

✓
J



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-21162

TITULO: COMBINACIONES QUE COMPRENDEN LIGANDOS ALFA-2-DELTA.

SOLICITANTE: PFIZER INC.

CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61P29/00, 25/02, 45/04, 25/06,
A61K45/06, 31/196, 31/197, 31/136, 31/5375, 31/381, 31/165, 31/177
DIRECCION: 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 2 de 2006

P2006/000038

OK

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06/38
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06021162 00003230
Fecha (ACI): 2006-03-03 09:20:00
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Inventor: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 191

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-04-2006

SOLICITUD DE:

- 1 ☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.
☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.

2
SOLICITANTE
(71)

Nombre: PFIZER INC

Dirección: 235 East 42nd 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 _____

3
REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ tro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TF 74.295

4
INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) DAVID J. DOOLEY, (2) MARK JOHN FIELD, (3) RICHARD GRIFFITH WILLIAMS

Dirección: (1) 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, Michigan 48105, Estados Unidos de América, (2 y 3) Ramsgate Road, Sándwich, Kent, CT13 9NJ, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: (1) ESTADOUNIDENSE (2 y 3) BRITANICA

5
PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002943

Fecha Septiembre 6, 2004

Publicación Internacional No. WO 2005/025675

Fecha Marzo 24, 2005

6
Título (54) COMBINACIONES QUE COMPRENEN LIGANDOS ALFA-2-DELTA

Clasificación Internacional (51) A61P 29/00, A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 25/06, A61K 45/06, A61K 31/196, A61K 31/197, A61K 31/136, A61K 31/5375, A61K 31/381, A61K 31/165, A61K 31/137

Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	Septiembre 12, 2003	60/502.556

9
Comprobante de pago No. 06-14411,16666 **Fecha** 21/02/06; 02/03/06

10

ANEX S

- ☒ 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. OLARTE

FIRMA: [Signature]
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06021162 50000000 Folios: 191
Fecha (AMD): 2006-03-02 09:20:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,411
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

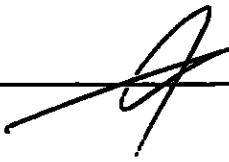
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832337	21/02/2006	5,000,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-01	SOLICITUDES	85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000.00
		TOTAL :	\$ 388,000.00

SON: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 16,666
FECHA : MARZO 2 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05021162 00000000 Folio: 191
Fecha (RCB): 2006-03-02 09:20:00
Trasite : 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CONSIGNACION

DEBITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEER	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	51156198	02/03/2006	1,535,000.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	75,000.
		TOTAL :	\$ 75,000.00

SOM: SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

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
2. Este documento Público
3. ha sido firmado por K. Greenwood
4. ejerce funciones de Notario Público
5. Lleva el sello de dicho Notario Público

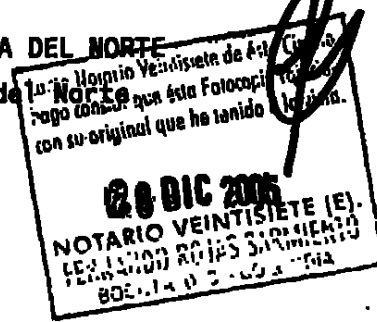
CERTIFICADÓ

6. En Londres
7. El 17 de julio de 2003
8. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
9. No. G210434
10. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
11. 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 1997



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 84-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

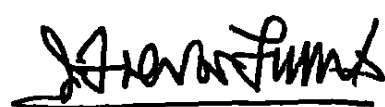
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which 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.

El suscrito,
Pfizer Inc.

domiciliado en

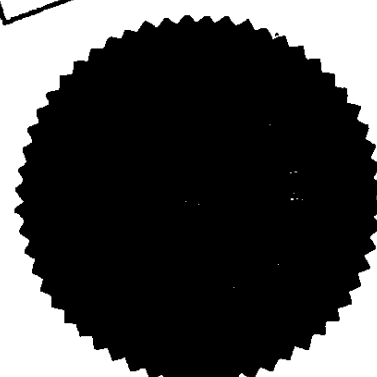
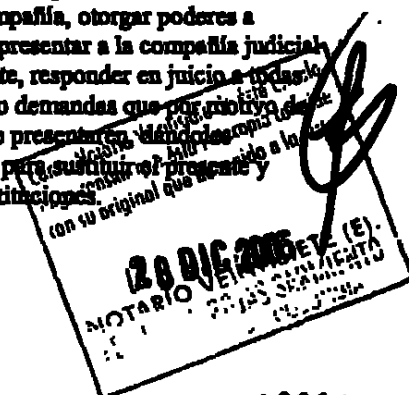
235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck 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 presenten, así como a la vez asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: 

Date/Fecha: July 14, 2003

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



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):

NOTARY PUBLIC (Signature):

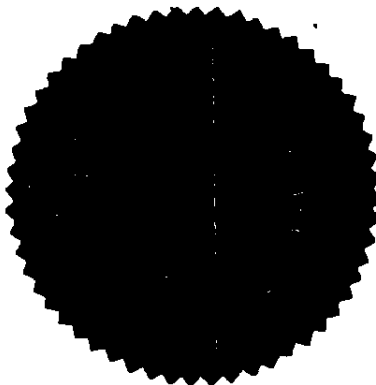
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This *14th*

Day Of *July*

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNBEING & FREEMAN

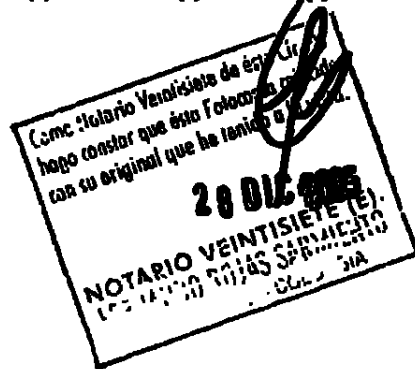


Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que *J. Trevor Lumb*
mayor de edad y domiciliado en *New York*
suscribió el documento que antecede.
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de *de*
4. Que
con sede principal ubicada en *est*
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) auténtico(s):



AP STILLA

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

1. **País: Distrito de Columbia**
Estados Unidos de América
2. **El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes.**
3. **Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia**
4. **Lleva el sello Albert L. Themes, en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia.**
SE CERTIFICÓ
5. **En Washington D.C.**
6. **El 17 de febrero de 2006**
7. **Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
8. **Bajo el Número 152516**
9. **Aparece el sello del Distrito de Columbia**
10. **Firmado por Patricia Elwood**

CESION

Por contraprestación vallosa 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 QUE COMPRENDEN LINGANDOS DE ALPHA-2-DELTA** 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, firmo de mi puño y letra,

Ann Arbor, MI 16-diciembre-2004 (Fdo) David J. DOOLEY.
Lugar, fecha y firma - David J. DOOLEY

23-noviembre-2004 - (Fdo) Mark John FIELD Sandwich Kent
Lugar, fecha y firma - Mark John FIELD

(Fdo) Richard Griffith WILLIAMS -23-noviembre-2004 Sandwich Kent
Lugar, fecha y firma - Richard Griffith WILLIAMS

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Saml Swadek 17/Feb/06

Suscrito y jurado ante mí, el 17 de febrero de 2006.

(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.

(Sello Oficial)



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.
17th

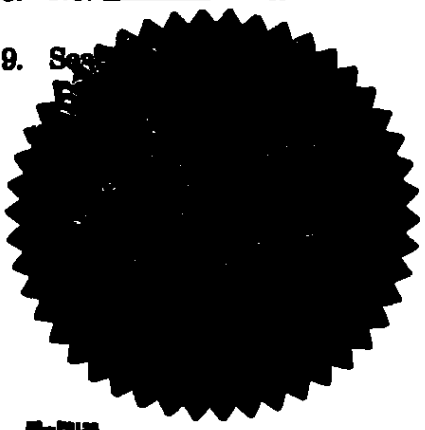
FEBRUARY 2006

6. the _____ day of _____

7. by Secretary of the District of Columbia

8. No. 152516

9. Seal



10-10110

10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

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 COMBINATIONS COMPRISING ALPHA-2-DELTA LIGANDS 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

David J. Dooley 12/16/04
Place, date and signature - David J. DOOLEY

23rd November 2004 *M. J. Field*
Place, date and signature - Mark John FIELD

Sandwich, Kent, England

R. G. Williams 23rd November 2004
Place, date and signature - Richard Griffith WILLIAMS

Sandwich, Kent, England

// 3

AP STILLA

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

1. País: Distrito de Columbia
Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: Albert L. Themes.
3. Que actuó en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia
4. Lleva el sello Albert L. Themes, en su calidad de Notario Público del Distrito de Columbia.
SE CERTIFICÓ
5. En Washington D.C.
6. El 17 de febrero de 2006
7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.
8. Bajo el Número 152517
9. Aparece el sello del Distrito de Columbia
10. Firmado por Patricia Elwood (Provisional)

CESION

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER INC**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del **Estado de Delaware, Estados Unidos de América** cuya dirección postal completa es, **235 East 42nd Street, NewYork, New Cork 10017, Estados Unidos de América**, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER INC**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora en **COMBINACIONES QUE COMPRENDEN LINGANDOS DE ALFA-2-DELTA**, en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe plenamente en la especificación, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia que expida dicha patente a nombre de la citada **PFIZER INC.**, de conformidad con esta cesión.

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra en **Sándwlch, Kent, Inglaterra.**

PFIZER LIMITED

17 de diciembre de 2004 - (Fdo) Sandwich, Kent, Inglaterra.
Lugar, Fecha y Firma - **DAVID J. WOOD, DIRECTOR EJECUTIVO**
DEPARTAMENTO DE PATENTES EUROPEO

13
K

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 17/Feb/06

Suscrito y jurado ante mí, el 17 de febrero de 2006.

**(Fdo.) ALBERT L. THEMES, Notario Público de Washington Distrito Capital,
cuyo cargo vence el 14 de junio de 2009, según consta en su
correspondiente sello notarial.**

(Sello Oficial)





Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

ALBERT L. THEMES

2. This public document has been signed by _____
NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE DISTRICT OF COLUMBIA
3. acting in the capacity of _____

4. bears the seal/stamp of _____
ALBERT L. THEMES, NOTARY PUBLIC IN AND FOR THE
DISTRICT OF COLUMBIA

CERTIFIED

5. at Washington, D.C.

17th

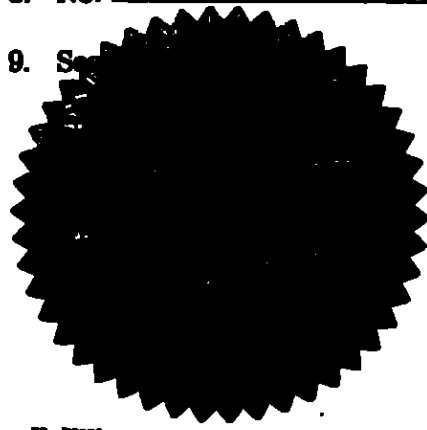
FEBRUARY 2006

6. the _____ day of _____

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. 152517

9. S



88-70128

10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

1/5
17

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:

COMBINATIONS COMPRISING ALPHA-2-DELTA LIGANDS

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

17 December 2004

D. J. Wood Sandwich Kent-England.
Place, date and signature - DAVID J. WOOD, DIRECTOR, EUROPEAN PATENTS DEPARTMENT

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



16
18

(43) International Publication Date
24 March 2005 (24.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/025675 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61P 29/00,
25/02, 25/04, 25/06, A61K 45/06, 31/196, 31/197, 31/136,
31/5375, 31/381, 31/165, 31/137

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

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/002943

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., P.O. Box
1027, St. Louis, MO 63006 (US).

(22) International Filing Date:
6 September 2004 (06.09.2004)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, 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:
60/502,556 / 12 September 2003 (12.09.2003) / US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (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): DOOLEY, David, J.
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, 2800
Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). FIELD,
Mark, John [GB/GB]; Pfizer Global Research and Devel-
opment, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ (GB).
WILLIAMS, Richard, Griffith [GB/GB]; Pfizer Global

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: COMBINATIONS COMPRISING ALPHA-2-DELTA LIGANDS AND SEROTONIN / NORADRENALINE RE-UP-
TAKE INHIBITORS

(57) Abstract: The instant invention relates to a combination, particularly a synergistic combination, of an alpha-2-delta ligand and
a dual serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor (DSNRI) or one or both of a selective serotonin re-uptake inhibitor (S SRI) and
a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), and pharmaceutically acceptable salts thereof, pharmaceutical compositions
thereof and their use in the treatment of pain, particularly neuropathic pain.

WO 2005/025675 A1

COMBINATIONS COMPRISING ALPHA-2-DELTA LIGANDS AND SEROTONIN / NORADRENALINE RE-UP TAKE INHIBITORS**FIELD OF THE INVENTION**

5 This invention relates to a synergistic combination of an alpha-2-delta ligand and a dual serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor (DSNRI) or one or both of a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) and a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) for the treatment of pain. It also relates to a method for treating pain through the use of effective amounts of synergistic combinations of an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one
10 or both of a SSRI and SNRI.

BACKGROUND TO THE INVENTION

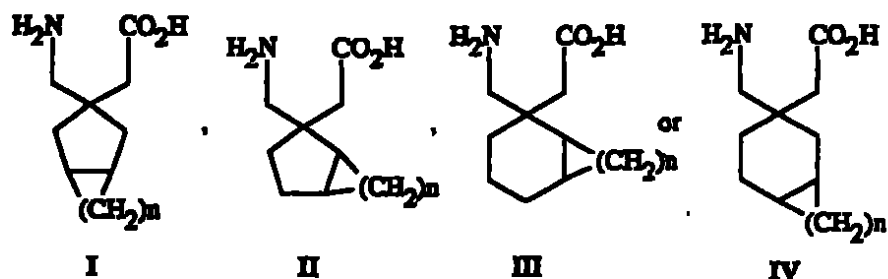
15 An alpha-2-delta receptor ligand is any molecule which binds to any sub-type of the human calcium channel alpha-2-delta sub-unit. The calcium channel alpha-2-delta sub-unit comprises a number of receptor sub-types which have been described in the literature: e.g. N. S. Gee, J. P. Brown, V. U. Dissanayake, J. Offord, R. Thurlow, and G. N. Woodruff, *J-Biol-Chem* 271 (10):5768-76, 1996, (type 1); Gong, J. Hang, W. Kohler, Z. Li, and T-Z. Su, *J.Membr.Biol.* 184 (1):35-43, 2001, (types 2 and 3); E. Marais, N. Klugbauer, and F.
20 Hofmann, *Mol.Pharmacol.* 59 (5):1243-1248, 2001. (types 2 and 3); and N. Qin, S. Yagel, M. L. Momplaisir, E. E. Codd, and M. R. D'Andrea. *Mol.Pharmacol.* 62 (3):485-496, 2002, (type 4). They may also be known as GABA analogs.

25 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 neuropathic pain.

30 A second alpha-2-delta ligand, pregabalin, (S)-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)butanoic acid, is described in European patent application publication number

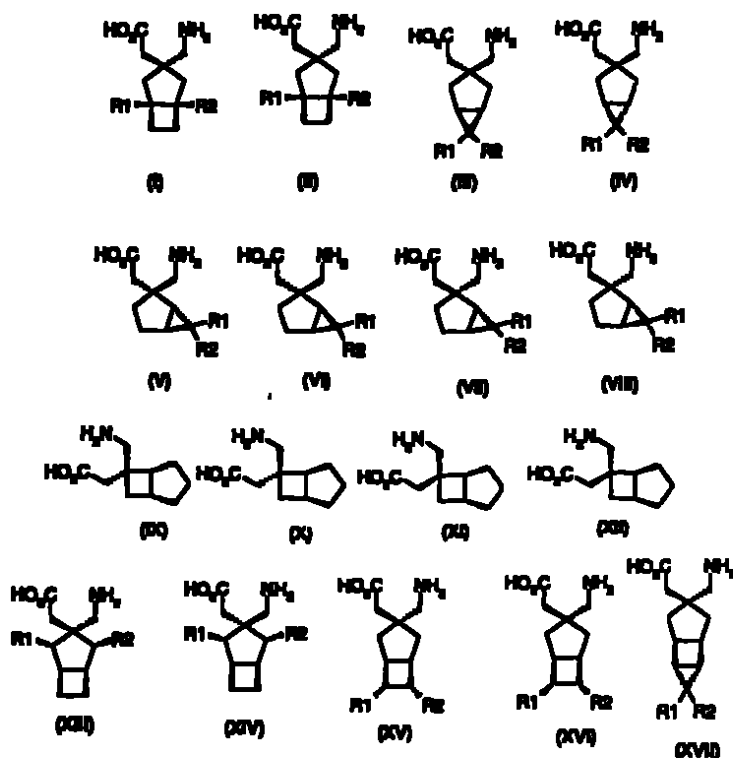
EP641330 as an anti-convulsant treatment useful in the treatment of epilepsy and in EP0934061 for the treatment of pain.

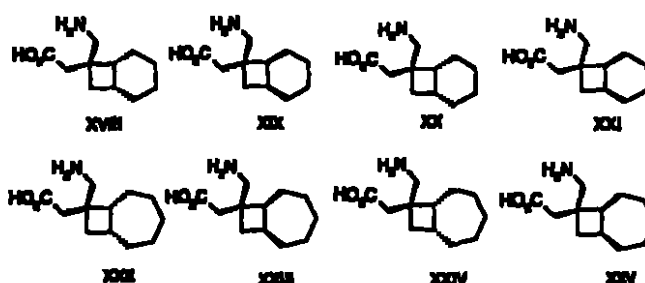
Further, International Patent Application Publication No. WO0128978, describes a series of novel bicyclic amino acids, their pharmaceutically acceptable salts, and their prodrugs of formula:



wherein n is an integer of from 1 to 4, where there are stereocentres, each center may be independently R or S, preferred compounds being those of Formulae I-IV above in which n is an integer of from 2 to 4.

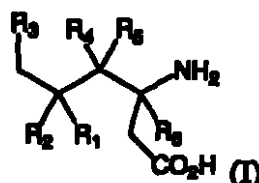
More recently, International Patent Application Publication Number WO02/85839 describes alpha-2-delta ligands of the following formulae:





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, together with combinations with: selective serotonin reuptake inhibitors, e.g. fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline; mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. milnacipran, venlafaxine and duloxetine; and selective noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. reboxetine.

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, (C₁-C₃)alkylamino, (C₁-C₃)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C₁-C₃)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

5 R₄ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

 R₅ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms; and

 R₆ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

10 or a pharmaceutically acceptable salts thereof.

Many types of neurological disorders originate from disturbances in brain circuits that convey signals using certain monoamine neurotransmitters. Monoamine neurotransmitters include, for example, serotonin (5-HT), norepinephrine (noradrenaline), and dopamine. These neurotransmitters travel from the terminal of a neuron across a small gap (i.e., the synaptic cleft) and bind to receptor molecules on the surface of a second neuron. This binding elicits intracellular changes that initiate or activate a response or change in the postsynaptic neuron. Inactivation occurs primarily by transport (i.e., reuptake) of the neurotransmitter back into the presynaptic neuron.

20 Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) function by inhibiting the reuptake of serotonin by afferent neurons. SSRI's well known in the art include, but are not limited to sertraline (Zoloft[®]), sertraline metabolite demethylsertraline, fluoxetine (Prozac[®]), norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine (Luvox[®]), paroxetine (Seroxat[®], Paxil[®]) and its alternative formulation, Paxil-CR[®], citalopram (Celexa[®]), citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram (Lexapro[®]), d,l-fenfluramine (Pondimin[®]), femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, dapoxetine, nefazodone (Serxone[®]), cericlamine and trazodone (Desyrel[®]).

30 Selective noradrenaline (or norepinephrine) uptake inhibitors (SNRIs) function by increasing noradrenaline levels. SNRI's well known in the art include, but are not limited to,

reboxetine (Edronax[®]) and all enantiomers of reboxetine, ie., (R/R,S/S,R/S,S/R),
desipramine (Norpramin[®]), maprotiline (Ludionil[®]), lofepramine (Gamanil[®]), mirtazepine
(Remeron[®]), oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine, mianserin (Bolvidon[®]), bupropion
(Wellbutrin[®]), bupropion metabolite hydroxybupropion, nomifensine (Merital[®]) and
5 viloxazine (Vivalan[®]).

Dual serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitors (DSNRIs), which inhibit the
reuptake of both serotonin and norepinephrine include venlafaxine (Effexor[®]), venlafaxine
metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine (Anafranil[®]), clomipramine metabolite
10 desmethylclomipramine, duloxetine (Cymbalta[®]), milnacipran and imipramine (Tofranil or
Janimine[®]).

The contents of all patents and publications cited within the present application are
hereby incorporated by reference.

15

SUMMARY OF THE INVENTION

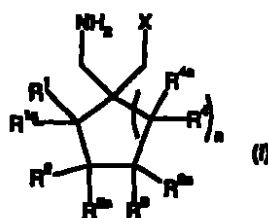
It has now been found that combination therapy with an alpha-2-delta ligand and
either a dual serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor (DSNRI) or one or both of a selective
20 serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) and a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI)
results in improvement in the treatment of pain. Furthermore, when administered
simultaneously, sequentially or separately, the alpha-2-delta ligand and either the DSNRI or
one or both of the SSRI and SNRI may interact in a synergistic manner to control pain. This
synergy allows a reduction in the dose required of each compound, leading to a reduction in
25 the side effects and enhancement of the clinical utility of the compounds.

Accordingly, the invention provides, as a first aspect, a combination product
comprising an alpha-2-delta ligand and either a dual serotonin-noradrenaline re-uptake
inhibitor (DSNRI) or one or both of a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) and a
30 selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or pharmaceutically acceptable salts
thereof, with the proviso that the compounds (i)-(xxv) of WO02/85839 in combination with a

serotonin reuptake inhibitor, particularly fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline, a mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, particularly milnacipran, venlafaxine and duloxetine, and a noradrenaline reuptake inhibitor, particularly reboxetine are excluded.

- 5 As an alternative or further aspect, the invention provides a synergistic combination product comprising an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one or both of SSRI and SNRI, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Useful cyclic alpha-2-delta ligands of the present invention are illustrated by the
10 following formula (I):



wherein X is a carboxylic acid or carboxylic acid bioisostere;

n is 0, 1 or 2; and

$R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^3, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are independently selected from H and C_1-C_6 alkyl, or

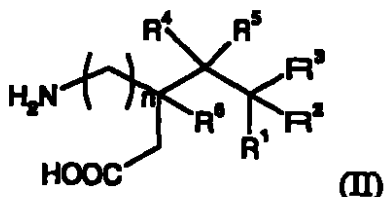
- 15 R^1 and R^2 or R^2 and R^3 are taken together to form a C_3-C_7 cycloalkyl ring, which is optionally substituted with one or two substituents selected from C_1-C_6 alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 In formula (I), suitably, $R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are H and R^2 and R^3 are independently selected from H and methyl, or R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} and R^{4a} are H and R^1 and R^2 or R^2 and R^3 are taken together to form a C_3-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.

25 In formula (I), preferably, $R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are H and R^2 and R^3 are independently selected from H and methyl, or R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} and R^{4a} are H and R^1 and R^2 or R^2 and R^3 are taken together to form a C_4-C_5 cycloalkyl ring, or, when n is 0, $R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are H and R^2 and R^3 form a cyclopentyl ring, or, when n is 1, $R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and

R^{4a} are H and R^2 and R^3 are both methyl or $R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are H and R^2 and R^3 form a cyclobutyl ring, or, when n is 2, $R^1, R^{1a}, R^2, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are H, or, n is 0, $R^1, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^4$ and R^{4a} are H and R^2 and R^3 form a cyclopentyl ring.

- 5 Useful acyclic α -2-delta ligands of the present invention are illustrated by the following formula (II):



wherein:

- n is 0 or 1, R^1 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; R^2 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; R^3 is
 10 hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; R^4 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl; R^5 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl and
 R^6 is hydrogen or (C_1-C_6) alkyl, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- According to formula (II), suitably R^1 is C_1-C_6 alkyl, R^2 is methyl, $R^3 - R^6$ are
 hydrogen and n is 0 or 1. More suitably R^1 is methyl, ethyl, n -propyl or n -butyl, R^2 is methyl,
 15 $R^3 - R^6$ are hydrogen and n is 0 or 1. When R^2 is methyl, $R^3 - R^6$ are hydrogen and n is 0, R^1
 is suitably ethyl, n -propyl or n -butyl. When R^2 is methyl, $R^3 - R^6$ are hydrogen and n is 1, R^1
 is suitably methyl or n -propyl. Compounds of formula (II) are suitably in the 3S,5R
 configuration.

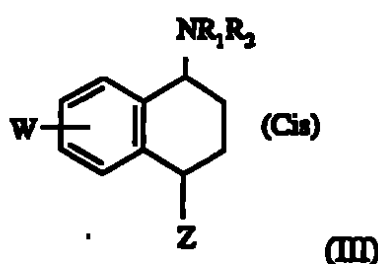
- 20 Examples of α -2-delta ligands for use with the present invention are those
 compounds generally or specifically disclosed in US4024175, particularly gabapentin,
 EP641330, particularly pregabalin, US5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057,
 WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularly [(1R,5R,6S)-6-
 (Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO993 1075, particularly 3-(1-
 25 Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-
 4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methanamine,
 WO9921824, particularly (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid,
 WO0190052, WO0128978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)-(3-amino-3-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-
 acetic acid, EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularly (3S,5R)-3-aminomethyl-

2A
26

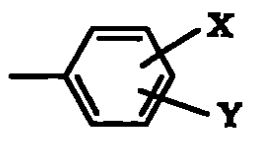
5-methyl-octanoic acid, PCT/IB03/00976, particularly (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid and (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881 WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 and WO0228881 or
5 pharmaceutically acceptable salts 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, C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-
10 cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)(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 acid, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Particularly preferred alpha-2-delta ligands of the present invention
15 are selected from gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

SSRIs useful according to the present invention include those comprised
20 within the disclosure of US4536518, i.e. the cis-isomeric compounds of formula (III):



wherein R₁ is selected from the group consisting of hydrogen and normal alkyl of from 1 to 3
25 carbon atoms, R₂ is normal alkyl of from 1 to 3 carbon atoms, Z is



25
27

X and Y are each selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, alkoxy of from 1 to 3 carbon atoms and cyano, with at least one of X and Y being other than hydrogen, and W is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl and alkoxy of from 1 to 3 carbon atoms and wherein the term "cis-isomeric" refers to the relative orientation of the NR₁R₂ and Z moieties on the cyclohexene ring with said compound being either the (1S)-enantiomer or the racemic mixture of the (1S)-enantiomer with the corresponding (1R)-enantiomer or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug. A particular preferred compound of formula (III) is sertraline.

10

Examples of SSRIs for use in the present invention are the compounds generically and specifically disclosed in U.S. 4,536,518, particularly sertraline, U.S. 4,943,590 [RE 34,712], U.S. 4,650,884, particularly citalopram, U.S. 3,198,834, particularly d,l-fenfluramine, U.S. 3,912,743, 4,571,424, particularly femoxetine, U.S. 4,314,081, 4,626,549 particularly fluoxetine, U.S. 4,085,225, particularly fluvoxetine, U.S. 3,912,743, 4,007,196, particularly paroxetine, ifoxetine, cyanodothiepin and litoxetine, or pharmaceutically acceptable salts thereof, all of which are incorporated herein by reference.

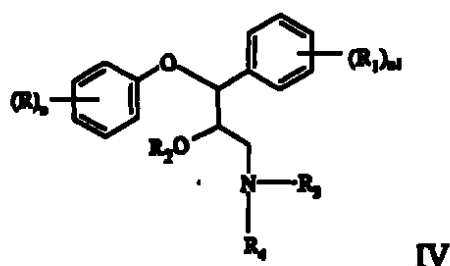
15

Suitable SSRIs for use with the present invention include sertraline, sertraline metabolite demethylsertraline, fluoxetine, norfluoxetine (fluoxetine desmethyl metabolite), fluvoxamine, paroxetine and its alternative formulation, Paxil-CR[®], citalopram, citalopram metabolite desmethylcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, dapoxetine, nefazadone, cericlamine and trazodone, or pharmaceutically acceptable salts thereof. Preferably the SSRI is sertraline, or a

25

pharmaceutically acceptable salt thereof.

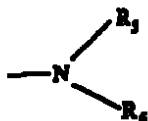
SNRI's useful according to the present invention include the compounds disclosed in US4229449, i.e. the racemates and optical isomers corresponding to a compound of the formula (IV)



preferably the substituted propanolamine and morpholine derivatives, corresponding to formula IV, wherein

5 n and n₁ are, independently, 1, 2 or 3;

each of the groups R and R₁, which may be the same or different, is hydrogen; halogen; halo-C₁-C₆ alkyl; hydroxy; C₁-C₆ alkoxy; C₁-C₆ alkyl optionally substituted; aryl-C₁-C₆ alkyl optionally substituted; aryl-C₁-C₆ alkoxy optionally substituted; -NO₂;



10

wherein R₃ and R₄ are, independently, hydrogen or C₁-C₆ alkyl, or two adjacent R groups or two adjacent R₁ groups, taken together, form the -O-CH₂-O- radical;

R₂ is hydrogen; C₁-C₁₂ alkyl optionally substituted, or aryl-C₁-C₆ alkyl;

each of the groups R₃ and R₄, which may be identical or different, is hydrogen, C₁-C₆ alkyl optionally substituted, C₃-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, aryl-C₂-C₄ alkyl optionally substituted, C₃-C₇ cycloalkyl optionally substituted, or R₃ and R₄ with the nitrogen atom to which they are bonded form a pentatomic or hexatomic saturated or unsaturated, optionally substituted, heteromonocyclic radical optionally containing other heteroatoms belonging to the class of O, S and N; or R₂ and R₄, taken together, form the -CH₂-CH₂- radical. A preferred compound of formula (IV) is represented by reboxetine.

15

20

Examples of SNRIs for use in the present invention are the compounds generically and specifically disclosed in U.S. 4,229,449, 5,068,433, 5,391,735, particularly reboxetine, BP 908,788, 980,231, U.S. 3,454,554, particularly desipramine, U.S. 3,399,201, particularly maprotiline, BP 1,177,525, U.S. 3,637,660, particularly lofepramine, Neth. Pat. Appl. 6,603,256, U.S. 3,534,041, particularly mianserin, U.S. 4,062,843, particularly mirtazepine;

25

27
29

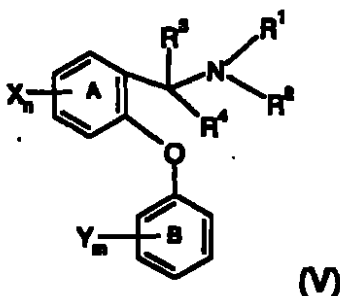
U.S. 4,314,081, 4,018,895, 4,194,009, particularly tomoxetine, U.S. 4,535,186, 4,611,078, particularly venlafaxine, and U.S. 3,819,706, 3,885,046, particularly bupropion, and oxaprotiline and fezolamine, or pharmaceutically acceptable salts thereof, all of which are incorporated herein by reference.

5

Specific examples of SNRIs according to the present invention include reboxetine and all enantiomers of reboxetine, ie., (R/R,S/S,R/S,S/R), desipramine, maprotiline, lofepramine, mirtazepine, venlafaxine (described in US Patent No.4,761,501), oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine, mianserin and bupropion, bupropion metabolite hydroxybupropion, nomifensine or viloxazine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferably, the SNRI is selected from maprotiline, desipramine, bupropion, reboxetine and S,S-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

DSNRIs useful according to the present invention may be illustrated by the compounds of formula (V)

15



wherein phenyl ring A and phenyl ring B can each, independently, be replaced by a naphthyl group, and wherein when phenyl ring A is replaced by a naphthyl group, the ethereal oxygen of structure I and the carbon to which R^3 , R^4 and NR^1R^2 are attached, are attached to adjacent ring carbon atoms of the naphthyl group and neither of said adjacent ring carbon atoms is also adjacent to a fused ring carbon atom of said naphthyl group;

20

n and m are, selected, independently, from one, two and three;

25

R^1 and R^2 are selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, and (C_2-C_4) alkynyl, or R^1 and R^2 , together with the nitrogen to which they are attached, form a four to eight membered saturated ring containing one or two heteroatoms, including the nitrogen to which R^1 and R^2 are attached, wherein the second heteroatom, when present, is selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two

28
30

adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein said ring may optionally be substituted at available binding sites with from one to three substituents selected, independently, from hydroxy and (C₁-C₆)alkyl;

R³ and R⁴ are selected, independently, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, or R³ and R⁴, together with the carbon to which they are attached, form a four to eight membered saturated carbocyclic ring, and wherein said ring may optionally be substituted at available binding sites with from one to three substituents selected, independently, from hydroxy and (C₁-C₆)alkyl;

or R² and R³, together with the nitrogen to which R² is attached and the carbon to which R³ is attached, form a four to eight membered saturated ring containing one or two heteroatoms, including the nitrogen to which R² is attached, wherein the second heteroatom, when present, is selected from oxygen, nitrogen and sulfur, with the proviso that said ring can not contain two adjacent oxygen atoms or two adjacent sulfur atoms, and wherein said ring may optionally be substituted at available binding sites with from one to three substituents selected, independently, from hydroxy and (C₁-C₆)alkyl ;

each X is selected, independently, from hydrogen, halo (i.e., chloro, fluoro, bromo or iodo), (C₁-C₄)alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C₁-C₄)alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, cyano, nitro, amino, (C₁-C₄)alkylamino, di-[(C₁-C₄)alkyl]amino, NR⁵(C=O)(C₁-C₄)alkyl, SO₂NR⁵R⁶ and SO_p(C₁-C₆)alkyl, wherein R⁵ and R⁶ are selected, independently, from hydrogen and (C₁-C₆)alkyl, and p is zero, one or two; and

each Y is selected, independently, from hydrogen, (C₁-C₆)alkyl and halo;

with the proviso that: (a) no more than one of NR¹R², CR³R⁴ and R³NCR³ can form a ring; and (b) at least one X must be other than hydrogen when (i) R³ and R⁴ are both hydrogen, (ii) R¹ and R² are selected, independently, from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl, and (iii) ring B is mono- or disubstituted with, respectively, one or two halo groups; and the pharmaceutically acceptable salts thereof. Compounds according to formula V are described in WO 00/50380.

Suitable DSNRIs according to the present invention are selected from venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite

24
3)

desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran and imipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Preferred DSNRIs according to the present invention are selected from milnacipran, duloxetine and venlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

5 The suitability of any particular DSNRIs, SSRIs or SNRIs 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 practices.

10 As an alternative or further aspect of the present invention, there is provided a combination comprising gabapentin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a DSNRI selected from venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran, and imipramine, or one or both of an SSRI selected from sertraline, fluoxetine, fluvoxamine,
15 paroxetine, citalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, trazodone, cericlamine, ifoxetine, cyanodothiepin and litoxetine, or a pharmaceutically acceptable thereof, and an SNRI selected from reboxetine, S,S-reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mianserin, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine or bupropion, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and their pharmaceutically acceptable salts. A particularly preferred
20 combination comprises gabapentin and one of sertraline, milnacipran, duloxetine, venlafaxine, maprotiline, desipramine, bupropion, reboxetine or S,S-reboxetine, and their pharmaceutically acceptable salts.

25 As an alternative or further aspect of the present invention, there is provided a combination comprising pregabalin and a DSNRI selected from venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran, and imipramine, or a combination with one or both of an SSRI selected from sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, trazodone, cericlamine, ifoxetine, cyanodothiepin and
30 litoxetine, or a pharmaceutically acceptable thereof, and an SNRI selected from reboxetine, S,S-reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mianserin, mirtazepine, oxaprotiline,

76
32

fezolamine, tomoxetine or bupropion, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and their pharmaceutically acceptable salts. A particularly preferred combination comprises pregabalin and one of sertraline, milnacipran, duloxetine, venlafaxine, maprotiline, desipramine, bupropion, reboxetine or S,S-reboxetine, and their pharmaceutically acceptable salts.

As a further alternative or further aspect of the present invention, there is provided a combination comprising (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a DSNRI or one or both of an SSRI and a SNRI. Suitably, there is provided a combination comprising comprising (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a DSNRI selected from venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran, and imipramine, or one or both of a SSRI selected from sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, trazodone, cericlamine, ifoxetine, cyanodothiopin and litoxetine, or a pharmaceutically acceptable thereof, and a SNRI selected from reboxetine, S,S-reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mianserin, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine or bupropion, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and their pharmaceutically acceptable salts. A particularly preferred combination comprises (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and one of sertraline, milnacipran, duloxetine, venlafaxine, maprotiline, desipramine, bupropion, reboxetine or S,S-reboxetine, and their pharmaceutically acceptable salts.

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

gabapentin and sertraline;
gabapentin and milnacipran;
gabapentin and duloxetine;
gabapentin and venlafaxine;
gabapentin and maprotiline;
gabapentin and desipramine;

23

gabapentin and bupropion;
gabapentin and reboxetine;
gabapentin and S,S-reboxetine;
pregabalin and sertraline;
5 pregabalin and milnacipran;
pregabalin and duloxetine;
pregabalin and venlafaxine;
pregabalin and maprotiline;
pregabalin and desipramine;
10 pregabalin and bupropion;
pregabalin and reboxetine.
pregabalin and S,S-reboxetine;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and sertraline;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and milnacipran;
15 [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and duloxetine;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and venlafaxine;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and maprotiline;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and desipramine;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and bupropion;
20 [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and reboxetine;
[(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and S,S-reboxetine;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and sertraline;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and milnacipran;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and duloxetine;
25 (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and venlafaxine;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and maprotiline;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and desipramine;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and bupropion;
(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and reboxetine;
30 (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and S,S-reboxetine;
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and sertraline;

3/2
A

(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and milnacipran;
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and duloxetine;
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and venlafaxine;
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and maprotiline;
5 (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and desipramine;
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and bupropion;
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and reboxetine; and
(3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and S,S-reboxetine;
or pharmaceutically acceptable salts thereof.

10

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.

15

Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided the use of a combination, particularly synergistic, of an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI in the manufacture of a once, twice or thrice, suitably twice or thrice, more suitably twice, most suitably once daily administration medicament for the curative,
20 prophylactic or palliative treatment of pain.

25

Alternatively, there is provided a method for the 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,
25 particularly synergistic, combination of an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI.

30

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

37
15

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 one of a DSNRI, SSRI or SNRI, or pharmaceutically acceptable salts 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 non-human range of 1:10 to 20:1 parts by weight. Preferably, the human range corresponds to a synergistic non-human range of the order of 1:1 to 10:1 parts by weight.

For humans, several experimental pain models may be used in man to demonstrate that agents with proven synergy in animals also have effects in man compatible with that synergy. Examples of human models that may be fit for this purpose include the heat/capsaicin model

3/4
26

(Petersen, K.L. & Rowbotham, M.C. (1999) *NeuroReport* 10, 1511-1516), the i.d. capsaicin model (Andersen, O.L., Felsby, 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 (Bornhøvd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. & Buchel, C. (2002) *Brain* 125, 1326-1336). All such models require evidence of objective validation before it can be concluded that they provide evidence in man of supporting the synergistic actions of a combination that have been observed in animal studies.

For the present invention in humans, a suitable alpha-2-delta ligand:DSNRI, SSRI or SNRI ratio range is selected from between 1:50 to 50:1 parts by weight, 1:50 to 20:1, 1:50 to 10:1, 1:50 to 1:1, 1:20 to 50:1, 1:20 to 20:1, 1:20 to 10:1, 1:20 to 1:1, 1:10 to 50:1, 1:10 to 20:1, 1:10 to 10:1, 1:10 to 1:1, 1:1 to 50:1, 1:1 to 20:1 and 1:1 to 10:1, more suitably 1:10 to 20:1, preferably, 1:1 to 10:1.

Optimal doses of each component for synergy can be determined according to published procedures in animal models. However, in man (even in experimental models of pain) the cost can be very high for studies to determine the entire exposure-response relationship at all therapeutically relevant doses of each component of a combination. It may be necessary, at least initially, to estimate whether effects can be observed that are consistent with synergy at doses that have been extrapolated from those that give optimal synergy in animals. In scaling the doses from animals to man, factors such as relative body weight/body surface area, relative absorption, distribution, metabolism and excretion of each component and relative plasma protein binding need to be considered and, for these reasons, the optimal dose ratio predicted for man (and also for patients) is unlikely to be the same as the dose ratio shown to be optimal in animals. However, the relationship between the two can be understood and calculated by one skilled in the art of animal and human pharmacokinetics.

3/5
37

Important in establishing the bridge between animal and human effects are the plasma concentrations obtained for each component used in the animal studies, as these are related to the plasma concentration of each component that would be expected to provide efficacy in man. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic modeling (including methods such as isobolograms, interaction index and response surface modelling) and simulations may help to predict synergistic dose ratios in man, particularly where either or both of these components has already been studied in man.

It is important to ascertain whether any concluded synergy observed in animals or man is due solely to pharmacokinetic interactions. For example, inhibition of the metabolism of one compound by another might give a false impression of pharmacodynamic synergy.

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 DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI or pharmaceutically acceptable salts thereof, where the dose 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 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 SSRI and/or SNRI 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.

It will be apparent to the skilled reader that the plasma concentration ranges of the alpha-2-delta ligand and DSNRI or one or both of the SSRI and SNRI 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 in the rat, the C_{max} values range from 0.520µg/ml to 10.5µg/ml.

3/8
38

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.

5

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 DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, 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 in the rat model.

10

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.

15

20

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the present invention are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, the patents, patent applications and publications, mentioned hereinabove, each of which is hereby incorporated herein by reference, exemplify compounds which can be used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits in accord with the present invention, and refer to methods of preparing those compounds.

25

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. D₂O, d₆-acetone, d₆-DMSO),

30

7/31

are equivalent to unsolvated forms and are encompassed within the scope of the present invention.

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.

A number of the 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, mesylate, 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 with, for example, the tetramethyl-ammonium ion. The compounds of the invention may also be formed as a zwitterion.

A suitable salt for amino acid compounds of the present invention is the 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 complexes wherein, in contrast to the aforementioned solvates, the drug and host are present in non-

38/
A0

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 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 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 stability (for an increase in plasma half-life, for example). These chemical modifications may be

- (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.

39
A1

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
5 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
10 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
20 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
25 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
30 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

48
A2

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 have both nociceptive and neuropathic components.

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

47
3

aetiologies. These include but are not limited to, Diabetic neuropathy, Post herpetic neuralgia, Back pain, Cancer neuropathy, HIV neuropathy, Phantom limb pain, Carpal Tunnel Syndrome, chronic alcoholism, hypothyroidism, trigeminal neuralgia, uremia, 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 & DeCoster 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).

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. Rheumatoid disease is one of the commonest chronic inflammatory conditions in developed countries and rheumatoid arthritis 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 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 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;

4/2
A

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

5 -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, scleredoma, scleredoma, skeletal muscle ischemia.

10 -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 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
15 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.

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 The combination of the present invention is also useful in the treatment of urinary incontinence, such as genuine stress incontinence (GSI), stress urinary incontinence (SUI) or urinary incontinence in the elderly; overactive bladder (OAB), including idiopathic detrusor instability, detrusor overactivity secondary to neurological diseases (e.g. Parkinson's disease, multiple sclerosis, spinal cord injury and stroke) and detrusor overactivity secondary to
30 bladder outflow obstruction (e.g. benign prostatic hyperplasia (BPH), urethral stricture or stenosis); nocturnal enuresis; urinary incontinence due to a combination of the above

43
AS

conditions (e.g. genuine stress incontinence associated with overactive bladder); and urinary symptoms, such as frequency and urgency.

The combination is also useful in the treatment of faecal incontinence.

5

As a yet further aspect, there is provided the use of an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, with the proviso that the compounds (i)-(xxv) of WO02/85839 in combination with a serotonin reuptake inhibitor, particularly fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline, a mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, particularly milnacipran, venlafaxine and duloxetine, and a noradrenaline reuptake inhibitor, particularly reboxetine are excluded, in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain.

10

As an alternative feature, the invention provides the use of a synergistic effective amount of an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, particularly neuropathic pain.

15

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 and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, to a mammal in need of said treatment, with the proviso that the combinations disclosed in WO02/85839, i.e. a compound of formula (i)-(xxv) in combination with: serotonin reuptake inhibitors, e.g. fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline; mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. milnacipran, venlafaxine and duloxetine; or noradrenaline reuptake inhibitors, e.g. reboxetine are excluded.

20

25

As an alternative feature, 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-

30

44
D6

delta ligand and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, to a mammal in need of said treatment.

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

10 The ability of compounds of the invention to act as selective serotonin reuptake inhibitors can be measured in vivo according to established procedures, e.g. according to Example 68 of US4536518.

15 The ability of compounds of the invention to act as dual serotonin-noradrenaline or selective noradrenaline reuptake inhibitors can be measured according to established procedures, particularly in the documents mentioned hereinabove.

The elements of the combination of the instant invention may be administered separately, simultaneously or sequentially for the treatment of pain. The combination may
20 also optionally be administered 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, nalorphine, naloxone,
25 naltrexone, buprenorphine, butorphanol, nalbuphine and pentazocine;
- (ii) nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), e.g. aspirin, diclofenac, diflusal, etodolac, fenbufen, fenoprofen, flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, meclofenamic acid, mefenamic acid, nabumetone, naproxen, oxaprozin, phenylbutazone, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac, and their
30 pharmaceutically acceptable salts;

45
A7

- (iii) barbiturate sedatives, e.g. amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital, talbutal, theamylal, thiopental and their pharmaceutically acceptable salts;
- 5 (iv) benzodiazepines having a sedative action, e.g. chlordiazepoxide, clorazepate, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam and their pharmaceutically acceptable salts,
- (v) H₁ antagonists having a sedative action, e.g. diphenhydramine, pyrilamine, promethazine, chlorpheniramine, chlorcyclizine and their pharmaceutically acceptable salts;
- 10 (vi) miscellaneous sedatives such as glutethimide, meprobamate, methaqualone, dichloralphenazone and their pharmaceutically acceptable salts;
- (vii) skeletal muscle relaxants, e.g. baclofen, carisoprodol, chlorzoxazone, cyclobenzaprine, methocarbamol, orphenadine and their pharmaceutically acceptable salts,
- 15 (viii) 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-(phosphonomethyl)-2-piperidinecarboxylic acid and their pharmaceutically acceptable salts;
- (ix) 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;
- 20 (x) tricyclic antidepressants, e.g. desipramine, imipramine, amitriptyline and nortriptyline;
- (xi) anticonvulsants, e.g. carbamazepine and valproate;
- (xii) Tachykinin (NK) antagonists, particularly Nk-3, NK-2 and NK-1 e.g.
- 25 antagonists, (α R,9R)-7-[3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-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

46
A8

- (xiii) Muscarinic antagonists, e.g oxybutin, tolterodine, propiverine, tropium chloride and darifenacin;
- (xiv) COX-2 inhibitors, e.g. celecoxib, rofecoxib and valdecoxib;
- (xv) Non-selective COX inhibitors (preferably with GI protection), e.g. nitroflurbiprofen
- 5 (HCT-1026);
- (xvi) coal-tar analgesics, in particular, paracetamol;
- (xvii) neuroleptics, such as droperidol;
- (xviii) Vanilloid receptor agonists, e.g. resiniferatoxin;
- (xix) Beta-adrenergic compounds such as propranolol;
- 10 (xx) Local anaesthetics, such as mexiletine;
- (xxi) Corticosteroids, such as dexamethasone
- (xxii) serotonin receptor agonists and antagonists;
- (xxiii) cholinergic (nicotinic) analgesics;
- (xxiv) miscellaneous agents such as Tramadol®;
- 15 (xxv) PDEV inhibitors, such as sildenafil, vardenafil or tadalafil.

The present invention extends to a product comprising an alpha-2-delta ligand, a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI and one or more other therapeutic agents, such as those listed above, for simultaneous, separate or sequential use in the curative, prophylactic

20 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 excipient(s), diluent(s) or carrier(s) selected with regard to the intended route of administration and

25 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.

The elements of the combination of the present invention can be administered, for

30 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,

47
A9

ovules, elixirs, lozenges (incl. liquid-filled), chews, solutions, 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.

5 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, 10 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 30 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,

49
5

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.

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.

52

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.

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 the elements of the combination 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.

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 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 esters wax, cetaryl 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.

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 crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer (e.g. hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, methyl cellulose), or a heteropolysaccharide polymer (e.g. gelatin gum).
10 Alternatively, they may be formulated in an ointment such as petrolatum or mineral oil, incorporated into bio-degradable (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
15 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.

 The elements of the combination of the invention may also be used in combination
20 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
25 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.

 The term 'administered' includes delivery by viral or non-viral techniques. Viral
30 delivery mechanisms include but are not limited to adenoviral vectors, adeno-associated viral (AAV) vectors, herpes viral vectors, retroviral vectors, lentiviral vectors, and baculoviral

5/2
A

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.

5

Thus, as a further aspect of the present invention, there is provided a pharmaceutical composition comprising a combination comprising an alpha-2-delta ligand, a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, or pharmaceutically acceptable salts thereof, with the proviso that the compounds (i)-(xxv) of WO02/85839 in combination with a serotonin reuptake inhibitor, particularly fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline, a mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor, particularly milnacipran, venlafaxine and duloxetine, and a noradrenaline reuptake inhibitor, particularly reboxetine are excluded, and a suitable excipient, diluent or carrier. Suitably, the composition is suitable for use in the treatment of pain, particularly neuropathic pain.

15

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 DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, or pharmaceutically acceptable salts thereof, and a suitable excipient, diluent or carrier. Suitably, the composition is suitable for use in the treatment of pain, particularly neuropathic pain.

20

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

25

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 from 0.1 mg to 1 g

30

5/3
5

according to the particular application and the potency of the active components. In medical use the drug may be administered three times daily as, for example, capsules of 100 or 300 mg. In therapeutic use, the compounds utilized in the pharmaceutical method of this invention are administered at the initial dosage of about 0.01 mg to about 100 mg/kg daily. A daily dose range of about 0.01 mg to about 100 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirements of the patient, the severity of the condition being treated, and the compounds being employed. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art. 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.

20

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

SA
50

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
5 treated with topical antibiotics.

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

Dose-responses to gabapentin, DSNRI, SSRI and SNRI were first performed alone in
10 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.

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
20 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
30 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

5/5
58

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 Combination studies

Dose responses are first performed to both the alpha-2-delta ligand (p.o.) DSNRI or SSRI and/or SNRI (s.c. or p.o.) alone. A number of fixed dose ratios of the combination may then be examined. Dose responses to each fixed dose ratio were performed with the time-course for each experiment determined by the duration of antiallodynic-action of each
10 separate ratio. Various fixed dose ratios of the combinations by weight may be examined.

Suitable DSNRI or SSRI and/or SNRI compounds of the present invention may be prepared as described in the references or are obvious to those skilled in the art on the basis of these documents.

15 Suitable alpha-2-delta ligand compounds of the present invention may be prepared as described herein below or in the aforementioned patent literature references, which are illustrated by the following non-limiting examples and intermediates.

20 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 CuCl₂ (6.8 g). After 30 minutes methylmagnesium
25 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 (MgSO₄) and concentrated to give (R)-2,6-dimethyl-non-2-ene. 32.6 g; 93%. Used without further
30 purification. ¹H NMR (400 MHz; CDCl₃) 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).

5/6
58

(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 CrO₃ (39 g, 0.39 mol) in H₂SO₄ (33 mL)/H₂O (146 mL) over 50 minutes. After 6 hours a further amount of CrO₃ (26 g, 0.26 mol) in H₂SO₄ (22 mL)/H₂O (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 (MgSO₄) 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%].

10 (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°C was added trimethylacetylchloride (20 g, 0.17 mol). After 1 hour 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%. [α]_D = +5.5 (c 1 in CHCl₃). MS, *m/z* (relative intensity): 304 [M+H, 100%].

20 (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°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°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 (MgSO₄) 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%. [α]_D = +30.2 (c 1 in

CHCl₃). ¹³C NMR (100 MHz; CDCl₃) δ 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.

(S)-2-((R)-2-Methyl-pentyl)-succinic acid 4-tert-butyl ester. To (3S,5R)-5-methyl-3-
5 ((4R,5S)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-oxazolidine-3-carbonyl)-octanoic acid tert-butyl ester
(10.8 g, 0.025 mol) in H₂O (73 mL) and THF (244 mL) at 0°C was added a premixed
solution of LiOH (51.2 mL of a 0.8 M solution) and H₂O₂ (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 H₂O₂ (30% solution) was
added. After 30 minutes sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite (13 g), and water (60 mL) was
10 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 (MgSO₄) 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
15 (relative intensity): 257 [M+H, 100%].

(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
20 diphenylphosphoryl azide (5.0 mL, 23.22 mL) 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 NaHCO₃ and brine and dried (Na₂SO₄).
25 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: M+1: 364.2, 308.2.

(3S, 5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, tert-butyl ester. A solution of (3S, 5R)-3-
30 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 H₂ 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 C₉H₁₉NO₂·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 methyltertbutyl 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.

25 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 CH₂Cl₂ (800 mL) at 0°C was added methanesulphonyl chloride (26 mL, 0.329 mol) in CH₂Cl₂ (200 mL). After 2 hours at 0°C the solution was washed with 1N HCl then brine. The organic phase was dried (MgSO₄) 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%].

79
61

(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 (MgSO₄) 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%). 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 CHCl₃).

(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 H₂O (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 H₂O₂ (10.57 mL of a 30% solution) and the solution warmed to room temperature. After 2 hours sodium bisulfite (7 g), sodium sulfite

40
6
2

(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 (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). ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 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).

(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. ^1H NMR (400 MHz; CDCl_3) δ 0.84 (overlapping t and 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, $J = 8.54$ 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.

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 .

(4*R*, 5*S*)-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_2Cl_2 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_4Cl . The mixture was partitioned between Et_2O and sat. NH_4Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO_4), and concentrated to furnish 3.2 g of the titled compound as a colorless oil. LRMS: m/z 318.2 (M^+).

(3*S*, 5*R*)-5-Methyl-3-((4*R*, 5*S*)-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 (4*R*, 5*S*)-4-Methyl-3-((*R*)-4-methyl-

92
A

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 Et₂O and sat. NH₄Cl (aq), the phases were separated, and the organic phase dried (MgSO₄), 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. $[\delta]_D^{23} +17.1$ (c = 1.00, CHCl₃).

(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 H₂O. 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% NaHSO₃ (aq), then extracted with Et₂O. The phases were separated, and the organic phase washed with brine, dried (MgSO₄), 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). ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃) 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%. ¹HNMR (400 MHz; CDCl₃) δ 0.82(overlapping

63
65

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.

Pharmaceutical Composition Examples

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 DSNRI or one or both of an SSRI and SNRI and/or a pharmaceutically acceptable salt, according to the present invention.

(i) Tablet compositions

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.

25 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
30 (d) Povidone B.P.	15	9
(e) Magnesium Stearate	<u>5</u>	<u>3</u>

94
60

48

500

300

Composition B

		<u>mg/tablet</u>	<u>mg/tablet</u>
5	(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
10	(f) Magnesium Stearate	<u>5</u>	<u>3</u>
		500	300

Composition C

	<u>mg/tablet</u>
15	Active ingredient
	100
	Lactose
	200
	Starch
	50
	Povidone
	5
	Magnesium Stearate
	<u>4</u>
20	
	359

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.

25 Composition D

	<u>mg/tablet</u>
	Active ingredient
	250
	Magnesium Stearate
	4
30	Pregelatinised Starch NF15
	<u>146</u>
	400

6/5
67**Composition E**

	<u>mg/tablet</u>
Active ingredient	250
Magnesium Stearate	5
5 Lactose	145
Avicel	100
	500

10 Composition F (Controlled release composition)

	<u>mg/tablet</u>
(a) Active ingredient	500
(b) Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel K4M Premium)	112
15 (c) Lactose B.P.	53
(d) Povidone B.P.C.	28
(e) Magnesium Stearate	<u>7</u>
	700

20 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.

Composition G (Enteric-coated tablet)

25 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

30 membrane cracking during application or on storage. Suitable plasticizers include diethyl phthalate, tributyl citrate and triacetin.

6/26

Composition F (Enteric-coated controlled release tablet)

5 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
10 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.

(ii) Capsule compositions

15

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
20 be prepared in a similar manner.

Composition B

mg/capsule

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

30

Composition C

47
69

51

mg/capsule

	(a) Active ingredient	250
	(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
5		600

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.

10 Composition Dmg/capsule

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

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

20 Composition E (Controlled release capsule)mg/capsule

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

The controlled release capsule formulation can be prepared by extruding mixed
30 ingredients (a) to (c) using an extruder, then spheronising and drying the extrudate. The dried

6/3
R

pellets are coated with a release controlling membrane (d) and filled into two-part, hard gelatin capsules.

Composition F (Enteric capsule)

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

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.

Composition G (Enteric-coated controlled release capsule)

20 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). 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.

(iii) Intravenous injection composition

30

Active ingredient

0.200g

Sterile, pyrogen-free phosphate buffer (pH 9.0) to

10 ml

The active ingredient is dissolved in most of the phosphate buffer at 35-40°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.

(iv) Intramuscular injection composition

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

15 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 through a sterile micropore filter and sealed in sterile 3 ml glass vials (Type 1).

(v) Syrup composition

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

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.

7P
72(vi) Suppository compositionmg/suppository

Active ingredient

250

Hard Fat, BP (Witepsol H15 - Dynamit NoBel)

1770

5

2020

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.

- 10 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 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.

15

(vii) Pessary compositionmg/pessary

Active ingredient (63µm)

250

Anhydrous Dextrose

380

20

Potato Starch

363

Magnesium Stearate

7

1000

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

(viii) Transdermal composition

Active ingredient

200mg

Alcohol USP

0.1ml

30

Hydroxyethyl cellulose

H
3

The active ingredient and alcohol USP are gelled with hydroxyethyl cellulose and packed in a transdermal device with a surface area of 10cm².

CLAIMS

1. A combination for the treatment of pain comprising a synergistic amount of an alpha-2-delta ligand and a dual serotonin-noradrenaline re-uptake inhibitor (DSNRI) or one
5 or both of a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) and a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or pharmaceutically acceptable salts thereof.
2. A combination according to claim 1 or 2, wherein the alpha-2-delta ligand is selected
10 from 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, C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)(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)-
15 3-Amino-5-methyl-octanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. A combination according to claim 1 or 2, wherein the alpha-2-delta ligand is gabapentin.
- 20 4. A combination according to claim 1 or 2, wherein the alpha-2-delta ligand is pregabalin.
5. A combination according to any one of claims 1-4 where the alpha-2-delta ligand is in combination with an SSRI, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25
6. A combination according to any one of claims 1-5 wherein the SSRI is selected from sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, trazodone, cericlamine, ifoxetine, cyanodothiepin and litoxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
30
7. A combination according to any one of claims 1-6 where the SSRI is sertraline.

7/3
27

8. A combination according to any one of claims 1-4 where the alpha-2-delta ligand is in combination with an SNRI, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 5 9. A combination according to any one of claims 1-4 and 8 wherein the SNRI is selected from reboxetine, S,S-reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mianserin, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, tomoxetine and bupropion, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 10. A combination according to any one of claims 1-4 and 8-9 wherein the SNRI is selected from maprotiline, desipramine, bupropion, reboxetine and S,S-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 15 11. A combination according to any one of claims 1-4 and 8-10 wherein the SNRI is S,S-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
12. A combination according to any one of claims 1-4 where the alpha-2-delta ligand is in combination with a DSNRI, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 20 13. A combination according to any one of claims 1-4 and 12 wherein the DSNRI is selected from venlafaxine, venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine, clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine, milnacipran, and imipramine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 25 14. A combination according to any one of claims 1-4 and 12-13 wherein the DSNRI is selected from milnacipran, duloxetine and venlafaxine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 30 15. A pharmaceutical composition for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain comprising a therapeutically effective amount of a combination according to any

74
26

one of claims 1-14, or pharmaceutically acceptable salts thereof and a suitable carrier or excipient.

- 5 16. Use of a synergistic effective amount of an alpha-2-delta ligand and a DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, or pharmaceutically acceptable salts thereof, in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain.
- 10 17. Use according to claim 16 where the pain is neuropathic pain.
- 15 18. 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 DSNRI or one or both of a SSRI and SNRI, or pharmaceutically acceptable salts thereof, to a mammal in need of said treatment.
19. The method according to claim 18 where the pain is neuropathic pain.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/00294375
70

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61P29/00 A61P25/02 A61P25/04 A61P25/06 A61K45/06
A61K31/196 A61K31/197 A61K31/136 A61K31/5375 A61K31/381
A61K31/165 A61K31/137

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

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

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

EPO-Internal, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/054560 A (WESTBROOK SIMON LEMPRIERE ; TAYLOR CHARLES PRICE JR (US); WARNER LAMBE) 1 July 2004 (2004-07-01) page 10; claims 1,2,10-13,16	1-15
X	WALDMAN S D ET AL: "THE PHARMACOLOGIC MANAGEMENT OF NEUROPATHIC PAIN" PROGRESS IN ANESTHESIOLOGY, DANNEMILLER MEMORIAL EDUCATIONAL FOUNDATION, SAN ANTONIO, TX., US, vol. 12, no. 4, 1998, pages 55-64, XP000982774 ISSN: 0891-5784	1-3, 12-19
Y	page 60, right-hand column, paragraph 3; table 2 pages 56,58	1-19
	— — — — — — / —	

☒ 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 claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be specified)

"O" document relating 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

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

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

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

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2004

Date of mailing of the international search report

29/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 6018 Patentplan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 651 apo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Inter Application No
 PCT/1B2004/002943

C-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VILLANI A ET AL: "Phantom art pain prevention with Gabapentin and Mirtazapine combination: Case report" IMPEGNO OSPEDALIERO, SEZIONE SCIENTIFICA 2003 ITALY, vol. 24, no. 2, 2003, pages 53-54, XP008040562 ISSN: 0393-0394 the whole document	1-3,8,9, 15-19
X	PRIDMORE S ET AL: "Will the atypical antipsychotics be analgesics?" AUSTRALASIAN PSYCHIATRY 2003 AUSTRALIA, vol. 11, no. 1, March 2003 (2003-03), pages 59-61, XP008040570 ISSN: 1039-8562 page 60, right-hand column, paragraph 2	1-3,8,9, 15-19
X	WO 03/061656 A (SCHLAGHECK THOMAS G ; GALER BRADLEY S (US); ENDO PHARMACEUTICALS INC () 31 July 2003 (2003-07-31) page 13; claims 1-5,14,15,30,31	1-9, 12-19
X	WO 03/070237 A (TAYLOR CHARLES PRICE JR ; WARNER LAMBERT CO (US)) 28 August 2003 (2003-08-28)	1-7,15
Y	page 97, lines 4,5; claims 1-3,8,10	1-19
X	WO 00/61234 A (WARNER LAMBERT CO ; MAGNUS LESLIE (US); SALTEL DOUGLAS A (US)) 19 October 2000 (2000-10-19) page 2; claims 11,13,16,17 page 5, line 1	1-4,12, 13,15
X	US 6 372 792 B1 (CHOUINARD GUY) 16 April 2002 (2002-04-16) column 4, line 45 - column 5, line 10	1-3,5,6, 15
X	KENNEDY S H ET AL: "Reboxetine: A preliminary report on its use through the Special Access Program" JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE 2002 CANADA, vol. 27, no. 6, 2002, pages 418-422, XP008040561 ISSN: 1180-4882 page 421, left-hand column, paragraph 2	1-3, 8-10, 12-15
X	WO 99/09980 A (LILLY CO ELI ; PANETTA JILL ANN (US); SHANNON HARLAN EDGAR (US)) 4 March 1999 (1999-03-04)	1-19
Y	page 7, line 34 - page 8, line 14; claim 17 page 4, lines 4-19	1-19
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern

Application No

PCT/IB2004/002943

7/7
A

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	RAO S G ET AL: "PHARMACOLOGICAL THERAPIES IN FIBROMYALGIA" BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL RHEUMATOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 17, no. 4, 2003, pages 611-627, XP009026987 ISSN: 1521-6942 pages 617-621	1-16,18
A	EP 1 254 660 A (WARNER LAMBERT CO) 6 November 2002 (2002-11-06) paragraphs '0082! - '0089!; claims 16,18,20,21,23,24 paragraph '0027! paragraph '0034!	1-11,15, 16,18
A	GUAY D R P: "Adjunctive agents in the management of chronic pain" PHARMACOTHERAPY 2001 UNITED STATES, vol. 21, no. 9 I, 2001, pages 1070-1081, XP008040573 ISSN: 0277-0008 page 1074	1,3, 16-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

7/80
 International application No.
 PCT/IB2 004/002943

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:
 Although claims 18, 19 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
 because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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

Int. Application No
PCT/IB2004/002943

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004054560 A	01-07-2004	WO 2004054560 A1	01-07-2004
		US 2004180958 A1	16-09-2004
		CA 2451267 A1	13-06-2004
		WO 2004054577 A1	01-07-2004
		WO 2004054559 A1	01-07-2004
		WO 2004054563 A1	01-07-2004
		WO 2004054565 A1	01-07-2004
		WO 2004054564 A1	01-07-2004
		WO 2004054566 A1	01-07-2004
		US 2004176456 A1	09-09-2004
		US 2004138305 A1	15-07-2004
		US 2004132636 A1	08-07-2004
		US 2004186177 A1	23-09-2004
		US 2004143014 A1	22-07-2004
		US 2004180959 A1	16-09-2004
WO 03061656 A	31-07-2003	CA 2473536 A1	31-07-2003
		EP 1471909 A1	03-11-2004
		WO 03061656 A1	31-07-2003
WO 03070237 A	28-08-2003	CA 2476438 A1	28-08-2003
		EP 1480639 A1	01-12-2004
		WO 03070237 A1	28-08-2003
		US 2003199567 A1	23-10-2003
WO 0061234 A	19-10-2000	AU 3492900 A	14-11-2000
		CA 2367494 A1	19-10-2000
		EP 1180058 A1	20-02-2002
		HU 0200733 A2	29-07-2002
		JP 2002541224 T	03-12-2002
		NZ 514401 A	31-10-2003
		TR 200102850 T2	21-03-2002
		WO 0061234 A1	19-10-2000
		ZA 200108259 A	08-01-2003
US 6372792 B1	16-04-2002	NONE	
WO 9909980 A	04-03-1999	AU 9035498 A	16-03-1999
		CA 2302504 A1	04-03-1999
		EP 0908186 A2	14-04-1999
		JP 2001513557 T	04-09-2001
		WO 9909980 A1	04-03-1999
		US 5942530 A	24-08-1999
EP 1254660 A	06-11-2002	AU 2760902 A	31-10-2002
		CA 2383599 A1	30-10-2002
		CN 1384104 A	11-12-2002
		EP 1254660 A2	06-11-2002
		HU 0201394 A2	28-12-2002
		JP 2002326934 A	15-11-2002
		NZ 518615 A	26-03-2004
		PL 353681 A1	04-11-2002
		US 2003022915 A1	30-01-2003
		ZA 200203347 A	27-10-2003

90
82

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN LIGANDOS ALFA-2-DELTA

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La invención se refiere a una combinación sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de recaptación dual de serotonina-noradrenalina (IRDSN) o uno o ambos de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (ISRN) para el tratamiento del dolor. También se refiere a un procedimiento para el tratamiento
- 10 del dolor a través del uso de cantidades eficaces de combinaciones sinérgicas de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno ambos de un ISRS y un ISRN.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

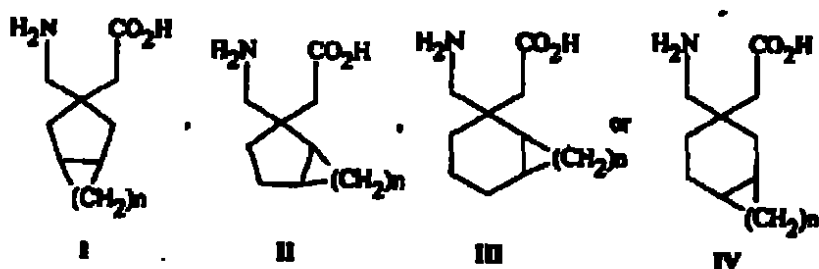
- 15 Un ligando de receptor de alfa-2-delta es cualquier molécula que se une a cualquier subtipo de la subunidad alfa-2-delta de los canales del calcio humanos. La subunidad alfa-2-delta de los canales del calcio comprende una serie de subtipos de receptor que se han descrito en la bibliografía: por ejemplo N.S. Gee, J. P. Brown, V.U. Dissanayake, J. Offord, R. Thurlow y G.N.
- 20 Woodruff, *J.Biol.Chem* 271 (10):5768-76, 1996 (type 1); Gong, J. Hang, W. Kohler, Z. Li y T-Z. Su, *J.Membr.Biol.* 184 (1): 35-43, 2001, (types 2 and 3); E. Marais, N. Klugbauer, y F. Hofmann, *Mol.Pharmacol.* 59 (5): 1243-1248, 2001. (types 2 and 3); y N. Qin, S. Yagel, M. L. Momplaisir, E. E. Codd, y M. R. D'Andrea. *Mol.Pharmacol.* 62 (3): 485-496, 2002, (type 4). También pueden ser
- 25 conocidos como análogos del GABA.

9/13/89

Los ligandos alfa-2-delta se han descrito para una serie de indicaciones. El ligando alfa-2-delta más conocido, es la gabapentina (Nurontin®, ácido 1-aminometil)-ciclohexilacético) y se describió en primer lugar en la bibliografía de patentes en la familia de patentes que comprende el documento
5 US4024175. El compuesto está aprobado para el tratamiento de la epilepsia y del dolor neuropático.

Un segundo ligando alfa-2-delta, la pregabalina, ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanólico, se describe en la publicación de la solicitud de patente
10 europea con número EP641330 como un tratamiento anticonvulsivo útil en el tratamiento de la epilepsia y en el documento EP0934061 para el tratamiento del dolor.

Además, la publicación de solicitud de patente internacional número
15 WO0128978, describe una serie de nuevos aminoácidos bicíclicos, sus sales farmacéuticamente aceptables, y sus profármacos de fórmula:

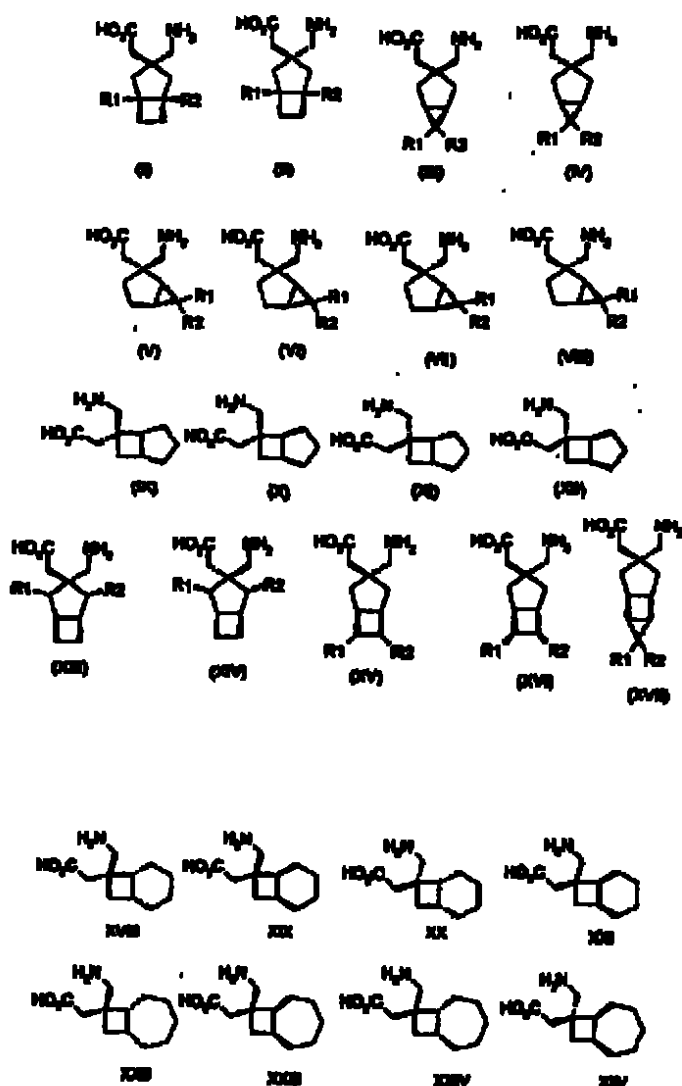


20 en las que n es un número entero entre 1 y 4, donde hay estereocentros, cada centro puede ser independientemente R o S, prefiriéndose los

83
81

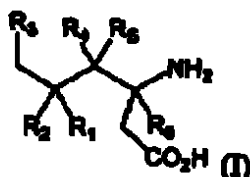
compuestos de las Formulas I-IV anteriores en las que n es un número entero entre 2 y 4.

Más recientemente, la publicación de solicitud de patente Internacional 5 con número WO02/85839 describe ligandos alfa-2-delta de las siguientes fórmulas:



en las que R^1 y R^2 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, siempre que, salvo en el caso de un compuesto tríciclooctano de fórmula (XVII), R^1 y R^2 , no sean hidrógeno simultáneamente; para su uso en el tratamiento de una serie de indicaciones, incluyendo el dolor, junto con las combinaciones con: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, por ejemplo fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina; inhibidores de la recaptación mixta de la serotonina-noradrenalina, por ejemplo milnacipran, venlafaxina y duloxetina; y los inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina, por ejemplo la reboxetina.

La solicitud de patente internacional número PCT/IB03/00976, no publicada en la fecha de presentación de la presente invención, describe compuestos de la siguiente fórmula I:



15

en la que R_1 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;

R_2 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; o

R_1 y R_2 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo cicloalquilo de 3 a 6 miembros.

R_3 es alquilo (C_1-C_6), cicloalquilo (C_3-C_6), cicloalquil(C_3-C_6)-alquilo(C_1-

20

SPH
db

C₃), fenilo, fenil-alquilo(C₁-C₃), piridilo, piridil-alquilo(C₁-C₃), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en el que cada uno de los anteriores restos alquilo se puede sustituir opcionalmente con 1 a 5 átomos de flúor, preferiblemente con 0 a 3 átomos de flúor, y en el que dicho fenilo y dicho piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho
5 fenil-alquilo(C₁-C₃) y dicho piridil-alquilo(C₁-C₃), respectivamente se pueden sustituir opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes, preferiblemente con 0 a 2 sustituyentes, seleccionados independientemente entre cloro, fluoro, amino, nitro, ciano, alquilamino(C₁-C₃), alquilo(C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de flúor y alcoxi(C₁-C₃) opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de
10 flúor.

R₄ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor;

R₅ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆) opcionalmente sustituido con 1 a 5 átomos de flúor; y

15 R₆ es hidrógeno o alquilo(C₁-C₆),
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Muchos tipos de trastornos neurológicos se originan a partir de trastornos en los circuitos cerebrales que transmiten las señales que usan
20 algunos neurotransmisores de monoamina. Los neurotransmisores de monoamina incluyen, por ejemplo serotonina(5-HT), norepinefrina (noradrenalina), y dopamina. Estos neurotransmisores viajan desde el terminal de una neurona a través de un pequeño hueco (es decir, la fisura sináptica) y se unen a las moléculas receptoras en la superficie de una segunda neurona.
25 Esta unión provoca cambios intracelulares que inician o activan una respuesta

8/5
27.

o cambio en la neurona postsináptica. La inactivación se produce principalmente mediante el transporte (es decir, la recaptación) del neurotransmisor de vuelta a la neurona presináptica.

5 Los Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) funcionan inhibiendo la recaptación de la serotonina mediante neuronas aferentes. Los ISRS bien conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a la sertralina (Zoloft®), el metabolito de la sertralina, desmetilsertralina, la fluoxetina (Prozac®), norfluoxetina (el metabolito de fluoxetina desmetilada),
10 fluvoxamina (Luvox®), paroxetina (Seroxat®, Paxil®) y su formulación alternativa, Paxil-CR®, citalopram (Celexa®), el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, escitalopram (Lexapro®), d,l-fenfluramina (Pondimin®), femoxetina, ifoxetina, cianodotieplina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona (Serxone®), cericlamina y trazodona (Desyre®).

15

 Los inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina (o norepinefrina) (ISRN) funcionan aumentando los niveles de noradrenalina. Los ISRN bien conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a, la reboxetina (Edronax ®) y todos los enantiómeros de la reboxetina, es decir, (R/R, S/S, R/S, S/R), desipramina (Norpramin®), maprotilina (Ludlomil®), lofepramina (Gamanil®), mirtazepina (Remeron®), oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina, mianserina (Bolidon®), bupropión (Wellbutrin®), el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina (Merital®) y viloxazina (Vivalan®).

25 Los Inhibidores de la recaptación dual de la serotonina-noradrenalina

(IRDSN), que inhiben la recaptación tanto de la serotonina como de la norepinefrina incluyen la venlafaxina (Effexor®), el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina (Anafranil®), el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina (Cymbalta®), milnacipran e
5 imipramina (Tofranil®, o Janimine®).

Los contenidos de todas las patentes y publicaciones mencionadas en la presente solicitud se incorporan en esta memoria como referencia.

10 SUMARIO DE LA INVENCION

Se ha descubierto que la terapia de combinación con un ligando alfa-2-delta y bien un inhibidor de la recaptación dual de la serotonina-noradrenalina (IRDSN) o uno o ambos de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y un inhibidor selectivo de la recaptación de la
15 noradrenalina (ISRN) tiene como resultado una mejora en el tratamiento del dolor. Además, cuando se administran simultánea, secuencial o separadamente, el ligando alfa-2-beta y bien el IRDSN o uno o ambos de ISRS y ISRN pueden interactuar sinérgicamente para controlar el dolor. Esta sinergia permite una reducción de la dosis necesaria de cada compuesto, lo que
20 conlleva una reducción de los efectos secundarios y un aumento de la utilidad clínica de los compuestos.

Por consiguiente, la invención proporciona, como primer aspecto, un producto de combinación que comprende un ligando alfa-2-delta y bien un
25 inhibidor de la recaptación dual de la serotonina-noradrenalina (IRDSN) o uno o

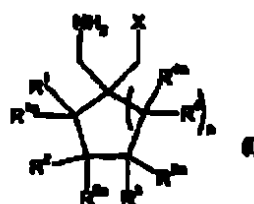
87
89.

ambos de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (ISRN), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, siempre que se excluyan los compuestos (i)-(xxv) del documento WO02/85839 en combinación con un
5 inhibidor de la recaptación de la serotonina, particularmente fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina, un inhibidor de recaptación mixta de la serotonina-noradrenalina, particularmente milnacipran, venlafaxina y duloxetina, y un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina, particularmente reboxetina.

10

Como alternativa o un aspecto adicional, la invención proporciona un producto de combinación sinérgico que comprende un ligando alfa-2-delta y un IRDSN, o uno o ambos de ISRS e ISRN, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los ligandos alfa-2-delta cíclicos útiles de la presente invención se ilustran mediante la siguiente fórmula (I)



20 en la que X es un ácido carboxílico o un bioisómero de ácido carboxílico
n es 0,1 ó 2; y

R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R⁴ y R^{4a}, se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆, o R¹ y R² o R² y R³ se toman juntos para formar un

anillo cicloalquilo C₃-C₇, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados entre alquilo C₁-C₆, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

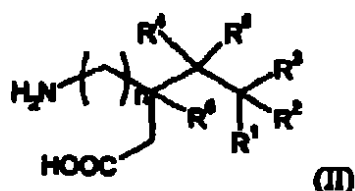
- 5 En la fórmula (I), de forma adecuada, R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y R^{4a}, son H y R² y R³ se seleccionan independientemente entre H y metilo, o R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} son H y R¹ y R² o R² y R³ se toman juntos para formar un anillo cicloalquilo C₃-C₇, que se sustituye opcionalmente con 1 ó 2 sustituyentes metilo. Se selecciona un bioisómero de ácido carboxílico adecuado entre tetrazolilo y
10 oxadiazolonilo. X es preferiblemente un ácido carboxílico.

- En la fórmula (I), preferiblemente, R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} son H y R² y R³ se seleccionan independientemente entre H y metilo, o R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} son H y R¹ y R² o R² y R³ se toman juntos para formar un anillo cicloalquilo C₄-
15 C₅, o cuando n es 0, R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} son H y R² y R³ forman un anillo ciclopentilo, o cuando n es 1, R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} son H y R² y R³ son ambos metilo o R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} son H y R² y R³ forman un anillo ciclobutilo, o cuando n es 2, R¹, R^{1a}, R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} son H, o n es 0, R¹, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R⁴ y R^{4a} son H y R² y R³ forman un anillo ciclopentilo.

20

Los ligandos alfa-2-delta acíclicos útiles de la presente invención se ilustran mediante la siguiente fórmula (II);

8/1



en la que :

n es 0 ó 1; R¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); R⁴ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆); R⁵ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆) y R² es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Según la fórmula (II), apropiadamente R¹ es alquilo (C₁-C₆); R² es metilo, R³ - R⁶ son hidrógeno y n es 0 ó 1. Más apropiadamente R¹ es metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, R² es metilo, R³ - R⁶ son hidrógeno y n es 0 ó 1. Cuando R² es metilo, R³ - R⁶ son hidrógeno y n es 0, R¹ es apropiadamente etilo, n-propilo o n-butilo. Cuando R² es metilo, R³ - R⁶ son hidrógeno y n es 1, R¹ es apropiadamente metilo o n-propilo. Los compuestos de la fórmula (II) tienen apropiadamente la configuración 3S,5R.

Los ejemplos de los ligandos alfa-2-delta para su uso con la presente invención son los compuestos general o específicamente representados en los documentos US4024175, particularmente gabapentina, EP641330, particularmente pregabalina, US5563175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularmente ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-Il]acético, WO9931075,

particularmente 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, WO9921824, particularmente ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, WO0190052, WO0128978, particularmente ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-
5 il)acético, EP0641330, WO9817627, WO0076958, particularmente ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, PCT/IB03/00976, particularmente ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881,
10 WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 y WO0228881 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, todos los cuales se incorporan en la presente memoria descriptiva a modo de referencia.

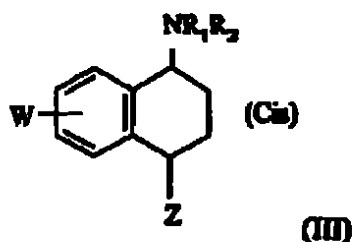
Los ligandos alfa-2-delta preferidos de la presente invención incluyen:
15 gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-
il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-
20 5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los ligandos alfa-2-delta particularmente preferidos de la presente invención se seleccionan entre gabapentina, pregabalina, ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético y ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-
25 aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable

93.

de los mismos.

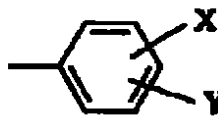
Los ISRS útiles según la presente invención incluyen los comprendidos dentro de la descripción del documento US4536518, es decir los

5 compuestos cis-isoméricos de la fórmula (III):



en la que R_1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y alquilo normal de 1 a 3 átomos de carbono, R_2 es alquilo normal de entre 1 a 3

10 átomos de carbono, Z es



X e Y se seleccionan cada uno entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y ciano, siendo al menos uno de X e Y distinto del hidrógeno, y W se selecciona entre

15 el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo y alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono y en la que el término "cis-isomérico" se refiere a la orientación relativa de los restos NR_1R_2 y Z en el anillo ciclohexeno, siendo dicho compuesto bien el (1S)-enantiómero o la mezcla racémica del (1S)-enantiómero con el (1R)-enantiómero correspondiente o un profármaco de los

gh
A

mismos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o de dicho profármaco. Un compuesto particular preferido de la fórmula (III) es la sertralina.

5 Los Ejemplos de ISRS para su uso en la presente invención son los compuestos genérica y específicamente descritos en los documentos US.4.536.518, particularmente sertralina, US.4.943.590 [RE 34.712], US.4.650.884, particularmente citalopram, US.3.198.834, particularmente d,l-fenfluramina, US.3.912.743, 4.571.424, particularmente femoxetina,
10 US.4.314.081, 4.626.549, particularmente fluoxetina, US.4.085.225, particularmente fluvoxetina, US.3.912.743, 4.007.196. particularmente paroxetina, ifoxetina, cianodotieplina y litoxetina, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, todos los cuales se incorporan en la presente memoria descriptiva a modo de referencia.

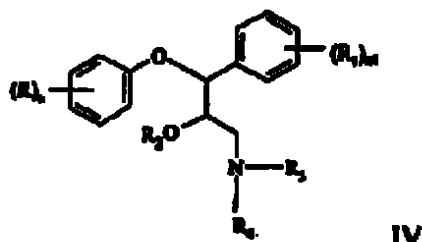
15

Los ISRS apropiados para su uso con la presente invención incluyen sertralina, el metabolito de sertralina desmetilsertralina, fluoxetina, norfluoxetina (el metabolito de fluoxetina desmetilada), fluvoxamina, paroxetina y su formulación alternativa, Paxil-CR®, citalopram, el metabolito de citalopram
20 desmetilcitalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotieplina, litoxetina, dapoxetina, nefazodona, cericlamina y trazodona, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Preferiblemente el ISRS es sertralina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 Los ISRN útiles según la presente invención incluyen los compuestos

9/3
as

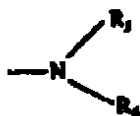
presentados en el documento US.4.229.449, es decir los racematos y los isómeros ópticos que corresponden a un compuesto de la fórmula (IV)



preferiblemente los derivados sustituidos de propanolamina y morfolina,
5 que corresponden a la fórmula IV, en la que

n y n_1 son, independientemente, 1, 2 ó 3;

cada uno de los grupos R y R_1 , que pueden ser idénticos o diferentes, es
hidrógeno; halógeno; haloalquilo C_1-C_6 , hidroxil, alcoxi C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6
opcionalmente sustituido, arilalquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; arilalcoxi
10 C_1-C_6 opcionalmente sustituido; $-NO_2$;



en la que R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno, o alquilo C_1-C_6 , o
15 dos grupos R adyacentes o dos grupos R_1 adyacentes, tomados juntos, forman
el radical $-O-CH_2-O-$;

R_2 es hidrógeno; alquilo C_1-C_{12} opcionalmente sustituido, o arilalquilo C_1-C_6 ;

Cada uno de los grupos R_3 y R_4 , que pueden ser idénticos o diferentes,

es hidrógeno, alquilo C₁-C₈ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, arilalquilo C₂-C₄ opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₇ opcionalmente sustituido, o R₃ y R₄ con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heteromonocíclico pentatómico o hexatómico saturado o insaturado, opcionalmente sustituido, que contiene opcionalmente otros heteroátomos pertenecientes a la clase de O, S y N; o R₂ y R₄, tomados juntos, forman el radical -CH₂-CH₂-. Se representa un compuesto preferido de la fórmula (IV) mediante reboxetina.

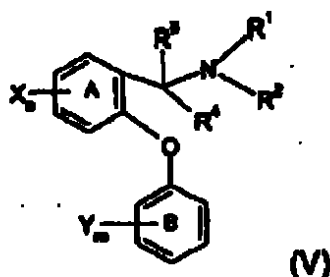
10 Los ejemplos de ISRN para su uso en la presente invención son los compuestos genérica y específicamente representados en los documentos US.4.229.449, 5.068.433, 5.391.735, particularmente reboxetina, BP.908.788, 980.231, US.3.454.554, particularmente desipramina, US.3.399.201, particularmente maprotilina, BP 1.177.525, US.3.637.660, particularmente
15 lofepramina, Solicitud de patente holandesa 6.603.256, US.3.534.041, particularmente mianserina, US.4.062.843, particularmente mirtazepina; US.4.314.081, 4.018.895, 4.194.009, particularmente tomoxetina, US.4.535.186, 4.611.078, particularmente venlafaxina, y US.3.819.706, 3.885.046, particularmente bupropión, y oxaprotilina y fezolamina, o las sales
20 farmacéuticamente aceptables de los mismos, todos los cuales se incorporan en la presente invención como referencia.

Los ejemplos específicos de los ISRN según la presente invención incluyen reboxetina y todos los enantiómeros de la reboxetina, es decir, (R/R,
25 S/S, R/S, S/R), desipramina, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, venlafaxina

98
97

(descrita en la patente de los Estados Unidos nº 4.761.501), oxaprotillina, fezolamina, tomoxetina, mianserina y bupropión, el metabolito de bupropión hidroxibupropión, nomifensina o viloxazina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Preferiblemente el ISRN se selecciona entre
5 maprotillina, desipramina, bupropión, reboxetina y S,S-reboxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los IRDSN útiles según la presente invención se pueden ilustrar mediante los compuestos de la fórmula (V)



10

en la que el anillo fenilo A y el anillo fenilo B pueden ser cada uno, independientemente, sustituidos por un grupo naftilo, y en la que cuando el anillo fenilo A se sustituye por un grupo naftilo, el oxígeno etéreo de estructura I
15 y el átomo de carbono al que R^3 , R^4 y NR^1R^2 están unidos, se fijan a los átomos de carbono de anillo adyacente del grupo naftilo y ninguno de dichos átomos de carbono de anillo adyacente es también adyacente a un átomo de carbono de anillo condensado de dicho grupo naftilo.

n y m se seleccionan independientemente de 1, 2 y 3;

20 R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo (C_1 - C_4), alquenilo (C_2 - C_4) y alquinilo (C_2 - C_4), o R^1 y R^2 , junto con el átomo de

9/6
07

nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de 4 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que R^1 y R^2 están fijados, donde el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, siempre que dicho anillo no pueda contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y donde dicho anillo se puede sustituir opcionalmente en los sitios de unión disponibles con uno a tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxil y alquilo (C_1-C_6);

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, o R^3 y R^4 , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de 4 a 8 miembros y donde dicho anillo se puede sustituir opcionalmente en los sitios de unión disponibles con uno a tres sustituyentes, seleccionados, independientemente, entre hidroxil y alquilo (C_1-C_6);

o R^2 y R^3 junto con el átomo de nitrógeno al que está unido R^2 y el átomo de carbono al que está unido R^3 , forman un anillo saturado de 4 a 8 miembros que contiene 1 ó 2 heteroátomos, incluyendo el átomo de nitrógeno al que R^2 está fijado, donde el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, siempre que dicho anillo no pueda contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y donde dicho anillo se puede sustituir opcionalmente en los sitios de unión disponibles con uno a tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxil y alquilo (C_1-C_6);

cada X se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, halo (es

declr, cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, alcoxi (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con uno a tres átomos de flúor, clano, nitró, amino, alquil(C₁-C₄)amino, di[alquil(C₁-C₄)]amino, NR⁵(C=O)alquilo (C₁-C₄), SO₂NR⁵R⁶ y SO_palquilo (C₁-C₆), donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₆), y p es 0, 1 o 2; y

cada Y se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆) y halo;

siempre que: (a) no más de uno de NR¹R², CR³R⁴ y R²NCR³ puedan formar un anillo, y (b) al menos una X debe ser distinta del hidrógeno cuando (i) R³ y R⁴ son ambos hidrógeno, (ii) R¹ y R² se seleccionan independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), y (iii) el anillo B está mono- o disustituido con, respectivamente, uno o dos grupos halo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos según la fórmula V se describen en el documento WO 00/50380.

Los IRDSN adecuados según la presente invención se seleccionan entre venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, el metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas. Los IRDSN preferidos según la presente invención se seleccionan entre milnacipran, duloxetina y venlafaxina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La idoneidad de cualquier IRDSN, ISRS o ISRN particular se puede

determinar fácilmente por la evaluación de su potencia y selectividad usando procedimientos de la bibliografía seguido de la evaluación de su toxicidad, absorción, metabolismo, farmacocinética, etc, según las prácticas farmacéuticas estándar.

5

Como un aspecto alternativo o adicional de la presente invención se proporciona una combinación que comprende gabapentina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un IRDSN seleccionado entre venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, 10 metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina, o uno o ambos de un ISRS seleccionado entre sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, trazodona, cericlamina, ifoxetina, clonodotlepina y litoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un ISRN seleccionado entre 15 reboxetina, S,S-reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mianserina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina o bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Una combinación particularmente preferida comprende gabapentina y uno de sertralina, milnacipran, duloxetina, venlafaxina, 20 maprotilina, desipramina, bupropión, reboxetina o S,S-reboxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Como un aspecto alternativo o adicional de la presente invención se proporciona una combinación que comprende pregabalina y un IRDSN 25 seleccionado entre venlafaxina, el metabolito de venlafaxina O-

desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina, o una combinación con uno o ambos de un ISRS seleccionado entre sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, trazodona, cericlamina, ifoxetina, cianodotiepina y litoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un ISRN seleccionado entre reboxetina, S,S-reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mianserina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina o bupropión o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Una combinación particularmente preferida comprende pregabalina y uno de sertralina, milnacipran, duloxetina, venlafaxina, maprotilina, desipramina, bupropión, reboxetina o S,S-reboxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Como una alternativa adicional o un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una combinación que comprende ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicio[3,2,0]hept-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS y un ISRN. Apropiadamente, se proporciona una combinación que comprende ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicio[3,2,0]hept-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un IRDSN seleccionado entre venlafaxina el metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e imipramina, o uno o ambos de un ISRS seleccionado entre sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina,

trazodona, cericlamina, ifoxetina, clanodotiepina y litoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un ISRN seleccionado entre reboxetina, S,S-reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mianserina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina o bupropión o una sal

5 farmacéuticamente aceptable de los mismos y sus sales farmacéuticamente aceptables. Una combinación particularmente preferida comprende ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y uno de sertralina, milnacipran, duloxetina, venlafaxina, maprotilina, desipramina, bupropión, reboxetina o S,S-reboxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10

Como un aspecto adicional preferido de la presente invención, se selecciona la combinación entre:

- gabapentina y sertralina;
- 15 gabapentina y milnacipran;
- gabapentina y duloxetina;
- gabapentina y venlafaxina;
- gabapentina y maprotilina;
- gabapentina y desipramina;
- 20 gabapentina y bupropión;
- gabapentina y reboxetina;
- gabapentina y S,S-reboxetina;
- pregabalina y sertralina;
- pregabalina y milnacipran;
- 25 pregabalina y duloxetina;

	pregabalina y venlafaxina;	
	pregabalina y maprotilina;	
	pregabalina y desipramina;	
	pregabalina y bupropión;	
5	pregabalina y reboxetina;	
	pregabalina y S,S-reboxetina;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
	sertralina;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
10	milnacipran;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
	duloxetina;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
	venlafaxina;	
15	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
	maprotilina;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
	desipramina;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
20	bupropión;	
	ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y
	reboxetina;	
	ácido[(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3,2,0]hept-6-il]acético	y S,S-
	reboxetina;	
25	ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-il)acético y sertralina;	

192
10A

- ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y milnacipran;
 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y duloxetina;
 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y venlafaxina;
 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y maprotilina;
 5 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y
 desipramina;
 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y bupropión;
 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y reboxetina;
 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3,2,0]hept-3-il)acético y S,S-
 10 reboxetina;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y sertralina;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y milnacipran;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y duloxetina;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y venlafaxina;
 15 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y maprotilina;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y desipramina;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y bupropión;
 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y reboxetina;
 20 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y S,S-
 reboxetina;

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La combinación de la presente invención en una única forma de
 dosificación es apropiada para la administración a cualquier sujeto mamífero,
 25 preferiblemente el ser humano. La administración se puede llevar a cabo una

vez (u.d), dos veces (d.d) o tres veces (t.d.) diarias, apropiadamente dos o tres veces al día, más apropiadamente dos veces al día, y más apropiadamente una vez al día.

- 5 De este modo, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona el uso de una combinación, particularmente sinérgica, de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS y un ISRN en la elaboración de un medicamento a administrar una, dos o tres veces, apropiadamente, dos o tres veces, más apropiadamente dos veces, y
- 10 más apropiadamente una vez al día para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor.

- Alternativamente, se proporciona un procedimiento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor en un sujeto mamífero que comprende
- 15 la administración una, dos o tres veces, apropiadamente dos o tres veces, más apropiadamente dos veces, más apropiadamente una vez al día de una combinación eficaz, particularmente sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS y ISRN.

- 20 En la determinación de una interacción sinérgica entre uno o más componentes, el intervalo óptimo para el efecto y los intervalos de dosis absolutas de cada componente para el efecto se pueden medir definitivamente mediante la administración de los componentes en diferentes intervalos de relación p/p y las dosis a los pacientes que necesitan el tratamiento. Para los
- 25 seres humanos, la complejidad y el coste de realizar estudios clínicos sobre

19/4
106

pacientes hacen que sea poco práctico el uso de esta forma de ensayar como modelo primario para la sinergia. Sin embargo, la observación de la sinergia en una especie puede ser predictiva del efecto en otra especie y existen modelos animales, como se describe en la presente memoria descriptiva, para medir un efecto sinérgico y los resultados de dichos estudios se pueden usar también para predecir la dosis eficaz y los intervalos de relación de concentración en plasma y las dosis absolutas y las concentraciones en plasma requeridas en otras especies por la aplicación de procedimientos farmacocinéticos/farmacodinámicos. Las correlaciones establecidas entre los modelos animales y los efectos observados en el hombre sugieren que la sinergia en los animales se demuestra mejor usando mediciones estáticas y dinámicas de la alodinia en roedores que han sido sometidos a procedimientos quirúrgicos (por ejemplo lesión crónica de constricción) o químicos (por ejemplo estreptozocina) para inducir la alodinia. Debido a los efectos "meseta" en dichos modelos, su valor se evalúa mejor en términos de acciones sinérgicas que en los pacientes con dolor neuropático se traduciría por ventajas de ahorro de dosis. Otros modelos en los que los agentes existentes usados para el tratamiento del dolor neuropático sólo ofrecen una respuesta parcial, son más apropiados para predecir la potencia de las combinaciones que actúan sinérgicamente para producir una mayor eficacia máxima a dosis máximamente toleradas de los dos componentes.

De este modo, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para la administración humana que comprende un ligando alfa-2-delta y uno de un IRDSN, ISRS o ISRN, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en un intervalo de

combinación p/p que corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, preferiblemente un modelo de rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Apropriadamente, el intervalo de relación en humanos corresponde a un intervalo no humano
5 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, 1:10 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 apropiadamente, el intervalo humano corresponde a un intervalo no humano de 1:20 a 20:1 partes en peso. Preferiblemente, el intervalo humana corresponde
10 a un intervalo no humana sinérgica del orden de 1:1 a 10:1 partes en peso.

Para los seres humano, se pueden usar varios modelos experimentales del dolor en el hombre para demostrar que los agentes con sinergia demostrada en animales también tienen efectos en el hombre compatibles con
15 esta sinergia. Los ejemplos de modelos humanos que se puede establecer al efecto incluyen el modelo calor/capsaicina (Petersen, K.L. & Rowbotham, M.C. (1999) *NeuroReport* 10, 1511-1516), el modelo de capsaicina i.d (Andersen, O.L. Felsby, S., Nicolaisen, L., Bjerring, P. Jensen, T.S. & Arendt-Nielsen, L. (1996) *Pain* 66, 51-52), incluyendo el uso de trauma repetido de
20 capsaicina (Witting, N., Svensson, P. Arendt-Nielsen, L. & Jensen, T.S. (2000) *Somatosensory Motor Res.* 17, 5-12), y respuestas de sumación o conclusión (Curatolo, M. *et al.*, (2000) *Anesthesiology* 93, 1517 – 1530). Con estos modelos, la evaluación subjetiva de la intensidad del dolor o de las áreas de hiperalgesia se pueden usar como puntos terminales, o se pueden usar puntos
25 terminales más objetivos, dependientes de las tecnologías electrofisiológicas o

de formación de imágenes (tales como la formación de imagen por resonancia magnética funcional) (Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weller, C. & Buchel, C. (2002) Brain 125, 1326-1336). Todos estos modelos requieren la evidencia de una validación objetiva antes de que se pueda
5 concluir que proporcionan una evidencia en el hombre de respaldo de las acciones sinérgicas de una combinación que se han observado en estudios de animales.

Para la presente invención en humanos, se selecciona un intervalo de
10 relación de ligando alfa-2-delta:IRDSN, ISRS o ISRN adecuado 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 apropiadamente 1:10 a 20:1, preferiblemente 1:1 a 10:1.

15

Las dosis óptimas de cada componente para la sinergia se pueden determinar según los procedimientos publicados en los modelos animales. Sin embargo, en el hombre (incluso en modelos experimentales del dolor) el coste puede ser muy elevado para los estudios de determinación de la relación
20 completa de exposición-respuesta respecto de todas las dosis terapéuticamente relevantes de cada componente de una combinación. Puede ser necesario, al menos inicialmente, estimar si se pueden observar efectos que son consistentes con la sinergia a dosis que se han extrapolado a partir de las que dan una sinergia óptima en animales. Trasladando a escala las dosis
25 de los animales al hombre, se han de considerar factores tales como el peso

197
109

corporal relativo/área superficial corporal, absorción relativa, distribución, metabolismo y excreción de cada componente y la unión relativa de proteínas en plasma y, por estas razones, la relación de dosis óptima predicha para el hombre (y también para los pacientes) es improbable que sea la misma que la

5 relación de dosis mostrada como óptima en los animales. Sin embargo, la relación entre las dos puede entenderse y calcularse por un experto en la técnica de la farmacocinética animal y humana. Importante en el establecimiento del puente entre los efectos animales y humanos son las concentraciones en plasma obtenidas para cada componente usado en los

10 estudios animales, ya que están relacionadas con la concentración en plasma de cada componente que se supone que son eficaces en el hombre. El modelado farmacocinético/farmacodinámico (incluyendo procedimientos tales como isoblogramas, modelado de índice de interacciones y superficie de respuesta) y las estimulaciones pueden ayudar a predecir las relaciones de

15 dosis sinérgicas en el hombre, particularmente cuando uno o ambos de estos componentes ya se han estudiado en el hombre.

Es importante asegurar si cualquier sinergia concluida observada en animales o en el hombre se debe solamente a interacciones farmacocinéticas.

20 Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de un compuesto por otro puede dar una falsa impresión de una sinergia farmacodinámica.

De este modo, según otro aspecto de la presente invención se proporciona una combinación sinérgica para la administración a humanos que

25 comprende un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS y

198.
110

ISRN o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el intervalo de dosis de cada componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano, preferiblemente el modelo de la rata, principalmente usado para identificar una Interacción sinérgica.

5

Apropiadamente, la dosis de ligando alfa-2-delta para su uso en un humano está en un intervalo seleccionado entre 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 o 50-100 mg, apropiadamente 50-100 mg, dos o tres veces al día, apropiadamente tres veces al día, y la dosis de ISRS y/o ISRN está en un intervalo seleccionado entre 1-200 mg, 1-100 mg, 1-50 mg, 1-25 mg, 10-100 mg, 10-50 mg o 10-25 mg, apropiadamente 10-100 mg, dos o tres veces al día, apropiadamente tres veces al día.

15 Será evidente para el lector experto que los intervalos de concentración en plasma del ligando alfa-2-delta e IRDSN o una o ambas de las combinaciones de ISRS e ISRN de la presente invención requeridas para proporcionar un efecto terapéutico dependen de la especie a tratar y de los componentes usados. Por ejemplo, para gabapentina en la rata, los valores
20 Cmax varían entre 0,520 µg/ml a 10,5 µg/ml.

Es posible usar procedimientos PK/PD estándar y alométricos, para extrapolar los valores de concentración en plasma observados en un modelo animal para predecir los valores en una especie diferente, particularmente el ser
25 humano.

1/19
h.w

De este modo, como un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación sinérgica para la administración a los seres humanos que comprende un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS y un ISRN, donde el intervalo de concentración en plasma de cada componente corresponde a los intervalos absolutos observados en un modelo animal no humano; preferiblemente el modelo de la rata, usado principalmente para identificar una interacción sinérgica. Apropiadamente, el intervalo de concentración en plasma en los humanos corresponde a un intervalo de 0,05 µg/ml a 10,5 µg/ml para un ligando alfa-2-delta en el modelo de la rata.

Las combinaciones particularmente preferidas de la invención incluyen aquellas en las que cada variable de la combinación se selecciona entre los parámetros apropiados para cada variable. Las combinaciones aun más preferibles de la invención incluyen aquellas en las que cada variable de la combinación se selecciona entre los parámetros más preferidos y los más preferidos y más apropiados y los más apropiados para cada variable.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se preparan por procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica. Específicamente, las patentes, las solicitudes y publicaciones de patentes, mencionadas anteriormente, cada una de las cuales se incorpora en la presente memoria como referencia, ilustran los compuestos que se pueden usar en las combinaciones, las composiciones farmacéuticas, los procedimientos y los kits según la presente invención, y se refieren a procedimientos de preparación de estos compuestos.

1/6
12

Los compuestos de la presente invención de combinación pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, 5 que pueden contener sustituciones isotópicas (por ejemplo D₂O, d6-acetona, d6-DMSO), son equivalentes a formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. La 10 presente invención incluye todas las formas enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. La separación de los diastereoisómeros o isómeros cis y trans se puede llevar a cabo mediante técnicas convencionales, por ejemplo por cristalización fraccionada, cromatografía o H.PLC de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la 15 invención o una sal apropiada o un derivado apropiado de los mismos.

Una serie de los ligandos alfa-2-delta de la presente invención son aminoácidos. Puesto que los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles pueden ser sales de ácidos o bases no tóxicos inorgánicos u orgánicos apropiados. Las sales de adición de ácido apropiadas 20 son sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzoato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, fosfato ácido, isetionato, D- y L-lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, palmoato, 25 fosfato, sacarato, estearato, sulfato de succinato, D- y L- tartrato, y tosilato. Las

13

sales de base apropiadas se forman a partir de las bases que forman sales no tóxicas y los ejemplos son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benztatina, lisina, meglumina, y dietilamina. Las sales con iones de amonio
5 cuaternario también se pueden preparar con, por ejemplo, el ion tetrametilamonio. Los compuestos de la invención también se pueden formar como un ion dipolar.

Una sal apropiada para los compuestos aminoácidos de la presente invención es la sal de clorhidrato. Para una revisión de las sales apropiadas
10 véase Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and use, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania (2002).

También como parte integrante del alcance de la invención se encuentran clatratos, complejos de inclusión de fármaco-huésped en los que, en contraste con los solvatos anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están
15 presentes en cantidades no estoquiométricas. Para una revisión de dichos complejos véase J. Pharm. Sci. 64 (8), 1269-1288 por Halebian (Agosto 1975).

De aquí en adelante, todas las referencias a los compuestos de la invención incluyen referencias a sales de los mismos y a solvatos y clatratos de
20 los compuestos de la invención y a las sales de los mismos.

También se incluyen en el presente alcance de los compuestos de la invención, los polimorfos de los mismos.

25 Los profármacos de los anteriores compuestos de la invención se incluyen

en el alcance de la presente invención. Los fármacos modificados químicamente o profármacos, deberían tener un perfil farmacocinético diferente al del promotor, permitiendo una absorción más fácil a través del epitelio mucosal, una mejor formulación y/o solubilidad de las sales, una estabilidad sistémica mejorada (para
5 un aumento de la semivida en plasma, por ejemplo). Estas modificaciones químicas pueden ser

- (1) Derivados éster o amida que se pueden escindir por ejemplo, por esterasas o lipasas. Para los derivados éster, el éster se deriva del resto ácido carboxílico de la molécula farmacológica por medios conocidos.
10 Para los derivados de amida, la amida se puede derivar del resto ácido carboxílico o del resto amina de la molécula farmacológica por medios conocidos.
- (2) Péptidos que pueden ser reconocidos por proteinasas específicas o no-específicas. Un péptido se puede acoplar a la molécula farmacológica mediante la formación de un enlace amida con el resto amina o ácido
15 carboxílico de la molécula farmacológica por medios conocidos.
- (3) Derivados que se acumulan en un sitio de acción a través de una selección de membrana de una forma profarmacológica o una forma profarmacológica modificada.
- 20 (4) Cualquer combinación de 1 a 3.

Los ésteres aminoacilglicólico y aminoacilláctico son conocidos como profármacos de aminoácidos (Wermuth C.G., *Chemistry and Industry*, 1980:433-435). El grupo carbonilo de los aminoácidos se puede esterificar por
25 medios conocidos. Los profármacos y fármacos blandos son conocidos en la

técnica (Palomino E., *Drugs of the future*, 1990; 15(4):361-368). Las dos últimas citas se incorporan a la presente memoria como referencia.

La combinación de la presente invención es útil para el tratamiento
5 general del dolor, particularmente el dolor neuropático. El dolor fisiológico es un importante mecanismo protector diseñado para advertir del peligro de estímulos potencialmente perjudiciales del entorno exterior. El sistema opera a través de un conjunto específico de neuronas sensoriales primarias y se activa exclusivamente por estímulos nocivos mediante mecanismos transductores
10 periféricos (Millan 1999 Prog. Neurobio. 57: 1-164 para una revisión integral). Las fibras sensoriales son conocidas como nociceptores y se caracterizan por axones de pequeño diámetro con bajas velocidades de conducción. Los nociceptores codifican la intensidad, duración y calidad del estímulo nocivo y en virtud de su proyección topográficamente organizada hacia la médula espinal,
15 la localización del estímulo. Los nociceptores se encuentran en fibras nerviosas nociceptivas de las que hay dos tipos principales, fibras A-delta (mielinadas) y Fibras C (no-mielinadas). La actividad generada por un nociceptor de entrada se transfiere después de un complejo procesamiento en el cuerno dorsal, bien directamente o mediante los núcleos transmisores del tronco cerebral al
20 tálamo ventrobasal y a continuación sobre la corteza cerebral, donde se genera la sensación del dolor.

El dolor agudo intenso y el dolor crónico pueden implicar las mismas rutas conducidas por procesos fisiopatológicos y de este modo dejar de
25 proporcionar un mecanismo protector y en su lugar contribuir a debilitar los

síntomas asociados con una gran gama de estados patológicos. El dolor es una característica de muchos traumas y estados patológicos. Cuando ocurre una lesión sustancial, mediante una enfermedad o un trauma, en el tejido corporal se alteran las características de activación de los nociceptores. Se da una sensibilización en la periferia, localmente alrededor de la lesión y centralmente donde terminan los nociceptores. Esto lleva a una hipersensibilidad en el sitio del daño y en el tejido normal circundante. En el dolor agudo estos mecanismos pueden ser útiles y permiten que se ejecuten los procesos de reparación y la hipersensibilidad vuelve a la normalidad una vez que la lesión ha cicatrizado. Sin embargo, en muchos estados de dolor crónico, la hipersensibilidad dura más tiempo que el proceso de curación y esto se debe normalmente a una lesión del sistema nervioso. Esta lesión lleva a menudo a una mala adaptación de las fibras aferentes (Woolf & Salter 2000 Science 288: 1765-1768). El dolor clínico está presente cuando una molestia y una sensibilidad anormal sobresalen entre los síntomas del paciente. Los pacientes tienden a ser bastante heterogéneos y pueden presentar diversos síntomas de dolor. Existe una serie de subtipos de dolor: 1) dolor espontáneo que puede ser sordo, intenso o punzante; 2) las respuestas del dolor a estímulos nocivos son exageradas (hiperalgesia); 3) el dolor se produce por estímulos normalmente inocuos (alodinia) (Meyer *et al.*, 1994 Textbook of Pain 13-44). Aunque los pacientes con dolor de espalda, dolor artrítico, trauma del SNC, o dolor neuropático pueden tener síntomas similares, los mecanismos subyacentes son diferentes y, por lo tanto, pueden requerir diferentes estrategias de tratamiento. Por lo tanto el dolor se puede dividir en una serie de diferentes áreas a causa de la diferente fisiopatología, estas incluyen el dolor

115
117

nociceptivo, inflamatorio, neuropático, etc. Se debería subrayar que algunos tipos de dolor tienen múltiples etiologías y de este modo se pueden clasificar en más de un área, por ejemplo el dolor de espalda, el dolor de cáncer tienen ambos componentes nociceptivos y neuropáticos.

5

El dolor nociceptivo se induce por lesión tisular o por estímulos intensos con el potencial para causar una lesión. Los aferentes del dolor se activan por transducción de estímulos por nociceptores en el sitio de la lesión y sensibilizan la médula espinal a nivel de su terminación. Estos se transmiten por encima de los aparatos espinales hasta el cerebro donde se percibe el dolor (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 son de rápida transmisión y son responsable de las sensaciones de dolor agudo y punzante mientras que las fibras C no mielinadas se transmiten a una menor velocidad y transportan el dolor sordo. El dolor nociceptivo agudo moderado a severo es una característica importante de, pero no se limita al dolor de esguinces/torceduras, dolores postoperatorios (dolor que sigue a cualquier tipo de procedimiento quirúrgico), dolor postraumático, quemaduras, infarto de miocardio, pancreatitis aguda y cólico renal. También los síndromes de dolor agudo relacionado con cáncer se deben comúnmente a interacciones terapéuticas tales como toxicidad de quimioterapia, inmunoterapia, terapia hormonal y radioterapia. El dolor nociceptivo agudo moderado a severo es una característica importante de, pero no se limita a, dolor de cáncer que puede ser un dolor relacionado con tumor, (por ejemplo dolor de hueso, dolor de cabeza y dolor facial, dolor de vísceras) o asociado con terapia de cáncer (por

25

ejemplo síndromes de posquimioterapia, síndromes de dolor posquirúrgico crónicos síndromes de posradiación) dolor de espalda que se puede deber a discos intervertebrales herniados o rotos o anomalías de las articulaciones de las foveas lumbares, articulaciones sacroilíacas, músculos paraespinales o el ligamento longitudinal posterior.

El dolor neuropático se define como dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso (Definición IASP). El daño nervioso puede ser causado por trauma y enfermedad y de este modo el término "dolor neuropático" engloba muchos trastornos con diversas etiologías. Estas incluyen pero no se limita a, neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor de espalda, neuropatía por cáncer, neuropatía por VIH, dolor de extremidad fantasma, síndrome del túnel carpiano, alcoholismo crónico, hipotiroidismo, neuralgia trigeminal, uremia o deficiencias vitamínicas.

El dolor neuropático es patológico ya que no tiene una función protectora. A menudo se presenta después de que la causa original se ha disipado, perdura comúnmente durante años, reduciéndose significativamente la calidad de vida de los pacientes (Woolf y 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 y Mannion 1999 Lancet 353: 1959-1964). Incluyen el dolor espontáneo, que puede ser continuo, o el dolor evocado paroxístico y anormal, tal como la hiperalgesia (mayor sensibilidad a un estímulo nocivo) y la alodinia (sensibilidad a un estímulo normalmente inocuo).



El proceso inflamatorio es una serie compleja de eventos bioquímicos y celulares activados en respuesta a la lesión tisular o a la presencia de sustancias foráneas, que producen hinchazón y dolor (Levine y Taiwo 1994; 5 Textbook of Pain 45-56). El dolor artrítico se da en la mayoría de la población con dolor inflamatorio. La enfermedad reumatoide es una de las afecciones inflamatorias crónicas más comunes en los países desarrollados y la artritis reumatoide es una causa común de incapacidad. La etiología exacta de la AR es desconocida, pero las hipótesis actuales sugieren que tanto los factores 10 genéticos como microbiológicos pueden ser importantes (Grennan & Jayson 1994 Textbook of Pain 397-407). Se ha evaluado que casi 16 millones de americanos tienen osteoartritis sintomática (OA) o enfermedad articular degenerativa, la mayoría de los cuales sobrepasan los 60 años de edad, y se espera que se incremente hasta los 40 millones ya que la edad de la población 15 aumenta, haciendo que esto sea un problema de salud pública de una enorme magnitud (Houge & Mersfelder 2002 Ann Pharmacother. 36: 679-686; McCarthy *et al.*, 1994 Textbook of Pain 387-395). La mayoría de los pacientes con OA buscan atención médica a causa del dolor. La artritis tiene un impacto significativo sobre la función psicosocial y física y se sabe que es la causa 20 principal de incapacidad en la vida madura. Otros tipos de dolor inflamatorio incluyen pero no se limita a enfermedades inflamatorias del intestino (EII).

Otros tipos de dolor incluyen pero no se limitan a;

- trastornos musculoesqueléticos que incluyen pero no se limitan a 25 mialgia, fibromialgia, espondilitis, artropatías seronegativas (no

48.
120

reumatoides) reumatismo no articular, distrofinopatía, glucogenolisis, polimiositis, piomiositis.

- Dolor central o "dolor talámico" definido como dolor causado por lesión o disfunción del sistema nervioso que incluye pero no se limita a dolor central postapoplejía, esclerosis múltiple, lesión de la médula espinal, enfermedad de Parkinson y epilepsia.
- Dolor cardíaco y vascular que incluye pero no se limita a angina, infarto de miocardio, estenosis mitral, pericarditis, fenómeno de Raynaud, esclerodoma, isquemia de músculos esqueléticos.
- Dolor visceral, y trastornos gastrointestinales. Las vísceras engloban los órganos de la cavidad abdominal. Estos órganos incluyen los órganos sexuales, bazo y parte del sistema digestivo. El dolor asociado con las vísceras se puede dividir en dolor visceral digestivo y dolor visceral no digestivo. Comúnmente los trastornos gastrointestinales (GI) incluyen los trastornos funcionales del intestino (TFI) y las enfermedades inflamatorias del intestino (EII). Estos trastornos GI incluyen un amplio intervalo de estados de enfermedad que actualmente sólo están moderadamente controlados, que incluyen – para los TFI reflujo gastroesofágico, dispepsia, el síndrome de intestino irritable (SII) y síndrome funcional de dolor abdominal (SFDA) y para la EII, la enfermedad de Crohn, ileítis y colitis ulcerosa, que producen todas regularmente dolor visceral. Otros tipos de dolor visceral incluyen el dolor asociado a dismenorrea, dolor pélvico, cistitis y pancreatitis.
- Dolor de cabeza que incluye pero no se limita a migraña, migraña

121/19

con aura, migraña sin cefalea acuminada con aura, cefalea de tipo tensión.

- Dolor orofacial que incluye pero no se limita a dolor dental, dolor temporomandibular miofacial.

5

La combinación de la presente invención también es útil en el tratamiento de la incontinencia urinaria, tal como la incontinencia genuina de esfuerzo (IGE), la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) o la incontinencia urinaria en las personas mayores; vejiga sobreactiva (VSA), que incluye

10 inestabilidad idiopática del detrusor, sobreactividad secundaria del detrusor a enfermedades neurológicas (por ejemplo enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, lesión de médula espinal, y apoplejía) y sobreactividad secundaria del detrusor a obstrucción en la vejiga por rebosamiento (por ejemplo hiperplasia

15 incontinencia urinaria debida a una combinación de las afecciones anteriores (por ejemplo incontinencia genuina de esfuerzo asociada con vejiga sobreactiva); y síntomas urinarios, tales como la frecuencia y la urgencia.

La combinación también es útil en el tratamiento de incontinencia fecal.

20

Como una aspecto adicional, se proporciona el uso de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o mas de un ISRS y ISRN, siempre que se excluyan los compuestos (i)-(xxv) del documento WO02/85839 en combinación con un

25 inhibidor de la recaptación de la serotonina, particularmente fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina, un inhibidor de la recaptación mixta de la

serotonina-noradrenalina, particularmente milnacipran, venlafaxina y duloxetina, y un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina, particularmente reboxetina, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente del dolor neuropático.

5

Como una característica alternativa, la Invención proporciona el uso de una cantidad eficaz sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN en la elaboración de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente dolor neuropático.

10

Como un aspecto alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente dolor neuropático, que comprende la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad terapéuticamente eficaz de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN, a un mamífero que requiere dicho tratamiento, siempre que se excluyan las combinaciones presentadas en el documento WO02/85839, es decir un compuesto de fórmula (i)(xxv) en combinación con: inhibidores de la recaptación de la serotonina; por ejemplo fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina, inhibidores de la recaptación mixta de serotonina-noradrenalina, por ejemplo milnacipran, venlafaxina y duloxetina; o inhibidores de la recaptación de noradrenalina, por ejemplo reboxetina.

20

25 Como una característica alternativa, se proporciona un procedimiento

123

para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente dolor neuropático, que comprende la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad terapéuticamente sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN, a un mamífero que
5 requiere dicho tratamiento.

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

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como
15 inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina se puede medir in vivo según los procedimientos establecidos, por ejemplo según el Ejemplo 68 del documento US4536518.

La capacidad de los compuestos de la invención para actuar como
20 inhibidores de la recaptación dual de la serotonina-noradrenalina o inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina se puede medir según los procedimientos establecidos, particularmente en los documentos mencionados anteriormente.

25 Los elementos de la combinación de la presente invención se pueden

administrar por separado, simultánea o secuencialmente para el tratamiento del dolor. La combinación también se puede administrar opcionalmente con uno o más agentes farmacológicamente activos distintos. Los agentes opcionales apropiados incluyen:

- 5 (i) analgésicos opioides, por ejemplo morfina, heroína, hidromorfona, oximorfona, levorfanol, levalorfan, metadona, meperidina, fentanil, cocaína, codeína, dihidrocodeína, oxicodona, hidrocodona, propoxifeno, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, buprenorfina, butorfanol, nalbufina y pentazocina;
- 10 (ii) fármacos antinflamatorios no esteroideos (FAINE), aspirina, diclofenac, diflusinal, etodolac, fenbufeno, fenoprofeno, flufenisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam, sulindac, tolmetin, zomepirac y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 15 (iii) Sedantes barbitúricos, por ejemplo amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butabital, mefobarbital, metarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, talbutal, teamilal, tiopental y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 (iv) Benzodiazepinas que tienen acción sedante, por ejemplo clordiazepoxido, clorazepato, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam, triazolam y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- (v) Antagonistas de H₁ que tienen acción sedante, por ejemplo difenhidramina, pirlamina, prometazina, clorfeniramina, clorcliclina y
- 25

sus sales farmacéuticamente aceptables,

- (vi) Diversos sedantes tales como glutetimida, meprobamato, metacualona, dicloralfenazona y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 5 (vii) Relajantes de músculo esquelético, por ejemplo baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadina y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- (viii) Antagonistas del receptor NMDA, por ejemplo dextrometorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan) y su metabolito dextrorfan ((+)-3-hidroxi-N-metilmorfinan), cetamina, memantina, pirroloquinolina quinona y
10 ácido cis-4-(fosfonometil)-2-piperidinocarboxílico y sus sales farmacéuticamente aceptables,
- (ix) Compuestos activos 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-
15 piridil)quinazolina,
- (x) Antidepresivos tricíclicos, por ejemplo desipramina, imipramina, amitriptilina y nortriptilina,
- (xi) Anticonvulsivos, por ejemplo carbamazepina y valproato;
- 20 (xii) Antagonistas de la taquiquinina (NK), particularmente Nk-3, NK-2 y NK1, por ejemplo antagonistas, (α 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]naftiridina-6,13-diona (TAK-637), 5-[(2R,3S)-2-[1R)-1-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi-3-(4-fluorofenil)-4-morfolinil]metil]-1,2-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona
25 (MK-869),

126

lanepitant, dapitant y 3-[[2-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]metilamino]-2-fenilpiperidina (2S,3S),

- (xiii) Antagonistas muscarínicos, por ejemplo oxibutina, tolterodina, propiverina, cloruro de tropsio y darifenacina;
- 5 (xiv) Inhibidores de COX-2, por ejemplo celecoxib, rofecoxib y valdecoxib;
- (xv) Inhibidores no selectivos de COX (preferiblemente con protección GI), por ejemplo nitroflurbiprofeno, (HCT-1026);
- (xvi) Analgésicos alquitrán de hulla, en particular paracetamol;
- (xvii) Neurolépticos, tal como droperidol;
- 10 (xviii) Agonistas de receptor vainilloide, por ejemplo resiniferatoxina;
- (xix) Compuestos beta-adrenérgicos tales como propanolol;
- (xx) Anestésicos locales, tales como mexiletina;
- (xxi) Corticosteroides, tales como dexametasona;
- (xxii) Agonistas y antagonistas de receptor de la serotonina
- 15 (xxiii) Analgésicos colinérgicos (nicotínicos);
- (xxiv) Diversos agentes tales como Tramadol®;
- (xxv) Inhibidores de PDE-5, tales como sildenafil, vardenafil o taladafil.

La presente invención se refiere a un producto que comprende un
20 ligando alfa-2-delta, un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN y uno o más
agentes terapéuticos distintos, tales como los mencionados anteriormente, para
un uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento curativo,
profiláctico del dolor, particularmente del dolor neuropático.

25 La combinación de la invención se puede administrar sola pero uno o

ambos elementos se administrarán generalmente en una mezcla con excipiente(s), diluyente(s) o vehículo(s) farmacéutico(s) seleccionados respecto a la vía deseada de administración y la práctica farmacéutica estándar. Si es apropiado, se puede añadir auxiliares. Los auxiliares son
5 conservantes, antioxidantes, aromatizantes o colorantes. Los compuestos de la invención pueden ser de tipo de liberación inmediata, retardada, modificada, sostenida, por pulsos o controlada.

Los elementos de la combinación de la presente invención se pueden
10 administrar, por ejemplo pero no se limitan a, la siguiente vía: oralmente, bucalmente o sublingualmente en forma de comprimidos, cápsulas, multi y nanopartículas, geles, películas (incluyendo mucoadhesivos), polvo, óvulos, elixires, grageas (incluyendo las rellenas de líquido), chicles, soluciones, suspensiones y pulverizaciones. Los compuestos de la invención también se
15 pueden administrar en forma de dosificación osmótica, o en forma de una dispersión de alta energía o como partículas revestidas o una forma de dosificación de disolución rápida, de disgregación rápida tal como se describe en Ashley Publications, 2001 por Liang y Chen. Los compuestos de la invención se pueden administrar como productos cristalinos o amorfos,
20 liofilizados o secados por pulverización. Las formulaciones apropiadas de los compuestos de la invención pueden tener, según se desee, forma de matriz hidrófila o hidrófoba, complejo de resina intercambiadora de iones, revestida o no revestida y otros tipos tales como los descritos en el documento US. 6.106.864. Tales composiciones farmacéuticas, por ejemplo comprimidos,
25 pueden contener excipientes tales como celulosa microcristalina, lactosa,

26
128

citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato de calcio dibásico, glicina y almidón (preferiblemente almidón de maíz, patata o tapioca), manitol, disgregantes tales como almidón glicolato sódico, croscarmelosa sódica y algunos silicatos complejos, y aglutinantes de granulación tales como polivinilpirrolidona, 5 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), triglicéridos, hidroxipropilcelulosa (HPC), bentonita, sacarosa, sorbitol, gelatina y goma arábiga. Además, se pueden añadir agentes lubricantes a composiciones sólidas tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, gliceril behenato, PEG y talco o agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico. Además, se pueden incluir 10 polímeros tales como carbohidratos, fosfolípidos y proteínas.

Las formulaciones de dispersión o disolución rápida (FDDR) pueden contener los siguientes ingredientes: aspartamo, acesulfamo potásico, ácido cítrico, croscarmelosa sódica, crospovidona, ácido diascórbico, acrilato de etilo; 15 etil celulosa, gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, metacrilato de metilo, aroma de menta, polietilenglicol, sílice de pirólisis, dióxido de silicio, almidón glicolato sódico, estearil fumarato sódico, sorbitol o xilitol. Los términos dispersión o disolución usados en la presente memoria descriptiva para describir FDDR son dependientes de la solubilidad de 20 la sustancia farmacológica usada, es decir, cuando la sustancia farmacológica es insoluble se puede preparar una forma de dosificación de dispersión rápida y cuando la sustancia farmacológica es soluble se puede preparar una forma de dosificación de disolución rápida.

25 La forma de dosificación sólida, tal como comprimidos se elaboran por

X27
129

procesos estándar, por ejemplo compresión directa o un proceso de granulación por vía húmeda, seca o de fusión, coagulación por fusión y extrusión. Los núcleos de comprimidos que pueden ser mono- o multicapa, se pueden revestir con recubrimientos adecuados en la técnica.

5

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas tales como gelatina, almidón o cápsula de HPMC. Los excipientes preferidos a este respecto incluyen lactosa, almidón, una celulosa, azúcar de la leche o polietilenglicoles de gran peso molecular. Las composiciones líquidas se pueden emplear en forma de cargas en cápsulas blandas o duras tales como cápsulas de gelatina. Para las suspensiones acuosas y oleosas, soluciones, jarabes y/o elixires, los compuestos de la invención se pueden combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, materias colorantes o tintes, con agentes emulsionantes y/o de suspensión y con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, metilcelulosa, ácido algínico o alginato sódico, glicerina, aceites, agentes hidrocoloides y las combinaciones de los mismos. Además, las formulaciones que contienen estos compuestos y excipientes se pueden presentar en forma de un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo apropiado antes de usar.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, por ejemplo agua o soluciones acuosas de propilenglicol. Para inyección parenteral, se pueden formular preparaciones líquidas en solución en soluciones acuosas de polietilenglicol. Las soluciones acuosas apropiadas

X28.
130

para uso oral se pueden preparar disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromatizantes, agentes estabilizadores y espesantes apropiados que se desean. Las suspensiones acuosas apropiadas para uso oral se pueden elaborar dispersando el componente activo finamente
5 dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los elementos de la combinación de la presente invención se pueden
10 administrar también por inyección, es decir, intravenosamente, intramuscularmente, intracutáneamente, intraduodenalmente, o intraperitonealmente, intraarterialmente, intratecalmente, intraventricularmente, intrauretralmente, intraesternalmente, intracranealmente, intraespinalmente o subcutáneamente, o se pueden administrar por técnicas de infusión, inyectores
15 sin aguja o técnicas de inyección de implante. Para dicha administración parenteral se pueden usar mejor en forma de una solución, suspensión o emulsión acuosa estéril (o sistema de manera que puedan incluir micelas) que pueden contener otras sustancias conocidas en la técnica, por ejemplo, suficientes sales o carbohidratos tales como glucosa para elaborar la solución
20 isotónica con sangre. Las soluciones acuosas deberían tamponarse apropiadamente (preferiblemente a un pH entre 3 y 9), si es necesario. Para algunas formas de administración parenteral se pueden usar en forma de un sistema no acuoso estéril tal como aceites fijos, que incluyen mono- o diglicéridos, y ácidos grasos que incluyen ácido oleico. La preparación de las
25 formulaciones parenterales apropiadas bajo condiciones estériles por ejemplo

72A
131

liofilización se lleva a cabo fácilmente por técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo apropiado (por ejemplo agua estéril libre de pirógenos) antes de su uso.

5

También, los elementos de la combinación de la presente invención se pueden administrar intranasalmente o por inhalación. Se distribuyen apropiadamente en forma de un polvo seco (bien solo, en forma de una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o un componente mezclado en partículas, por ejemplo con fosfolípidos) a partir de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización de aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferiblemente un atomizador que usa la electrohidrodinámica para producir una fina neblina) o nebulizador, con o sin el uso de un propelente apropiado, por ejemplo diclorodifluorometano, trichlorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134A [marca comercial]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA [marca comercial]) dióxido de carbono, un hidrocarburo perfluorado adicional tal como Perflubron (marca comercial) u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar 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 apropiado para una liberación por dispersión, solubilización o extensión y el propelente en forma de solvente que puede contener además un

10

15

20

25

lubricante, por ejemplo trioleato de sorbitan. Se pueden formular cápsulas, blisteres y cartuchos (hechos, por ejemplo, a partir de gelatina o HPMC) para usar en un inhalador o insuflador para contener una mezcla en polvo del compuesto de la invención, una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón y un modificador de rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio.

Antes de su uso en una formulación de polvo seco o formulación de suspensión para inhalación, los elementos de la combinación de la invención se micronizan a una dimensión apropiada para su distribución por inhalación (típicamente considerado inferior a 5 micrómetros). La micronización se podría realizar mediante una variedad de procedimientos, por ejemplos trituración de chorro en espiral, trituración por chorro en lecho fluido, uso de cristalización en fluido supercrítico o secado por pulverización.

15

Una formulación de solución apropiada para usar en un atomizador que usa electrohidrodinámica para producir una fina neblina puede contener entre 1 μg y 10 mg del compuesto de la invención por actuación y el volumen de actuación puede variar entre 1 a 100 μl . Una formulación típica puede comprender los elementos de la combinación de la invención, propilenglicol, agua estéril, etanol y cloruro sódico. Se pueden usar solventes alternativos en lugar del propilenglicol, por ejemplo, glicerol o polietilenglicol.

Alternativamente, los elementos de la combinación de la invención se pueden administrar tópicamente a la piel, mucosa, dérmica o

25

transdérmicamente, por ejemplo en forma de un gel, hidrogel, loción, solución, crema, ungüento, polvo, apósito, espuma, película, parche cutáneo, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas, microemulsiones y las combinaciones de los mismos. Para tales aplicaciones, los compuestos de la invención se pueden

5 suspender o disolver en, por ejemplo, una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante, aceites fijos, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y aceites grasos, incluyendo ácido oleico, agua, monoestearato de sorbitan, un polietilenglicol, parafina líquida,

10 polysorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol de cetearilo, 2-octildodecanol, alcohol de bencilo, alcoholes tales como etanol. Alternativamente, se pueden usar potenciadores de penetración. También se pueden usar los siguientes, polímeros, carbohidratos, proteínas, fosfolípidos en forma de nanopartículas (tales como niosomas o liposomas) o suspendidos o disueltos. Además, se

15 pueden distribuir usando iontoforesis, electroporación, fonoforesis y sonoforesis.

Alternativamente, los elementos de la combinación de la invención se pueden administrar rectalmente, por ejemplo en forma de un supositorio o

20 pesario. También se pueden administrar por vía vaginal. Por ejemplo, estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente apropiado no irritante, tal como manteca de cacao, ésteres sintéticos de glicérido o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se licuan y /o disuelven en la cavidad para liberar el fármaco.

25 Los elementos de la combinación de la invención también se pueden

administrar por vía ocular. Para uso oftálmico, los compuestos se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, o preferiblemente como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado. Se puede añadir un polímero tal como ácido

5 poliacrílico reticulado, poli(alcohol vinílico), ácido hialurónico, polímero celulósico (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa), o un polímero heteropolisacárido (por ejemplo, goma gelan). Alternativamente, se pueden formular en un ungüento tal como vaselina o aceite mineral, incorporado en implantes biodegradables (por ejemplo esponjas

10 de gel absorbible, colágeno) o no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, gotas, lentes o distribuidos por sistemas particulados o vesiculares tales como niosomas o liposomas. Las formulaciones se pueden combinar opcionalmente con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Además, se pueden distribuir usando iontoforesis. Se pueden administrar también, en el

15 oído, usando por ejemplo pero no limitándose a las gotas.

Los elementos de la combinación de la invención se pueden usar también en combinación con una ciclodextrina. Se conocen las ciclodextrinas por formar complejos de inclusión y de no-inclusión con moléculas

20 farmacológicas. La formación de un complejo de fármaco-ciclodextrina puede modificar la propiedad de solubilidad, velocidad de disolución, enmascaramiento del sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad de una molécula farmacológica. Los complejos de fármaco-ciclodextrina son generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración.

25 Como una alternativa a la complexación directa con el fármaco, la ciclodextrina

A33
15

se puede usar como un aditivo auxiliar, por ejemplo como un excipiente, diluyente o solubilizante. Las ciclodextrinas alfa- beta- y gamma son la más comúnmente usadas y se describen ejemplo apropiados en los documentos WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

5

El término "administrado" incluye la distribución por técnicas virales o no virales. Los mecanismos de distribución viral incluyen pero no se limita a vectores adenovirales, vectores adenovirales asociados (AAV), vectores virales de herpes, vectores retrovirales, vectores lentivirales y vectores baculovirales.

- 10 Los mecanismos de distribución no viral incluyen transfecciones inducidas por lípidos, liposomas, inmunoliposomas, lipofectina, anillos faciales catiónicos (AFC) y las combinaciones de los mismos. Las vías para dichos mecanismos de distribución incluyen pero no se limita a vías mucosal, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, tópica o sublingual.

15

- De este modo, como un aspecto adicional de la presente invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende una combinación de un ligando alfa-2-delta, un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, siempre que se excluyan
- 20 los compuestos (I)-(xxv) del documento WO02/85839 en combinación con un inhibidor de la recaptación de la serotonina, particularmente fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina, un inhibidor de la recaptación mixta de la serotonina-noradrenalina, particularmente milnacipran, venlafaxina y duloxetina, y un inhibidor de la recaptación de la noradrenalina, particularmente
- 25 reboxetina, y un excipiente, diluyente, o vehículo apropiado. Apropiadamente,

la composición es apropiada para usar en el tratamiento del dolor, particularmente del dolor neuropático.

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 IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN, o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y un excipiente, diluyente, o vehículo apropiado. Apropiadamente, la composición es apropiada para usar en el tratamiento del dolor, particularmente del dolor neuropático.

Para la administración animal no humana, el término "farmacéutico" usado en la presente memoria descriptiva se puede sustituir por "veterinario".

El elemento de la preparación farmacéutica se encuentra preferiblemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. También la forma de dosificación unitaria puede ser una cápsula, un comprimido, un sello o una gragea, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estos en forma envasada. La cantidad de componente activo en una preparación de dosis unitaria puede variar o ajustarse entre 0,1 mg y 1 g según la aplicación particular y la potencia de los componentes activos. En uso

137

médico, el fármaco se puede administrar tres veces al día, por ejemplo, en forma de cápsulas de 100 o 300 mg. En uso terapéutico, los compuestos utilizados en el procedimiento farmacéutico de la invención se administran a la dosificación inicial de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg por día. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg/kg. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variar dependiendo de los requisitos del paciente, la gravedad de la afección tratada, y los compuestos utilizados. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular se encuentra dentro de los conocimientos de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con menores dosificaciones que son inferiores a la dosis óptima de los compuestos. Después, la dosificación se incrementa mediante pequeños incrementos hasta que bajo estas circunstancias se alcanza el efecto óptimo. Por motivos de conveniencia, la dosificación total diaria se puede dividir y administrar en porciones durante el día si se desea.

Para uso veterinario, se administra una combinación según la presente invención o las sales o solvatos veterinariamente aceptables de la misma en forma de una formulación apropiadamente aceptable según la práctica veterinaria normal y el cirujano veterinario determinará el régimen de dosificación y la vía de administración más apropiada para un animal particular.

EJEMPLOS BIOLÓGICOS

PROCEDIMIENTOS

136
138

Animales

Las ratas macho Sprague Dawley (200-250 g), obtenidas en Charles River, (Margate, Kent, GB), se alojaron en grupos de 6. Todos los animales se mantuvieron bajo un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad (las luces se encienden a 07 h 00 min) con pienso y agua a voluntad. Todos los experimentos se llevaron a cabo mediante un observador desconocedor de los tratamientos farmacológicos.

10 Cirugía CCI en la rata

Los animales se anestesiaron con Isoflurano. El nervio ciático se ligó como se ha descrito anteriormente en Bennett y Xie, 1988. Los animales se colocaron sobre una manta homeotérmica durante la duración del procedimiento. Después de la preparación quirúrgica, el nervio ciático común se expuso a la mitad del muslo mediante disección directa a través de los bíceps femorales. Próximo a la trifurcación ciática, se liberaron aproximadamente 7 mm de nervio del tejido adherente y se ataron 4 ligaduras (4-0 de seda) sin apretar alrededor de éste con aproximadamente un espacio de 1 mm. La incisión se cerró en capas y la herida se trató con antibióticos tópicos.

Efecto de las combinaciones en el mantenimiento de la alodinia estática y dinámica inducida por CCI.

En primer lugar se realizaron las respuestas a la dosis a gabapentina, IRDSN, ISRS e ISRN solos en el modelo CCI. Las combinaciones se

examinaron siguiendo un diseño de relación fija. Se realizó una respuesta a la dosis a cada relación de dosis fija de la combinación. Cada día de ensayo, se determinaron los umbrales de retirada de pata (PWT) respecto de los pelos de Von Frey y las latencias de retirada de pata (PWL) respecto de estímulo de bola de algodón basales antes del tratamiento farmacológico.

Evaluación de alodinia

Se midió la alodinia estática usando pelos Semmes-Weinstein von Frey (Stoelting, Illinois, EE.UU). Los animales se colocaron en jaulas con fondo de malla metálica que permiten el acceso a la parte inferior de sus patas. Los animales se habituaron a este entorno antes de empezar el experimento. La alodinia estática se ensayo tocando la superficie plantar de la pata trasera derecha de los animales con pelos von 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 establecida la respuesta de retirada, se volvió a ensayar la pata, empezando con el siguiente pelo Von Frey descendiente hasta que no se produjo ninguna respuesta. La mayor fuerza de 29 g levantó la pata provocando también una respuesta, y representó de este modo el punto de corte. La menor cantidad de fuerza requerida para provocar una respuesta se registró como el PWT en gramos.

La alodinia dinámica se evaluó golpeando ligeramente la superficie plantar de la pata trasera con una bola de algodón. Se tuvo cuidado de realizar este procedimiento con las ratas totalmente habituadas que no estaban activas para evitar registrar actividad motora general. Se hicieron al menos tres

135
190

mediciones en cada punto temporal, la media de las cuales representó la latencia de retirada de pata (PWL). Si no se mostró reacción en 15 segundos, el procedimiento se terminaba y se asignó a los animales este tiempo de retirada. De este modo 15 segundos representan efectivamente la no-retirada.

- 5 Una respuesta de retirada se acompañó a menudo de encogimientos o lametazos repetidos de la pata. Se consideró que la alodinia dinámica estaba presente si los animales respondían al estímulo del algodón antes de 8 segundos de golpes.

10 Estudios de la combinación

- Las respuestas a la dosis se realizaron en primer lugar tanto al ligando alfa-2-delta (p.o.) como al IRDSN o ISRS y/o ISRN (s.c o p.o) solos. Se pudieron examinar entonces una serie de relaciones de dosis fijas de la combinación. Las respuestas a la dosis a cada relación de dosis fija se
- 15 realizaron con el recorrido temporal para cada experimento determinado por la duración de la acción antialodínica de cada relación separada. Se pueden examinar diversas relaciones de dosis fijas de las combinaciones en peso.

- Los compuestos apropiados de IRDSN o ISRS y/o ISRN de la presente
- 20 invención se pueden preparar como se indica en las referencias o son evidentes para los expertos en la técnica sobre la base de estos documentos.

- Los compuestos apropiados de ligando alfa-2-delta de la presente invención se pueden preparar como se describen a continuación en la presente
- 25 memoria descriptiva o en las referencias de la bibliografía de patentes

139
H1

mencionadas anteriormente, que se ilustran mediante los siguientes intermedios y ejemplos no limitativos.

Ejemplos químicos

5 Ejemplo 1.- clorhidrato de ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico
(R)-2,6 dimetil-non-2-eno

A bromuro de (S)-cltronelilo (50 g, 0,228 mol) en THF (800 ml) a 0°C se añadió LiCl (4,3 g) seguido de CuCl₂ (6,8 g). Después de 30 minutos se añadió cloruro de metilmagnesio (152 ml de una solución 3 M en THF, Aldrich) y la
10 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 fases resultantes se separaron y se extrajo la fase acuosa con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para proporcionar (R)-2,6-dimetil-non-2-eno. 32,6 g; 93%, Se usó
15 sin purificación adicional. ¹H RMN (400 MHz; CDCl₃) 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).

Ácido (R)-4-metilheptanoico. A (R)-2,6-dimetilnon-2-eno (20 g, 0,13 mol) en acetona (433 ml) se añadió una solución de CrO₃ (39 g, 0,39 mol) en H₂SO₄
20 (33 ml)/ H₂O (146 ml) durante 50 minutos. Después de 6 horas se añadió una cantidad adicional de CrO₃ (26 g, 0,26 mol) en H₂SO₄ (22 ml)/ H₂O (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 (MgSO₄) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (gradiente de 6:1 a 2:1
25 hexano/EtOAc) proporcionó ácido (R)-4-metilheptanoico en forma de un aceite,

f40
H2

12,1 g, 65%, EM, m/e. (Intensidad relativa): 143 [M-H, 100%]

(4R, 5S)-4-metil-3-((R)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Al ácido (R)-4-metilheptanoico (19 g, 0,132 mol) y trietilamina (49,9 g, 0,494 mol) en 5 THF (500 ml) a 0°C se añadió cloruro de trimetilacetilo (20 g, 0,17 mol). Después de 1 hora se añadió LiCl (7,1 g, 0,17 mol) seguido de (4R,5S)-(+)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona 3 (30 g, 0,17 mol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y después de 16 horas se retiró el filtrado por filtración y se concentró la solución a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida (7:1 10 hexano/EtOAc) proporcionó (4R, 5S)-4-metil-3-((R)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona en forma de un aceite. 31,5 g, 79%, $[\alpha]_D = +5,5$ (c 1 en CHCl_3). EM, m/e. (Intensidad relativa):304 [M+H, 100%]

Éster terc-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R-5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico A (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona (12,1 g, 0,04 mol) en THF (200 ml) a -50°C se añadió bis(trimetilsilil)amlduro de sodio (48 ml de una solución 1 M en THF). Después de 30 minutos se añadió t-butilbromoacetato (15,6 g, 0,08 mol). La solución se agitó durante 4 horas a -50°C y a continuación se calentó a temperatura 20 ambiente. Después de 16 horas se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con éter y las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (9:1 hexano/EtOAc) proporcionó Éster terc-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R-5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico en forma de un sólido blanco. 12 g, 72%, $[\alpha]_D = +30,2$ (c 1 25

141
A3

en CHCl_3). ^{13}C RMN (100 MHz; CDCl_3) δ 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 Éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico Al éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R, 5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico (10,8 g, 0,025 mol) en H_2O (73 ml) y THF (244 ml) a 0°C se añadió una solución premezclada de LiOH (51,2 ml de una solución 0,8 M) y H_2O_2 (14,6 ml de una solución al 30%) Después de 4 horas
10 se añadieron otros 12,8 ml de LiOH (solución 0,8 M) y 3,65 ml de H_2O_2 (solución al 30%). Después de 30 minutos se añadió bisulfito sódico (7 g), sulfito sódico (13 g), y agua (60 ml) seguido de hexano (100 ml) y éter (100 ml) Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un aceite que se disolvió en
15 heptano (300 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró para proporcionar éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico (6g, 93%) que se usó inmediatamente sin purificación adicional. EM, m/e. (intensidad relativa):257 [M+H, 100%]

20 Éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metiloctanoico Una solución de éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico (6,0 g, 23,22 mmol) y trietilamina (3,64 ml, 26,19 mmol) en tolueno (200 ml) se trató con difenilfosforilazida (5,0 ml, 23,22 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Después la mezcla de reacción se
25 calentó a reflujo durante 3 horas y se enfrió brevemente, se añadió alcohol

bencilico (7,2 ml, 69,7 mmol) y se calentó la solución durante otras 3 horas. Después se dejó enfriar la mezcla, y se diluyó con éter de etilo (200 ml) y la fase orgánica combinadas se lavó sucesivamente con NaHCO_3 saturado y salmuera y se seco (Na_2SO_4). El componente orgánico concentrado se purificó
5 por cromatografía (MPLC) eluyendo con 8:1 hexanos: acetato de etilo para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metiloctanoico (6,4 g, 75,8%). EM: M+1 364,2, 308,2.

Éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico Una
10 solución de éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metiloctanoico (2,14 g, 5,88 mmol) en THF (50 ml) se trató con Pd/C (0,2 g) y H_2 a 50 psi (344,75 kPa) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a continuación y se concentró en un aceite a vacío para proporcionar éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico en rendimiento
15 cuantitativo. EM: M+1 230,2, 174,1.

Clorhidrato del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico. Una
suspensión de éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico
(2,59 g, 11,3 mmol) en HCl 6N (100 ml) se calentó a reflujo durante 18 horas,
20 se enfrió y se filtró sobre Celite. El filtrado se concentró a vacío a 25 ml y los cristales resultantes se recogieron y secaron para proporcionar clorhidrato del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico, pf 142,5-142,7°C (1,2 g, 50,56%). Se obtuvo una segunda recogida (0,91 g) del filtrado. Análisis calculado para $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$. HCl: C: 51,55, H: 9,61, N: 6,68, Cl: 16,91, Encontrado: C: 51,69, H:
25 9,72, N: 6,56, Cl: 16,63.

143
AS

- Sal de ácido clorhidrato del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metiloctanoico. Se hicieron reaccionar 5,3 g de éster 4-*terc*-butilico del ácido 2S-(2R-metilpentil)succínico contenidos en 30 ml de metil-*terc*-butil éter a temperatura ambiente con 3,5 ml de trietilamina seguido de 6,4 g difenilfosforilazida. Después de que la reacción desprendiera calor a 45°C y de que se agitara durante al menos 4 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se mantuvo así mientras se separaban las fases. La fase inferior se descartó y la fase superior se lavó con agua, seguido de HCl acuoso diluido.
- 10 La fase superior se combinó entonces con 10 ml de HCl acuoso 6N, 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 hasta aproximadamente 5°C. Después de recoger el producto por filtración, el producto se lavó con tolueno y se volvió a suspender en tolueno. El producto se
- 15 secó calentando a vacío dando como resultado 2,9 g (67%) de un producto cristalino blanco. El producto se puede recrystalizar con HCl acuoso. Pf 137°C.

Ejemplo 2. Ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico

- Éster (S)-3,7-dimetiloct-6-enlico del ácido metanesulfónico A (S)-(-)-citronelol (42,8 g, 0,274 mol) y trietilamina (91 ml, 0,657 mol) en CH₂Cl₂ (800 ml) a 0°C se añadió cloruro de metanosulfonilo (26 ml, 0,329 mol) en CH₂Cl₂ (200 ml). Después de 2 horas a 0°C la solución se lavó con HCl 1N y a continuación con salmuera. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (60,5 g, 94%)
- 20 que se uso sin purificación adicional. EM, *m/e* (intensidad relativa): 139 [100%],
- 25

44
46

143 [100%].

(R)-2,6-dimetiloct-2-eno. Al éster (S)-3,7-dimetiloct-6-enílico del ácido metanosulfónico (60 g, 0,256 mol) en THF (1 l) a 0°C se añadió hidruro de litio-aluminio (3,8 g, 0,128 mol). Después de 7 horas, se añadieron otros 3,8 g de hidruro de litio-aluminio y la solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se añadió otros 3,8 g de hidruro de litio-aluminio. Después de otras 21 horas, la reacción se inactivó cuidadosamente con ácido cítrico 1N y la solución se diluyó con salmuera. Las dos fases resultantes se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite que se usó sin purificación adicional. EM, *m/e* (Intensidad relativa): 139 [M+H, 100%].

Ácido (R)-4-metilhexanoico. Un procedimiento similar a la síntesis de ácido (R)-4-metilheptanoico se utilizó para proporcionar el ácido en forma de un aceite (9,3 g, 56%). EM, *m/e* (Intensidad relativa): 129 [M-H, 100%].

(4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metilhexanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Un procedimiento similar a la síntesis de (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metilheptanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona se utilizó para obtener el compuesto del título en forma de un aceite (35,7 g, 95%). EM, *m/e* (Intensidad relativa): 290 [M+H, 100%].

Éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il)metanoil]heptanoico. Un procedimiento similar a la preparación de éster *tert*-butilico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-

147

2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)octanoico se siguió para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (7,48 g, 31%). EM, m/e (intensidad relativa): 178[100%]. 169 [100%]; $[\alpha]_D = +21,6$ (c 1 en CHCl_3).

- 5 Éster 4-*tert*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilbutil)succínico. A éster *tert*-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-[1-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-il)metanoil]heptanoico (7,26 g, 0,018 mol) en H_2O (53 ml) y THF (176 ml) a 0°C se añadió una solución premezclada de LiOH (37 ml de una solución 0,8 M) y H_2O_2 (10,57 ml de una solución al 30%) y la solución se
- 10 calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas se añadió bisulfito sódico (7 g), sulfito sódico (13 g), y agua (60 ml) y se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con éter. Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un aceite que se disolvió en heptano (200 ml). El sólido resultante se filtró y el filtrado se secó (MgSO_4) y se concentró para
- 15 proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (4,4 g) que se usó sin purificación adicional. EM, m/e . (intensidad relativa): 243 [100%]

- Éster *tert*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metilheptanoico. Este compuesto se preparó como se ha descrito
- 20 anteriormente partiendo de éster 4-*tert*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilbutil)succínico para proporcionar éster *tert*-butílico del ácido (3S,5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metilheptanoico en forma de un aceite (rendimiento de 73,3%) ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 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
- 25 (m, 1H), 5,07 (t, 2H $J = 12,95$ Hz) y 7,28-7,34 (m, 5H).

148

Éster *terc*-butilico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilheptanoico. Este compuesto se preparó como se describe anteriormente partiendo de éster *terc*-butilico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metilheptanoico en lugar del éster *terc*-butilico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metiloctanoico para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84 (solapamiento t y d, 6H), 1,08-1,16 (m, 2H), 1,27-1,30 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,62 (s ancho, 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 (s ancho, 2H).

10

Clorhidrato del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilheptanoico. Una suspensión de éster *terc*-butilico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilheptanoico (1,44 g, 6,69 mmol) en HCl 3N se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró caliente sobre Celite y se concentró a sequedad. La trituración del sólido resultante en éter de etilo proporcionó clorhidrato del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilheptanoico, (0,95 g, 85%) pf 126,3-128,3°C.

15

Ejemplo 3 Acido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico

Acido (R)-4-metiloctanoico. Se combinó 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 durante 15 minutos, a continuación se enfrió a 0°C momento en el que se añadió bromuro de etilmagnesio (solución 1M 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 calentar lentamente a temperatura ambiente agitando durante una noche. La reacción se inactivó por adición cuidadosa de

20

25

47
401

NH₄Cl acuoso saturado y se agitó con Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El (R)-2,6-dimetildec-2-eno bruto se usó sin purificación. A una solución de (R)-2,6-dimetildec-2-eno (3,8 g, 22,8 mmol) en 50 ml de acetona a 5 0°C se añadió reactivo de Jones (2,7 M en H₂SO₄ acuoso, 40 ml, 108 mmol) y la solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente agitando durante una noche. La mezcla se dividió entre Et₂O y H₂O, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (8:1 10 hexanos:EtOAc) para proporcionar 2,14 g (59%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro: LRMS: *m/e* 156,9 (M⁺). El reactivo de Jones se preparó en forma de una solución 2,7 M combinando 26,7 g de CrO₃, 23 ml de H₂SO₄, y diluyendo a 100 ml con H₂O

15 (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metiloctanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona. Al ácido (R)-4-metiloctanoico (2,14 g, 13,5 mmol) en 25 ml de CH₂Cl₂ a 0°C se añadieron 3 gotas de DMF, seguido de cloruro de oxalilo (1,42 ml, 16,2 mmol) dando como resultado un fuerte desprendimiento gaseoso. La solución se calentó directamente a temperatura ambiente, se agitó durante 30 minutos, y 20 se concentró. Mientras tanto, a una solución de oxazolidinona (2,64 g, 14,9 mmol) en 40 ml de THF a -78°C se añadió *n*-butillitio (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 el cloruro de ácido se añadió en 10 ml de THF gota a gota. La reacción se agitó durante 30 minutos a -78°C, a continuación 25 se calentó directamente a temperatura ambiente y se inactivó con NH₄Cl

150

saturado. La mezcla se dividió entre Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para proporcionar 3,2 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro LRMS: *m/e* 318,2 (M+).

5

Éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-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*-butilitio (solución 1,6 M en hexanos, 7,6 ml, 12,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, momento en el cual se añadió (4R,5S)-4-metil-3-((R)-4-metiloctanoil)-5-feniloxazolidin-2-ona (3,2 g, 10,1 mmol) en 10 ml de THF gota a gota. La solución se agitó durante 30 minutos, se añadió bromoacetato de *t*-butilo (1,8 ml, 12,1 mmol) rápidamente gota a gota a -50°C, y la mezcla se dejó calentar lentamente a 10°C durante 3 horas. La mezcla se dividió entre Et₂O y NH₄Cl acuoso saturado, las fases se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (16:1 a 8:1 hexanos:EtOAc) para proporcionar (2,65 g, 61%) del compuesto del título en forma de un sólido cristalino incoloro. Pf = 84-86°C [α]_D²³+17,1 (c = 1,00 en CHCl₃).

20

Éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)succínico. A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3S,5R)-5-metil-3-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-feniloxazolidin-3-carbonil)nonanoico (2,65 g, 6,14 mmol) en 20 ml de THF a 0°C se le añadió una solución enfriada previamente (0°C) de monohidrato de LiOH (1,0 g, 23,8 mmol) y peróxido de hidrógeno (solución

25

X/9.
15/

acuosa al 30% en peso, 5,0 ml) en 10 ml de H₂O. La mezcla se agitó vigorosamente durante 90 minutos, a continuación se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La mezcla se inactivó a 0°C por la adición de 100 ml de NaHSO₃ acuoso al 10%, a continuación se extrajo con Et₂O. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró. El compuesto del título se usó sin purificación.

Éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metilnonanoico. Este compuesto se preparó de manera similar como se ha descrito anteriormente partiendo de éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilhexil)succínico en lugar de éster 4-*terc*-butílico del ácido (S)-2-((R)-2-metilpentil)succínico para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento de 71,6%) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 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) y 7,28-7,28 (m, 5H).

Éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico. Este compuesto se preparó como se describe anteriormente partiendo de éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metilnonanoico en lugar del éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-benzoxycarbonilamino-5-metiloctanoico. Rendimiento = 97%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,82 (solapamiento t y d, 6H), 1,02-1,08 (m, 1H), 1,09-1,36 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,47 (s ancho, 1H), 1,80 (s, 2H), 2,13 (dd, 1H, J = 8,54 y 15,61 Hz), 2,27 (dd, 1H, J = 4,15 y 15,38 Hz).

138
B

Clorhidrato del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico. Una mezcla de éster *terc*-butílico del ácido (3S, 5R)-3-amino-5-metilnonanoico (1,50 g, 6,16 mmol) en HCl 3N (100 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas, se filtró en caliente sobre Celite y se concentró a 30 ml a vacío. Los cristales resultantes se recogieron, se lavaron con HCl 3N adicional y se secaron para proporcionar el compuesto del título, pf 142,5-143,3°C. Se obtuvo una recogida adicional del filtrado para proporcionar 1,03 g, (70,4%). Análisis calculado para C₁₀H₂₁NO₂HCl: C: 53,68, H: 9,91, N: 6,26, Cl: 15,85, Encontrado: C: 53,89, H: 10,11, N: 6,13, EM: M+1: 188,1.

10

Ejemplos de composiciones farmacéuticas

En los siguientes ejemplos, el término "compuesto activo" o "principio activo" se refiere a una combinación apropiada o un elemento individual de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN y/o una sal farmacéuticamente aceptable, según la presente invención.

15

(i) Composiciones de comprimido

Las siguientes composiciones A y B se pueden preparar por granulación de vía húmeda de los ingredientes (a) a (c) y (a) a (d) con una solución de povidona, seguido de la adición del estearato de magnesio y la compresión.

20

Composición A

	mg/comprimido	mg/comprimido
(a) Principio activo	250	250
(b) Lactosa B.P.	210	26

25

153

(c) Almidón glicolato sódico	20	12
(d) Povidona B.P.	15	9
(e) Estearato de magnesio	5	3

5

500

300

Composición B

	mg/comprimido	mg/comprimido
(a) Principio activo	250	250
(b) Lactosa 150	150	
10 (c) Avicel PH 101	60	26
(d) Almidón glicolato sódico	20	12
(e) Povidona B.P.	15	9
(f) Estearato de magnesio	5	3

15

500

300

Composición C

	mg/comprimido
(a) Principio activo	100
(b) Lactosa	200
20 (c) Almidón	50
(d) Povidona	5
(e) Estearato de magnesio	4

359

25

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.

5 **Composición D**

	mg/comprimido
(a) Principio activo	250
(b) Estearato de magnesio	4
(c) Almidón pregelatinizado NF15	146
10	
	400

Composición E

	mg/comprimido
15 Principio activo	250
Estearato de magnesio	5
Lactosa	145
Avicel	100
20	
	500

Composición F (Composición de liberación controlada)

	mg/comprimido
(a) Principio activo	500
25 (b) Hidroxipropilmetilcelulosa	112

155

(Methocel K4M Premium)

(c) Lactosa B.P. 53

(d) povidona B.P.C. 28

(e) Estearato de magnesio 7

5

700

La composición se puede preparar por granulación de vía húmeda de los
ingredientes (a) a (c) con una solución de povidona, seguido de la adición del
10 estearato de magnesio y compresión.

Composición G (Comprimido entérico-revestido)

Los comprimidos entéricos-revestidos de la Composición C se pueden
15 preparar revistiendo los comprimidos con 25 mg/comprimido de un polímero
entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato,
hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y
éster métilico de ácido metacrílico (Eudragit L). Salvo para Eudragit L, estos
polímeros deberían incluir también 10% (en peso de la cantidad de polímero
20 usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana
durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes apropiados
incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

Composición H (Comprimido revestido entérico de liberación controlada)

25

Los comprimidos revestidos entéricos de la Composición F se pueden preparar revistiendo los comprimidos con 50 mg/comprimido de un polímero entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster métilico de ácido metacrílico (Eudragit L). Salvo para Eudragit L, estos polímeros deberían incluir también 10% (en peso de la cantidad de polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes apropiados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

10

(ii) Composiciones de cápsula

Composición A

Las cápsulas se pueden preparar mezclando los ingredientes de la Composición D anterior y rellenando cápsulas duras de gelatina de dos partes con la mezcla resultante. La composición B (infra) se puede preparar de una manera similar

15

Composición B

	mg/cápsula
(a) Principio activo	250
(b) Lactosa B.P.	143
(c) Almidón glicolato sódico	25
(d) Estearato de magnesio	2
	420

20

25

155
157**Composición C**

	mg/cápsula
(a) Principio activo	250
(b) Macrogol 4000 BP	350

5

600

Las cápsulas se pueden preparar fundiendo el Macrogol 4000 BP, dispersando el principio activo en el fundido y rellenando con ello las cápsulas duras de gelatina de dos partes.

10

Composición D

	mg/cápsula
(a) Principio activo	250
(b) Lecitina	100
(c) Aceite de cacahuete	100

15

450

Las cápsulas se pueden preparar dispersando el principio activo en la lecitina y el aceite de cacahuete, y rellenando con la dispersión las cápsulas blandas y elásticas de gelatina.

20

Composición E (cápsula de liberación controlada)

25

15A

	mg/cápsula
(a) Principio activo	250
(b) Celulosa microcristalina	125
(c) Lactosa BP	125
5 (d) Etilceluosa	13
513	

La formulación de cápsulas de liberación controlada se puede preparar extruyendo los ingredientes mezclados (a) a (c) usando una prensa de extrusión, y esferizando y secando el extrusionado. Los gránulos secos se revisten con una membrana de liberación controlada (d) y se rellenan cápsulas duras de gelatina de dos partes.

15 Composición F (Cápsula entérica)

	mg/cápsula
(a) Principio activo	250
(b) celulosa microcristalina	125
(c) Lactosa BP	125
20 (d) Celulosa acetato ftalato	50
(e) Ftalato de dietilo	5
555	

25 La composición de cápsula entérica se puede preparar extruyendo los

5

Las cápsulas entéricas de la Composición E se pueden preparar revistiendo los gránulos de liberación controlada con 50 mg/cápsula de un polímero entérico tal como celulosa acetato ftalato, polivinilacetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, o polímeros aniónicos de ácido metacrílico y éster métilico de ácido metacrílico (Eudragit L). Salvo para Eudragit L, estos polímeros deberían incluir también 10% (en peso de la cantidad de polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de la membrana durante la aplicación o el almacenamiento. Los plastificantes apropiados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

20	Principio activo	0,200 g
	Tampón estéril de fosfato libre de pirógeno (pH 9,0) hasta	10 ml

El principio activo se disuelve en la mayor parte del tampón de fosfato a 35-40°C, a continuación se lleva hasta el volumen y se filtra a través de un filtro microporoso estéril en viales estériles de vidrio de 10 ml (tipo 1) que se sellan

con cierres estériles y obturadores.

(iv) Composición de inyección intramuscular

5	Principio activo	0,20 g
	Alcohol bencílico	0,10 g
	Glicofurol 75	1,45 g
	Agua para la inyección c.s hasta	3,00 ml

10 El principio activo se disuelve en el glicofurol. El alcohol bencílico se añade a continuación y se disuelve, y se añade agua hasta 3 ml. La mezcla se filtra entonces a través de un filtro microporoso estéril y se sella en viales de vidrio estériles de 3 ml (Tipo 1).

15 (v) Composición de jarabe

	Principio activo	0,25 g
	Solución de Sorbitol	1,50 g
	Glicerol	1,00 g
20	Benzoato sódico	0,005 g
	Aromatizante	0,0125 ml
	Agua purificada c.s. hasta	5,0 ml

25 El benzoato sódico se disuelve en una porción del agua purificada y se añade la solución de sorbitol. El principio activo se añade y se disuelve. La

solución resultante se mezcla con el glicerol y se lleva al volumen requerido con el agua purificada.

(vi) Composición de supositorio

5

	<u>mg/supositorio</u>
Principio activo	250
Grasa dura bp (Witepsol H15 – Dynamit NoBel)	1770
	2020

10

Una quinta parte del Witepsol H15 se funde en un recipiente con camisa de vapor a 45°C máximo. El principio activo se tamiza a través un tamiz de 200 μ m y se añade a la fase fundida con mezclado, usando un Silverson equipado con una cabeza de corte, hasta conseguir una dispersión lisa.

15

Manteniendo la mezcla a 45°C, se añade el resto de Witepsol H15 a la suspensión que se agitó para garantizar una mezcla homogénea. Se pasa toda la suspensión a través de una malla de acero inoxidable de 250 μ m, agitando continuamente y dejando enfriar a 40°C. A una temperatura de 38-40°C se

20 introducen alícuotas de 2,02 g de la mezcla en moldes de plástico apropiados y los supositorios se dejan enfriar a temperatura ambiente.

(vii) Composición de pesario

25

162

	mg/pesario
Principio activo (63 lm)	250
Dextrosa anhidra	380
Almidón de patata	363
5 Estearato de magnesio	7
	1000

Los anteriores ingredientes se mezclan directamente y los pesarios se
10 preparan por compresión de la mezcla resultante.

(viii) Composición transdérmica

	Principio activo	200 mg
15	Alcohol USP	0,1 ml
	Hidroxietilcelulosa	

El principio activo y el alcohol USP se gelifican con hidroxietilcelulosa y
se envasan en un dispositivo transdérmico con un área superficial de 10 cm².

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1.- Una combinación para el tratamiento del dolor que comprende una cantidad sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de la recaptación dual de la serotonina-noradrenalina (IRDSN) o uno o ambos de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y un inhibidor selectivo de la
10 recaptación de noradrenalina (ISRN), o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2.- Una combinación según la reivindicación 1 ó 2, 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-aminometilciclohexilmetil)-4H-
15 [1,2,4]oxadiazol-5-ona, C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, ácido (1 α ,3 α ,5 α)-(3-aminometilbiciclo[3,2,0]hept-3-il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-
20 amino-5-metilnonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

3.- Una combinación según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ligando alfa-2-delta es gabapentina.

25

4.- Una combinación según la reivindicación 1 ó 2, en la que el ligando alfa-2-delta es pregabalina.

5.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el ligando alfa-2-delta está en combinación con un ISRS, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en la que el ISRS se selecciona entre sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, trazodona, cerclamina, ifoxetina cianodotiepina y litoxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en la que ISRS es sertralina.

8.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el ligando alfa-2-delta está en combinación con un ISRN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8 en la que el ISRN se selecciona entre reboxetina, S,S-reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mianserina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, tomoxetina y bupropión, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

165/63

10.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-9, en la que el ISRN se selecciona a partir de maprotilina, desipramina, bupropión, reboxetina y S,S-reboxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

11.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 8-10, en la que el ISRN es S,S-reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 12.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en la que el ligando alta-2-delta está en combinación con un IRDSN, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 13.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 12, en la que el IRDSN se selecciona entre venlafaxina, metabolito de venlafaxina O-desmetilvenlafaxina, clomipramina, metabolito de clomipramina desmetilclomipramina, duloxetina, milnacipran e Imipramina, o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

20 14.- Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 12-13, en la que el IRDSN se selecciona entre milnacipran, duloxetina y venlafaxina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 15.- Una composición farmacéutica para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de una

combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 o las sales farmacéuticamente aceptables de la misma y un vehículo o excipiente.

5 16.- Uso de una cantidad eficaz de forma sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor.

10 17.- Uso según la reivindicación 16 en el que el dolor es dolor neuropático.

18.- Un procedimiento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor, particularmente dolor neuropático, que comprende la administración simultánea, secuencial o separada de una cantidad terapéuticamente sinérgica de un ligando alfa-2-delta y un IRDSN o uno o ambos de un ISRS e ISRN, o las
15 sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, a un mamífero que requiere dicho tratamiento.

19.- El procedimiento según la reivindicación 18 en el que el dolor es dolor neuropático.

20

25

167
15**RESUMEN****COMBINACIONES QUE COMPRENDEN LIGANDOS ALFA-2-DELTA**

5

La presente invención se refiere a una combinación, particularmente una combinación sinérgica, de un ligando alfa-2-delta y un inhibidor de la recaptación dual de serotonina-noradrenalina (IRDSN) o uno o ambos de un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) y un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (ISRN), y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones farmacéuticas de los mismos y su uso en el tratamiento del dolor, particularmente del dolor neuropático.

10

168

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:
FULLER, Grover, F. Jr.
Pfizer Inc.
P.O. Box 1027
St. Louis, MO 63006
Estados Unidos de América

Sello de recibido 9 de diciembre de 2005, St. Louis Patent Dept.

Fecha de expedición: 05.12.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25972
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002943
Fecha de presentación internacional: 06.09.2004
Fecha de prioridad: 12.09.2003
Solicitante: PFIZER LIMITED

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.
4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39 (1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Cherqui, E.

Tel: + 31 70 340-2643

169 ✓

130
78

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC25972

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002943

Fecha de presentación internacional: 06.09.2004

Fecha de prioridad: 12.09.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61P 29/00, A61P 25/02, A61P 25/04, A61P 25/06, A61K 45/06, A61K 31/196, A61K 31/197, A61K 31/136, A61K 31/5375, A61K 31/381, A61K 31/165, A61K 31/137

Solicitante: PFIZER LIMITED

1. El reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Revisión Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y es transmitido al solicitante según el Artículo 36.
2. Este REPORTE consta de un total de 9 hojas, incluida la presente hoja de portada.
3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.
 - a. ☒ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de 2 hojas, descritas a continuación:
 - ☒ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.
 - b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

131 149

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☒ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☒ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☐ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 24.03.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 05.12.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx : 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Kanbier, D
Tel: + 31 70 340-3465

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 55 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 - 11 como se modificaron (junto con cualquier declaración) bajo el Art. 19 del PCT

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) - ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. ☒ Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☒ las reivindicaciones, Nos. 12-19
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

173 71

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. III. Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial

1. Las preguntas con respecto a si el invento reivindicado parece ser novedoso, implica una actividad inventiva (no ser evidente), o ser susceptible de aplicación industrial, por lo que respecta.

- ☐ al conjunto de la solicitud internacional,
- ☒ a las reivindicaciones Nos. 10, 11 en parte

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 10, 11 con respecto a la aplicación industrial en cuestión se refieren al objeto, respecto del cual no requiere examen preliminar internacional (especifique):

ver hoja separada

- ☐ a descripción, reivindicaciones, o los dibujos (indíquese cuales a continuación) o tales reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. en cuestión no son claras, de manera que no es posible formular una opinión significativa.
- ☐ no se ha emitido informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ la lista de de secuencias nucleótidas y/o de aminoácidos no cumplen la norma estándar prevista en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas por que:

La lista en papel

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar

179 172

La lista en formato legible por ordenador

- ☐ no se presentó
- ☐ no cumple con la norma estándar
- ☐ las tablas relativas a las listas de secuencias de nucleótidos y/o de aminoácidos, si únicamente se han presentado en formato legible por ordenador, no cumplen con los requisitos técnicos previstos en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver recuadro suplementario para más detalles.

Recuadro No. 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 1-11 |
| | No: Reivindicaciones |
| Nivel Inventivo (NI) | Si: Reivindicaciones 2-4 |
| | No: Reivindicaciones 1, 5-11 |
| Aplicación Industrial (AI) | Si: Reivindicaciones 1-9 |
| | No: Reivindicaciones 10, 11 ver hoja |
- separada

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI. Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

Ítem III

No formulación de opinión con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial

1. Las reivindicaciones 10 y 11 se relacionan con materia considerada por esta Autoridad cubierta por las provisiones establecidas en la Regla 67.1 (iv) del PCT. Por lo tanto, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicación industrial de la materia de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

2. Se realizó un Reporte de Búsqueda Internacional para el presente capítulo reivindicatorio, en cuanto a que la materia incluida en el mismo está definida de manera suficiente y soportada por reivindicaciones adicionales y mediante ejemplos, con respecto a la idea central de la solicitud tal como se expone por medio de la descripción.

2.1. Para aquella materia excluida de la presente solicitud con base en lo anterior, no se incluye ningún concepto con respecto a novedad o nivel inventivo en este examen preliminar. Lo siguiente es una especificación de los motivos de posible exclusión de la búsqueda de parte de la materia de la solicitud y por lo tanto del examen:

Las reivindicaciones presentes 1, 8 y 10 se relacionan con composiciones, usos y métodos que involucran compuestos definidos por referencia a una característica o propiedad deseada, a saber, por ser un ligando al alfa- 2- delta.

Las reivindicaciones abarcan todos los compuestos que tienen estas características o propiedades, mientras que la solicitud proporciona soporte dentro del marco del Artículo 6 del PCT y/o divulgación dentro de la definición del Artículo 5 del PCT para solo un limitado número de tales compuestos. En el presente caso, las reivindicaciones carecen tanto de soporte, y la solicitud carece tanto de divulgación, que se volvió imposible una búsqueda significativa sobre todo el alcance reivindicado. Independiente del razonamiento anterior, las reivindicaciones también carecen de claridad (Artículo 6 del PCT). Un compuesto no puede estar definido de manera suficiente por medio de su mecanismo de acción in vivo y/o su perfil farmacológico. Nuevamente, esta falta de claridad en el presente caso es tal que no puede realizarse una búsqueda significativa sobre la totalidad del alcance reivindicado.

2.2. Sin embargo, cabe anotar que la restricción a las reivindicaciones independientes introducidas mediante las enmiendas bajo el Artículo 19 del PCT ahora presenta un marco claro para la interpretación del alcance de las reivindicaciones.

Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

Para la evaluación de las reivindicaciones 10 y 11 de la presente, sobre si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable aquella materia que reivindique el uso de un compuesto en tratamiento médico, pero permite, sin embargo, reivindicar sobre un compuesto conocido para primero uso en tratamiento médico y el uso de tal compuesto en la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Artículo 34 del PCT

La solicitud no ha sido modificada de tal manera que, después de la modificación, contiene materia que se extiende más allá del contenido de la solicitud tal como se presentó (Artículo 34(2)(b) del PCT). Las reivindicaciones estaban limitadas a SNRI S,S- reboxetina; las bases para la modificación pueden encontrarse en la reivindicación 5 tal como se presentó originalmente y en la descripción, de manera particular en la página 11, líneas 10- 12.

DIVULGACIONES

D1: WALDMAN S D ET AL: "THE PHARMACOLOGIC MANAGEMENT OF NEUROPATHIC PAIN" PROGRESS IN ANESTHESIOLOGY, DANNEMILLER MEMORIAL EDUCATIONAL FOUNDATION, SAN ANTONIO, TX., US, vol. 12, no. 4, 1998, páginas 55- 64, XP000982774 ISSN: 0891- 5784

D2: VILLANI A ET AL: "Phantom art pain prevention with Gabapentin and Mirtazapine combination: case report" IMPEGNO OSPEDALIERO, SEZIONE SCIENTIFICA 2003 ITALIA, vol. 24, no. 2, 2003, páginas 53- 5, XP008040562 ISSN: 0393- 0394

D3: PRIDMORE S ET AL: "Will the atypical antipsychotics be analgesics?" AUSTRALIAN PSYCHIATRY 2003 AUSTRALIA, vol. 11, no. 1, marzo 2003, páginas 59- 61, XP00800570 ISSN: 1039- 8562

D4: WO 03/061656 A (ENDO PHARMACEUTICALS INC) 31 de Julio de 2003

D5: WO 03/070237 A (WARNER LAMBERT CO) 28 de agosto de 2003

D6: WO 00/61234 A (WARNER LAMBERT CO) 19 de octubre de 2000

D7: US 6 372 792 B1 (CHOUINARD GUY) 16 de abril de 2002

172 175

D8: KENNEDY S H ET AL: "Reboxetine: A preliminary report on its use through the Special Access Program" JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE 2002 CANADA, vol. 27, no. 6, 2002, páginas 418- 422, XP008040561 ISSN: 1180- 4882

D9: WO 99/09980 A (LILLY CO ELI) 4 de marzo de 1999

D10: RAO S G ET AL: "PHARMACOLOGICAL THERAPIES IN FIBROMYALGIA" BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL REUMATOLOGY, BAILLIERE TINDALL, Londres, GB, vol. 17, no. 4, agosto 2003, páginas 611- 627, XP009026987 ISSN: 1521- 6942

D1 divulga el uso de venlafaxina con gabapentina en un tratamiento de dolor neuropático (página 60, columna derecha, par. 3).

D2 divulga el uso de mirtazepina con gabapentina en un tratamiento de dolor fantasma

D3 divulga el uso mirtazepina con gabapentina en un tratamiento de CRPS (síndrome de dolor regional crónico, es decir, dolor neuropático)

D4 divulga combinaciones de análogos de GABA (reivindicaciones 1- 5) con antagonistas de NMDA y opcionalmente un tercer activo, el cual puede ser por ejemplo venlafaxina, milnacipran, duloxetina, sertralina (reivindicaciones 14 y 15). Estas combinaciones triples son usadas en el tratamiento de, por ejemplo, dolor, cefalea (reivindicaciones 30 y 31).ç

D5 divulga combinaciones de alfa- 2- delta ligandos, preferiblemente gabapentina o pregabalina pero también otros (reivindicaciones 1- 5) con valdecoxib y opcionalmente un tercer activo, como por ejemplo, sertralina (página 97). Las reivindicaciones 8 y 10 divulgan el uso de las combinaciones para el tratamiento del dolor, entre otros.

D6 divulga combinaciones de análogos de GABA, preferiblemente gabapentina o pregabalina (reivindicaciones 11, 13, 16) con antidepresivos tricíclicos, como por ejemplo la imipramina (pagina 5, línea 1).

D7 divulga una historia clínica (5, columnas 4- 5) de un tratamiento de combinación entre gabapentina, fluoxetina, clozapina, y prociclidina.

D8 divulga una historia clínica (no. 4, página 421, columna izquierda) de un tratamiento de combinación entre gabapentina, reboxetina y venlafaxina.

D9 divulga combinaciones (sinérgicas) de dos activos para el tratamiento del dolor, como por ejemplo, dolor neuropático (páginas 1- 2). Uno de los ingredientes activos es escogido a partir de una lista de "agentes analgésicos clásicos" (página 7, líneas 34- 35), el cual incluye la imipramina (como antidepresivo tricíclico); gabapentina (anticonvulsivo); SSRI incluyendo la sertralina, fluoxetina, paroxetina, y citalopram; y DSNRI incluyendo la venlafaxina y duloxetina (página 8, líneas 4- 11).

D10 divulga una revisión de terapias de dolor exitosas para la fibromialgia (un síndrome de dolor no neuropático) con el uso de

gabapentina y pregabalina (páginas 620- 621), sertralina (página 617), venlafaxina y milnacipran (página 618) y reboxetina (página 619).

1328
4/4

NOVEDAD

Ninguno de los anteriores antecedentes divulga combinaciones de S,S-reboxetina y alfa- 2- delta ligandos tal como se reivindica en la presente. Por lo tanto, las reivindicaciones son novedosas.

NIVEL INVENTIVO

D8 es considerado el antecedente más cercano a la materia de las reivindicaciones 1, 8 y 10, y divulga un tratamiento efectivo para la depresión bipolar con el uso de la reboxetina, añadida a la venlafaxina y la gabapentina (página 421, columna izquierda, párrafo 2).

La materia de las reivindicaciones 1, 8 y 10 difieren a la de D8 en que se utiliza S,S- reboxetina en vez de reboxetina, para lo cual no aparece ningún indicio en D8. Además, la composición no se usa para el tratamiento del dolor.

Tomando como partida el antecedente D8, una persona capacitada en el estado de la técnica no sería llevado a (I) reemplazar la reboxetina por S,S- reboxetina y (II) usar las composiciones a partir del pasaje indicado en el tratamiento del dolor.

Además, durante el procedimiento, el solicitante ha demostrado de manera convincente un efecto inesperado que nació a partir de una combinación tal como se reivindicó en la presente. Se considera y se otorga credibilidad a que los ligandos alfa- 2- delta estructuralmente y estrechamente relacionados de las presentes reivindicaciones 2- 4 darán pie para resultados comparables al ser combinados con la S,S-reboxetina.

3. Sin embargo, no es muy posible que *cualquier* ligando alfa- 2- delta (tal como se reivindica en las reivindicaciones 1, 8 y 10) dará pie para un efecto inesperado comparable.

El solicitante no ha proporcionado un argumento convincente que justificaría tal generalización bien sea en la solicitud (por ejemplo en relación con las páginas 23- 25, en donde los mecanismos in vivo de los tipos de dolor a ser tratados son discutidos) o durante el procedimiento. Por consiguiente, se concluye que las características estructurales del ligando alfa- 2- delta juegan por lo menos un papel en la ocurrencia de un efecto inesperado debido a la combinación de los ligandos alfa- 2- delta con la S,S- reboxetina. Sin embargo, cualquier ligando alfa- 2- delta, tal como se expone en las reivindicaciones independientes presentes, también incluye ligandos alfa- 2- delta con estructuras totalmente diferentes.

3.1. Al carecer de un argumento al cual se refiere en el punto 3 anteriormente, y con base en el hecho que tanto el ligando alfa- 2- delta como la S,S- reboxetina son conocidos de manera independiente en el manejo del dolor, no se considera inventivo combinar los dos en el

139/77

tratamiento y manejo del dolor, puesto que aquel experto en el estado de la técnica esperaría por lo menos algún efecto benéfico al hacerlo.
3.2. Por lo tanto, las reivindicaciones 1, 8 y 10 y las reivindicaciones 5- 7, 9 y 11 como dependientes de las primeras, carecen de nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT).
De manera contraria, las presentes reivindicaciones 2- 4 se consideran que si poseen nivel inventivo.

Ítem VI
Ciertos documentos citados

Documentos publicados

Solicitud No.	Fecha de Publicación	Fecha de Presentación	Fecha de
Prioridad			
Patente No.	(día/mes/año)	(día/mes/año)	(día/mes/año)
WO2004054560	01.07.2004	03.12.2003	13.12.2002 05.02.2003

El anterior documento, publicado según Regla 70.10 del PCT, no hace parte del estado de la técnica bajo el PCT. Puede, sin embargo, ser pertinente en cuestiones de patentabilidad de la presente solicitud en la fase regional/nacional.

17/08

REIVINDICACIONES

1. Una combinación la cual consiste esencialmente de una cantidad sinérgica de un ligando alfa- 2- delta y (S,S)- reboxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
2. Una combinación según la reivindicación 1, en donde el ligando alfa- 2- delta es seleccionado a partir de 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, C- [1- (1H- tetrazol- 5- ilmetil)- cicloheptil]- metilamina, ácido (3S,4S)- (1- aminometil- 3,4- dimetil- ciclopentil)- acético, ácido (1 α , 3 α , 5 α)(3- amino- metil- biciclo[3.2.0]hept- 3- il)- acético, ácido (3S,5R)- 3- aminometil- 5- metil- octanóico, ácido (3S,5R)- 3- amino- 5- metil- nonanóico y ácido (3S,5R)- 3- amino- 5- metil- octanóico, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.
3. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde el ligando alfa- 2- delta es gabapentina.
4. Una combinación de acuerdo a la reivindicación 1 ó 2, en donde el ligando alfa- 2- delta es pregabalina.
5. Una combinación según cualquiera de las reivindicaciones 1- 4, para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor.
6. Una combinación según la reivindicación 5, en donde el dolor es un dolor neuropático.
7. Una composición farmacéutica para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un vehículo o excipiente adecuado.
8. El uso de una cantidad sinérgicamente efectiva de un ligando alfa- 2- delta y (S,S)- reboxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos, en la manufactura de un medicamento para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor.
9. El uso según la reivindicación 8 en donde el dolor es un dolor neuropático.
10. Un método para el tratamiento curativo, profiláctico o paliativo del dolor el cual comprende la administración simultánea, secuencial o por separada a un mamífero en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente sinérgica de un ligando alfa- 2- delta y (S,S)- reboxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los mismos.

179
101

11. El método según la reivindicación 10 en donde el dolor es un dolor neuropático.

PATENT COOPERATION TREATY

Garreth A. Dwyer
CEE 1/10
1/10

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:	Received In
FULLER, Grover, F., Jr. Pfizer Inc. P.O. Box 1027 St. Louis, MO 63006 ETATS-UNIS D'AMERIQUE	St. Louis Patent Dept.

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	05.12.2005
-------------------------------------	------------

Applicant's or agent's file reference PC25972		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB2004/002943	International filing date (day/month/year) 06.09.2004	Priority date (day/month/year) 12.09.2003	
Applicant PFIZER LIMITED			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

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

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. 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.

DEC 21 2005

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Cherqui, E Tel. +31 70 340-2643 
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

1/51
18

Applicant's or agent's file reference PC25972		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA416
International application No. PCT/IB2004/002943		International filing date (day/month/year) 06.09.2004		Priority date (day/month/year) 12.09.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P29/00, A61P25/02, A61P25/04, A61P25/06, A61K45/06, A61K31/196, A61K31/197, A61K31/136, A61K31/5375, A61K31/381, A61K31/165, A61K31/137				
Applicant PFIZER LIMITED				
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 2 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 24.03.2005		Date of completion of this report 05.12.2005		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer Kanbler, D Telephone No. +31 70 340-3485 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. **PCT/IB2004/002943**

182
16

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-55 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as amended (together with any statement) under Art. 19 PCT

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

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

- ☐ the description, pages
- ☒ the claims, Nos. 12-19
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing *(specify)*:
- ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

183
185
181
International application No.
PCT/IB2004/002943

Box No. 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. 10, 11 in part

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10, 11 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ 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.

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

the written form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

the computer readable form ☐ has not been furnished

☐ does not comply with the standard

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

☐ See separate sheet for further details

1874
186

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002943

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	2-4
	No: Claims	1, 5-11
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	10, 11 see separate sheet

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item III

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

1. Claims 10 and 11 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

2. An International Search Report was drawn up for the present set of claims, as far as the subject matter included therein is sufficiently defined and supported by (further) claims and by examples, with due regard to the general idea underlying the application as provided by the description.

2.1 For subject matter of the present application excluded from the search on this basis, no opinion with regard to novelty and inventive step is included in this preliminary examination. The following is a specification of the reasons for possible exclusion of part of the application's subject matter from search and thus from preliminary examination:..

Present independent claims 1, 8 and 10 relate to compositions, uses and methods involving compounds defined by reference to a desirable characteristic or property, namely, being a ligand to alpha-2-delta.

The claims cover all compounds having these characteristics or properties, whereas the application provides support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT for only a limited number of such compounds. 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 became impossible.

Independent of the above reasoning, the claims also lack clarity (Article 6 PCT). A compound cannot be sufficiently defined by its mechanism of action in vivo and/or its pharmacological profile. Again, this lack of clarity in the present case is such as to have rendered a meaningful search over the whole of the claimed scope impossible.

2.2 It is noted, however, that the restriction to the independent claims introduced with the amendments under Art. 19 PCT now presents a clear framework for interpretation of the scope of the claims.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

For the assessment of the present claims 10 and 11 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Article 34 PCT

The application has not been amended in such a way that, after amendment, it contains subject matter which extends beyond the content of the application as filed (Article 34(2)(b) PCT). The claims were limited to the SNRI S,S-reboxetine; basis for the amendment can be found in claim 5 as originally filed and in the description, especially on page 11, lines 10-12.

DISCLOSURES

- D1 : WALDMAN S D ET AL: "THE PHARMACOLOGIC MANAGEMENT OF NEUROPATHIC PAIN" PROGRESS IN ANESTHESIOLOGY, DANNEMILLER MEMORIAL EDUCATIONAL FOUNDATION, SAN ANTONIO, TX,, US, vol. 12, no. 4, 1998, pages 55-64, XP000982774 ISSN: 0891-5784
- D2 : VILLANI A ET AL: "Phantom art pain prevention with Gabapentin and Mirtazapine combination: Case report" IMPEGNO OSPEDALIERO, SEZIONE SCIENTIFICA 2003 ITALY, vol. 24, no. 2, 2003, pages 53-54, XP008040562 ISSN: 0393-0394
- D3 : PRIDMORE S ET AL: "Will the atypical antipsychotics be analgesics?" AUSTRALASIAN PSYCHIATRY 2003 AUSTRALIA, vol. 11, no. 1, March 2003, pages 59-61, XP008040570 ISSN: 1039-8562
- D4 : WO 03/061656 A (ENDO PHARMACEUTICALS INC) 31 July 2003

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

189 187
International application No.

PCT/IB2004/002943

D5 : WO 03/070237 A (WARNER LAMBERT CO) 28 August 2003
D6 : WO 00/61234 A (WARNER LAMBERT CO) 19 October 2000
D7 : US 6 372 792 B1 (CHOUINARD GUY) 16 April 2002

D8 : KENNEDY S H ET AL: "Reboxetine: A preliminary report on its use through the Special Access Program" JOURNAL OF PSYCHIATRY AND NEUROSCIENCE 2002 CANADA, vol. 27, no. 6, 2002, pages 418-422, XP008040561 ISSN: 1180-4882

D9 : WO 99/09980 A (LILLY CO ELI) 4 March 1999

D10 : RAO S G ET AL: "PHARMACOLOGICAL THERAPIES IN FIBROMYALGIA" BAILLIERE'S BEST PRACTICE AND RESEARCH. CLINICAL REUMATOLOGY, BAILLIERE TINDALL, LONDON, GB, vol. 17, no. 4, August 2003, pages 611-627, XP009026987 ISSN: 1521-6942

D1 discloses the use of venlafaxine with gabapentine in a treatment of neuropathic pain (page 60, right column, par. 3).

D2 discloses the use of mirtazepine with gabapentine in a treatment of phantom pain, i.e. neuropathic pain.

D3 discloses the use of mirtazepine with gabapentine in a treatment of CRPS (chronic regional pain syndrome, i.e. neuropathic pain).

D4 discloses combinations of GABA-analogs (claims 1-5) with NMDA antagonists and optionally also a third active, which can be e.g. venlafaxine, milnacipran, duloxetine, sertraline (claims 14,15). These triple combinations are used in treatment of e.g. pain, viz. headache (claims 30,31).

D5 discloses combinations of alpha-2-delta ligands, preferably gabapentin or pregabalin but also others (claims 1-5) with valdecoxib and optionally also a 3rd active, e.g. sertraline (page 97). Claims 8 and 10 disclose the use of the combinations for treatment of e.g. pain.

D6 discloses combinations of GABA-analogs, preferably gabapentin or pregabalin Claims 11,13,16, with tricyclic antidepressants, e.g. imipramine (page 5, line 1).

D7 discloses a Case History (nr. 5, columns 4-5) of a combination treatment of gabapentin, fluoxetine, clozapine and procyclidine.

190 1/38

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002943

D8 discloses a case (nr. 4, page 421, left column) of a combination treatment of gabapentin, reboxetine and venlafaxine.

D9 discloses (synergistic) combinations of 2 actives for treating pain, e.g. neuropathic pain (pages 1-2). One of the actives is chosen from a list of "classical analgesic agents" (page 7, lines 34-35), which includes imipramine (as a tricyclic antidepressant); gabapentine (anticonvulsant); SSRI including sertraline, fluoxetine, paroxetine and citalopram; and DSNRI including venlafaxine and duloxetine (page 8, lines 4-11).

D10 discloses a review of successful pain therapies in fibromyalgia (a non-neuropathic pain syndrome) with gabapentin or pregabalin (pages 620-621), sertraline (page 617), venlafaxine and milnacipran (page 618) and reboxetine (page 619).

NOVELTY

None of the above available prior art discloses combinations of S,S-reboxetine and α -2- δ ligands as presently claimed. The claims are therefore novel.

INVENTIVE STEP

D8 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1, 8 and 10, and discloses an effective treatment of bipolar depression with reboxetine, added to venlafaxine and gabapentin (page 421, left column, paragraph 2).

The subject-matter of claims 1, 8 and 10 differs from **D8** in that S,S-reboxetine instead of reboxetine is used, for which there is no indication in **D8**. Besides, the composition is not used for treating pain.

Starting from **D8**, a skilled person would not be led to (i) replace reboxetine with S,S-reboxetine and (ii) use the compositions from the indicated passage in treatments of pain.

Furthermore, during the procedure, the applicant has convincingly demonstrated an unexpected effect originating from a combination as presently claimed.

It is deemed credible that the structurally (closely) related α -2- δ ligands of present claims 2-4 will give rise to comparable results when combined with S,S-reboxetine.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2004/002943

3. However, it is not as likely that *any* α -2- δ ligand (as claimed in independent claims 1, 8 and 10) will give rise to a comparable unexpected effect.
- Applicant has not provided a convincing argument that would justify such a generalization either in the application (e.g. in relation to pages 23-25, where the *in vivo* mechanisms of the types of pain to be treated are discussed) or during the procedure. Thus it is concluded that the structural features of the α -2- δ ligand play at least some role in the occurrence of an unexpected effect due to combining the α -2- δ ligands with S,S-reboxetine. However, any α -2- δ ligand, as in the present independent claims, also includes α -2- δ ligands of a totally different structure.
- 3.1 In the absence of an argument referred to in point 3 above, and based on the fact that both S,S-reboxetine and α -2- δ ligands are separately known for treating pain, it is not considered inventive to combine the two in treatments of pain, since a skilled person would expect at least some beneficial effect in doing so.
- 3.2 Thus present claims 1, 8 and 10, and claims 5-7, 9 and 11 in as far as dependent thereon, lack an inventive step (Art. 33(3) PCT).
- On the contrary, present claims 2-4 are considered to involve an inventive step.

Re Item VI

Certain documents cited

Certain published documents

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004054560	01.07.2004	03.12.2003	13.12.2002 05.02.2003

The above document, published according to Rule 70.10 PCT, is not part of the state of the art under the PCT. It may, however, become pertinent to patentability of the present application in the regional / national phase.

CLAIMS

(70)

1. A combination consisting essentially of a synergistic amount of an alpha-2-delta ligand and (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt of any 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-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, (3S,4S)-(1-aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, (1 α ,3 α ,5 α)(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 acid, or a pharmaceutically acceptable salt of any thereof.
3. A combination according to claim 1 or 2, wherein the alpha-2-delta ligand is gabapentin.
4. A combination according to claim 1 or 2, wherein the alpha-2-delta ligand is pregabalin.
5. A combination according to any one of claims 1 to 4, for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain.
6. A combination according to claim 5, wherein the pain is neuropathic pain.
7. A pharmaceutical composition for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain comprising a therapeutically effective amount of a combination according to any one of claims 1 to 4 and a suitable carrier or excipient.

193

8. Use of a synergistic effective amount of an alpha-2-delta ligand and (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt of any thereof, in the manufacture of a medicament for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain.
9. Use according to claim 8 where the pain is neuropathic pain.
10. A method for the curative, prophylactic or palliative treatment of pain, comprising simultaneous, sequential or separate administration of a therapeutically synergistic amount of an alpha-2-delta ligand and (S,S)-reboxetine, or a pharmaceutically acceptable salt of any thereof, to a mammal in need of said treatment.
11. The method according to claim 10 where the pain is neuropathic pain.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

192
194

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación: 06021162 00023000 Folios: 191
Fecha (AND): 2026-03-03 09:20:00
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE HACT 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

45

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 193

2020
Bogotá D.C.,

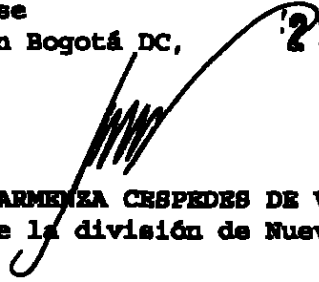
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
PFIZER INC

REFERENCIA	Radicación No.	06 21162
	Solicitud internacional	IB2004/002943
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	393
	Folios	1

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,

21 ABR 2006


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

jramos