inhibidores PDEV (aquellos de la reivindicación 5 de la presente solicitud) para tratar la neuropatía, en particular la neuropatía diabética y el dolor asociado con la misma. Los pacientes neuropáticos tratados con sildenafil en efecto demostraron una reducción en el grado del dolor. El D1 revela además la combinación de los inhibidores PDEV con gabapentin o pregabalin para el mismo tratamiento. Sin embargo, no se ilustran efectos sinérgicos ni relaciones para dichas combinaciones; por consiguiente, la reivindicación 1 parece ser más específica que la enseñanza del D1 y las reivindicaciones 1-16 son nuevas con relación al D1 (Artículo 33(2) PCT).

El D2 describe la utilización de un inhibidor PDEV, especialmente sildenafil, para tratar la migraña. El D2 también describe la utilización de un inhibidor PDEV combinado con un anticonvulsionante para tratar la migraña. Sin embargo, no se revelan análogos GABA como anticonvulsionantes. Por consiguiente, ninguna de las reivindicaciones 1-16 están previstas por el D2 (Artículo 32(2) PCT).

b) El D3 describe la utilización de pregabalin (como un compuesto de seguimiento para el gabapentin) para tratar el dolor neuropático y la fibromialgia.

20  
178

El D4 describe la utilización de análogos de gabapentin cíclico, entre los cuales están el 3-(1-aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxodiazol-5-ona y el C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, para tratar dolor neuropático.

El D5 también describe la utilización de análogos GABA cíclicos, especialmente (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-ácido acético, para tratar el dolor neuropático.

El D6 describe la utilización de análogos GABA acíclicos para tratar trastornos de dolor crónico y especialmente dolor neuropático y dolor asociado con fibromialgia.

c) Por consiguiente, las reivindicaciones 1-16 son nuevas en vista del D1-D6 (Artículo 33(2) PCT).

d) El D1 que se considera el documento que representa como más de cerca la técnica anterior, revela la combinación de un inhibidor PDEV con un análogo GABA (gabapentin o pregabalin) para utilización en el tratamiento de dolor neuropático.

El asunto materia de la reivindicación 1 difiere del D1 en que se reivindica una relación sinérgica cuando se combina un inhibidor PDEV y un ligando alfa-2-delta, que puede ser gabapentin o pregabalin. Tal como arriba se dijo, el D1 no menciona ninguna relación específica y efecto sinérgico que surja de la combinación de un inhibidor PDEV y un ligando alfa-2-delta. Además, el Solicitante ha mostrado en la presente solicitud que las relaciones específicas de diferentes combinaciones de droga (gabapentin-sildenafil; gabapentin-compuesto AA y pregabalin-sildenafil) proporcionan un efecto sinérgico eficaz sobre la alodinia estática inducida y la dinámica. Estos efectos no se hubiesen podido deducir y no fueron sugeridos por el D1. Por consiguiente, la reivindicación 1 parece involucrar un paso inventivo en vista del D1 (Artículo 33(3) PCT). Esto se aplica mutatis mutandis a las reivindicaciones 2-14 y especialmente a las reivindicaciones 15-16.

El asunto materia de la reivindicación 11 difiere del D1 en que el análogo GABA no es gabapentin, pregabalin o un análogo GABA fusionado bi o tricíclico. Sin embargo, otros análogos GABA que no recaen bajo estas exclusiones también son conocidos a partir del D4 y el D6 como ligandos alfa-2-delta. Por consiguiente, combinando el conocimiento del D1 con el D4 y el D6, una persona que conozca la técnica fácilmente llegaría a la combinación de la reivindicación 11. La reivindicación 11 en efecto no describe ninguna combinación sinérgica sino simplemente una combinación de un inhibidor PDEV con un ligando alfa-2-delta. Por consiguiente, la reivindicación 11 no involucra un paso inventivo en vista de los D1, D4 y D6 (Artículo 33(3) PCT).

V.2.2.

Algunos documentos publicados (Regla 70.10)

| Solicitud No    | Fecha de<br>Publicación | Fecha de<br>Presentación | Fecha de Prioridad<br>(reivindicación válida) |
|-----------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------|
| Patente No      | (día/mes/año)           | (día/mes/año)            | (día/mes/año)                                 |
| D7: WO02/085839 | 31.10.2002              | 03.04.2002               | 19.04.2001                                    |

El D7 describe la utilización de análogos GABA bi o triciclos fusionados solamente o combinados con inhibidores PDEV (sildenafil, vardenafil, Cialis) para el tratamiento de dolor crónico y dolor neuropático.

V.2.3.

La reivindicación II no es clara puesto que no indica claramente las características técnicas por las cuales el asunto reivindicado se distingue del asunto excluido. Un número de publicación de patente y por encima de todo un número de solicitud de patente, como en el presente caso, no constituye una característica técnica y, por consiguiente, no es apropiado para determinar el alcance de esta denegación.

12/139

# PATENT COOPERATION TREATY

Handwritten: *7/1 P58 180*  
*220*

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

**PCT**

|                                                                                                    |                                     |                         |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--|
| To:                                                                                                |                                     | UK PATENT<br>DEPARTMENT |  |
| Stuart, P. Graham<br>PFIZER LIMITED<br>Ramsgate Road<br>Sandwich, Kent CT13 9NJ<br>GRANDE BRETAGNE |                                     | 27 APR 2004             |  |
| FILING                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> |                         |  |
| DEPOSITS                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |                         |  |
| RENEWALS                                                                                           | <input type="checkbox"/>            |                         |  |
| RECORDABLE                                                                                         | <input type="checkbox"/>            |                         |  |

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF  
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT  
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 22.04.2004

|                                                   |                                                          |                                              |  |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>PC25224A |                                                          | <b>IMPORTANT NOTIFICATION</b>                |  |
| International application No.<br>PCT/IB 03/03476  | International filing date (day/month/year)<br>04.08.2003 | Priority date (day/month/year)<br>15.08.2002 |  |
| Applicant<br>PFIZER LIMITED et.al.                |                                                          |                                              |  |

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

#### 4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

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

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

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

|                                                                                                                                                                                                    |                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:                                                                                                                     | Authorized Officer                           |
|  European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx: 523056 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Morancho Alcaine, N<br>Tel. +49 89 2399-7482 |





## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

181  
12/1

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                          |                                                                                                                                                                         |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Applicant's or agent's file reference<br>PC25224A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                          | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/16)                                            |  |
| International application No.<br>PCT/IB 03/03476                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | International filing date (day/month/year)<br>04.08.2003 | Priority date (day/month/year)<br>15.08.2002                                                                                                                            |  |
| International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC<br>A61K31/195                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                          |                                                                                                                                                                         |  |
| Applicant<br>PFIZER LIMITED et.al.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                          |                                                                                                                                                                         |  |
| <p>1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>                                                                                                                                                                          |                                                          |                                                                                                                                                                         |  |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the opinion</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |                                                          |                                                                                                                                                                         |  |
| Date of submission of the demand<br><br>03.09.2003                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                          | Date of completion of this report<br><br>22.04.2004                                                                                                                     |  |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 apmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                          | Authorized Officer<br><br>Houyvet, C<br><br>Telephone No. +49 89 2399-7508<br><br> |  |

190,82

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03476**

**I. Basis of the report**

1. With regard to the elements of the international application (*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 since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

**Description, Pages**

1-82 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-18 as originally filed

**Drawings, Sheets**

14-44 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).  
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.  
☐ filed together with the international application in computer readable form.  
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.  
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:  
☐ the claims, Nos.:  
☐ the drawings, sheets:

19/1/03

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 03/03476**

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

*(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)*

6. Additional observations, if necessary:

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

1. 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. 1-16 (in part)

because:

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

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

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

☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-16 (in part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

**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)                   | Yes: Claims | 1-16        |
|                               | No: Claims  |             |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims | 1-10, 12-16 |
|                               | No: Claims  | 11          |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | 1-16        |
|                               | No: Claims  |             |

2. Citations and explanations

**see separate sheet**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB03/03476

184  
182

**Re Item III : Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability**

A meaningful search over the whole of the claimed scope was impossible according to the International Search Authority (see PCT/ISA/210 annexed with the International Search Report). Therefore, the EPO, acting as the International Preliminary Examining Authority is bound not to examine claims or part of the claims relating to the invention in respect of which no International Search Report has been established (see Rule 66.1(e) PCT).

**Re Item V : Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement**

Reference is made to the following documents :

- D1 : EP-A-1 129 706, cited in the application
- D2 : WO 02 19213 A
- D3 : SELAK I; CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS, 2001, vol. 2, no. 6, pages 828-834, XP009020712
- D4 : WO 99 31075 A, cited in the application
- D5 : WO 01 28978 A, cited in the application
- D6 : WO 98 03167 A, cited in the application

Unless otherwise stated, reference is made to the relevant passages cited in the International Search Report for each of these documents.

**V.2.1.**

- a) D1 describes the use of PDEV inhibitors (the ones of claim 5 of the present application) to treat neuropathy, in particular diabetic neuropathy and the pain associated with it. Neuropathic patients treated with sildenafil indeed demonstrated a reduction in the degree of pain. D1 further discloses the combination of the PDEV inhibitors with gabapentin or pregabalin for the same treatment. However, no synergistic effect and no ratios are given for said combinations, therefore, claim 1 appears to be more specific than the teaching of D1 and claims 1-16 are new over D1 (Article 33(2) PCT).

185

D2 describes the use of a PDEV inhibitor, especially sildenafil, to treat migraine. D2 also describes the use of a PDEV inhibitor combined with an anticonvulsant to treat migraine. However, no GABA analogues are disclosed as anticonvulsant. Therefore, none of claims 1-16 are anticipated by D2 (Article 33(2) PCT).

- b) D3 describes the use of pregabalin (as a follow up compound to gabapentin) to treat neuropathic pain and fibromyalgia.

D4 describes the use of cyclic gabapentin analogues, from which 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxodiazol-5-one and C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, to treat neuropathic pain.

D5 also describes the use of cyclic GABA analogues, especially (1 $\alpha$ , 3 $\alpha$ , 5 $\alpha$ )(3-aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, to treat neuropathic pain.

D6 describes the use of acyclic GABA analogues to treat chronic pain disorders and especially neuropathic pain and pain associated with fibromyalgia.

- c) Accordingly, claims 1-16 are new in view of D1-D6 (Article 33(2) PCT).
- d) D1, which is considered to represent the closest prior art document, discloses the combination of a PDEV inhibitor with a GABA analogue (gabapentin or pregabalin) for use in the treatment of neuropathic pain.

The subject-matter of claim 1 differs from D1 in that a synergistic ratio is claimed when combining a PDEV inhibitor and an alpha-2-delta ligand, which can be gabapentin or pregabalin. As said above, D1 does not mention any specific ratios and synergistic effect brought by the combination of a PDEV inhibitor and an alpha-2-delta-ligand. Further, the Applicant has shown in the present application that specific ratios of different drug combinations (gabapentin-sildenafil; gabapentin-compound AA and pregabalin-sildenafil) provide an effective synergistic effect on induced static and dynamic allodynia. These effects could not have been deducted and were not suggested by D1. Therefore, claim 1 appears to involve an inventive step in view of D1 (Article 33(3) PCT). This applies *mutatis mutandis* to claims 2-14 and especially to claims 15-16.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB03/03476

186  
188

The subject-matter of claim 11 differs from D1 in that the GABA analogue is not gabapentin, pregabalin or a fused bi- or tri-cyclic GABA analogue. However, other GABA analogues not falling under these exclusions are also known from D4 and D6 as alpha-2-delta ligands. Therefore, by combining the knowledge of D1 with D4, D6, the skilled man would easily arrive to the combination of claim 11. Claim 11 indeed does not describe any synergistic combination but only a simple combination of PDEV inhibitor with an alpha-2-delta-ligand. Therefore, claim 11 does not involve an inventive step in view of D1, D4 and D6 (Article 33(3) PCT).

**V.2.2.**

**Certain published documents (Rule 70.10)**

| Application No<br>Patent No | Publication date<br>(day/month/year) | Filing date<br>(day/month/year) | Priority date (valid claim)<br>(day/month/year) |
|-----------------------------|--------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------|
| D7 : WO02/085839            | 31.10.2002                           | 03.04.2002                      | 19.04.2001                                      |

D7 describes the use of fused bi- or tri-cyclic GABA analogues alone or combined with PDEV inhibitors (sildenafil, vardenafil, Cialis) for the treatment of chronic pain and neuropathic pain.

**V.2.3.**

Claim 11 is unclear, since it does not clearly indicate the technical features by which the claimed subject-matter is distinguished from the excluded subject-matter. A patent publication number and above all a patent application number, like in the present case, is not a technical feature and is therefore not appropriate to determine the scope of the disclaimer.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/195 A61K31/197 A61K31/522 A61K31/4985 A61K31/53  
A61P25/00 A61P25/02

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)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, MEDLINE, CHEM ABS Data, PAJ, 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. |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X          | EP 1 129 706 A (PFIZER LTD ;PFIZER (US))<br>5 September 2001 (2001-09-05)<br>cited in the application<br>page 2, paragraph 1<br>page 3, paragraphs 11,12<br>page 4, paragraph 22<br>page 6, paragraph 44<br>page 7, paragraphs 48-56             | 1-10,<br>12-14        |
| A          | WO 02 19213 A (PORST HARTMUT ;LILLY ICOS<br>LLC (US)) 7 March 2002 (2002-03-07)<br>page 1, line 10-15<br>page 8, line 3 -page 13, line 5<br>page 18, line 8-25<br>page 21, line 25-27<br>page 27, line 15-29<br>page 28, line 25-31; claims 2,12 | 1-16                  |
|            | -/-                                                                                                                                                                                                                                              |                       |

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

## \* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 November 2003

Date of mailing of the international search report

28/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentplan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Houyvet, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | SELAK I: "Pregabalin (Pfizer)."<br>CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS<br>(LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND JUN 2001,<br>vol. 2, no. 6, June 2001 (2001-06), pages<br>828-834, XP009020712<br>ISSN: 1472-4472<br>the whole document                                                               | 1-16                  |
| Y          | WO 99 31075 A (BRYANS JUSTIN STEPHEN<br>;HORMELL DAVID CHRISTOPHER (GB); KNEEN<br>CLARE) 24 June 1999 (1999-06-24)<br>cited in the application<br>page 1, line 24 -page 4, line 7<br>page 6, line 17<br>page 13, line 13<br>page 15, line 13-16<br>page 18, line 6-24                                | 1-16                  |
| A          | WO 01 28978 A (RECEVEUR JEAN MARIE<br>;BLAKEMORE DAVID CLIVE (GB); BRYANS JUSTIN<br>STE) 26 April 2001 (2001-04-26)<br>cited in the application<br>page 1, line 13-20<br>page 2, line 22<br>page 4, line 16-19; table 1<br>page 9, line 26 -page 10, line 16                                         | 1-16                  |
| Y          | WO 98 03167 A (SINGH LAKHBIR ;WARNER<br>LAMBERT CO (US))<br>29 January 1998 (1998-01-29)<br>cited in the application<br>page 1, line 4-6,17-24<br>page 2, line 1-18<br>page 5, line 9-19                                                                                                             | 1-16                  |
| P,X        | WO 02 085839 A (BLAKEMORE DAVID CLIVE<br>;BRYANS JUSTIN STEPHEN (GB); WILLIAMS<br>SOPHIE) 31 October 2002 (2002-10-31)<br>cited in the application<br>page 1, line 5-9<br>page 4, line 5 -page 7, line 15<br>page 12, line 6-30<br>page 15, line 7-17<br>page 17, line 11,25,26<br>page 18, line 1-5 | 1-14                  |



## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-16 (in part)

Present claims 1-16 relate to an extremely large number of possible combinations, defined moreover by reference to desirable pharmacologic properties, namely "alpha-2-delta ligand" and "PDEV inhibitor". Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the combination 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 clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the combinations obtained between the compounds of claim 2 and the compounds of claim 5 only.

It may also well be the case that compounds for the treatment of pain and neuropathic pain are well known but not yet defined as alpha-2-delta ligands or PDEV inhibitors.

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

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

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

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☒ Claims Nos.: 1-16 (in part)  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependant 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

PCT/IB 03/03476

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| EP 1129706                                | A | 05-09-2001          | AU 6665000 A               | 26-04-2001          |
|                                           |   |                     | CA 2323839 A1              | 21-04-2001          |
|                                           |   |                     | EP 1129706 A2              | 05-09-2001          |
|                                           |   |                     | HU 0004120 A2              | 28-11-2002          |
|                                           |   |                     | JP 2001122803 A            | 08-05-2001          |
|                                           |   |                     | JP 2003119131 A            | 23-04-2003          |
|                                           |   |                     | NZ 507690 A                | 25-10-2002          |
|                                           |   |                     | US 2003162782 A1           | 28-08-2003          |
|                                           |   |                     | ZA 200005825 A             | 19-04-2002          |
| WO 0219213                                | A | 07-03-2002          | AU 8683201 A               | 13-03-2002          |
|                                           |   |                     | BR 0113644 A               | 29-07-2003          |
|                                           |   |                     | CA 2419623 A1              | 07-03-2002          |
|                                           |   |                     | EP 1313478 A2              | 28-05-2003          |
|                                           |   |                     | WO 0219213 A2              | 07-03-2002          |
| WO 9931075                                | A | 24-06-1999          | AU 765802 B2               | 02-10-2003          |
|                                           |   |                     | AU 1392999 A               | 05-07-1999          |
|                                           |   |                     | AU 759392 B2               | 10-04-2003          |
|                                           |   |                     | AU 1455499 A               | 05-07-1999          |
|                                           |   |                     | AU 759619 B2               | 17-04-2003          |
|                                           |   |                     | AU 1796299 A               | 05-07-1999          |
|                                           |   |                     | BR 9813656 A               | 10-10-2000          |
|                                           |   |                     | BR 9814286 A               | 03-10-2000          |
|                                           |   |                     | BR 9814287 A               | 03-10-2000          |
|                                           |   |                     | CA 2304965 A1              | 24-06-1999          |
|                                           |   |                     | CA 2304967 A1              | 24-06-1999          |
|                                           |   |                     | CA 2304974 A1              | 24-06-1999          |
|                                           |   |                     | CN 1279673 T               | 10-01-2001          |
|                                           |   |                     | CN 1279667 T               | 10-01-2001          |
|                                           |   |                     | CN 1279674 T               | 10-01-2001          |
|                                           |   |                     | EP 1047678 A1              | 02-11-2000          |
|                                           |   |                     | EP 1045834 A1              | 25-10-2000          |
|                                           |   |                     | EP 1045839 A2              | 25-10-2000          |
|                                           |   |                     | HU 0004439 A2              | 28-10-2001          |
|                                           |   |                     | HU 0100069 A2              | 28-12-2001          |
|                                           |   |                     | HU 0100472 A2              | 28-09-2001          |
|                                           |   |                     | JP 2002508352 T            | 19-03-2002          |
|                                           |   |                     | JP 2002508361 T            | 19-03-2002          |
|                                           |   |                     | JP 2002508362 T            | 19-03-2002          |
|                                           |   |                     | NO 20003037 A              | 14-06-2000          |
|                                           |   |                     | NO 20003038 A              | 14-06-2000          |
|                                           |   |                     | NO 20003039 A              | 14-06-2000          |
|                                           |   |                     | NZ 503963 A                | 27-09-2002          |
|                                           |   |                     | NZ 503980 A                | 27-09-2002          |
|                                           |   |                     | NZ 503981 A                | 20-12-2002          |
|                                           |   |                     | PL 341231 A1               | 26-03-2001          |
|                                           |   |                     | PL 341291 A1               | 09-04-2001          |
|                                           |   |                     | PL 348305 A1               | 20-05-2002          |
|                                           |   |                     | TR 200001794 T2            | 23-10-2000          |
|                                           |   |                     | TR 200001795 T2            | 21-11-2000          |
|                                           |   |                     | TR 200001800 T2            | 21-03-2001          |
|                                           |   |                     | WO 9931074 A2              | 24-06-1999          |
|                                           |   |                     | WO 9931075 A1              | 24-06-1999          |
|                                           |   |                     | WO 9931057 A1              | 24-06-1999          |
|                                           |   |                     | US 6518289 B1              | 11-02-2003          |
|                                           |   |                     | US 6521650 B1              | 18-02-2003          |
|                                           |   |                     | US 6545022 B1              | 08-04-2003          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 03/03476

| Patent document cited in search report |   | Publication date | Patent family member(s) |               | Publication date |
|----------------------------------------|---|------------------|-------------------------|---------------|------------------|
| WO 9931075                             | A |                  | ZA                      | 9811464 A     | 15-06-1999       |
|                                        |   |                  | ZA                      | 9811472 A     | 07-07-1999       |
|                                        |   |                  | ZA                      | 9811474 A     | 15-06-1999       |
|                                        |   |                  |                         |               |                  |
| WO 0128978                             | A | 26-04-2001       | AU                      | 1092001 A     | 30-04-2001       |
|                                        |   |                  | BG                      | 106719 A      | 28-02-2003       |
|                                        |   |                  | BR                      | 0014972 A     | 16-07-2002       |
|                                        |   |                  | CA                      | 2386297 A1    | 26-04-2001       |
|                                        |   |                  | CN                      | 1382118 T     | 27-11-2002       |
|                                        |   |                  | CZ                      | 20021310 A3   | 14-05-2003       |
|                                        |   |                  | EE                      | 200200211 A   | 16-06-2003       |
|                                        |   |                  | EP                      | 1226110 A1    | 31-07-2002       |
|                                        |   |                  | HU                      | 0203325 A2    | 28-02-2003       |
|                                        |   |                  | JP                      | 2003512348 T  | 02-04-2003       |
|                                        |   |                  | NO                      | 20021780 A    | 16-04-2002       |
|                                        |   |                  | NZ                      | 517961 A      | 20-12-2002       |
|                                        |   |                  | SK                      | 5232002 A3    | 01-07-2003       |
|                                        |   |                  | TR                      | 200201094 T2  | 23-09-2002       |
|                                        |   |                  | WO                      | 0128978 A1    | 26-04-2001       |
|                                        |   |                  |                         |               |                  |
|                                        |   |                  |                         |               |                  |
| WO 9803167                             | A | 29-01-1998       | AT                      | 241351 T      | 15-06-2003       |
|                                        |   |                  | AU                      | 714980 B2     | 13-01-2000       |
|                                        |   |                  | AU                      | 3602497 A     | 10-02-1998       |
|                                        |   |                  | BR                      | 9710536 A     | 17-08-1999       |
|                                        |   |                  | CN                      | 1223574 A , B | 21-07-1999       |
|                                        |   |                  | DE                      | 69722426 D1   | 03-07-2003       |
|                                        |   |                  | DK                      | 934061 T3     | 22-09-2003       |
|                                        |   |                  | EP                      | 0934061 A1    | 11-08-1999       |
|                                        |   |                  | HR                      | 970387 A1     | 31-10-1998       |
|                                        |   |                  | HU                      | 9904361 A2    | 28-05-2000       |
|                                        |   |                  | IL                      | 126999 A      | 10-03-2002       |
|                                        |   |                  | JP                      | 2000515149 T  | 14-11-2000       |
|                                        |   |                  | NO                      | 990279 A      | 22-01-1999       |
|                                        |   |                  | NZ                      | 332762 A      | 29-09-2000       |
|                                        |   |                  | PL                      | 331325 A1     | 05-07-1999       |
|                                        |   |                  | SI                      | 934061 T1     | 31-10-2003       |
|                                        |   |                  | US                      | 6001876 A     | 14-12-1999       |
|                                        |   |                  | WO                      | 9803167 A1    | 29-01-1998       |
|                                        |   |                  | ZA                      | 9706562 A     | 03-02-1998       |
|                                        |   |                  |                         |               |                  |
| WO 02085839                            | A | 31-10-2002       | GB                      | 2374595 A     | 23-10-2002       |
|                                        |   |                  | WO                      | 02085839 A1   | 31-10-2002       |
|                                        |   |                  | US                      | 2003078300 A1 | 24-04-2003       |

190  
187

SUPER INDUSTRIA Y COMERCIO  
Radicacion : 85812729 85812729 Folios 185  
Fecha (MM) 2005-02-11 16.31 47  
Tramite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NCT 411 PRESENTA  
Dependencia 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

## REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                                           | USUARIO        | RADICADOR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| <b>MODELO DE UTILIDAD</b>                                                                                 | ( )            | ( )       |
| 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. X                                                                       | ( )            | ( )       |
| Comprobante de Pago de las tasas establecidas                                                             | ( )            | ( )       |
| COMPLETA ( )                                                                                              | INCOMPLETA ( ) | ( )       |
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b> ( )                                                                              |                |           |
| 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 ( ) | ( )       |
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b> ( )                                                                             |                |           |
| 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

Claudia N Nueva

Fecha



191

**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

Folio 101

2020  
Bogotá DC

Doctor  
CARLOS R. OLARTE  
Apoderado  
PFIZER INC.

|             |                            |                   |
|-------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA: | Radicación No.             | 05-12729          |
|             | Solicitud Internacional    | PCT/IB2003/003476 |
|             | Fecha inicio fase nacional | 15-03-2005        |
|             | Trámite                    | 011               |
|             | Evento                     | 379               |
|             | Actuación                  | 416               |
|             | Oficio No.                 | 014               |
|             | Folios                     | 001               |

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

Cúmplase  
Dado en Bogotá DC

05 ABR. 2005

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

202027

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10  
Conmutador: 382 0840  
Fax: 350 5220  
E-mail: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co)  
[www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co)  
Bogotá, D.C., Colombia