

OK



Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA
DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT
PATENTE DE INVENCION



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06-22184

**TITULO: PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE
DEPRESIÓN Y ANSIEDAD MEDIANTE TERAPIA DE COMBINACIÓN**

SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

DIRECCIÓN: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Marzo 6 de 2006

OK

OK

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: WARNER LAMBERT COMPANY LLCDirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSELugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002818Fecha Agosto 30, 2004Publicación Internacional No. WO 2005/025563Fecha Marzo 24, 2005

4

Título (54) PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DEPRESION Y ANSIEDAD MEDIANTE TERAPIA DE COMBINACION.Clasificación Internacional (51) A61K 31/197, 31/195, 31/135, 31/137, 31/5375, 45/06, A61P 25/22, 25/24, C07C 43/267

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Septiembre 12, 2003

(31) Número de Solicitud

60/502.304

5

Comprobante de pago No. 06-14409; 16670Fecha 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. Ver expediente No.

☒

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:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 19.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENT RES PCT/IB2004/002818**STEPHEN PETER ARNERIC**

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

CATHRYN MONTGOMERY CLARY

235 East 42nd Street, New York,
New York 10017,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

DOUGLAS ERIC FELTNER

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

WILMA MARCIA HARRISON

7 Century Trail, Harrison,
New York 10528,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

RICHARD JAMES KAVOUSSI

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

ATUL CHANDRA PANDE

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

CHARLES PRICE TAYLOR, Jr

2800 Plymouth Road,
Ann Arbor, Michigan 48105,
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiciacion : 06082104 00000000 Folios: 276
Fecha (AMB): 2006-03-06 17:21:21
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 14,409
FECHA : FEBRERO 21 DE 2006

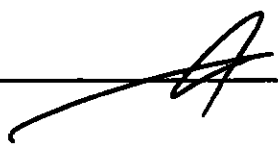
***** CONSIGNACION *****

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
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	388,000.00
		TOTAL :	\$ 388,000.00

SOM: TRESCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

55

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06022104 00000000 Folios: 270
Fecha (NNB): 2006-03-06 17:21:21
Trámite : 011 PCT-PATENT 376 FASE INCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 06 - 16,670
FECHA : MARZO 2 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	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	75,000.00
		TOTAL :	\$ 75,000.00

SON: 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.

6

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

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.**

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.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer 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 Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en
Morris Plains, Nueva Jersey, 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

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

Este documento Público 2. ha sido firmado por K. Greenwood

3. ejerce funciones de Notario Público

4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO 5. En Londres 8. El 17 de julio de 2003

7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad.

8. No. G210433

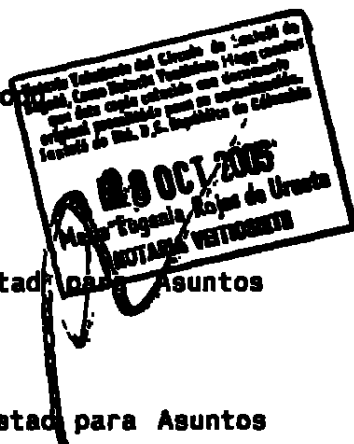
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad

10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

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

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

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1995

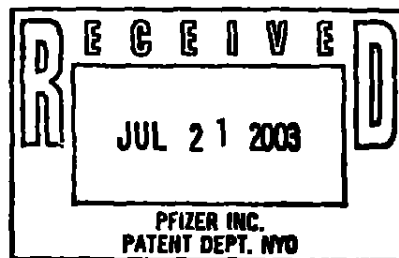


OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

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

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

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

El suscrito,

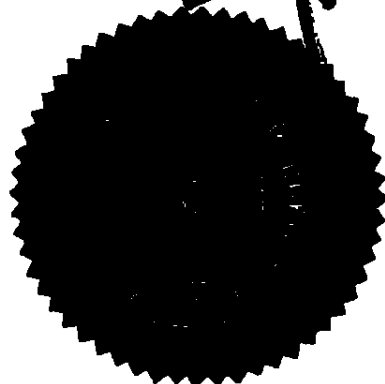
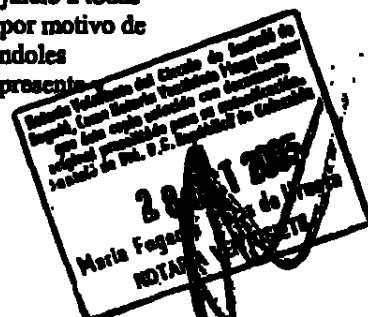
domiciliado en

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

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

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

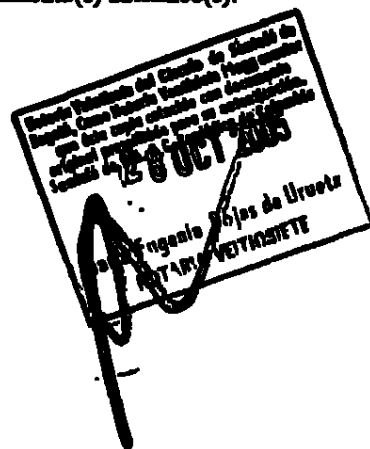


1937

8

www.qlarteralebeck.com

Certificación Notarial



9

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

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

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 July 2003

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

8. Number/sous No **G210433**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bowden



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

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



CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DEPRESION Y ANSIEDAD MEDIANTE TERAPIA DE COMBINACION, 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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC de conformidad con esta Cesión.

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

Ann Arbor, MI, 14-julio-2004 (Fdo) Stephen Peter ARNERIC

Lugar, fecha y firma - Stephen Peter ARNERIC

Lugar, fecha y firma - Cathryn Montgomery CLARY

Ann Arbor, MI, 12-julio-2004 (Fdo) Douglas Eric FELTNER

Lugar, fecha y firma - Douglas Eric FELTNER

Lugar, fecha y firma - Wilma Marcia HARRISON

Ann Arbor, MI, 21-julio-2004 (Fdo) Richard James KAVOUSSI

Lugar, fecha y firma - Richard James KAVOUSSI

Ann Arbor, MI, 21-julio-2004 (Fdo) Atul Chandra PANDE

Lugar, fecha y firma - Atul Chandra PANDE

Ann Arbor, MI, 21-julio-2004 (Fdo) Charles Price TAYLOR Jr.

Lugar, fecha y firma - Charles Price TAYLOR Jr.

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 09/feb/06

Suscrito y Jurado ante mí, el 09 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)

APOSTILLA

(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 de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de**

Columbia

Se certificó
5. **En Washington D.C.**
6. **El 10 de febrero de 2006**
7. **Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
8. **Bajo el Número 152205**
9. **Aparece el sello del Distrito de Columbia**
10. **Firmado por Patricia Elwood.**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.**, sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC.**, todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en **PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DEPRESION Y ANSIEDAD MEDIANTE TERAPIA DE COMBINACION**, 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 **WARNER-LAMBERT COMPANY LLC** de conformidad con esta cesión.

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

Lugar, fecha y firma - Stephen Peter ARNERIC

New York, NY, 08-julio-2004 (Fdo) Cathryn Montgomery CLARY
Lugar, fecha y firma - Cathryn Montgomery CLARY

Lugar, fecha y firma	-	Douglas Eric FELTNER
Lugar, fecha y firma	-	Wilma Marcia HARRISON
Lugar, fecha y firma	-	Richard James KAVOUSSI
Lugar, fecha y firma	-	Atul Chandra PANDE
Lugar, fecha y firma	-	Charles Price TAYLOR Jr.

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 09/feb/06

Suscrito y jurado ante mí, el 09 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)

APOSTILLA

(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 de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de**

Columbia

Se certificó
- 5. En Washington D.C.**
- 6. El 10 de febrero de 2006**
- 7. Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
- 8. Bajo el Número 152204**
- 9. Aparece el sello del Distrito de Columbia**
- 10. Firmado por Patricia Elwood.**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DEPRESION Y ANSIEDAD MEDIANTE TERAPIA DE COMBINACION, 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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC de conformidad con esta cesión.

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

Lugar, fecha y firma - Stephen Peter ARNERIC

Lugar, fecha y firma - Cathryn Montgomery CLARY

Lugar, fecha y firma	-	Douglas Eric FELTNER
Harrison, NY, 19-julio-2004		(Fdo) Wilma Marcia HARRISON
Lugar, fecha y firma	-	Wilma Marcia HARRISON
Lugar, fecha y firma	-	Richard James KAVOUSSI
Lugar, fecha y firma	-	Atul Chandra PANDE
Lugar, fecha y firma	-	Charles Price TAYLOR Jr.

Por el presente certifico que este es el documento original.

(Fdo) Sami Swadek 09/feb/06

Suscrito y Jurado ante mí, el 09 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)

APOSTILLA

(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 de Albert L. Themes Notario Público del Distrito de**

 Columbia

 Se certificó
5. **En Washington D.C.**
6. **El 10 de febrero de 2006**
7. **Por parte del Secretario del Distrito de Columbia.**
8. **Bajo el Número 152213**
9. **Aparece el sello del Distrito de Columbia**
10. **Firmado por Patricia Elwood.**



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.
10th

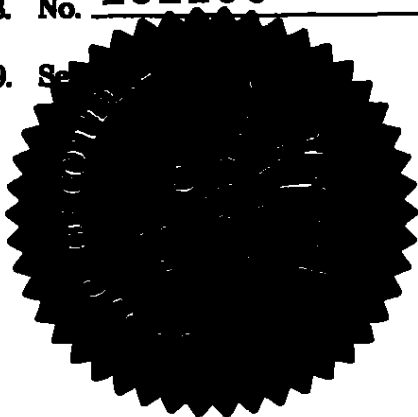
FEBRUARY 2006

6. the _____ day of _____

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. 152205

9. Se



10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in METHOD FOR TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS BY COMBINATION THERAPY 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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

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

Ann Arbor, MI 7/14/2004 [Signature]
Place, date and signature - Stephen Peter ARNERIC

Place, date and signature - Cathryn Montgomery CLARY

Ann Arbor, Michigan 7/12/2004 [Signature]
Place, date and signature - Douglas Eric FELTNER

Place, date and signature - Wilma Marcia HARRISON

Ann Arbor, MI 7/21/2004 [Signature]
Place, date and signature - Richard James KAVOUSSI

Ann Arbor, Michigan July 21, 2004 [Signature]
Place, date and signature - Atul Chandra PANDE

Ann Arbor, Michigan, July 12, 2004 [Signature]
Place, date and signature - Charles Price TAYLOR, Jr.

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK 2.9.06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
9 day of Feb 2006, a Notary Public
in and for the District of Columbia.

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14/2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009



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.
10th

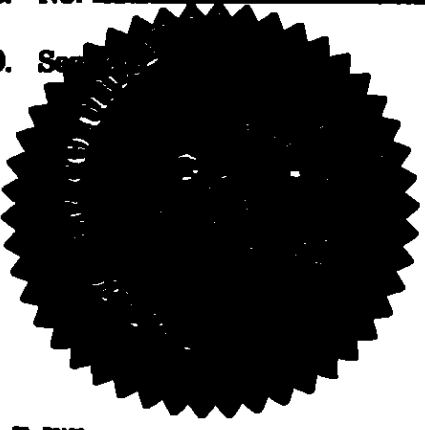
FEBRUARY 2006

6. the _____ day of _____

7. by *Secretary of the District of Columbia*

8. No. **152204**

9. See _____



15-7012

10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in METHOD FOR TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS BY COMBINATION THERAPY 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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

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

Place, date and signature - Stephen Peter ARNERIC

New York NY 7/8/2004

Place, date and signature - Cathryn Montgomery CLARY

Cathryn Montgomery Clary

Place, date and signature - Douglas Eric FELTNER

Place, date and signature - Wilma Marcia HARRISON

Place, date and signature - Richard James KAVOUSSI

Place, date and signature - Atul Chandra PANDE

Place, date and signature - Charles Price TAYLOR, Jr.

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

JAMI SWADEK 2.9.06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
9 day of Feb, 2006 a Notary Public
in and for the District of Columbia

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009



Apostille

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *District of Columbia*
United States of America

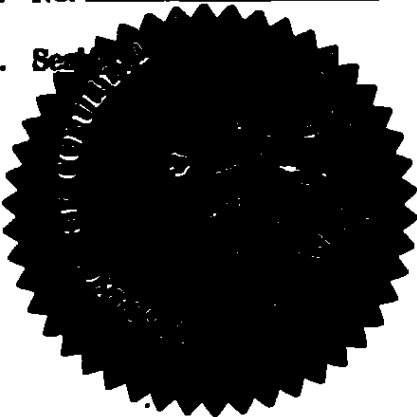
ALBERT L. THEMES

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.
10th FEBRUARY 2006
6. the _____ day of _____
7. by *Secretary of the District of Columbia*
8. No. 152213
9. Seal



15-70112

10. Signature

Patricia Elwood

Patricia Elwood (Interim)

ASSIGNMENT

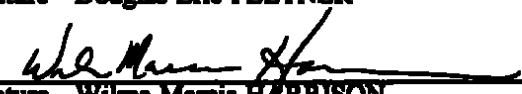
For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in METHOD FOR TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS BY COMBINATION THERAPY 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 WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

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

Place, date and signature - Stephen Peter ARNERIC

Place, date and signature - Cathryn Montgomery CLARY

Place, date and signature - Douglas Eric FELTNER

Harrison, NY, 7/19/07 

Place, date and signature - Wilma Marcia HARRISON

Place, date and signature - Rickard James KAVOUSSI

Place, date and signature - Atul Chandra PANDE

Place, date and signature - Charles Price TAYLOR, Jr.

I HEREBY CERTIFY THAT THIS
IS THE ORIGINAL DOCUMENT

SAMI SWADEK
2-9-06

Subscribed and sworn to before me, in my presence, this
9 day of Feb, 2006

In and for the State of Illinois

Albert L. Themes
Notary Public

My commission expires 6/14, 2009

ALBERT L. THEMES
NOTARY PUBLIC DISTRICT OF COLUMBIA
My Commission Expires June 14, 2009

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/025563 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/197,
31/195, 31/135, 31/137, 31/5375, 45/06, A61P 25/22,
25/24

Pfizer Global Research and Development, 2800 Plymouth
Road, Ann Arbor, MI 48105 (US). TAYLOR, Charles,
Price, Jr. [US/US]; Pfizer Global Research and Develop-
ment, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI 48105 (US).

(21) International Application Number:
PCT/IB2004/002818

(74) Agent: FULLER, Grover, F., Jr.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(22) International Filing Date: 30 August 2004 (30.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/502,304 12 September 2003 (12.09.2003) US

(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, GR, GU, HT, 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.

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (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, TO).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ARNERIC,
Stephen, Peter [US/US]; Pfizer Global Research and
Development, 2800 Plymouth Road, Ann Arbor, MI
48105 (US). CLARY, Cathryn, Montgomery [US/US];
Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017
(US). FELTNER, Douglas, Eric [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann
Arbor, MI 48105 (US). HARRISON, Wilma, Marsha
[US/US]; 7 Century Trail, Harrison, NY 10528 (US).
KAVOUSSEI, Richard, James [US/US]; Pfizer Global
Research and Development, 2800 Plymouth Road, Ann
Arbor, MI 48105 (US). PANDE, Atul, Chandra [US/US];

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.

A1

(54) Title: COMBINATION COMPRISING AN ALPHA-2-DELTA LIGAND AND AN SSRI AND/OR SNRI FOR TREATMENT
OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS

WO 2005/025563 A1

(57) Abstract: A method is provided of treating depression in mammals, including a human, as well as depression and a concomitant
disease, disorder or condition exemplified by, but not limited to, anxiety, sleep disorder and post-traumatic stress disorder. The
method comprises administering to the mammal in effective amount a combination of active ingredients comprising a) an alpha-
2delta (A2D) ligand or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said 2D ligand or said prodrug and, active agents
selected from; (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said
SSRI or said prodrug, (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable
salt of said NR) or said prodrug and mixtures of (b) and (c). A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective
amount (a) an A2D ligand or a pro g thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or said prodrug and active
agents selected from; (b) an SSRI or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug, (c) an SNR
or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said is prodrug and mixtures of (b) and (c) is also provided.
Preferred active ingredients for the treatment and the pharmaceutical composition include pregabalin, gabapentin, sertraline and
reboxetine.

**COMBINATION COMPRISING AN ALPHA-2-DELTA LIGAND AND AN SSRI AND/OR SNRI FOR
TREATMENT OF DEPRESSION AND ANXIETY DISORDERS**

FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to a method of treating a subject, including a
mammal, and particularly a human, suffering from depression or anxiety,
depression with concomitant anxiety, attention deficit hyperactivity disorder
(ADHD) with concomitant anxiety, as well as other diseases, disorders and
conditions. The method comprises administering to the subject therapeutically
effective amounts of (a) an alpha-2-delta (A2D) ligand and (b) a serotonin re-
10 uptake inhibitor (SSRI) or (c) a noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) or a
combination of (a), (b) and (c). The present invention also relates to
pharmaceutical compositions comprising an A2D ligand, an SSRI or an SNRI and
optionally a pharmaceutically acceptable carrier, as well as pharmaceutical
compositions comprising a combination of an A2D ligand, an SSRI and an SNRI
15 and optionally a pharmaceutically acceptable carrier.

BACKGROUND OF THE INVENTION

A2D ligands are agents whose major mode of action is binding at the A2D
binding site on the voltage gated calcium channel. As is known in the art, calcium
channels which are present in various tissues have a central role in regulating
20 intracellular calcium ion concentrations, and are implicated in several vital
processes in animals such as neurotransmitter release, muscle contraction,
pacemaker activity and secretion of hormones and other substances. Changes in
calcium influx into cells which are mediated through calcium channels have been
implicated in various human diseases such as disorders of the central nervous
25 system and cardiovascular disease. For example, changes to calcium influx into
neuronal cells may be implicated in conditions such as epilepsy, stroke, brain
trauma, Alzheimer's disease, multiinfarct dementia, other classes of dementia,
Korsakoff's disease, neuropathy caused by a viral infection of the brain or spinal

-2-

cord (e.g., human immunodeficiency viruses, etc.), amyotrophic lateral sclerosis, convulsions, seizures, Huntington's disease, amnesia, or damage to the nervous system resulting from reduced oxygen supply, poison or other toxic substances (See e.g., Goldin et al., U.S. Pat. No. 5,312,928). Additionally, changes to calcium influx into cardiovascular cells may be implicated in conditions such as cardiac arrhythmia, angina pectoris, hypoxic damage to the cardiovascular system, ischemic damage to the cardiovascular system, myocardial infarction, and congestive heart failure (Goldin et al., supra). Other pathological conditions associated with elevated intracellular free calcium levels include muscular dystrophy and hypertension (Steinhardt et al., U.S. Pat. No. 5,559,004).

A2D ligands have been described for a number of indications. The best known A2D 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.

A second A2D 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.

Gabapentin and pregabalin are specific examples of agents that have been shown to bind at the A2D site. Their interaction at the A2D site is associated with the reduction of neurotransmitter release from stimulated neuronal tissues. Both of these drugs are well tolerated anticonvulsive agents that have also been disclosed to be useful as anxiolytics (see for example, D.J.Wustrow, "Case History of Gabapentin and Pregabalin", in program material "The 15th Residential School on Medicinal Chemistry" held at Drew University, Madison, NJ, June 11 - 15, 2001).

Many types of depression, mental, behavioral, and 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

-3-

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.

5 Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) 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
10 desmethylcitalopram, escitalopram (Lexapro[®]), d,l-fenfluramine (Pondimin[®]), femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, cericlamine, dapoxetine, nefazadone (Serzone[®]), and trazodone (Desyrel[®]).

Selective noradrenaline or norepinephrine uptake inhibitors (SNRI's) relieve depression by increasing noradrenaline levels. SNRI's well known in the
15 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 (Ludiomil[®]), lofepramine (Gamnil[®]), mirtazepine (Remeron[®]), oxaprotiline, fezolamine, atomoxetine and bupropion (Wellbutrin[®]), bupropion metabolite hydroxybupropion, nomifensine (Merital[®]), viloxazine (Vivalan[®]), or mianserin
20 (Bolvidon[®]).

Pharmaceutical agents which inhibit the reuptake of both serotonin and norepinephrine include venlafaxine (Effexor[®]), venlafaxine metabolite O-desmethylvenlafaxine, clomipramine (Anafranil[®]), clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine (Cymbalta[®]), milnacipran, and imipramine
25 (Tofranil[®] or Janimine[®]).

Howard, in European patent application EP 1 254 668 A2, discloses another method to treat depression and anxiety that utilizes novel biaryl ether derivatives exhibiting serotonin reuptake inhibitor activity in combination with a GABA-A alpha 2/3 agonist.

30 U.S. Patent No. 4,536,518 discloses certain cis-isomeric derivatives of 4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine, including sertraline, that are useful as antidepressants and that function by blocking the reuptake of serotonin. U.S. Patent No. 6,197,819 refers to novel gamma amino butyric acid analogs including

pregabalin useful for treating various central nervous system disorders such as epilepsy, Huntington's chorea, cerebral ischemia, and Parkinson's disease, as well as depression, anxiety and psychosis.

U.S. Patent No. 4,024,175 refers to certain cyclic gamma-amino acid derivatives including gabapentin that are useful for treating various cerebral diseases such as epilepsy, faintness, hypokinesia and cranial traumas. U.S. Patent No. 4,229,449 discloses (RS)-2-[(RS-alpha (2-ethoxyphenoxy)benzyl]-morpholine and its pharmaceutically acceptable salts (reboxetine); methods of preparation are described in U.S. Pat. No. 5,068,433 and in U.S. Pat. No. 5,391,735.

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

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, suffering from depression or anxiety with one or more concomitant condition, disease or disorder, or from post traumatic stress disorder, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of (a) an A2D ligand and (b) a serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) or a combination of (a), (b) and (c). In said method, (a) and, (b) or (c) or (a) and (b) and (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner. In said method, (b) and (c) may be the same active agent. Said condition, disease or disorder concomitant with depression includes, but is not limited to, anxiety and sleep disorders including insomnia, alone or in combination.

The present invention is also directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, suffering from depression with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand and, (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline (norepinephrine) re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof. In said

-5-

method, (a), and (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner. In said method, (b) and (c) may be the same active agent.

5 In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a), and (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder
10 selected from: generalized anxiety disorder, major depressive disorder, dysthymia, premenstrual dysphoric disorder, depression with concomitant anxiety, post traumatic stress disorder, panic disorder, specific phobias, obsessive compulsive disorder (OCD), borderline personality disorder, sleep disorders including insomnia, psychosis, seizures, dyskinesia, symptoms of Huntington's or
15 Parkinson's diseases, spasticity, suppression of seizures resulting from epilepsy, cerebral ischemia, anorexia, faintness attacks, hypokinesia, cranial traumas, deteriorated cerebral function in geriatric patients, chemical dependencies, premature ejaculation, premenstrual syndrome (PMS) associated mood and appetite disorder, hot flashes, cancer, post myocardial infarction, regulation of
20 immune response, immune system disorders, prevention of stenosis, modification of feeding behavior, blocking carbohydrate cravings, late luteal phase dysphoric disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with or without comorbid anxiety, and tobacco withdrawal-associated symptoms.

25 In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand and, (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder
30 selected from circadian rhythm disorders, psychoactive substance abuse and dependence, schizophrenia, paraphilias, sexual dysfunctions, stress related illnesses and personality disorders manifested by anger, rejection sensitivity, low

-6-

37

mental or physical energy, circadian rhythm disorders, personality disorders including borderline and antisocial personality disorders, hypochondriasis, late luteal phase dysphoric disorder, psychoactive substance use disorders, sexual disorders, and schizophrenia, and related symptoms including stress, worry, and lack of mental or physical energy.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from somatoform disorders, somatization disorder, conversion disorder, body dysmorphic disorder, glaucoma, or ocular hypertension, senile dementia and other forms of memory impairment, neurodegenerative diseases, amyotrophic lateral sclerosis, cerebellar dysfunction, glutamate neurotoxicity in pathophysiology of spinal cord injury induced by aortic cross-clamping, neurological lesions related to traumatic injuries, especially spinal, cranial or cranial-spinal injuries, mitochondrial diseases, including Kearns-Sayre syndrome, MERRF syndrome, MELAS syndrome and Leber's disease, and cerebrovascular disorders.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from neuro-AIDs including disorders involving dementia, cognitive disorders, myopathies, ocular disorders and all neurological symptoms associated with the HIV-1 virus, the cough that is observed in patients who are being maintained on an ACE inhibitor, benign positional vertigo, inflammatory diseases, physiological conditions associated with the use, or sequelae of use, of cocaine or

-7-

other psychomotor stimulants, mania in all its various forms whether acute or chronic, single or recurrent, and bipolar disorder.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from phencyclidine (PCP) addiction, addiction to alcohol, cocaine addiction, nicotine addiction, , drug-induced, electroshock-induced, light-induced, amygdala-kindled, and audiogenic seizures, perinatal asphyxia, Alzheimer's disease, affective illness including cyclothymia to prevent episodes of cyclothymia, mania with exhibited irritability, distractibility, and poor judgment, bipolar depression, and persons predisposed to bipolar disorder to prevent episodes of bipolar disorder.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from effects of ethanol withdrawal syndrome including tremor, anxiety, attention deficit disorder (ADHD) with or without comorbid anxiety, convulsions, stroke, ischemia (in order to prevent neuronal damage), acute and chronic treatment of obesity, partial onset seizures, and primary generalized tonic-clonic seizures.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a

sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from anxiety disorders, such as panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, animal and other phobias, social phobias including the generalized and non-generalized subtypes, obsessive-compulsive disorder, acute stress disorder, generalized or substance-induced anxiety disorder, neuroses, convulsions, and depressive or bipolar disorders, for example single-episode or recurrent major depressive disorder, dysthymic disorder, bipolar I and bipolar II manic disorders, and cyclothymic disorder.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from cardiac disorders such as myocardial infarction, angina, stroke, pulmonary embolism, transient ischemic attack, deep vein thrombosis, thrombotic re-occlusion subsequent to a coronary intervention procedure (heart surgery or vascular surgery), peripheral vascular thrombosis, Syndrome X, heart failure, and a disorder in which a narrowing of at least one coronary artery occurs.

In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from sleep apneas, depression, seasonal affective disorders and dysthymia, avoidant personality disorder, social phobia; memory disorders including dementia, amnesic disorders and age-associated memory impairment; disorders of eating behavior, including anorexia nervosa and bulimia nervosa, obesity,

-9-

neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias, endocrine disorders such as hyperprolactinaemia, vasospasm (particularly in the cerebral vasculature), and asthma.

5 In another aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, with therapeutically effective amounts of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, or a combination thereof, wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) 10 may be the same active agent, said subject suffering from one or more condition, disease or disorder selected from atherosclerosis, stuttering, chronic fatigue, alcohol abuse, appetite disorders, weight loss, agoraphobia, amnesia, smoking cessation, nicotine withdrawal syndrome symptoms, depressed mood and/or carbohydrate craving associated with pre-menstrual syndrome, disturbances of mood, disturbances of appetite or disturbances which contribute to recidivism 15 associated with nicotine withdrawal, pre-menstrual dysphoric disorder, trichotillomania, symptoms following discontinuation of antidepressants, aggressive/intermittent explosive disorder, compulsive gambling, compulsive spending, compulsive sex, psychoactive substance use disorder, psychiatric symptoms such as worry, anger, rejection sensitivity, and lack of mental or physical energy, psychoactive substance abuse disorders and obsessive compulsive disorders, abuse of anabolic steroids and dementia of aging either alone or in any combination, or concomitant with depression. In still another aspect, the present inventor is directed to a method for treating a subject, including 25 a mammal, with a therapeutically synergistic amount of (a) an A2D ligand, and (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI), or a combination thereof, or wherein (a) and, (b) or (c) may be administered in either a sequential or concurrent manner, or wherein (b) and (c) may be the same active agent, said subject suffering from depression and/or anxiety. 30

In still another aspect, the present invention is directed to a pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of (a) an A2D ligand or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or

-10-

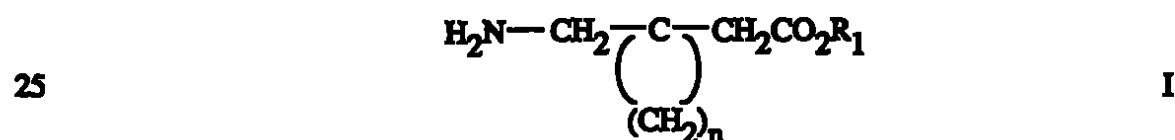
said prodrug, and, (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug; or (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug; or a combination of (a), (b) and (c) and, optionally, a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent. In the pharmaceutical composition (b) and (c) may be the same active agent. The pharmaceutical composition may act in a synergistic manner.

A2D ligands preferred for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention are gabapentin and pregabalin or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or said prodrug. Other A2D ligands known in the art may also be used in the methods and pharmaceutical compositions of the instant invention.

SSRI's useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiopin, litoxetine, or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug. Preferably, the SSRI is sertraline.

SNRI's useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, atomoxetine and bupropion or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug. Preferably, the SNRI is reboxetine.

A preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D ligand that is a cyclic amino acid compound of Formula I

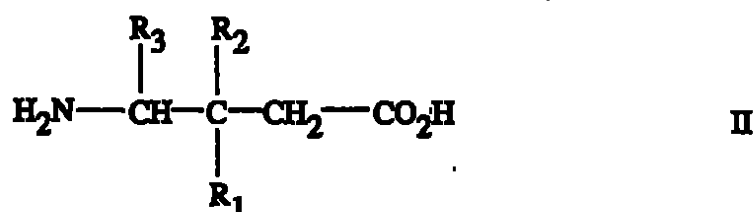


wherein R_1 is hydrogen or lower alkyl and n is an integer of from 4 to 6, and the pharmaceutically acceptable salts thereof. An especially preferred embodiment utilizes a compound of Formula I where R_1 is hydrogen and n is 5, which compound is 1-(aminomethyl)-cyclohexane acetic acid, known generically as

-11-

gabapentin. Other preferred A2D ligands, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are compounds of Formula I wherein the cyclic ring is substituted, for example with alkyl such as methyl or ethyl. Typical of such compounds include (1-aminomethyl-3-methylcyclohexyl) acetic acid, (1-aminomethyl-3-methylcyclopentyl) acetic acid, and (1-aminomethyl-3,4-dimethylcyclopentyl) acetic acid.

In another preferred embodiment, the invention method utilizes an A2D ligand of Formula II



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

R₁ is a straight or branched unsubstituted alkyl of from 1 to 6 carbon atoms, unsubstituted phenyl, or unsubstituted cycloalkyl of from 3 to 6 carbon atoms;

R₂ is hydrogen or methyl; and

R₃ is hydrogen, methyl, or carboxyl.

Diastereomers and enantiomers of compounds of Formula II can be utilized in the invention method.

An especially preferred embodiment of the invention method employs a compound of Formula II where R₂ and R₃ are both hydrogen, and R₁ is

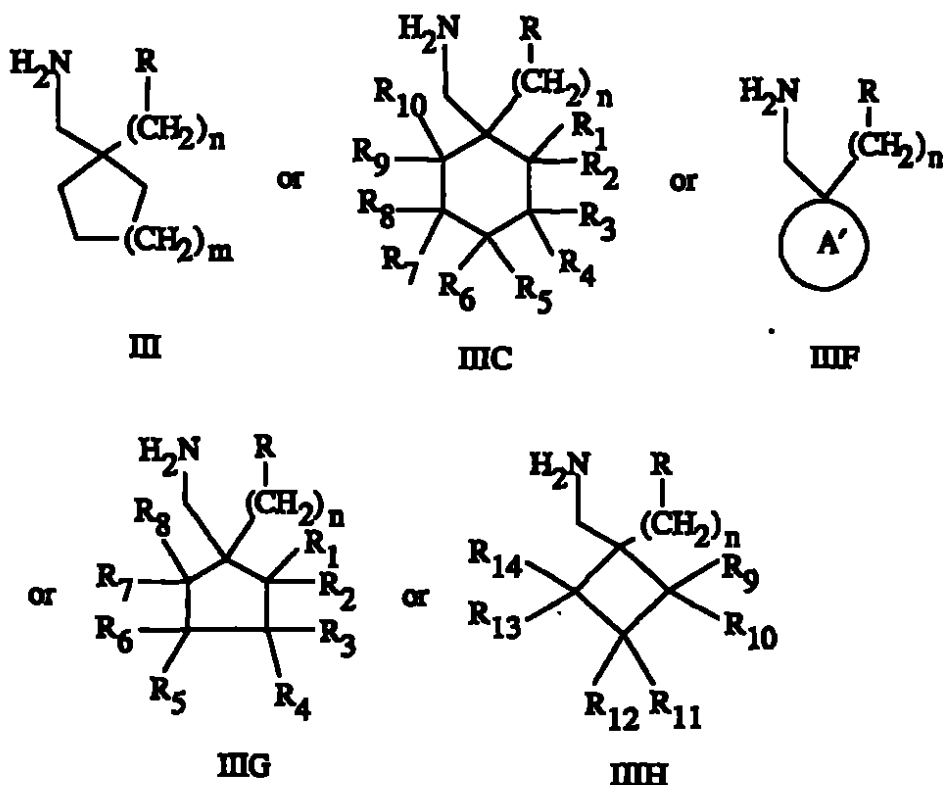
-(CH₂)₀₋₂-C₄H₉ as an (R), (S), or (R,S) isomer.

A more preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of Formula II named 3-aminomethyl-5-methyl-hexanoic acid, or especially (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid, now known generically as pregabalin. Pregabalin is also known as "CI-1008" and "S-(+)-3-IBG."

Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of Formula II named 3-(1-aminoethyl)-5-methylheptanoic acid or 3-(1-aminoethyl)-5-methylhexanoic acid.

-12-

Another preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D ligand that is a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

5

n is an integer of from 0 to 2;

m is an integer of from 0 to 3;

R is sulfonamide,

amide,

phosphonic acid,

10

heterocycle,

sulfonic acid, or

hydroxamic acid;

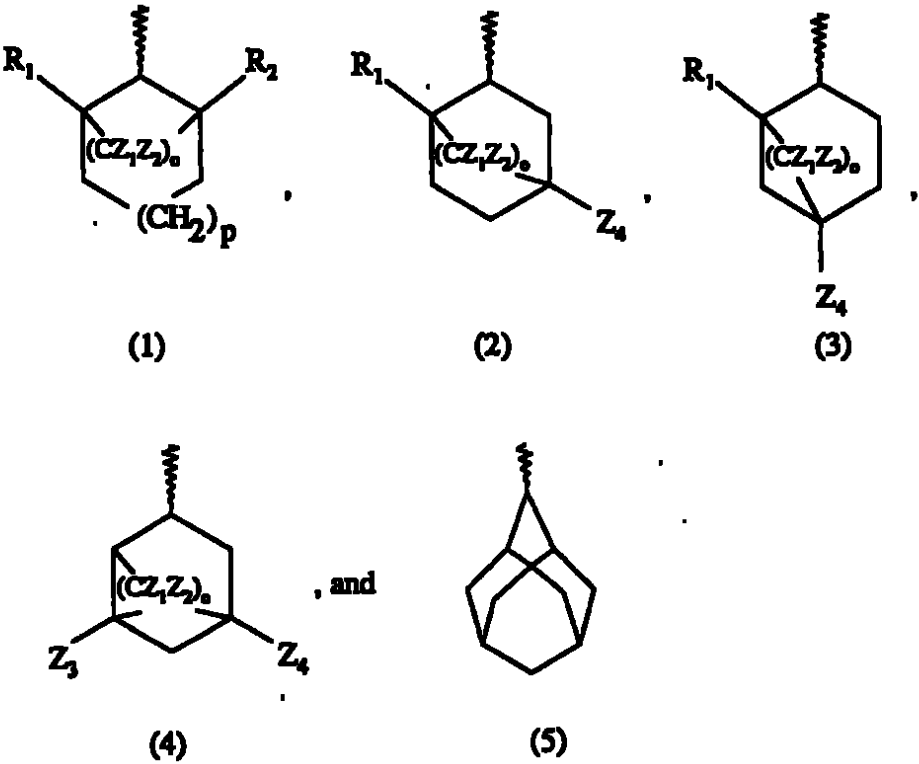
with the proviso that R can not be sulfonic acid when m is 2 and n is 1;

15

R_1 to R_{14} are each independently selected from hydrogen or straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, unsubstituted or substituted benzyl or phenyl which substituents are selected from halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy, carboxy, carboalkoxy, trifluoromethyl, and nitro;

-13-

A' is a bridged ring selected from



wherein

5 is the point of attachment;

Z₁ to Z₄ are each independently selected from hydrogen and methyl;

o is an integer of from 1 to 4; and

p is an integer of from 0 to 2.

10 Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of Formulas III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH selected from:

- (1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-phosphonic acid;
- (1R-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexylmethyl)-phosphonic acid;
- (trans)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
- (1R-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
- 15 (1S-cis)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
- (1S-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
- (1R-cis)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;

- (1 α ,3 α ,4 α)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
- (1 α ,3 β ,4 β)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
- 5 (R)(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
(S)(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutylmethyl)-phosphonic acid;
2-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-N-hydroxy-acetamide;
(1S-trans)2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-N-hydroxy-acetamide;
- 10 (trans)2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
(1S-cis)2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
(1R-trans)2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
- 15 (1R-cis)2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
(1S-trans)2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
(1 α ,3 α ,4 α)2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
- 20 (1 α ,3 β ,4 β)2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
(S)2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
(R)2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutyl)-N-hydroxy-acetamide;
- 25 N-[2-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-ethyl]-methanesulfonamide;
(1S-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-ethyl]-methanesulfonamide;
(trans)N-[2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;
- 30 (1S-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

-15-

(1R-trans)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

(1R-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

5 (1S-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

(1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

10 (1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

(S)N-[2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

(R)N-[2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

15 N-[2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

(1S-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

20 (trans)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

(1S-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

(1R-trans)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

25 (1R-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

(1S-trans)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

30 (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

(1 α ,3 β ,4 β)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

(S)3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

(R)3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

5 3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

(1S-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

10 (trans)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

(1S-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

15 (1R-trans)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

(1R-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

(1S-trans)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

20 (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

(1 α ,3 β ,4 β)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

25 (S)3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

(R)3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

30 C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl]-methylamine;

(1S-cis)C-[3-Methyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclohexyl]-methylamine;

-17-

- (trans)C-[3,4-Dimethyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- (1S-cis)C-[3-Methyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- 5 (1R-trans)C-[3-Methyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- (1R-cis)C-[3-Methyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- (1S-trans)C-[3-Methyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
10 methanamine;
- (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-Dimethyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- (1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-Dimethyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- 15 (S)C-[3,3-Dimethyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- (R)C-[3,3-Dimethyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-
methanamine;
- C-[3,3-Dimethyl-1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cyclobutyl]-methanamine;
- 20 N-[2-(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-
methanesulfonamide;
- (1S-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-ethyl]-C,C,C-
trifluoro-methanesulfonamide;
- (trans)N-[2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-
25 trifluoro-methanesulfonamide;
- (1R-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-
trifluoro-methanesulfonamide;
- (1S-trans)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-
trifluoro-methanesulfonamide;
- 30 (1S-cis)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-
trifluoro-methanesulfonamide;

-18-

(1R-trans)N-[2-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

(1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

5 (1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

(S)N-[2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

10 (R)N-[2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

N-[2-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

15 (1S-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

(trans)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

(1R-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

20 (1S-trans)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

(1S-cis)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

25 (1R-trans)3-(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

(1 α ,3 α ,4 α)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

(1 α ,3 β ,4 β)3-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

30 (S)3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

-19-

(R)-3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

3-(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

5 C-[1-(2-Oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclohexyl]-methylamine;

(1S-cis)C-[3-Methyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclohexyl]-methylamine;

10 (trans)C-[3,4-Dimethyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

(1S-cis)C-[3-Methyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

(1R-trans)C-[3-Methyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

15 (1R-cis)C-[3-Methyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

(1S-trans)C-[3-Methyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

20 (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-Dimethyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

(1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-Dimethyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

(S)C-[3,3-Dimethyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

25 (R)C-[3,3-Dimethyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

C-[3,3-Dimethyl-1-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cyclobutyl]-methylamine;

(1-Aminomethyl-cyclohexyl)-methanesulfonamide;

30 (1R-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-methanesulfonamide;

-20-

- (trans)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 (1S-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 (1R-cis)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 (1R-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 5 (1S-cis)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 (1 α ,3 β ,4 β)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-
 methanesulfonamide;
 (1 α ,3 α ,4 α)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-
 methanesulfonamide;
 10 (R)(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 (S)(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;
 (1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutyl)-methanesulfonamide;
 (1-Aminomethyl-cyclohexyl)-methanesulfonic acid;
 (1R-trans) (1-Aminomethyl-3-methyl-cyclohexyl)-methanesulfonic acid;
 15 (trans)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 (1S-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 (1S-cis)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 (1R-trans)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 (1R-cis)(1-Aminomethyl-3-methyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 20 (1 α ,3 β ,4 β)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonic
 acid;
 (1 α ,3 α ,4 α)(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonic
 acid;
 (R)(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 25 (S)(1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;
 (1-Aminomethyl-3,3-dimethyl-cyclobutyl)-methanesulfonic acid;
 (1-Aminomethyl-cyclopentylmethyl)-phosphonic acid;
 2-(1-Aminomethyl-cyclopentyl)-N-hydroxy-acetamide;
 N-[2-(1-Aminomethyl-cyclopentyl)-ethyl]-methanesulfonamide;
 30 3-(1-Aminomethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;
 3-(1-Aminomethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;
 C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cyclopentyl]-methylamine;

-21-

N-[2-(1-Aminomethyl-cyclopentyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-
methanesulfonamide;

3-(1-Aminomethyl-cyclopentylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

5 C-[1-(2-Oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-
cyclopentyl]-methylamine;

(1-Aminomethyl-cyclopentyl)-methanesulfonamide;

(1-Aminomethyl-cyclopentyl)-methanesulfonic acid;

(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-ylmethyl)-phosphonic acid;

2-(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-N-hydroxy-acetamide;

10 N-[2-(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-ethyl]-
methanesulfonamide;

3-(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-ylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-
5-one;

15 3-(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-ylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-
5-thione;

C-[9-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-methylamine;

N-[2-(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-
methanesulfonamide;

20 3-(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-ylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-
5-one;

C-[9-(2-Oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-
bicyclo[3.3.1]non-9-yl]-methylamine;

(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-methanesulfonamide;

(9-Aminomethyl-bicyclo[3.3.1]non-9-yl)-methanesulfonic acid;

25 (2-Aminomethyl-adamantan-2-ylmethyl)-phosphonic acid;

2-(2-Aminomethyl-adamantan-2-yl)-N-hydroxy-acetamide;

N-[2-(2-Aminomethyl-adamantan-2-yl)-ethyl]-methanesulfonamide;

3-(2-Aminomethyl-adamantan-2-ylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

3-(2-Aminomethyl-adamantan-2-ylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

30 C-[2-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-adamantan-2-yl]-methylamine;

N-[2-(2-Aminomethyl-adamantan-2-yl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-
methanesulfonamide;

-22-

3-(2-Aminomethyl-adamantan-2-ylmethyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

C-[2-(2-Oxo-2,3-dihydro-2λ⁴[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-adamantan-2-yl]-methylamine;

(2-Aminomethyl-adamantan-2-yl)-methanesulfonamide;

5 (2-Aminomethyl-adamantan-2-yl)-methanesulfonic acid;

(1-Aminomethyl-cycloheptylmethyl)-phosphonic acid;

2-(1-Aminomethyl-cycloheptyl)-N-hydroxy-acetamide;

N-[2-(1-Aminomethyl-cycloheptyl)-ethyl]-methanesulfonamide;

3-(1-Aminomethyl-cycloheptylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione;

10 N-[2-(1-Aminomethyl-cycloheptyl)-ethyl]-C,C,C-trifluoro-methanesulfonamide;

C-[1-(2-Oxo-2,3-dihydro-2 λ⁴[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine;

(1-Aminomethyl-cycloheptyl)-methanesulfonamide; and

15 (1-Aminomethyl-cycloheptyl)-methanesulfonic acid.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH, wherein preferred compounds are those wherein R is a sulfonamide selected from -NHSO₂R¹⁵ or -SO₂NHR¹⁵ wherein R¹⁵ is straight or branched alkyl or trifluoromethyl.

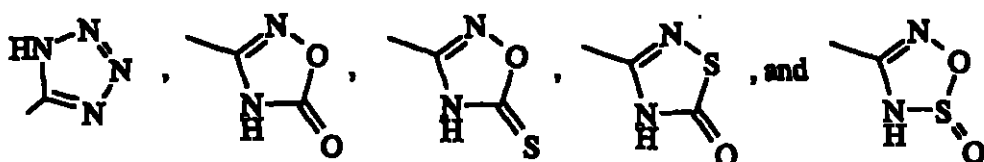
20 Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH, wherein especially preferred is N-[2-(1-aminomethyl-cyclohexyl)-ethyl]-methanesulfonamide.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH, wherein other preferred compounds are those wherein R is a phosphonic acid, -PO₃H₂.

25 Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH, wherein especially preferred are (1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-phosphonic acid and (2-aminomethyl-4-methyl-pentyl)-phosphonic acid.

30 Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH, wherein other preferred compounds are those wherein R is a heterocycle selected from:

-23-

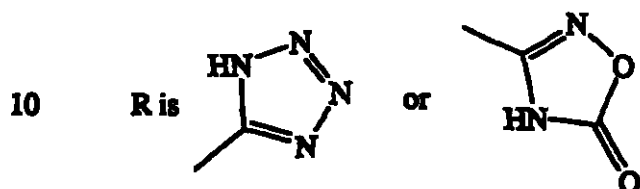


Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH, wherein especially preferred are C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)cyclohexyl]-methylamine and 4-methyl-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-pentylamine.

An especially preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula III wherein:

m is an integer of from 0 to 2;

p is an integer of 2; and



Still more preferred is an embodiment of the invention method which utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH named 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 Still more preferred is an embodiment of the invention method which utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH named 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one hydrochloride.

Also preferred is an embodiment of the invention method which utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH named 3-(1-aminomethyl-cycloheptylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Also more preferred is an embodiment of the invention method which utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH named 3-(1-aminomethyl-cycloheptylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one hydrochloride.

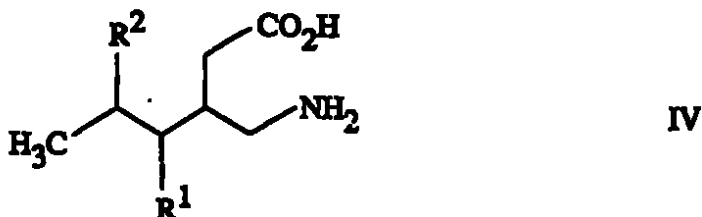
25 Also preferred is an embodiment of the invention method which utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH named C-[1-(1H-tetrazol-

-24-

5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Also more preferred is an embodiment of the invention method which utilizes a compound of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH named C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D ligand that is a compound of the Formula IV



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R^1 is hydrogen, straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl;

R^2 is straight or branched alkyl of from 1 to 8 carbon atoms,

straight or branched alkenyl of from 2 to 8 carbon atoms,

cycloalkyl of from 3 to 7 carbon atoms,

alkoxy of from 1 to 6 carbon atoms,

-alkylcycloalkyl,

-alkylalkoxy,

-alkyl OH

-alkylphenyl,

-alkylphenoxy,

-phenyl or substituted phenyl; and

R^1 is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbon atoms or phenyl when R^2 is methyl.

Preferred is an embodiment of the invention method employing a compound of Formula IV wherein R^1 is hydrogen, and R^2 is alkyl.

Another preferred embodiment of the invention method employing a compound of Formula IV wherein R^1 is methyl, and R^2 is alkyl.

Still another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of Formula IV wherein R^1 is methyl, and R^2 is methyl or ethyl.

Especially preferred is an embodiment of the invention method utilizing a compound of Formula IV selected from:

- 3-Aminomethyl-5-methylheptanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
- 5 3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-methyl-tridecanoic acid;
- 10 3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-trifluoromethyl-hexanoic acid;
- 15 3-Aminomethyl-5-phenyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(2-chlorophenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(3-chlorophenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(4-chlorophenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(2-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
- 20 3-Aminomethyl-5-(3-methoxyphenyl)-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-5-(4-methoxyphenyl)-hexanoic acid; and
- 3-Aminomethyl-5-(phenylmethyl)-hexanoic acid.

Another especially preferred embodiment of the invention method uses a compound of Formula IV selected from:

- 25 (3R,4S)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R,4S)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
- (3S,4S)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid;
- (3R,4R)-3-Aminomethyl-4,5-dimethyl-hexanoic acid MP;
- 30 3-Aminomethyl-4-isopropyl-hexanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-heptanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-octanoic acid;
- 3-Aminomethyl-4-isopropyl-nonanoic acid;

-26-

3-Aminomethyl-4-isopropyl-decanoic acid; and
3-Aminomethyl-4-phenyl-5-methyl-hexanoic acid.

Another preferred embodiment of the invention method uses a compound
of Formula IV selected from:

- 5 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-ethoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-propoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-isopropoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-*tert*-butoxy-hexanoic acid;
10 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-fluoromethoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-ethoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-phenoxy-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;
15 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-chloro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-fluoro-phenoxy)-hexanoic acid;
20 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-methoxy-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
25 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-hydroxy-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-methoxy-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-ethoxy-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-propoxy-hexanoic acid;
30 (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-isopropoxy-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-*tert*-butoxy-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoromethoxy-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-hexanoic acid;

- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenoxy-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- 5 (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- 10 (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenoxy)-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;
- 15 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(4-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
- 20 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(3-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-(2-nitro-phenoxy)-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-benzyloxy-5-methyl-hexanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-hydroxy-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-methoxy-5-methyl-heptanoic acid;
- 25 (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-ethoxy-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-propoxy-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-isopropoxy-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-tert-butoxy-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoromethoxy-5-methyl-heptanoic acid;
- 30 (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-ethoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3,3,3-trifluoro-propoxy)-heptanoic acid;
- (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-benzyloxy-5-methyl-heptanoic acid;

- (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenoxy-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
5 (3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic
10 acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy-phenoxy)-5-methyl-heptanoic
acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-trifluoromethyl-phenoxy)-
heptanoic acid;
15 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-trifluoromethyl-phenoxy)-
heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-trifluoromethyl-phenoxy)-
heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(4-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;
20 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(3-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-(2-nitro-phenoxy)-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
25 (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
30 (3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;

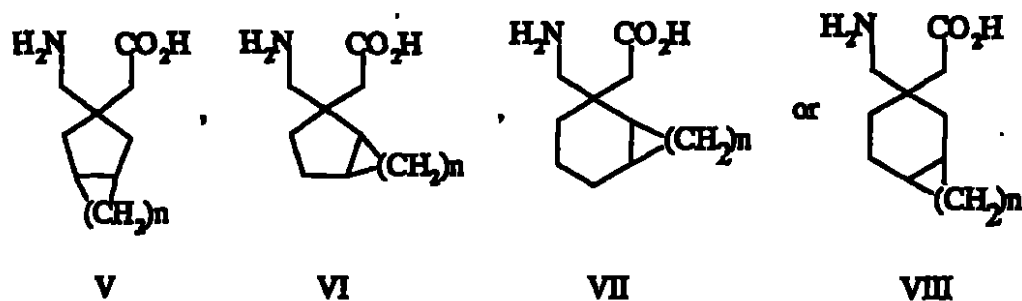
-29-

- (3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-chloro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
5 (3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-methoxy-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(4-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(3-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-(2-fluoro-phenyl)-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-7-enoic acid;
10 (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-8-enoic acid;
(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-oct-6-enoic acid;
(Z)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
(E)-(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-6-enoic acid;
15 (E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-non-7-enoic acid;
(Z)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dec-7-enoic acid;
(E)-(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undec-7-enoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6,6-trimethyl-heptanoic acid;
20 (3S,5S)-3-Aminomethyl-5,6-dimethyl-heptanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopropyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclobutyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclopentyl-hexanoic acid; and
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-cyclohexyl-hexanoic acid.
- 25 Still another more preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of Formula IV selected from:
- (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-nonanoic acid;
30 (3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-decanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-undecanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-dodecanoic acid;

- (3S,5R)-3-Aminomethyl-5,9-dimethyl-decanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,7-dimethyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5,8-dimethyl-nonanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopropyl-5-methyl-hexanoic acid;
5 (3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclobutyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclopentyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-6-cyclohexyl-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopropyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclobutyl-5-methyl-heptanoic acid;
10 (3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclopentyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-7-cyclohexyl-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopropyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclobutyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclopentyl-5-methyl-octanoic acid;
15 (3S,5R)-3-Aminomethyl-8-cyclohexyl-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-6-fluoro-5-methyl-hexanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-7-fluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8-fluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-9-fluoro-5-methyl-nonanoic acid;
20 (3S,5S)-3-Aminomethyl-7,7,7-trifluoro-5-methyl-heptanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-8,8,8-trifluoro-5-methyl-octanoic acid;
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-8-phenyl-octanoic acid;
(3S,5S)-3-Aminomethyl-5-methyl-6-phenyl-hexanoic acid; and
(3S,5R)-3-Aminomethyl-5-methyl-7-phenyl-heptanoic acid.

25

Another embodiment utilizes an A2D ligand that is a compound of the Formula V, VI, VII, or VIII



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein n is integer of from 1 to 4, where there are stereocenters, each center may be independently R or S.

A preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula V, VI, VII, or VIII, wherein n is an integer of from 2 to 4.

5 Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula V.

A still more preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula V, VI, VII, or VIII that is selected from:

- 10 (1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid;
(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid;
(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid;
(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid;
(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;
(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid; and
15 (2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid;

Another still more preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula V, VI, VII, or VIII that is selected from:

- (1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
20 (1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,5 β)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
25 (1 α ,5 β)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 α ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
30 (1 α ,6 α ,8 α)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 α ,9 α)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.1.0]hex-3-yl)-acetic acid,

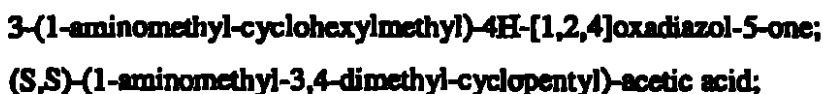
- (1 α ,3 β ,5 α)(3-Aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid,
(1 α ,3 β ,5 α)(2-Aminomethyl-octahydro-pentalen-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,6 α ,8 β)(2-Aminomethyl-octahydro-inden-2-yl)-acetic acid,
(1 α ,7 α ,9 β)(2-Aminomethyl-decahydro-azulen-2-yl)-acetic acid,
5 ((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
10 ((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3 α R,5S,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
15 ((3 α S,5S,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
((2R,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
20 ((2R,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
((2R,4 α S,9 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
acetic acid,
((2S,4 α S,9 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
acetic acid,
25 ((2S,4 α R,9 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
acetic acid,
((2R,4 α R,9 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
acetic acid,
((1R,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
30 ((1R,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
((1S,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,

- ((1S,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.1.0]hept-3-yl)-acetic acid,
 ((1R,3R,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 ((1R,3S,6R)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 ((1S,3S,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 5 ((1S,3R,6S)-3-Aminomethyl-bicyclo[4.2.0]oct-3-yl)-acetic acid,
 ((3 α R,5R,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 ((3 α R,5S,7 α R)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 ((3 α S,5S,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 ((3 α S,5R,7 α S)-5-Aminomethyl-octahydro-inden-5-yl)-acetic acid,
 10 ((2R,4 α R,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 ((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 ((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 ((2R,4 α S,8 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-naphthalen-2-yl)-acetic acid,
 ((2R,4 α R,9 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
 15 acetic acid,
 ((2S,4 α R,9 α R)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
 acetic acid,
 ((2S,4 α S,9 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
 acetic acid, and
 20 ((2R,4 α S,9 α S)-2-Aminomethyl-decahydro-benzocyclophepten-2-yl)-
 acetic acid.

A more preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D
 ligand of the Formula V, VI, VII, or VIII that is (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminomethyl-
 bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 A still more preferred embodiment of the invention method utilizes an
 A2D ligand of the Formula V, VI, VII, or VIII that is (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminomethyl-
 bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid hydrochloride.

Other preferred embodiments of the invention method are those wherein
 the A2D ligand that is employed is selected from the following compounds and
 30 their pharmaceutically acceptable salts:



-34-

(R,S)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

(S,R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid;

(3-aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid;

5 (3-aminomethyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, wherein the
cyclobutyl ring is trans to the methylamine group; and
C-[1-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methylamine.

These compounds can be prepared as described below or in PCT Patent
Application WO 99/21824, published May 6, 1999, PCT Patent Application WO
00/76958, published December 21, 2000, or PCT Patent Application WO
10 01/28978, published April 26, 2001. These applications are incorporated herein
by reference in their entireties.

A more preferred embodiment of the invention method utilizes the
hydrochloride salt of the compound 3-(1-aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-
[1,2,4]oxadiazol-5-one.

15 Another preferred embodiment of the invention method utilizes the cyclic
amino acids of the Formula I. These are described in US Patent No. 4,024,175 and
US Patent No. 4,087,544, which are both incorporated herein by reference in their
entireties.

20 Another preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D
ligand of the Formula II, and these compounds are described in US
Patent 5,563,175, which is incorporated herein by reference in its entirety.

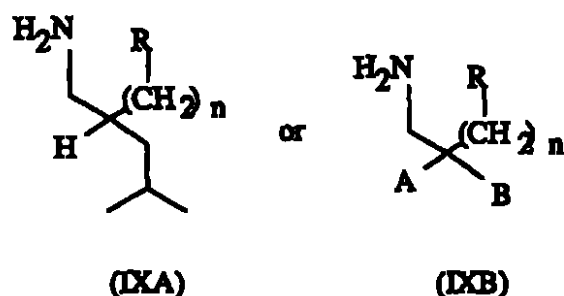
25 Another preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D
ligand of the Formula III, IIIC, IIIF, IIIG, or IIIH. These compounds are described
in PCT Patent Application No. WO 99/31075, which is incorporated herein by
reference in its entirety.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D
ligand of the Formula IV, which are described in PCT Patent Application No. WO
00/76958, which is incorporated herein by reference in its entirety.

30 Other preferred A2D ligands to be utilized in the invention method are
compounds of the Formula (IXA) and (IXB), which are described in PCT Patent
Application No. WO 99/31074, which is incorporated herein by reference in its
entirety.

PCT Patent Application No. WO 01/28978, which is incorporated herein by reference in its entirety, describes other preferred A2D ligands that can be utilized in preferred embodiments of the invention. Such compounds are compounds of the Formulas V, VI, VII, and VIII.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D ligand which is a compound of the Formula (IXA) or (IXB)



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

n is an integer of from 0 to 2;

R is sulfonamide,

amide,

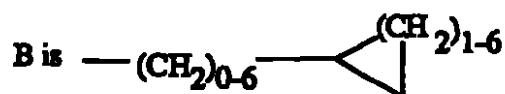
phosphonic acid,

heterocycle,

sulfonic acid, or

hydroxamic acid;

A is hydrogen or methyl; and



straight or branched alkyl of from 1 to 11 carbons, or

$\text{---}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{---Y---}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{---phenyl}$ wherein Y is ---O--- , ---S--- , $\text{---NR}'_3\text{---}$ wherein:

R'_3 is alkyl of from 1 to 6 carbons, cycloalkyl of from 3 to 8 carbons, benzyl or phenyl wherein benzyl or phenyl can be unsubstituted or substituted with from 1 to 3 substituents each independently selected from alkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, carboxy, carboalkoxy, trifluoromethyl, and nitro.

-36-

A more preferred embodiment of the invention method utilizes an A2D ligand which is a compound of the Formula (IXA) or (IXB), wherein R is a sulfonamide selected from $\text{-NHSO}_2\text{R}^{15}$ and $\text{-SO}_2\text{NHR}^{15}$, wherein R^{15} is straight or branched alkyl or trifluoromethyl.

5 An especially preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula (IXA) or (IXB) selected from:

4-Methyl-2-(1H-tetrazol-5-ylmethyl)-pentylamine;

3-(2-Aminomethyl-4-methyl-pentyl)-4H-[1,2,4]oxadiazole-5-thione, HCl;

(2-Aminomethyl-4-methyl-pentyl)-phosphonic acid;

10 3-(3-Amino-2-cyclopentyl-propyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

3-(3-Amino-2-cyclopentyl-propyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one;

2-Cyclopentyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-yl)-propylamine;

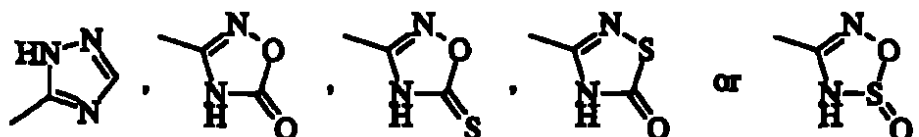
3-(3-Amino-2-cyclobutyl-propyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one;

15 3-(3-Amino-2-cyclobutyl-propyl)-4H-[1,2,4]thiadiazol-5-one; and

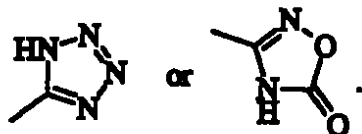
2-Cyclobutyl-3-(2-oxo-2,3-dihydro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxathiadiazol-4-yl)-propylamine.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula (IXA) or (IXB), wherein R is a phosphonic acid,
20 $\text{-PO}_3\text{H}_2$.

Another preferred embodiment of the invention method utilizes a compound of the Formula (IXA) or (IXB), wherein R is



More preferred is an embodiment of the invention method that utilizes a
25 compound of the Formula (IXA) or (IXB), wherein R is

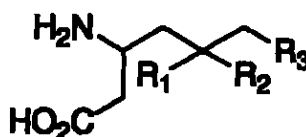


-37-

Still more preferred is an embodiment of the invention method that utilizes a compound of the Formula (IXA) or (IXB) that is 3-(2-aminomethyl-4-methyl-pentyl)-4H-[1,3,4]oxadiazol-5-one, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Still more preferred is an embodiment of the invention method that utilizes a compound of the Formula (IXA) or (IXB) that is 3-(2-aminomethyl-4-methyl-pentyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one hydrochloride.

Other A2D ligands that can be utilized in preferred embodiments of the invention method are described in United States Serial No. 10/401,060, filed on March 27, 2003. Such A2D ligands are compounds of the formulas X, XA, XB, XI, XIA, XIB and XB-1, as described below. Compounds of the formula X have the formula



X

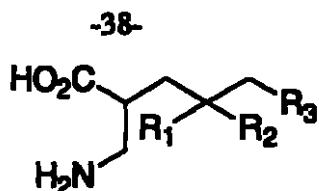
wherein R_1 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_2 is hydrogen or (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to five fluorine atoms;

R_3 is (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl, (C_3-C_6) cycloalkyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl, phenyl- (C_1-C_3) alkyl, pyridyl, pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, phenyl-N(H)-, or pyridyl-N(H)-, wherein each of the foregoing alkyl moieties can be optionally substituted with from one to five fluorine atoms, preferably with from zero to three fluorine atoms, and wherein said phenyl and said pyridyl and the phenyl and pyridyl moieties of said phenyl- (C_1-C_3) alkyl and said pyridyl- (C_1-C_3) alkyl, respectively, can be optionally substituted with from one to three substituents, preferably with from zero to two substituents, independently selected from chloro, fluoro, amino, nitro, cyano, (C_1-C_3) alkylamino, (C_1-C_3) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms and (C_1-C_3) alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms;

with the proviso that when R_1 is hydrogen, R_2 is not hydrogen; and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

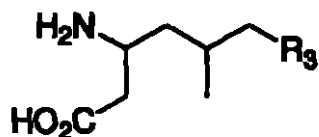
Compounds of the formula XI have the formula



XI

wherein R_1 , R_2 , and R_3 are defined as above, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

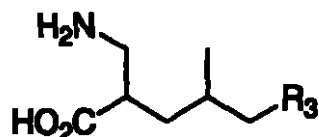
5 Compounds of the formula XA have the formula



XA

wherein R_3 is defined as above, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

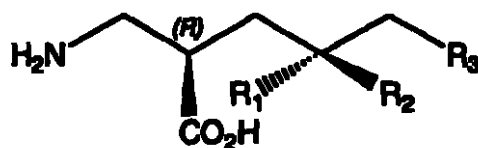
10 Compounds of the formula XIA have the formula



XIA

wherein R_3 is defined as above, and the pharmaceutically acceptable salts of such compounds.

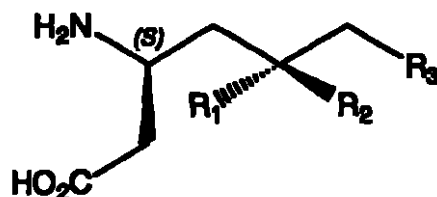
15 Compounds of the formula XIB have the formula



XIB

wherein R_1 , R_2 , and R_3 are defined as above.

20 Compounds of the formula XB have the formula

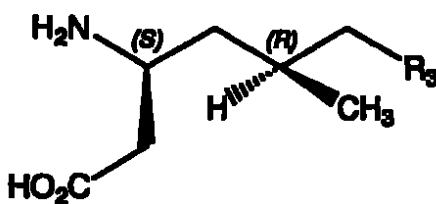


XB

-39-

wherein R_1 , R_2 , and R_3 are defined as above.

Compounds of the formula XB-1 have the formula



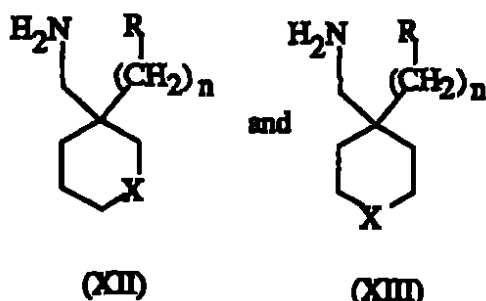
XB-1

5

wherein R_3 is defined as above.

Other A2D ligands that can be used in preferred embodiments of the present invention method are described in PCT Patent Application No.

WO 99/31057, which is incorporated herein by reference in its entirety. Such A2D ligands are compounds of the Formulas (XII) and (XIII)



10

or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

n is an integer of from 0 to 2;

R is sulfonamide,

amide,

15

phosphonic acid,

heterocycle,

sulfonic acid, or

hydroxamic acid; and

X is $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, or NR'_1 wherein R'_1 is hydrogen, straight or

20

branched alkyl of from 1 to 6 carbons, benzyl, $-C(O)R'_2$ wherein R'_2 is

straight or branched alkyl of 1 to 6 carbons, benzyl or phenyl or

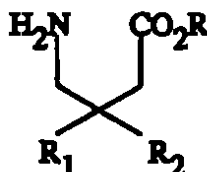
$-CO_2R'_3$ wherein R'_3 is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons,

or benzyl wherein the benzyl or phenyl groups can be unsubstituted or

-40-

substituted by from 1 to 3 substituents selected from halogen, trifluoromethyl, and nitro.

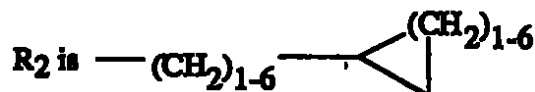
Other A2D ligands that may be utilized in preferred embodiments of the invention method are described in PCT Patent Application No. WO 98/17627, which is incorporated herein by reference in its entirety. Such A2D ligands are compounds of the formula



or a pharmaceutically acceptable salt thereof wherein:

R is hydrogen or lower alkyl;

10 R₁ is hydrogen or lower alkyl;



straight or branched alkyl of from 7 to 11 carbon atoms, or

$\text{---}(\text{CH}_2)_{(1-4)}\text{---X---}(\text{CH}_2)_{(0-4)}\text{---phenyl}$ wherein

X is ---O--- , ---S--- , $\text{---NR}_3\text{---}$ wherein

15 R₃ is alkyl of from 1 to 6 carbons, cycloalkyl of from 3 to 8 carbons,

benzyl or phenyl;

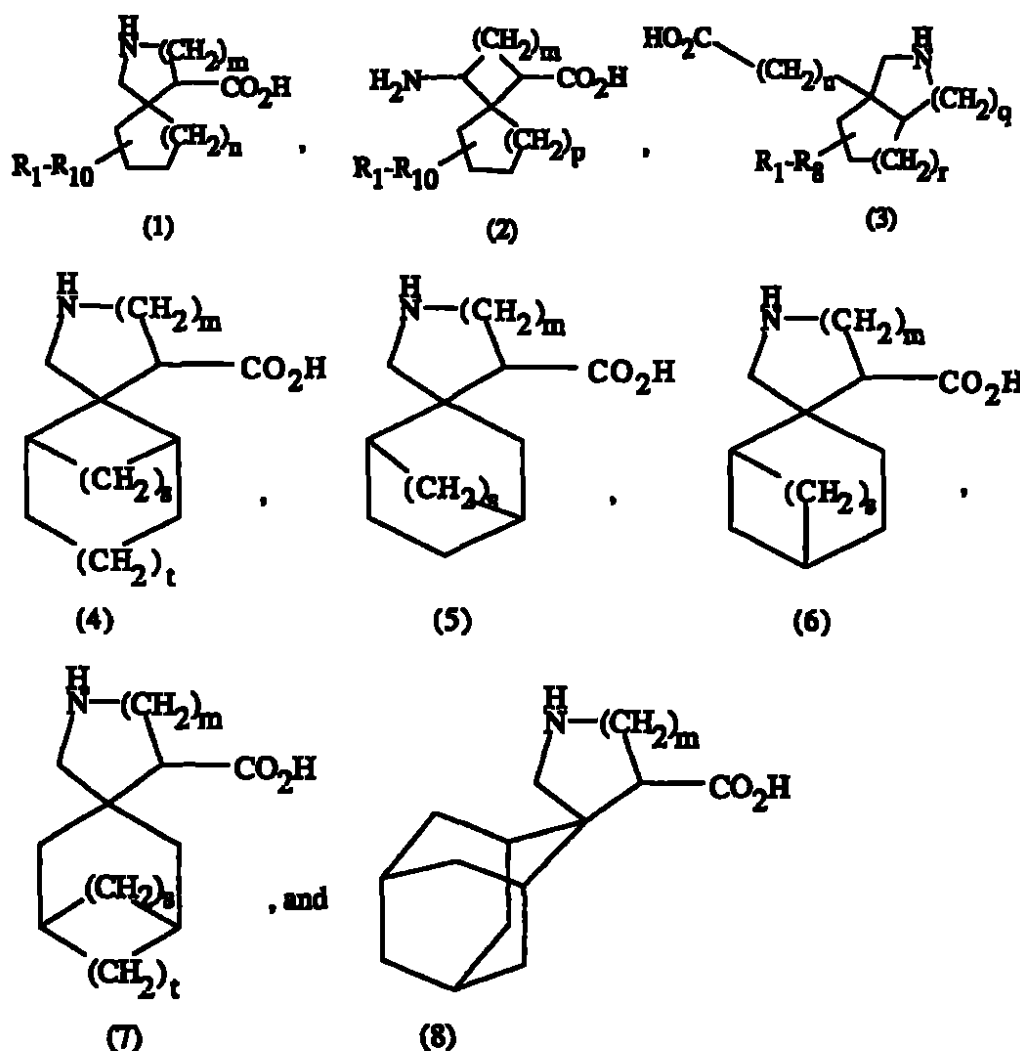
wherein phenyl and benzyl can be unsubstituted or substituted with from

1 to 3 substituents each independently selected from alkyl, alkoxy, halogen, hydroxy, carboxy, carboalkoxy, trifluoromethyl, amino, and nitro.

20

Other A2D ligands that can be utilized in preferred embodiments of the invention method are described in PCT Patent Application No. WO 99/61424, which is incorporated herein by reference in its entirety. Such A2D ligands are compounds of the formulas (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), and (8)

-41-



and the pharmaceutically acceptable salts and prodrugs of such compounds
 wherein:

R_1 to R_{10} are each independently selected from hydrogen or a straight or
 branched alkyl of from 1 to 6 carbons, benzyl, or phenyl;

m is an integer of from 0 to 3;

n is an integer of from 1 to 2;

10 o is an integer of from 0 to 3;

p is an integer of from 1 to 2;

q is an integer of from 0 to 2;

r is an integer of from 1 to 2;

s is an integer of from 1 to 3;

15 t is an integer of from 0 to 2; and

67

-42-

u is an integer of from 0 to 1.

All U.S. patents and WO publications referenced above are incorporated herein by reference in their entireties.

5 It should be appreciated that the terms "uses", "utilizes", and "employs" are used interchangeably when describing an embodiment of the present invention.

The phrase "lower alkyl" means a straight or branched alkyl group or radical having from 1 to 6 carbon atoms, and includes methyl, ethyl, *n*-propyl, *i*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, and the like.

10 The term "alkyl" is a straight or branched group of from 1 to 8 carbon atoms, unless stated otherwise, including but not limited to methyl, ethyl, propyl, *n*-propyl, isopropyl, butyl, 2-butyl, *tert*-butyl, and octyl. Alkyl can be unsubstituted or substituted by hydroxy or from 1 to 3 fluorine atoms. Preferred groups are methyl and ethyl.

15 The term "alkenyl" is a straight or branched group of from 2 to 8 carbon atoms containing 1 or 2 or 3 double bonds including but not limited to ethenyl, propen-1-yl, propen-2-yl, propen-3-yl, 1-hexen-3-yl, and hept-1,3-dien-7-yl. Alkenyl can be unsubstituted or substituted by from 1 to 3 fluorine atoms.

20 The term "cycloalkyl" means a cyclic group of from 3 to 7 carbon atoms including but not limited to cyclopropyl, cyclobutyl, and cycloheptyl.

The benzyl and phenyl groups may be unsubstituted or substituted with from 1 to 3 groups each independently selected from halogen, especially fluoro, alkoxy, alkyl, and NH₂.

25 "Halogen" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

The term "alkoxy" means the group -O-alkyl wherein alkyl is as defined above.

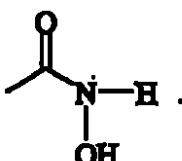
Sulfonamides are those of formula -NHSO₂R¹⁵ or -SO₂NHR¹⁵ wherein R¹⁵ is a straight or branched alkyl group of from 1 to 6 carbons or a trifluoromethyl.

30 Amides are compounds of formula -NHCOR¹² wherein R¹² is straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, benzyl, and phenyl.

-43-

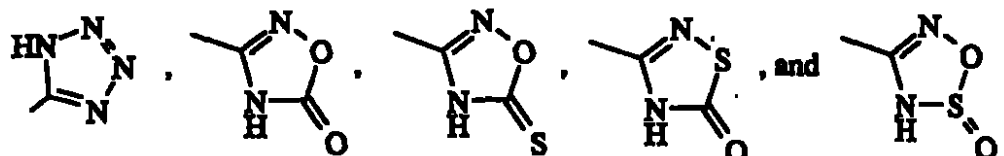
Phosphonic acids are $\text{-PO}_3\text{H}_2$.

Sulfonic acids are $\text{-SO}_3\text{H}$.

Hydroxamic acid is .

5 Heterocycles are groups of from 1 to 2 rings, the monocyclic rings having from 4 to 7 ring members and the bicyclic ring having from 7 to 12 ring members, with from 1 to 6 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen, and sulfur.

Preferred heterocycles are



10 The term "alkyl" is a straight or branched group of from 1 to 11 carbon atoms including but not limited to methyl, ethyl, propyl, n-propyl, isopropyl, butyl, 2-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, and n-hexyl, heptyl, octyl, nonyl, decyl, and undecyl except as where otherwise stated.

15 The cycloalkyl groups are from 3 to 8 carbons and are cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl unless otherwise stated.

The benzyl and phenyl groups may be unsubstituted or substituted by from 1 to 3 substituents selected from hydroxy, carboxy, carboalkoxy, halogen, CF_3 , nitro, alkyl, and alkoxy. Preferred are fluorine and chlorine.

20 Carboalkoxy is -COOalkyl wherein alkyl is as described above. Preferred are carbomethoxy and carboethoxy.

Examples of preferred A2D ligands for use with the present invention are those compounds generally or specifically disclosed in U.S. 4,024,175, particularly gabapentin, EP641330, particularly pregabalin, U.S. 5,563,175, WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, 25 particularly [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, WO9931075, particularly 3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-

methamphetamine, WO9921824, particularly (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid, WO0190052, WO0128978, particularly (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, EP0641330, WO9817627, WO0076958, WP03/082807A2, particularly, (3S,5R)-3-aminomethyl-5-methyl-octanoic acid, (3S,5R)-3-amino-5-methyl-heptanoic acid, and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid, EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000642, WO0222568, WO0230871, WO0230881 WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 and WO0228881, and pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

Most preferred A2D ligands of the present invention include: gabapentin, pregabalin, [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid, 3-(1-Aminomethyl-cyclohexylmethyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-one and C-[1-(1H-Tetrazol-5-ylmethyl)-cycloheptyl]-methamphetamine, (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, and (3S,5R)-3-amino-5-methyl-nonanoic acid.

SSRI's useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention 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, cericlamine, dapoxetine, nefazadone (Serxone[®]), and trazodone (Desyrel[®]), or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug. Preferably, the SSRI is sertraline.

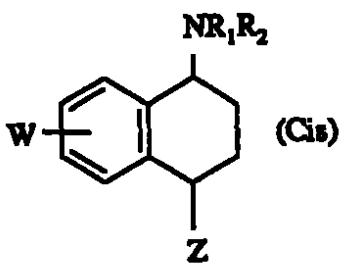
SNRI's useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include, but are not limited to, reboxetine (Edronax[®]) and all enantiomers of reboxetine, ie., (R/R,S/S,R/S,S/R), desipramine (Norpramin[®]), maprotiline (Ludiomil[®]), lofepramine (Gamanil[®]), mirtazepine (Remeron[®]), oxaprotiline, fezolamine, atomoxetine and bupropion (Wellbutrin[®]), bupropion

metabolite hydroxybupropion, nomifensine (Merital®), viloxazine (Vivalan®), or mianserin (Bolvidon®) or any prodrug thereof or any pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug. Preferably, the SNRI is reboxetine.

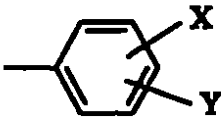
5 Pharmaceutical agents which inhibit the reuptake of both serotonin and norepinephrine include venlafaxine (Effexor®), venlafaxine metabolite O-desmethyivenlafaxine, clomipramine (Anafranil®), clomipramine metabolite desmethyloclopramine, duloxetine (Cymbalta®), milnacipran, and imipramine (Tofranil® or Janimine®).

10 Other SSRI's useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include the cis-isomeric compound of the formula

XIV



15 wherein with regard to formula XIV R_1 is selected from the group consisting of hydrogen and normal alkyl of from 1 to 3 carbon atoms, R_2 is normal alkyl of from 1 to 3 carbon atoms, Z is

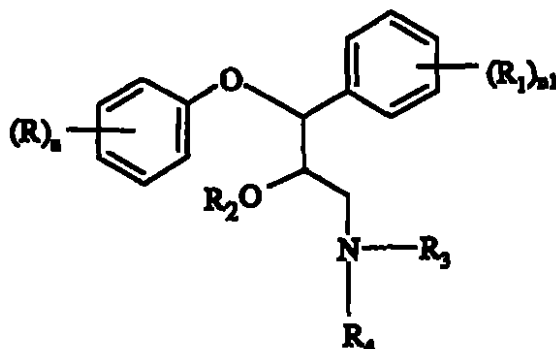


20 X and Y are each selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl, alkoxy of from 1 to 3 carbon atoms and cyano, with at least one of X and Y being other than hydrogen, and W is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl and alkoxy of from 1 to 3 carbon atoms and wherein the term "cis-isomeric" refers to the relative orientation of the NR_1R_2 and Z moieties on the cyclohexene ring with said compound being either the (1S)-enantiomer or the racemic mixture of the (1S)-
25 enantiomer with the corresponding (1R)-enantiomer or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug.

-46-

Other SNRI's useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include the racemates and optical isomers corresponding to a compound of the formula

XV



preferably the substituted propanolamine and morpholine derivatives,

corresponding to the above SNRI formula XV, wherein

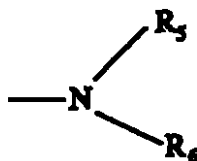
n and n_1 are, independently, 1, 2 or 3;

each of the groups R and R_1 , which may be the same or different, is hydrogen;

halogen; halo- C_1 - C_6 alkyl; hydroxy; C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 alkyl optionally

substituted; aryl- C_1 - C_6 alkyl optionally substituted; aryl- C_1 - C_6 alkoxy

optionally substituted; $-NO_2$;



wherein

R_5 and R_6 are, independently, hydrogen or C_1 - C_6 alkyl, or two adjacent R groups or two adjacent R_1 groups, taken together, form the $-O-CH_2-O-$ radical;

R_2 is hydrogen; C_1 - C_{12} alkyl optionally substituted, or aryl- C_1 - C_6 alkyl;

each of the groups R_3 and R_4 , which may be identical or different, is hydrogen, C_1 -

C_6 alkyl optionally substituted, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, aryl- C_2 - C_4 alkyl

optionally substituted, C_3 - C_7 cycloalkyl optionally substituted, or R_3 and R_4 with

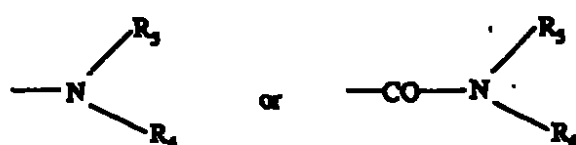
the nitrogen atom to which they are bonded form a pentatomic or hexatomic

saturated or unsaturated, optionally substituted, heteromonocyclic radical

-47-

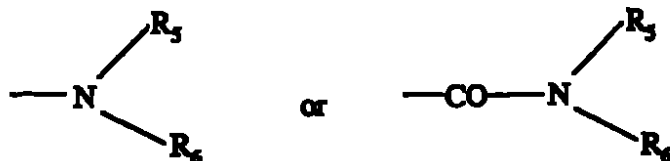
optionally containing other heteroatoms belonging to the class of O,S and N;
or R₂ and R₄, taken together, form the -CH₂-CH₂- radical. This invention also
includes the pharmaceutically acceptable salts of compounds with formula (XV)
as well as all the possible isomers and their mixtures, the metabolites provided
5 with pharmacological, e.g. antidepressant, activity and the metabolic precursors of
the compounds with formula (XV). The alkyl, alkenyl, alkynyl and alkoxy groups
may be straight or branched chains.

When one or more of the groups R and R₁ is a substituted C₁-C₆ alkyl
group it is preferably C₁-C₆ alkyl substituted by one or more substituents chosen
10 from hydroxy, C₁-C₆ alkoxy,



in which R₃ and R₄ are as defined above. An aryl group is preferably phenyl.

When one or more of the groups R₃ and R₄ is a substituted C₁-C₆ alkyl
15 group, it is preferably C₁-C₆ alkyl substituted by one or more substituents chosen
from halogen, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy,

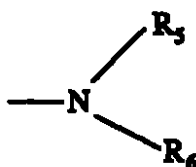


with R₃ and R₄ as defined above. The same substituents may be present on a
20 substituted C₁-C₁₂ alkyl group.

Substituted aryl-C₁-C₆ alkyl, aryl-C₁-C₄ alkyl and aryl-C₁-C₆ alkoxy
groups are preferably aryl-C₁-C₆ alkyl, aryl-C₁-C₄ alkyl and aryl-C₁-C₆ alkoxy
groups in which the aryl group is substituted by one or more C₁-C₆ alkyl,
halogen, halo-C₁-C₆ alkyl, hydroxy, C₁-C₆ alkoxy and

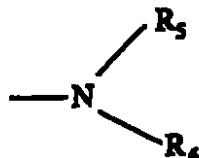
25

-48-



with R₅ and R₆ as defined above.

A substituted C₃-C₇ cycloalkyl group is a C₃-C₇ cycloalkyl substituted by one or more substituents preferably chosen from C₁-C₆ alkyl, halogen, halo-C₁-C₄-alkyl, hydroxy, C₁-C₄alkoxy and



in which R₅ and R₆ are defined above.

A C₁-C₆ alkyl group is preferably methyl, ethyl or isopropyl.

A C₁-C₁₂ alkyl group is preferably methyl, ethyl, isopropyl or octyl.

A C₂-C₄ alkenyl group is preferably vinyl or allyl.

A C₂-C₄ alkynyl group is preferably propargyl.

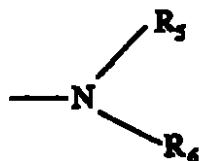
A halo-C₁-C₆ alkyl group is preferably trihalo-C₁-C₆ alkyl, in particular trifluoromethyl.

A C₁-C₆ alkoxy group is preferably methoxy or ethoxy.

An aryl-C₁-C₆ alkyl or aryl-C₁-C₄ alkyl group is preferably benzyl or phenethyl.

An aryl-C₁-C₆ alkoxy group is preferably benzyloxy.

In a



group, R₅ and R₆ preferably are, independently, hydrogen or C₁-C₃ alkyl, in particular methyl, ethyl or isopropyl.

A C₃-C₇ cycloalkyl group is preferably cyclopropyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

When R₃ and R₄, with the nitrogen atom to which they are linked, form a substituted heteromonocyclic radical, the substituents are preferably C₁-C₆ alkyl

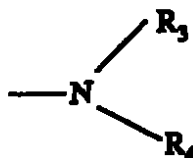
-49-

or aryl, in particular methyl or phenyl; preferred heteromonocyclic radicals are morpholino, piperidino, N-pyrrolidinyl, N-methyl-piperazinyl and N-phenyl-piperazinyl.

5 When two adjacent R groups or two adjacent R₁ groups form the -O-CH₂-O- radical, this is preferably a 3,4-methylenedioxy radical.

Owing to the presence of at least two asymmetric carbon atoms, for each compound of formula (XV) at least two distinct diastereoisomers may exist, from which at least four distinct enantiomers may be obtained: both the single diastereoisomers and their mixture as well as the single enantiomers are included
10 in the object of this invention. Examples of pharmaceutically acceptable salts of compounds (XV) are both the salts with inorganic acids, for example hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, and the salts with organic acids, for example, citric acid, tartaric acid, methansulphonic acid, fumaric acid, malic acid, maleic acid and mandelic acid.

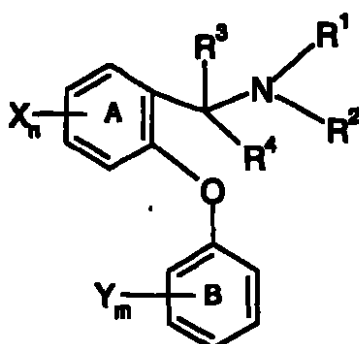
15 According to this invention preferred salts of compounds (XV) are those in which the



20 group is salified with one of the acids mentioned above, preferably the hydrochloric acid.

Further compounds useful for the methods and pharmaceutical compositions of the present invention include compounds that are both selective serotonin re-uptake inhibitors and norepinephrine/dopamine re-uptake inhibitors (SRI/DRI) and are of the formula

-50-



XVI

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;

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

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 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 (C_1-C_6) alkyl;

R^3 and R^4 are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, or R^3 and R^4 , 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 (C_1-C_6) alkyl;

or R^2 and R^3 , together with the nitrogen to which R^2 is attached and the carbon to which R^3 is attached, form a four to eight membered saturated ring containing one or two heteroatoms, including the nitrogen to which R^2 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;

- 5 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
- 10 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 R²NCR³ 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 XVI are described in WO 00/50380.
- 15

In a further aspect, the present invention is directed to a method of treating a subject, including a mammal, and particularly a human, suffering from depression, or depression with concomitant anxiety, or depression with

20 concomitant sleep disorders including insomnia, or depression with concomitant anxiety and sleep disorders including insomnia, or post traumatic stress disorder, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of:

- (a) an A2D ligand corresponding to (i) a compound of formula I, wherein
- 25 with regard to formula I, R₁, R₂ and R₃ are as defined above and including the racemate or the individual enantiomeric isomers thereof, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or said prodrug; or (ii) a compound of formula II wherein with regard to formula II, R₁ and n are as defined above, or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug; or a mixture thereof; and,
- 30

(b) an SSRI corresponding to a compound of formula III, wherein with regard to formula III R₁, R₂, X, Y and Z are as defined above and with said compound being either the (1S)-enantiomer or the racemic mixture of the (1S)-

-52-

enantiomer with the corresponding (1R)-enantiomer or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug, said compounds (a) and (b) being administered in either a sequential or concurrent manner, or

5 (c) an SNRI corresponding to a compound of formula IV, wherein with regard to formula IV R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined above and including the racemate or the individual enantiomeric isomers and diastereoisomers thereof, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug, said compounds (a) and (c) being administered in either a sequential or concurrent manner, or

10 (d) a combination of (a) with (b) and (c).

In a still further aspect, the present invention is directed to a pharmaceutical composition that has efficacy in treating a subject, including a mammal, and particularly a human, suffering from depression and particularly depression combined with one or more of the aforesaid conditions, diseases or disorders, said pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of:

15

(a) an A2D ligand corresponding to: (i) a compound of formula I, wherein with regard to formula I, R₁, R₂ and R₃ are as defined above and including the racemate or the individual enantiomeric isomers thereof, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or said prodrug; or (ii) a compound of formula II wherein with regard to formula II, R₁ and n are as defined above, or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug; or a mixture thereof; and,

20

(b) an SSRI corresponding to a compound of formula XIV, wherein with regard to formula XIV R₁, R₂, X, Y and Z are as defined above and 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; or,

25

(c) an SNRI corresponding to a compound of formula XV, wherein with regard to formula XV, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are as defined above and including the racemate or the individual enantiomeric isomers and diastereoisomers thereof, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug; or

30

(d) a combination of (a) with (b) and (c) and, optionally, a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.

The term "treating", as used herein, refers to reversing, alleviating, inhibiting the progress of, or preventing the disorder or condition to which such term applies, or preventing one or more symptoms of such condition or disorder. The term "treatment", as used herein, refers to the act of treating, as "treating" is defined immediately above.

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), 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 HPLC of a stereoisomeric mixture of a compound of the invention or a suitable salt or derivative thereof.

A number of A2D 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

-54-

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. Furthermore, since a number of the SSRIs, SNRIs, and dual acceptable inhibitors of the present invention are amines and a number of the A2D
5 ligands have an acid functionality, a further aspect of the present invention comprises a salt form containing the 2 components, particularly in a 1:1 combination. A suitable combination salt form is the salt formed by a 1:1 combination of gabapentin and sildenafil.

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

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

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

20 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
25 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
30 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.

-55-

(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.

5 (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.

10 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.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

15 The A2D ligands disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, the patents, patent applications and publications cited herein, each of which is hereby incorporated herein by reference, exemplify A2D ligands which can be used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits in accord with the present
20 invention, and refer to methods of preparing those A2D ligands: U.S. 4,024,175 (specifically, gabapentin) and U.S. 6,028,214 (specifically, pregabalin).

The SSRI's disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, the following patents, patent applications and publications, each of which is hereby incorporated herein by reference, exemplify
25 SSRI's which can be used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those SSRI's: U.S. 4,536,518 (specifically, sertraline); U.S. 4,943,590 [RE 34,712], U.S. 4,650,884 (specifically, citalopram); U.S. 3,198,834 (specifically d,l-fenfluramine); U.S. 3,912,743, 4,571,424 (specifically, femoxetine); U.S.
30 4,314,081, 4,626,549 (specifically, fluoxetine); U.S. 4,085,225 (specifically

-56-

fluvoxetine); U.S. 3,912,743, 4,007,196 (specifically, paroxetine). Ifoxetine, cyanodothiepin and litoxetine are known to the skilled person and may be prepared by methods known in the art.

5 The SNRI's disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, the following patents, patent applications and publications, each of which is hereby incorporated herein by reference, exemplify SNRI's which can be used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those SNRI's: U.S. 4,229,449, 5,068,433, 5,391,735 (specifically, reboxetine); BP 10 908,788, 980,231, U.S. 3,454,554 (specifically desipramine); U.S. 3,399,201 (specifically, maprotiline); BP 1,177,525, U.S. 3,637,660 (specifically, lofepramine); U.S. 4,062,843 (specifically, mirtazepine); U.S. 4,314,081, 4,018,895, 4,194,009 (specifically, atomoxetine); and U.S. 3,819,706, 3,885,046 (specifically, bupropion). Oxaprotiline and fezolamine are known to the skilled person and may be prepared by methods known in the art. The inhibitors of the reuptake of both serotonin and norepinephrine disclosed herein are prepared by methods well known to those skilled in the art. Specifically, the following patents, patent applications and publications, each of which are incorporated herein by reference, exemplify compounds which inhibit both serotonin and norepinephrine uptake which can be used in the combinations, pharmaceutical compositions, methods and kits of this invention, and refer to methods of preparing those compounds: venlafaxine (Effexor®), venlafaxine metabolite O- 20 desmethylvenlafaxine, clomipramine (Anafranil®), clomipramine metabolite desmethylclomipramine, duloxetine (Cymbalta®), milnacipran, and imipramine (Tofranil® or Janimine®). 25

For compounds of formula XIV of the present invention a favored embodiment is the enantiomer *cis*-(1*S*)-*N*-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine and its pharmaceutically acceptable acid addition salts. A preferred group of the compound of formula XIV consists of the (1*S*)- 30 enantiomers and the racemic mixtures of (1*S*)- and (1*R*)-enantiomers of said compounds. This group is referred to hereinafter as Group A of the present invention.

-57-

One favored group of the compounds of Group A consists of those wherein R₁ is hydrogen or methyl, R₂ is methyl and Z is selected from the group consisting of 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl, 4-methoxyphenyl and 3-trifluoromethyl-4-chloro-phenyl.

Another favored group of the compounds of Group A consists of those wherein R₁ is hydrogen or methyl, R₂ is methyl, W is hydrogen and Z is selected from the group consisting of 3,4-dichlorophenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl and 3-trifluoromethyl-4-chloro-phenyl.

Particularly valuable are the following compounds, in either the (1S)-enantiomeric or (1S)(1R) racemic forms, and their pharmaceutically acceptable acid addition salts:

Cis-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine;

Cis-N-methyl-4-(4-bromophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine;

Cis-N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine;

Cis-N-methyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine;

Cis-N-methyl-4-(3-trifluoromethyl-4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine;

Cis-N,N-dimethyl-4-(4-chlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine;

Cis-N,N-dimethyl-4-(3-trifluoromethyl-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine; and

Cis-N-methyl-4-(4-chlorophenyl)-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine.

Of interest also is the (1R)-enantiomer of cis-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthalenamine.

Compounds of formula XIV of the present invention may be in the form of pharmaceutically acceptable salts with both organic and inorganic acids as known in the art or in the form of prodrugs or pharmaceutically acceptable salts of said prodrugs.

-58-

For compounds of formula XV of the present invention a favored embodiment is 2-[(2-ethoxyphenoxy)(phenyl)methyl] morpholine) its racemates, enantiomers and diastereoisomers. Favored embodiments of formula XV of the present invention may be in the form of pharmaceutically acceptable salts with both organic and inorganic acids or bases as known in the art or in the form of prodrugs or pharmaceutically acceptable salts of said prodrugs.

Preferred compounds of the present invention are the compounds with formula (XV) wherein n and n₁ are, independently, 1 or 2; each of the groups R and R₁ is, independently, hydrogen, methoxy, ethoxy, chlorine, trifluoromethyl or two adjacent R groups form a -O-CH₂-O- radical; R₂ is hydrogen or methyl; one of the groups R₃ and R₄ is hydrogen and the other is methyl as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof. Particularly preferred compounds of the invention are the compounds with formula (XV) wherein n and n₁ are, independently, 1 or 2; each of the groups R and R₁ is, independently, hydrogen, methoxy, ethoxy, chlorine, trifluoromethyl or two adjacent R groups form the radical -O-CH₂-O-; R₂ and R₄, taken together, form the radical -CH₂-CH₂-, R₃ is hydrogen, methyl or isopropyl as well as the pharmaceutically acceptable salts thereof.

Examples of compounds preferred under this invention are:

- 2-(alpha-phenoxy-benzyl)-morpholine;
- 2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(3-methoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(4-methoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(4-chloro-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-2-methoxy-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-2-methoxy-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-4-ethoxy-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(4-chloro-phenoxy)-4-ethoxy-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-ethoxy-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-2-chloro-benzyl]-morpholine;
- 2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-2-chloro-benzyl]-morpholine;

- 2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-3-chloro-benzyl]-morpholine;
2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-3-chloro-benzyl]-morpholine;
2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-4-chloro-benzyl]-morpholine;
2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-chloro-benzyl]-morpholine;
5 2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-trifluoromethyl-benzyl]-morpholine;
2-[alpha-(4-ethoxy-phenoxy)-4-trifluoromethyl-benzyl]-morpholine;
2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-3,4-dichloro-benzyl]-morpholine;
2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-3,4-dichloro-benzyl]-morpholine;
4-methyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
10 4-methyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
4-methyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-3-chloro-benzyl]-morpholine;
4-methyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-3-chloro-benzyl]-morpholine;
4-methyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-4-chloro-benzyl]-morpholine;
4-methyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-chloro-benzyl]-morpholine;
15 4-methyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-trifluoromethyl-benzyl]-
morpholine;
4-methyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-4-trifluoromethyl-benzyl]-
morpholine;
4-isopropyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
20 4-isopropyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-benzyl]-morpholine;
4-isopropyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-3-chloro-benzyl]-morpholine;
4-isopropyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-3-chloro-benzyl]-morpholine;
4-isopropyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-4-chloro-benzyl]-morpholine;
4-isopropyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-chloro-benzyl]-morpholine;
25 4-isopropyl-2-[alpha-(2-methoxy-phenoxy)-4-trifluoromethyl-benzyl]-
morpholine;
4-isopropyl-2-[alpha-(2-ethoxy-phenoxy)-4-trifluoromethyl-benzyl]-
morpholine;
N-methyl-2-hydroxy-3-phenoxy-3-phenyl-propylamine;
30 N-methyl-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;
N-methyl-2-hydroxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;
N-methyl-2-hydroxy-3-(4-chloro-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;

-60-

N-methyl-2-hydroxy-3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;

N-methyl-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(2-chloro-phenyl)-propylamine;

5 N-methyl-2-hydroxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(2-chloro-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(3-chloro-phenyl)-propylamine;

10 N-methyl-2-hydroxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(3-chloro-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(4-chloro-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-hydroxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(4-chloro-phenyl)-propylamine;

15 N-methyl-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-hydroxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propylamine;

20 N-methyl-2-hydroxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-hydroxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-methoxy-3-phenoxy-3-phenyl-propylamine;

N-methyl-2-methoxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;

25 N-methyl-2-methoxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;

N-methyl-2-methoxy-3-(4-chloro-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;

N-methyl-2-methoxy-3-(3,4-methylenedioxy-phenoxy)-3-phenyl-propylamine;

N-methyl-2-methoxy-3-phenoxy-3-(2-chloro-phenyl)-propylamine;

30 N-methyl-2-methoxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(2-chloro-phenyl)-propylamine;

N-methyl-2-methoxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(2-chloro-phenyl)-propylamine;

- N-methyl-2-methoxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(3-chloro-phenyl)-propylamine;
- N-methyl-2-methoxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(3-chloro-phenyl)-propylamine;
- 5 N-methyl-2-methoxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(4-chloro-phenyl)-propylamine;
- N-methyl-2-methoxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(4-chloro-phenyl)-propylamine;
- 10 N-methyl-2-methoxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propylamine;
- N-methyl-2-methoxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-propylamine;
- N-methyl-2-methoxy-3-(2-methoxy-phenoxy)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propylamine;
- 15 N-methyl-2-methoxy-3-(2-ethoxy-phenoxy)-3-(3,4-dichloro-phenyl)-propylamine, as well as their pharmaceutically acceptable salts with both organic and inorganic acids as known in the art or in the form of prodrugs or pharmaceutically acceptable salts of said prodrugs.
- A particularly preferred SSRI and A2D combination is sertraline and an
- 20 A2D ligand 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 and 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)-
- 25 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, (3S,5R)-3-Amino-5-methyl-octanoic acid, and bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid, and pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. Sertraline hydrochloride is a preferred salt.
- 30 As an alternative or further aspect of the present invention, there is provided a combination, particularly a synergistic combination, comprising

-62-

gabapentin and/or pregabalin and sertraline or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

As an alternative or further aspect of the present invention, there is provided a combination, particularly a synergistic combination, comprising
5 pregabalin and sertraline or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

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

- gabapentin and sertraline;**
- 10 gabapentin and fluoxetine;**
- gabapentin and paroxetine;**
- gabapentin and citalopram;**
- gabapentin and bupropion;**
- gabapentin and venlafaxine;**
- 15 gabapentin and reboxetine;**
- pregabalin and sertraline;**
- pregabalin and fluoxetine;**
- pregabalin and paroxetine;**
- pregabalin and citalopram;**
- 20 pregabalin and bupropion;**
- pregabalin and venlafaxine;**
- pregabalin and reboxetine;**
- pregabalin and (S,S)-reboxetine.**
- [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and**
- 25 sertraline;**
- [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and**
- fluoxetine;**
- [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and**
- paroxetine;**
- 30 [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and**
- citalopram;**
- [(1R,5R,6S)-6-(Aminomethyl)bicyclo[3.2.0]hept-6-yl]acetic acid and**
- bupropion;**

-63-

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

(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and
sertraline;

5 (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and
fluoxetine;

(1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and
paroxetine;

10 (1 α ,3 α ,5 α)(3-amino-methyl-bicyclo[3.2.0]hept-3-yl)-acetic acid and
citalopram;

(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
venlafaxine;

15 (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and
sertraline;

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

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

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

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

25 (3S,4S)-(1-Aminomethyl-3,4-dimethyl-cyclopentyl)-acetic acid and
venlafaxine;

or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

30 The compounds of formulas I, II, III and IV of the present invention may
be separately or in combination formulated with pharmaceutically acceptable
carriers and excipients as known in the art and taught in U.S. 6,197,819, U.S.
4,024,175, U.S. 4,536,518 and U.S. 4,229,449, the disclosures of which are
incorporated herein by reference, and administered in a wide variety of dosage

-64-

forms as therein disclosed. Such dosage forms may be optionally modified as known in the art and in accord with the disclosures of U.S. 6,197,819, U.S. 4,024,175, U.S. 4,536,518 and U.S. 4,229,449 to include an effective amount of a compound corresponding to a compound selected from (a) a compound of formula I or formula II of the present invention, or mixtures thereof, combined with (b) an effective amount of a compound corresponding to formula XIV or (c) an effective amount of a compound corresponding to formula XV of the present invention, or a combination of (a), (b) and (c) thereby forming a unitary dosage form.

Although the aforesaid unitary dosage form provides convenience, according to the method of the present invention a pharmaceutical formulation comprising compounds corresponding to (a) formula I or formula II or a mixture thereof may be administered in combination with a pharmaceutical formulation (b) comprising at least one compound corresponding to formula XIV or a pharmaceutical formulation (c) comprising at least one compound corresponding to formula XV in a concurrent or a consecutive manner, or (a) may be administered with (b) and (c) in a concurrent or a consecutive manner.

Dosage levels of A2D ligands, SSRI's and SNRI's are well known in the art. Any effective amount of an A2D ligand may be administered with an effective amount of an SSRI or an SNRI or a combination of an SSRI and a SNRI in a concurrent or sequential manner by any means known in the art.

For example, dosage levels of a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula I of the present invention are as follows: The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 1 mg to about 300 mg/kg (milligram per kilogram) daily, based on an average 70 kg patient. A daily dose range of about 1 mg to about 50 mg/kg is preferred. The dosages, however, may be varied depending upon the requirement with a patient, the severity of the condition being treated, and the compound being employed. Determination of the proper dosage for particular situations is within the skill of the art.

An example of individual dosage levels of a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula II of the present invention is about 5 to about 50 mg. parenterally and about 20 to about 200 mg. enterally.

90

An example of normally administered dosage levels of a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula XIV of the present invention is about 0.3 mg. to about 10 mg. per kg. of body weight per day, although variations will necessarily occur depending upon the conditions of the subject being treated and the particular route of administration chosen.

In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed, provided that such higher dose levels are first divided into several small doses for administration throughout the day.

An example of normally administered dosage levels of a pharmaceutical formulation comprising a compound of formula XV of the present invention suitable for oral administration to adult humans, is preferably about 5 to about 30 mg pro dose about 2 to about 4 times a day.

According to the method of the present invention, the combination of active ingredients comprising (a) an A2D ligand, including any of the compounds corresponding to formulas I or II or a mixture thereof, (b) an SSRI, including any of the compounds corresponding to formula XIV, or (c) an SNRI including any of the compounds corresponding to formula XV, or the combination of (a), (b) and (c), when used for the treatment of a subject, preferably a depressed subject, and most preferably a subject suffering from a combination of depression and anxiety, depression and sleep disorder or depression, anxiety and sleep disorder, or from post-traumatic stress, may be administered in separate parts comprising (a) and (b) or (c), or (a) and (b) and (c), or in a unitary dosage form comprising (a) and (b) or (a) and (c) or (a), (b) and (c). In any case, the active ingredients (a), (b) and (c) may be administered either alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers by any of the routes indicated in the incorporated references, and such administration can be carried out in both single and multiple dosages.

More particularly, according to the method of the present invention, the effective dosage level of said A2D ligand (a) may range from about 5% to about 100% of the effective dosage level when used without an SSRI (b) or an SNRI (c). In addition, the effective dosage level of said SSRI (b) or said SNRI (c) when used either separately in conjunction with A2D ligand (a), or together in conjunction

91

-66-

with A2D ligand (a) may range from about 5% to about 100% of the effective dosage level when used without an A2D ligand.

5 In accord with procedures generally known and practiced in the art, when used in combination, the dosage level of (a) the A2D ligand, including any of the compounds corresponding to formulas I or II or a mixture thereof, (b) the SSRI, including any of the compounds corresponding to formula XIV and (c) the SNRI, including any of the compounds corresponding to formula XV may be adjusted to achieve the optimum effective dosage level.

10 The pharmaceutically active agents used in the methods and pharmaceutical compositions of this invention can be administered orally, parenterally, or topically, alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or diluents, and such administration may be carried out in single or multiple doses. More particularly, the therapeutic agents of this invention can be administered in a wide variety of different dosage forms, i.e.,
15 they may be combined with various pharmaceutically acceptable inert carriers in the form of tablets, capsules, lozenges, troches, hard candies, powders, sprays, creams, salves, suppositories, jellies, gels, pastes, lotions, ointments, aqueous suspensions, injectable solutions, elixirs, syrups, and the like. Such carriers include solid diluents or fillers, sterile aqueous media and various non-toxic
20 organic solvents, etc. Moreover, oral pharmaceutical compositions can be suitably sweetened and/or flavored. In general, the therapeutically-effective compounds of this invention are present in such dosage forms at concentration levels ranging from about 5.0% to about 70% by weight.

25 For oral administration, tablets containing various excipients such as microcrystalline cellulose, sodium citrate, calcium carbonate, dicalcium phosphate and glycine may be employed along with various disintegrants such as starch (and preferably corn, potato or tapioca starch), alginic acid and certain complex silicates, together with granulation binders like polyvinylpyrrolidone, sucrose, gelatin and acacia. Additionally, lubricating agents such as magnesium stearate,
30 sodium lauryl sulfate and talc are often very useful for tableting purposes. Solid compositions of a similar type may also be employed as fillers in gelatin capsules; preferred materials in this connection also include lactose or milk sugar as well as high molecular weight polyethylene glycols. When aqueous suspensions and/or

-67-

elixirs are desired for oral administration, the active ingredient may be combined with various sweetening or flavoring agents, coloring matter or dyes, and, if so desired, emulsifying and/or suspending agents as well, together with such diluents as water, ethanol, propylene glycol, glycerin and various like combinations thereof.

For parenteral administration, solutions of a pharmaceutically active agent used in accordance with this invention in either sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol may be employed. The aqueous solutions should be suitably buffered (preferably pH greater than 8) if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic. These aqueous solutions are suitable for intravenous injection purposes. The oily solutions are suitable for intra-articular, intra-muscular and subcutaneous injection purposes. The preparation of all these solutions under sterile conditions is readily accomplished by standard pharmaceutical techniques well known to those skilled in the art.

Additionally, it is also possible to administer the active agents used in accordance with the present invention topically, and this may be done by way of creams, jellies, gels, pastes, patches, ointments and the like, in accordance with standard pharmaceutical practice.

The anti-depressant and anxiolytic efficacy of the method and composition of the present invention may be assessed by the following tests using standard protocols to evaluate the efficacy of each active ingredient separately and in combination:

The rat Vogel Water-lick Vogel Conflict test is used to detect anxiolytic-like activity. For each experiment, naive rats are randomly divided into groups. All rats are water deprived for 24 hours prior to day one of testing. On day one, rats were placed into the test chambers and allowed to drink about five mLs of water from a drinking tube on a water bottle mounted on the outside of the test chamber. Immediately following the drinking session rats were returned to their home cages. Rats that do not meet the drinking criteria are excluded from further testing and thus are not used in the results. All rats are then water and food deprived for the next 24 hrs. On test Day two, each rat is given an appropriate treatment and placed into a test chamber and allowed to drink during a 10-minute session. Adjacent to the drink-tube is an optical lickometer with a photo beam

-68-

detector that counts the number of licks during active drinking. Normally rats would emit approximately 1000 licks on day two. However, under test conditions, for every 10 licks, rats receive a mild shock through the drink-tube, which suppresses drinking behavior to ~10% of normal levels. A conflict or anxiety-producing situation is inferred. Thus, anxiety is reflected by low amounts of drinking. Compounds that significantly increase suppressed drinking compared to concurrently run controls are presumed to possess anxiolytic-like properties. Standard benzodiazepine anxiolytic are active in this test.

The rat forced swim test is used to detect antidepressant-like activity. For each experiment, naive rats are randomly divided into groups. On day one a rat is put in a tank of water for 15 minutes, after which it is removed and allowed to dry-off. The tank of water has a wire mesh wheel centered at the air / water interface. The rats initially try to escape the tank by swimming, with activity directed at the wheel. The number of wheel revolutions indicates the amount of activity. On next test day, which can be the following day or up to five days later, the rat is placed back in the tank. Normally the rat does not try to escape on day two and floats in the water. This is reflected in a relatively low number of wheel revolutions. Antidepressants increase the amount of swimming time on day two, measured by wheel revolutions. Drugs can be administered either acutely or repeatedly.

Pharmaceutical Composition Examples

In the following Examples, the term 'active compound' or 'active ingredient' refers to a suitable combination or individual element of an A2D ligand and a SSRI, SNRI, SSRI/SNRI, or mixtures thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt or solvate, 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.

-69-

Composition A

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

10

Composition B

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

20

Composition C

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

30

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

-70-

Composition D

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

Composition E

	<u>mg/tablet</u>
Active ingredient	250
Magnesium Stearate	5
Lactose	145
Avicel	<u>100</u>
15	500

Composition F (Controlled release composition)

	<u>mg/tablet</u>
(a) Active ingredient	500
20 (b) Hydroxypropylmethylcellulose	112
(Methocel K4M Premium)	
(c) Lactose B.P.	53
(d) Povidone B.P.C.	28
(e) Magnesium Stearate	<u>7</u>
25	700

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

30

Composition G (Enteric-coated tablet)

-71-

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).

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

10 Composition H (Enteric-coated controlled release tablet)

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

20

(ii) Capsule compositions

Composition A

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

Composition B

30

mg/capsule

(a)	Active ingredient	250
(b)	Lactose B.P.	143

-72-

(c)	Sodium Starch Glycollate	25
(d)	Magnesium Stearate	<u>2</u>
		420

5 Composition C

mg/capsule

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

10

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.

15 Composition D

mg/capsule

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

20

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

25 Composition E (Controlled release capsule)

mg/capsule

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

30

98.

-73-

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

5

Composition F (Enteric capsule)

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

15

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.

20

Composition G (Enteric-coated controlled release capsule)

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

30

(iii) Intravenous injection composition

Active ingredient

0.200g

99

-74-

Sterile, pyrogen-free phosphate buffer (pH 9.0) to 10 ml

5 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	Flavor	0.0125ml
	Purified Water q.s. to	5.0ml

30 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.

-75-

(vi) Suppository composition

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

(vii) Pessary composition

	<u>mg/pessary</u>
Active ingredient (63µm)	250
20 Anhydrous Dextrose	380
Potato Starch	363
Magnesium Stearate	<u>7</u>
	1000

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

(viii) Transdermal composition

Active ingredient	200mg
30 Alcohol USP	0.1ml
Hydroxyethyl cellulose	

-76-

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

-77-

CLAIMS

What is Claimed is:

- 5 1. A method of treating depression and/or anxiety in a mammal, including a human, comprising: administering to said mammal a combination of active agents comprising:
(a) an alpha-2-delta (A2D) ligand or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or said prodrug and, active agents selected from;
10 (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug,
(c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug and mixtures of (b) and (c),
15 wherein said active agents (a), (b) and (c) above are administered in amounts that are effective in said combination.
- 20 2. The method according to Claim 1, wherein (b) and (c) are the same active agent.
3. The method according to Claim 1, wherein said depression and/or anxiety is accompanied with at least one other concomitant disease, disorder or condition.
- 25 4. The method according to Claim 1, wherein said active agents (a) and (b), (a) and (c), or (a), (b), and (c) are administered concurrently or consecutively.
- 30 5. The method according to Claim 1 wherein said A2D ligand is selected from the group consisting of gabapentin, pregabalin, or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or said prodrug.

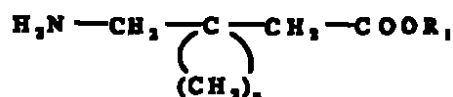
103

-78-

- 5 6. The method according to Claim 1 wherein said SSRI is selected from the group consisting of: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, ceniclamine, dapoxetine, nefazaodone, and trazodone, or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug.
- 10 7. The method according to Claim 1 wherein said SNRI is selected from the group consisting of: reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, atomoxetine, bupropion, mianserin, or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug.
- 15 8. The method according to Claim 3 of treating depression with concomitant anxiety.
9. The method according to Claim 3 of treating post-traumatic stress disorder.
- 20 10. The method according to Claim 3 of treating depression with concomitant sleep disorders including insomnia.
- 25 11. The method according to Claim 1 of treating depression with concomitant anxiety and sleep disorders including insomnia.
12. The method according to Claim 1 of treating attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with concomitant anxiety.
- 30 13. The method according to Claim 1 of treating anxiety with concomitant sleep disorders including insomnia.
14. The method according to Claim 1 wherein
(a) comprises (i) a compound having the formula

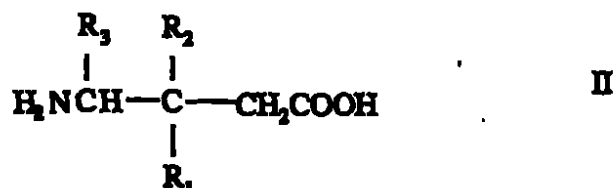
-79-

I



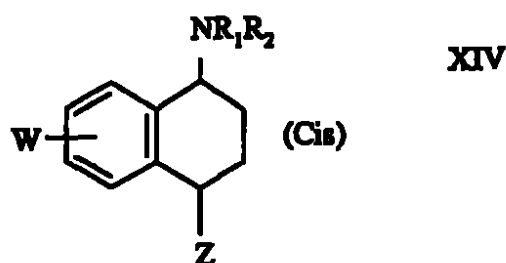
wherein with regard to formula II, R_1 is a hydrogen atom or a lower alkyl and n is 4, 5, or 6 wherein the lower alkyls are straight or branched chain alkyls containing up to 8, and preferably up to 4 carbon atoms selected from methyl, ethyl, isopropyl, and tert.-butyl, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or said prodrug; or

(ii) a compound having the formula



wherein with regard to formula I, R_1 is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, phenyl or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_2 is hydrogen or methyl; and R_3 is hydrogen, methyl, or carboxyl; said formula including the racemates or the individual enantiomers thereof; or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or said prodrug; or a mixture of said compound of formula I with said compound of formula II, or said prodrugs, pharmaceutically acceptable salts or salts of said prodrugs corresponding to said compounds of formula I and formula II

15. The method according to Claim 1 wherein
(b) comprises an effective amount of a compound selected from the group consisting of *cis*-isomeric bases of the formula



-80-

wherein with regard to formula XIV

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

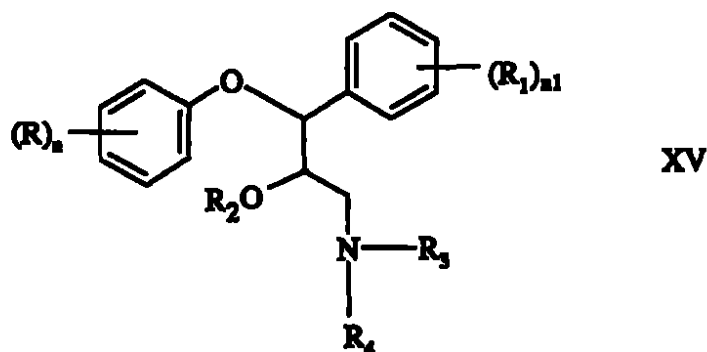
R_2 is methyl,

Z is selected from the group consisting of 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl and 3-trifluoromethyl-4-chloro-phenyl, and

W is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl and alkoxy of from 1 to 3 carbon atoms,

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.

16. The method according to Claim 1 wherein
(c) comprises an effective amount of a compound having the formula



wherein with regard to formula XV

n and n_1 are independently 1, 2 or 3;

each of the groups R and R_1 which may be the same or different is hydrogen;

halogen; halo- C_1 - C_6 -alkyl; hydroxy; C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 alkyl

unsubstituted or substituted by one or more hydroxy or C_1 - C_6 alkoxy

groups; phenyl- C_1 - C_6 -alkyl or phenyl- C_1 - C_6 -alkoxy in which the phenyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents

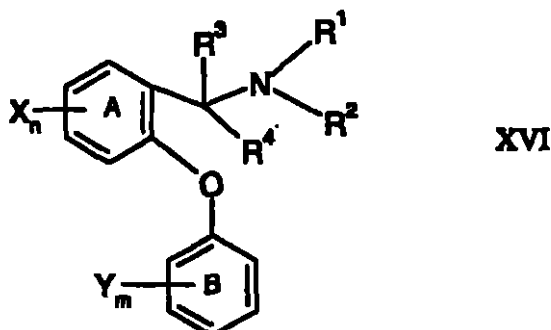
-81-

chosen from the group consisting of C₁-C₆ alkyl, halogen, C₁-C₆-alkoxy, hydroxy and halo-C₁-C₆ alkyl;

R₃ is hydrogen, C₁-C₆ alkyl unsubstituted or substituted by one or more halogen, hydroxy or C₁-C₆ alkoxy groups C₂-C₄ alkenyl; C₂-C₄ alkynyl; phenyl-C₁-C₄-alkyl in which the phenyl group may be unsubstituted or substituted by one or more C₁-C₆ alkyl, halogen, halo- C₁-C₆ alkyl, hydroxy and C₁-C₆ alkoxy groups; or C₃-C₇ cycloalkyl unsubstituted or substituted by one or more C₁-C₆ alkyl, halogen, halo- C₁-C₆ alkyl, hydroxy and C₁-C₆ alkoxy groups;

R₂ and R₄, taken together, form the radical -CH₂-CH₂-, with said compound of formula IV being either a racemic mixture or individual enantiomeric isomers and diastereoisomers or mixtures thereof, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug.

17. A method according to Claim 1 wherein
(c) comprises an effective amount of a compound having the formula



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 XVI and the carbon to which R³, R⁴ and NR¹R² 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;

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

107.

-82-

R^1 and R^2 are selected, independently, from hydrogen, (C₁-C₄)alkyl, (C₂-C₄)alkenyl, and (C₂-C₄)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 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-C₄)alkyl;

R^3 and R^4 are selected, independently, from hydrogen and (C₁-C₄) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, or R^3 and R^4 , 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-C₄)alkyl; or R^2 and R^3 , together with the nitrogen to which R^2 is attached and the carbon to which R^3 is attached, form a four to eight membered saturated ring containing one or two heteroatoms, including the nitrogen to which R^2 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-C₄)alkyl;

each X is selected, independently, from hydrogen, halo, (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-C₄)alkyl, wherein R⁵ and R⁶ are selected, independently, from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl, and p is zero, one or two; and

each Y is selected, independently, from hydrogen, (C₁-C₄)alkyl and halo;

108

-83-

with the proviso that: (a) no more than one of NR^1R^2 , CR^3R^4 and R^2NCR^3 can form a ring; and (b) at least one X must be other than hydrogen when (i) R^3 and R^4 are both hydrogen, (ii) R^1 and R^2 are selected, independently, from hydrogen and $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, and (iii) ring B is mono- or disubstituted with, respectively, one or two halo groups; or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The method according to Claim 17, wherein said compound or salt is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:
- [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-dimethylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-trifluoromethylbenzyl]-dimethylamine;
 N-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-dimethylaminomethylphenyl]-acetamide;
 {1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)phenyl]-ethyl}-dimethylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-trifluoromethylbenzyl]-dimethylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-trifluoromethylbenzyl]-methylamine;
 [4-Chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)-benzyl]-methylamine;
 {1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;
 {1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)phenyl]-ethyl}-methylamine;
 {1-[2-(4-Chlorophenoxy)phenyl]ethyl}-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-methoxybenzyl]-methylamine;
 [2-(4-Chlorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methylamine;
 {1-[2-(4-Chlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-methylbenzyl]-dimethylamine;
 [4-Bromo-2-(3,4-dichlorophenoxy)-benzyl]-methylamine;
 [5-Bromo-2-(3,4-dichlorophenoxy)-benzyl]-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4,5-dimethoxybenzyl]-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-methoxybenzyl]-dimethylamine;
 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-methylaminomethyl-benzonitrile;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4,5-dimethylbenzyl]-methylamine;
 3-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-methylaminomethyl-benzonitrile;
 (+)-{1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;

109

-84-

(-)-{1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methanamine;
[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-trifluoromethyl-benzyl]-methanamine;
[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-methoxybenzyl]-methanamine;
[2-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methanamine;
5 [2-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methanamine;
(+/-)-2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-pyrrolidine;
(-)-2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-pyrrolidine;
(+)-2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-pyrrolidine; and
2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-N-methylpyrrolidine.

10

19. The method according to Claim 14 wherein (b) comprises an effective amount of the compound of formula XIV, wherein, with regard to formula XIV, R₁, R₂, W and Z are as defined in Claim 14 and (c) comprises an effective amount of the compound of formula XV, wherein, with regard to
15 formula XV, n, n₁, R, R₁, R₂, R₃ and R₄ are as defined in Claim 15.

15

20. The method according to Claim 19 wherein the compound of formula I corresponds to S-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl) butanoic acid, and the compound of formula II corresponds to 1-(aminomethyl)cyclohexanecarboxylic acid, and the compound of formula XIV corresponds to (1S-cis)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine, and the compound of formula IV corresponds to (RS)-2-[(RS-α (2-ethoxyphenoxy)benzyl]-morpholine.

20

21. The method according to Claim 1 of treating a mammal, including a human, for depression and depression with at least one concomitant disease, disorder or condition, selected from the group consisting of; anxiety, post traumatic stress disorder and sleep disorders including insomnia.

25

30

22. A method according to Claim 1 of treating depression or anxiety with one or more concomitant disease, disorder or condition selected from the group consisting of: anxiety, post traumatic stress disorder, panic phobias,

5 obsessive compulsive disorder (OCD), borderline personality disorder,
sleep disorder, psychosis, seizures, dyskinesia, symptoms of Huntington's
or Parkinson's diseases, spasticity, seizures resulting from epilepsy,
cerebral ischemia, anorexia, faintness attacks, hypokinesia, cranial
traumas, deteriorated cerebral function in geriatric patients, chemical
dependencies, premature ejaculation, post myocardial infarction,
regulation of immune response, immune system disorders, premenstrual
syndrome (PMS) associated mood and appetite disorder, hot flashes,
cancer, potential stenosis, modification of feeding behavior, carbohydrate
10 cravings, late luteal phase dysphoric disorder, attention deficit
hyperactivity disorder (ADHD), and tobacco withdrawal-associated
symptoms.

15 23. The method according to Claim 1 of treating circadian rhythm disorders,
psychoactive substance abuse and dependence, paraphilias, sexual
dysfunctions, stress related illnesses and personality disorders manifested
by anger, rejection sensitivity, low mental or physical energy, circadian
rhythm disorders, personality disorders including borderline and antisocial
personality disorders, hypochondriasis, psychoactive substance use
20 disorders, sexual disorders, schizophrenia, and related symptoms including
stress, worry, and lack of mental or physical energy.

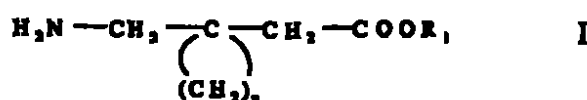
25 24. The method according to Claim 19 of treating a mammal, including a
human, for depression and depression with at least one concomitant
disease, disorder or condition, selected from the group consisting of;
anxiety, post traumatic stress disorder and sleep disorders including
insomnia.

30 25. A method according to Claim 19 of treating depression with one or more
concomitant disease, disorder or condition selected from the group
consisting of: anxiety, post traumatic stress disorder, panic phobias,
obsessive compulsive disorder (OCD), borderline personality disorder,
sleep disorder, psychosis, seizures, dyskinesia, symptoms of Huntington's

- or Parkinson's diseases, spasticity, seizures resulting from epilepsy, cerebral ischemia, anorexia, faintness attacks, hypokinesia, cranial traumas, deteriorated cerebral function in geriatric patients, chemical dependencies, premature ejaculation, post myocardial infarction, regulation of immune response, immune system disorders, premenstrual syndrome (PMS) associated mood and appetite disorder, hot flashes, cancer, potential stenosis, modification of feeding behavior, carbohydrate cravings, late luteal phase dysphoric disorder, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and tobacco withdrawal-associated symptoms.
26. The method according to Claim 19 of treating circadian rhythm disorders, psychoactive substance abuse and dependence, paraphilias, sexual dysfunctions, stress related illnesses and personality disorders manifested by anger, rejection sensitivity, low mental or physical energy, circadian rhythm disorders, personality disorders including borderline and antisocial personality disorders, hypochondriasis, psychoactive substance use disorders, sexual disorders, schizophrenia, and related symptoms including stress, worry, and lack of mental or physical energy.
27. The method according to Claim 1, wherein the A2D ligand is pregabalin and the SSRI is sertraline.
28. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of active agents comprising;
- (a) an A2D ligand or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or said prodrug and active agents selected from;
 - (b) a selective serotonin re-uptake inhibitor (SSRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug,
 - (c) a selective noradrenaline re-uptake inhibitor (SNRI) or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug and mixtures of (b) and (c).

-87-

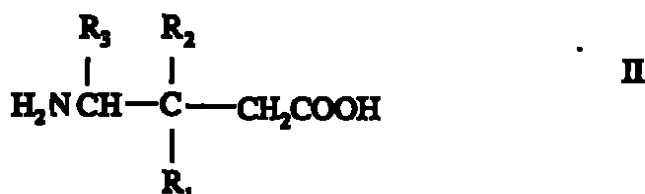
29. The pharmaceutical composition of Claim 28, wherein (b) and (c) are the same active agent.
30. The pharmaceutical composition of Claim 28, additionally comprising a pharmaceutically acceptable vehicle, carrier or diluent.
31. The pharmaceutical composition of Claim 30 wherein said A2D ligand is selected from the group consisting of gabapentin, pregabalin or a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said A2D ligand or said prodrug.
32. The pharmaceutical composition of Claim 31 wherein said SSRI is selected from sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, citalopram, d,l-fenfluramine, femoxetine, ifoxetine, cyanodothiepin, litoxetine, cericlamine, dapoxetine, nefazadone, trazodone, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SSRI or said prodrug.
33. The pharmaceutical composition of Claim 32 wherein said SNRI is selected from reboxetine, desipramine, maprotiline, lofepramine, mirtazepine, oxaprotiline, fezolamine, atomoxetine and bupropion, mianserin, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said SNRI or said prodrug.
34. A pharmaceutical composition according to Claim 28, wherein the A2D ligand is pregabalin and the SSRI is sertraline.
35. A pharmaceutical composition of Claim 29 wherein (a) comprises (i) a compound having the formula



-88-

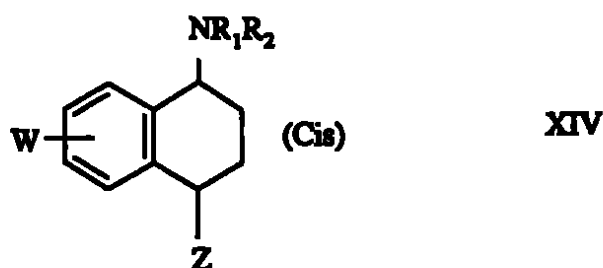
wherein with regard to formula II, R_1 is a hydrogen atom or a lower alkyl and n is 4, 5, or 6 wherein the lower alkyls are straight or branched chain alkyls containing up to 8, and preferably up to 4 carbon atoms selected from methyl, ethyl, isopropyl, and tert.-butyl, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or said prodrug; or,

(ii) a compound having the formula



wherein with regard to formula I, R_1 is a straight or branched alkyl of from 1 to 6 carbons, phenyl or cycloalkyl having from 3 to 6 carbon atoms; R_2 is hydrogen or methyl; and R_3 is hydrogen, methyl, or carboxyl; said formula including the racemates or the individual enantiomers thereof; or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or said prodrug; or a mixture of said compound of formula I with said compound of formula II, or said prodrugs, pharmaceutically acceptable salts or salts of said prodrugs corresponding to said compounds of formula I and formula II.

36. A pharmaceutical composition of Claim 35 wherein, (b) comprises an effective amount of a compound selected from the group consisting of cis-isomeric bases of the formula



wherein with regard to formula XIV

R_1 is selected from the group consisting of hydrogen and methyl,

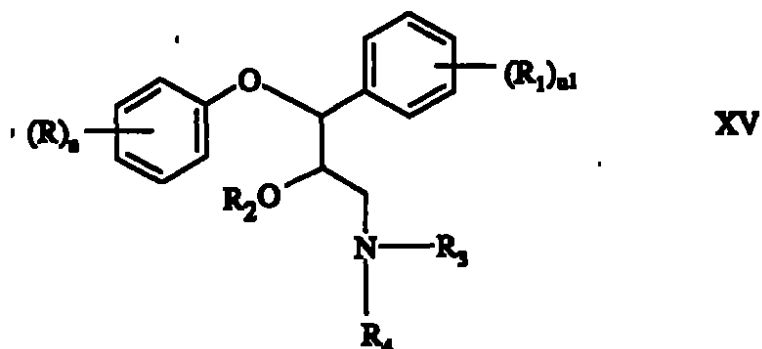
-89-

R_2 is methyl,

Z is selected from the group consisting of 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-methoxyphenyl, 3-trifluoromethyl-phenyl, 4-trifluoromethyl-phenyl, 3,4-dichlorophenyl, 3-bromophenyl, 4-bromophenyl and 3-trifluoromethyl-4-chloro-phenyl, and

W is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, chloro, bromo, trifluoromethyl and alkoxy of from 1 to 3 carbon atoms, 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.

37. A pharmaceutical composition of Claim 36 wherein,
(c) comprises an effective amount of a compound having the formula



wherein with regard to formula XV

n and n_1 are independently 1, 2 or 3;

each of the groups R and R_1 which may be the same or different is hydrogen;

halogen; halo- C_1 - C_6 -alkyl; hydroxy; C_1 - C_6 alkoxy; C_1 - C_6 alkyl

unsubstituted or substituted by one or more hydroxy or C_1 - C_6 alkoxy

groups; phenyl- C_1 - C_6 -alkyl or phenyl- C_1 - C_6 -alkoxy in which the phenyl group may be unsubstituted or substituted by one or more substituents

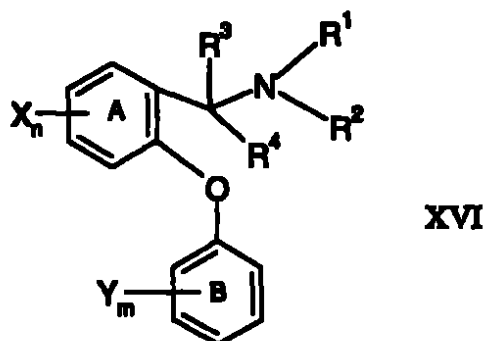
chosen from the group consisting of C_1 - C_6 alkyl, halogen, C_1 - C_6 -alkoxy, hydroxy and halo- C_1 - C_6 alkyl;

-90-

R_3 is hydrogen, C_1 - C_6 alkyl unsubstituted or substituted by one or more halogen, hydroxy or C_1 - C_6 alkoxy groups C_2 - C_4 alkenyl; C_2 - C_4 alkynyl; phenyl- C_1 - C_4 -alkyl in which the phenyl group may be unsubstituted or substituted by one or more C_1 - C_6 alkyl, halogen, halo- C_1 - C_6 alkyl, hydroxy and C_1 - C_6 alkoxy groups; or C_3 - C_7 cycloalkyl unsubstituted or substituted by one or more C_1 - C_6 alkyl, halogen, halo- C_1 - C_6 alkyl, hydroxy and C_1 - C_6 alkoxy groups;

R_2 and R_4 , taken together, form the radical $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, with said compound of formula XV being either a racemic mixture or individual enantiomeric isomers and diastereoisomers or mixtures thereof, or a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug.

38. A pharmaceutical composition of Claim 35 wherein,
(c) comprises an effective amount of a compound having the formula



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 XVI 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;

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

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

-91-

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 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 (C_1-C_6) alkyl;

R^3 and R^4 are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, or R^3 and R^4 , 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 (C_1-C_6) alkyl; or R^2 and R^3 , together with the nitrogen to which R^2 is attached and the carbon to which R^3 is attached, form a four to eight membered saturated ring containing one or two heteroatoms, including the nitrogen to which R^2 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 (C_1-C_6) alkyl;

each X is selected, independently, from hydrogen, halo, (C_1-C_4) alkyl optionally substituted with from one to three fluorine atoms, (C_1-C_4) alkoxy optionally substituted with from one to three fluorine atoms, cyano, nitro, amino, (C_1-C_4) alkylamino, di- $[(C_1-C_4)$ alkyl]amino, $NR^5(C=O)(C_1-C_4)$ alkyl, $SO_2NR^5R^6$ and $SO_p(C_1-C_6)$ alkyl, wherein R^5 and R^6 are selected, independently, from hydrogen and (C_1-C_6) alkyl, and p is zero, one or two; and

each Y is selected, independently, from hydrogen, (C_1-C_6) alkyl and halo; with the proviso that: (a) no more than one of NR^1R^2 , CR^3R^4 and R^2NCR^3 can form a ring; and (b) at least one X must be other than hydrogen when (i) R^3 and R^4 are both hydrogen, (ii) R^1 and R^2 are selected, independently,

from hydrogen and (C₁-C₄)alkyl, and (iii) ring B is mono- or disubstituted with, respectively, one or two halo groups;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 5 39. A pharmaceutical composition according to Claim 38, wherein said compound or salt is selected from the following compounds and their pharmaceutically acceptable salts:
- 10 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-dimethylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-trifluoromethylbenzyl]-dimethylamine;
 N-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-dimethylaminomethylphenyl]-acetamide;
 {1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)phenyl]-ethyl}-dimethylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-trifluoromethylbenzyl]-dimethylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-trifluoromethylbenzyl]-methylamine;
15 [4-Chloro-2-(3,4-dichlorophenoxy)-benzyl]-methylamine;
 {1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;
 {1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)phenyl]-ethyl}-methylamine;
 {1-[2-(4-Chlorophenoxy)phenyl]ethyl}-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-methoxybenzyl]-methylamine;
20 [2-(4-Chlorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methylamine;
 {1-[2-(4-Chlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-methylbenzyl]-dimethylamine;
 [4-Bromo-2-(3,4-dichlorophenoxy)-benzyl]-methylamine;
 [5-Bromo-2-(3,4-dichlorophenoxy)-benzyl]-methylamine;
25 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4,5-dimethoxybenzyl]-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-methoxybenzyl]-dimethylamine;
 4-(3,4-Dichlorophenoxy)-3-methylaminomethyl-benzonitrile;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4,5-dimethylbenzyl]-methylamine;
 3-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-methylaminomethyl-benzonitrile;
30 (+)-{1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;
 (-)-{1-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-ethyl}-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-trifluoromethyl-benzyl]-methylamine;
 [2-(3,4-Dichlorophenoxy)-4-methoxybenzyl]-methylamine;

-93-

- 5 [2-(4-Chloro-3-fluorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methylamine;
 [2-(3-Chloro-4-fluorophenoxy)-5-fluorobenzyl]-methylamine;
 (+/-)-2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-pyrrolidine;
 (-)-2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-pyrrolidine;
 (+)-2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-pyrrolidine; and
 2-[2-(3,4-Dichlorophenoxy)-5-fluorophenyl]-N-methylpyrrolidine.
40. A pharmaceutical composition of Claim 37 wherein the compound of
 formula I corresponds to 1-(aminomethyl)cyclohexanacetic acid and the
 compound of Formula II corresponds to S-(+)-4-amino-3-(2-methylpropyl)
 10 butanoic acid, and the compound of formula XIV corresponds to (1S-cis)-
 4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthalenamine
 and the compound of formula XV corresponds to (RS)-2-[(RS-alpha (2-
 ethoxyphenoxy)benzyl]-morpholine or individual enantiomeric isomers
 and diastereoisomers or mixtures thereof, or a prodrug thereof, or a
 15 pharmaceutically acceptable salt thereof or of said prodrug.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No
PC 1/182004/002818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/197 A61K31/195 A61K31/135 A61K31/137 A61K31/5375
A61K45/06 A61P25/22 A61P25/24

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 A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SCISEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/061656 A (SCHLAGHECK THOMAS G ; GALER BRADLEY S (US); ENDO PHARMACEUTICALS INC () 31 July 2003 (2003-07-31) the whole document in particular page 2, line 1 - line 9 page 3, line 6 - line 9 page 3, line 19 - line 21 page 7 page 9, line 6 - page 10, line 20 page 13, line 5 - line 20 page 15, line 23 - line 24 page 16, line 21 - page 17, line 2 claims 2-5,14,15,31,51,52 -/-	1-40

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 November 2004

Date of mailing of the international search report

03/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6816 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Hornich, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. nat. Application No
 PCT/IB2004/002818

 120
 120

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/67890 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; WURTMAN RICHARD J (US); WURTMAN JUDITH) 20 September 2001 (2001-09-20) page 19, line 7 - line 14	1-5, 14, 22, 23, 27-31, 35
X	EP 1 254 660 A (WARNER LAMBERT CO) 6 November 2002 (2002-11-06) paragraphs '0017!, '0018!, '0078! - '0088!	1-16, 19-37
X	EP 1 254 668 A (PFIZER PROD INC) 6 November 2002 (2002-11-06) paragraphs '0008! - '0014! paragraphs '0018! - '0043! claims	1, 3-5, 8-14, 17, 18, 21-23, 27-31, 35, 38, 39
X	WO 03/039598 A (CYPRESS BIOSCIENCE INC) 15 May 2003 (2003-05-15) page 11, line 5 - line 11 page 21, line 8	1-5, 8-14, 21-23, 27-31, 35
X	WO 00/61234 A (WARNER LAMBERT CO ; MAGNUS LESLIE (US); SALTEL DOUGLAS A (US)) 19 October 2000 (2000-10-19) the whole document	1-5, 7-14, 21-23, 28-31, 33, 35
X	WO 99/37303 A (DAWSON GERARD RAPHAEL ; MERCK SHARP & DOHME (GB)) 29 July 1999 (1999-07-29) page 3, line 15 - line 24 page 4, line 9 - line 17 page 21, line 1 - line 3	1-15, 19-32, 34-36, 40
X	US 2002/013270 A1 (BOLTE ELLEN R) 31 January 2002 (2002-01-31) paragraphs '0091!, '0092!	1, 3-6, 8-14, 21-23, 28-32, 35

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/IB2004/002818

121

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/34603 A (NEUROGEN CORP ; ALBAUGH PAMELA (US); HUTCHISON ALAN (US); SHAW KENNETH) 17 May 2001 (2001-05-17) page 1, line 5 - line 14 page 3, line 1 - line 3 page 31 - page 33	1-4, 6-13, 21-23, 28-30, 32,33
X	WETZEL C H ET AL: "Use of gabapentin in pain management" ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, XX, XX, vol. 31, no. 9, September 1997 (1997-09), pages 1082-1083, XP002101739 ISSN: 1060-0280 the whole document	1,3-15, 19-36,40
P,X	WO 2004/006901 A (CIOCIOLA ARTHUR ANTHONY ; SEGAL CATHERINE ANN (US); WARNER LAMBERT CO) 22 January 2004 (2004-01-22) page 2 page 4 - page 5, line 4 page 6, line 29 page 11, line 34 - page 12, line 8 page 13 the whole document	28-36
P,X	WO 2004/016259 A (WILLIAMS RICHARD GRIFFITH ; FIELD MARK JOHN (GB); PFIZER LTD (GB); PFI) 26 February 2004 (2004-02-26) page 4, line 20 - page 7, line 15 in particular p.5, l. 23/24 page 39, line 9 - line 11 page 40, line 18 - line 22	28-40
P,X	WO 2004/037190 A (COLLEGIUM PHARMACEUTICAL INC) 6 May 2004 (2004-05-06) page 8, line 10 - line 13 page 15, line 22 - line 23 page 16, lines 9,26 claims 1-3,9,10	1-5, 8-14, 21-23, 28-31, 34,35
P,X	WO 2004/054560 A (WESTBROOK SIMON LEMPRIERE ; TAYLOR CHARLES PRICE JR (US); WARNER LAMBE) 1 July 2004 (2004-07-01) page 3 - page 9, paragraph 2 page 10 claims 2,16	28-37
-/-		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/US2004/002818

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2004/054564 A (TAYLOR CHARLES PRICE JR ; WARNER LAMBERT CO (US); WUSTROW DAVID JUERGE) 1 July 2004 (2004-07-01) page 3 - page 7 in particular p. 7	1-15, 19-36
P,X	WO 2004/054565 A (TAYLOR CHARLES PRICE JR ; WARNER LAMBERT CO (US); WUSTROW DAVID JUERGE) 1 July 2004 (2004-07-01) page 2 page 4 page 6, line 21 - page 7, line 25 page 8, lines 1,2	1-15, 19-36
P,X	WO 2004/054566 A (TAYLOR CHARLES PRICE JR ; WARNER LAMBERT CO (US); WUSTROW DAVID JUERGE) 1 July 2004 (2004-07-01) page 3 - page 4 page 6, line 19 - line 33 page 7, line 20 - page 10, line 23	1-15, 19-36
P,X	WO 03/090743 A (CYPRESS BIOSCIENCE INC) 6 November 2003 (2003-11-06) page 6, line 14 - line 31 page 12, line 10... page 14, line 12... page 20, line 21 - page 21, line 19 page 23, line 6 claims 1,6,7,12	1-5, 8-14, 21-23, 27-31,35
A	WO 92/09560 A (UNIV NORTHWESTERN) 11 June 1992 (1992-06-11) page 4, line 12 - line 26 page 9, lines 18,19 claims	
A	US 4 536 518 A (HARBERT CHARLES A ET AL) 20 August 1985 (1985-08-20) column 1, line 45 - column 2, line 35 column 3, line 23 - line 49 column 6, line 52 claims	
A	US 4 229 449 A (MELLONI PIERO ET AL) 21 October 1980 (1980-10-21) column 1, line 1 - line 55 column 3, line 55 - column 5, line 50 column 18, line 20 claims	
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

123

Int'l Application No

PCT/1B2004/002818

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/50380 A (HOWARD HARRY RALPH JR ; SEEGER THOMAS FRANCIS (US); PFIZER PROD INC (U) 31 August 2000 (2000-08-31) page 2 - page 3 page 5 page 7, line 30 - page 9, line 25 claims	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2004/002818

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 1-27 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 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/IB2004/002818

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03061656	A	31-07-2003	CA 2473536 A1 EP 1471909 A1 WO 03061656 A1	31-07-2003 03-11-2004 31-07-2003
WO 0167890	A	20-09-2001	AU 4336901 A WO 0167890 A2	24-09-2001 20-09-2001
EP 1254660	A	06-11-2002	AU 2760902 A CA 2383599 A1 CN 1384104 A EP 1254660 A2 HU 0201394 A2 JP 2002326934 A NZ 518615 A PL 353681 A1 US 2003022915 A1 ZA 200203347 A	31-10-2002 30-10-2002 11-12-2002 06-11-2002 28-12-2002 15-11-2002 26-03-2004 04-11-2002 30-01-2003 27-10-2003
EP 1254668	A	06-11-2002	BR 0201524 A CA 2384227 A1 EP 1254668 A2 JP 2003012557 A US 2002165217 A1	10-06-2003 01-11-2002 06-11-2002 15-01-2003 07-11-2002
WO 03039598	A	15-05-2003	US 2003139476 A1 CA 2467356 A1 EP 1463528 A1 WO 03039598 A1 US 2003130353 A1 US 2004229956 A1 US 2004019116 A1 US 2004034101 A1	24-07-2003 15-05-2003 06-10-2004 15-05-2003 10-07-2003 18-11-2004 29-01-2004 19-02-2004
WO 0061234	A	19-10-2000	AU 3492900 A CA 2367494 A1 EP 1180058 A1 HU 0200733 A2 JP 2002541224 T NZ 514401 A TR 200102850 T2 WO 0061234 A1 ZA 200108259 A	14-11-2000 19-10-2000 20-02-2002 29-07-2002 03-12-2002 31-10-2003 21-03-2002 19-10-2000 08-01-2003
WO 9937303	A	29-07-1999	AU 748856 B2 AU 2174299 A CA 2317424 A1 EP 1047427 A1 WO 9937303 A1 JP 2002501023 T US 6399608 B1	13-06-2002 09-08-1999 29-07-1999 02-11-2000 29-07-1999 15-01-2002 04-06-2002
US 2002013270	A1	31-01-2002	US 2004167062 A1 AU 6974201 A WO 0193904 A1 US 2004170617 A1	26-08-2004 17-12-2001 13-12-2001 02-09-2004
WO 0134603	A	17-05-2001	AT 236158 T AU 1481701 A	15-04-2003 06-06-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/IB2004/002818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0134603 A		BR 0015420 A	16-07-2002
		CA 2388593 A1	17-05-2001
		CN 1390217 T	08-01-2003
		DE 60001983 D1	08-05-2003
		DE 60001983 T2	29-01-2004
		EP 1228069 A2	07-08-2002
		ES 2195943 T3	16-12-2003
		JP 2003513975 T	15-04-2003
		MX PA02004735 A	28-01-2003
		NO 20022185 A	07-05-2002
		WO 0134603 A2	17-05-2001
		US 2003181455 A1	25-09-2003
		US 6511987 B1	28-01-2003
		ZA 200203653 A	10-04-2003
WO 2004006901 A	22-01-2004	US 2004010034 A1	15-01-2004
		US 2004010035 A1	15-01-2004
		WO 2004006901 A1	22-01-2004
WO 2004016259 A	26-02-2004	WO 2004016259 A1	26-02-2004
		WO 2004016260 A1	26-02-2004
		US 2004092522 A1	13-05-2004
		US 2004092591 A1	13-05-2004
		US 2004157847 A1	12-08-2004
WO 2004037190 A	06-05-2004	WO 2004037190 A2	06-05-2004
		WO 2004039320 A2	13-05-2004
		WO 2004039361 A1	13-05-2004
		US 2004121010 A1	24-06-2004
		US 2004132826 A1	08-07-2004
		US 2004142904 A1	22-07-2004
		US 2004122104 A1	24-06-2004
		US 2004228830 A1	18-11-2004
		WO 2004067039 A1	12-08-2004
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 2004054564 A	01-07-2004	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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

127

In Application No
PCT/IB2004/002818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004054564 A		WO 2004054560 A1 US 2004176456 A1 US 2004138305 A1 US 2004132636 A1 US 2004180958 A1 US 2004186177 A1 US 2004143014 A1 US 2004180959 A1	01-07-2004 09-09-2004 15-07-2004 08-07-2004 16-09-2004 23-09-2004 22-07-2004 16-09-2004
WO 2004054565 A	01-07-2004	CA 2451267 A1 WO 2004054577 A1 WO 2004054559 A1 WO 2004054563 A1 WO 2004054565 A1 WO 2004054564 A1 WO 2004054566 A1 WO 2004054560 A1 US 2004176456 A1 US 2004138305 A1 US 2004132636 A1 US 2004180958 A1 US 2004186177 A1 US 2004143014 A1 US 2004180959 A1	13-06-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 09-09-2004 15-07-2004 08-07-2004 16-09-2004 23-09-2004 22-07-2004 16-09-2004
WO 2004054566 A	01-07-2004	CA 2451267 A1 WO 2004054577 A1 WO 2004054559 A1 WO 2004054563 A1 WO 2004054565 A1 WO 2004054564 A1 WO 2004054566 A1 WO 2004054560 A1 US 2004176456 A1 US 2004138305 A1 US 2004132636 A1 US 2004180958 A1 US 2004186177 A1 US 2004143014 A1 US 2004180959 A1	13-06-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 01-07-2004 09-09-2004 15-07-2004 08-07-2004 16-09-2004 23-09-2004 22-07-2004 16-09-2004
WO 03090743 A	06-11-2003	WO 03090743 A1 US 2003232805 A1	06-11-2003 18-12-2003
WO 9209560 A	11-06-1992	AU 9137091 A MX 9102241 A1 US 6028214 A WO 9209560 A1 US 6342529 B1 US 6262120 B1 US 6291526 B1 US 6140366 A US 6525096 B1 US 6255345 B1 US 6117906 A US 6414024 B1 US 5563175 A US 5684189 A	25-06-1992 31-01-1994 22-02-2000 11-06-1992 29-01-2002 17-07-2001 18-09-2001 31-10-2000 25-02-2003 03-07-2001 12-09-2000 02-07-2002 08-10-1996 04-11-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

128

Application No
PCT/IB2004/002818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9209560	A	US 5608090 A	04-03-1997
		US 5599973 A	04-02-1997
		US 6197819 B1	06-03-2001
		US 2003225161 A1	04-12-2003
		US 6359169 B1	19-03-2002
		US 5710304 A	20-01-1998
		US 5847151 A	08-12-1998
US 4536518	A 20-08-1985	AT 2668 T	15-03-1986
		AU 517357 B2	23-07-1981
		AU 6389780 A	07-05-1981
		BA 97149 B1	28-12-1998
		BA 97150 B1	28-12-1998
		BG 60333 B2	27-05-1994
		CA 1130815 A1	31-08-1982
		CS 9103542 A3	16-12-1992
		CS 238609 B2	16-12-1985
		CS 238617 B2	16-12-1985
		CS 238618 B2	16-12-1985
		DD 155615 A5	23-06-1982
		DD 203045 A5	12-10-1983
		DE 3062225 D1	07-04-1983
		DE 19775012 I2	08-02-2001
		DK 395280 A ,B,	02-05-1981
		EG 15527 A	30-04-1987
		EP 0030081 A1	10-06-1981
		ES 8201949 A1	01-04-1982
		ES 8207123 A1	01-12-1982
		FI 803398 A ,B,	02-05-1981
		GR 70781 A1	23-03-1983
		HK 82284 A	09-11-1984
		HR 930199 B1	29-02-1996
		HR 931527 B1	30-04-1996
		HU 182224 B	28-12-1983
		IE 50395 B1	16-04-1986
		IL 61374 A	31-10-1983
		IN 159644 A1	30-05-1987
		IN 159643 A1	30-05-1987
		JP 1287061 C	31-10-1985
		JP 56086137 A	13-07-1981
		JP 60005584 B	12-02-1985
		KR 8402001 B1	27-10-1984
		KR 8402000 B2	27-10-1984
		LU 88330 A9	04-05-1994
		LV 5456 A3	10-03-1994
		LV 5457 A3	10-03-1994
		MX 5980 E	12-09-1984
		MY 32685 A	31-12-1985
		NL 940018 I1	17-10-1994
		NO 803258 A ,B,	04-05-1981
		NZ 195407 A	31-05-1984
		PH 17319 A	20-07-1984
		PT 72004 A ,B	01-11-1980
		SG 56584 G	08-03-1985
		SI 8012798 A8	31-12-1994
		SI 8310672 A8	30-04-1996
		SU 1014467 A3	23-04-1983
		SU 1034602 A3	07-08-1983

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No.
PCT/IB2004/002818

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4229449	A	21-10-1980	IT 1111676 B	13-01-1986
			IT 1160301 B	11-03-1987
			IT 1160302 B	11-03-1987
			IT 1101724 B	07-10-1985
			AT 371813 B	10-08-1983
			AT 40679 A	15-12-1982
			AU 525954 B2	09-12-1982
			AU 4332779 A	26-07-1979
			BE 873596 A1	19-07-1979
			BG 61056 B2	30-09-1996
			CA 1128942 A1	03-08-1982
			CH 650245 A5	15-07-1985
			CS 207696 B2	31-08-1981
			CS 9104133 A3	13-05-1992
			CY 1172 A	10-06-1983
			DE 2901032 A1	02-08-1979
			DE 19875005 I2	24-10-2002
			DK 22679 A ,B,	21-07-1979
			FI 790177 A ,B,	21-07-1979
			FR 2442839 A1	27-06-1980
			FR 2430412 A1	01-02-1980
			GB 2014981 A ,B	05-09-1979
			HK 5783 A	08-02-1983
			IE 47727 B1	30-05-1984
			IL 56369 A	31-05-1984
			JP 1504458 C	28-06-1989
			JP 54148739 A	21-11-1979
			JP 63031455 B	23-06-1988
			KE 3243 A	03-12-1982
			MY 1884 A	31-12-1984
			NL 7900412 A ,B,	24-07-1979
			NO 790205 A ,B,	23-07-1979
			NZ 189418 A	16-03-1981
			SE 446727 B	06-10-1986
			SE 7900498 A	21-07-1979
			SI 7910096 A8	31-10-1996
			US 4271160 A	02-06-1981
			YU 9679 A1	31-12-1983
			ZA 7900215 A	26-03-1980
			AT 376964 B	25-01-1985
			AT 419781 A	15-06-1984
			CS 207697 B2	31-08-1981
			MX 9203112 A1	01-07-1992
			SU 980617 A3	07-12-1982
			HU 178214 B	28-03-1982
			SU 944500 A3	15-07-1982
WO 0050380	A	31-08-2000	AU 763884 B2	31-07-2003
			AU 3070900 A	14-09-2000
			BG 105858 A	30-04-2002
			BR 0008958 A	27-11-2001
			CA 2364718 A1	31-08-2000
			CN 1341094 T	20-03-2002
			CZ 20013023 A3	13-02-2002
			EA 4860 B1	26-08-2004
			EE 200100441 A	16-12-2002
			EP 1154984 A1	21-11-2001
			HR 20010585 A1	31-12-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

of Application No
PCT/IB2004/002818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0050380	A	HU 010518 A2	28-08-2002
		WO 005030 A1	31-08-2000
		JP 2002537370 A	05-11-2002
		NO 20014047 A	22-10-2001
		NZ 512910 A	28-11-2003
		PL 350285 A1	02-12-2002
		SK 11892001 A3	04-04-2002
		TR 200102478 T2	21-03-2002
		US 2004048856 A1	11-03-2004
		US 2002143003 A1	03-10-2002
		ZA 200106890 A	23-09-2002

PROCEDIMIENTO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE DEPRESIÓN Y ANSIEDAD MEDIANTE TERAPIA DE COMBINACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, que sufre depresión o ansiedad, depresión con ansiedad simultánea, trastorno de hiperactividad con déficit de atención (abreviadamente en inglés ADHD) con ansiedad concomitante, así como otras enfermedades, trastornos y afecciones.
- 10 El procedimiento comprende la administración al sujeto de cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando alfa-2-delta (A2D) y (b) un inhibidor de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de (a), (b) y (c). La presente invención también se refiere a
- 15 composiciones farmacéuticas que comprenden un ligando A2D, un SSRI o un SNRI y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación de un ligando A2D, un SSRI y un SNRI y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- Los ligandos A2D son agentes cuyo modo principal de acción es la unión en el sitio de unión de A2D sobre el canal de calcio activado por tensión. Como se conoce en la técnica, los canales de calcio que están presentes en diversos
- 25 tejidos tienen una función central en la regulación de las concentraciones de

iones de calcio intracelulares, y están implicadas en varios procesos vitales en animales tales como la liberación de neurotransmisores, contracción muscular, actividad marcapasos y secreción de hormonas y otras sustancias. Los cambios en la entrada de calcio en el interior de las células que están

5 mediados a través de los canales de calcio se han implicado en diversas enfermedades humanas tales como trastornos del sistema nervioso central y enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, los cambios a la entrada de calcio en el interior de las células neuronales pueden estar implicadas en afecciones tales como epilepsia, accidente cerebrovascular, trauma cerebral, enfermedad

10 de Alzheimer, demencia multiinfártica, otras clases de demencia, enfermedad de Korsakoff, neuropatía producida por una infección viral del cerebro o médula espinal (por ejemplo los virus de inmunodeficiencia humana, etc), esclerosis lateral amiotrófica, convulsiones, ataques epilépticos, enfermedad de Huntington, amnesia o daño al sistema nervioso que se produce por la

15 reducción del suministro de oxígeno, veneno u otras sustancias tóxicas (véase, por ejemplo, Goldin y col., patente de Estados Unidos Nº 5.312.928). Adicionalmente, cambios a la entrada de calcio en el interior de las células cardiovasculares pueden estar implicados en afecciones tales como arritmia cardíaca, angina de pecho, daño hipóxico al sistema cardiovascular, daño

20 isquémico al sistema cardiovascular, infarto de miocardio, e insuficiencia cardíaca congestiva (Goldin y col., anteriormente). Otras afecciones patológicas asociadas a los niveles elevados de calcio libre intracelular incluyen distrofia muscular e hipertensión (Steinhardt y col., patente de Estados Unidos Nº 5.559.004).

25 Los ligandos A2D se han descrito en numerosas indicaciones. El ligando

mejor conocido A2D, gabapentina (NEURONTIN®), ácido 1-(aminometil) ciclohexilacético, se describió primero en la bibliografía de patentes en la familia de patentes que comprende el documento US4024175. El compuesto está aprobado para el tratamiento de epilepsia y dolor neuropático.

5 Un segundo ligando A2D, pregabalina, ácido (S)-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico, se describe en la publicación de solicitud de patente europea número EP641330 como un tratamiento anticonvulsivo útil en el tratamiento de epilepsia y en el documento EP0934061 para el tratamiento del dolor.

10 La gabapentina y pregabalina son ejemplos específicos de agentes que se ha mostrado que se unen en el sitio de A2D. Su interacción en el sitio de A2D está asociada a la reducción de liberación de neurotransmisores desde los tejidos neuronales estimulados. Ambos fármacos son agentes anticonvulsivos bien tolerados que también se han descrito que son útiles como ansiolíticos
15 (véase por ejemplo, D. J. Wustrow, "Case History of Gabapentin y Pregabalin", en material del programa "The 15th Residential School on Medicinal Chemistry" guardado en la Universidad de Drew, Madison, NJ, 11 - 15 de junio de 2001).

 Muchos tipos de trastornos de depresión, mentales, conductuales y neurológicos se originan a partir de trastornos en los circuitos del cerebro que
20 transmiten las señales usando ciertos 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 hueco pequeño (es decir, la fisura sináptica) y se unen a las
25 moléculas de receptores sobre la superficie de una segunda neurona. Esta

unión provoca cambios intracelulares que inician o activan una repuesta o cambio en la neurona postsináptica. La inactivación se produce principalmente mediante el transporte del neurotransmisor (es decir, recaptar) de vuelta a la neurona presináptica.

5 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) funcionan inhibiendo la recaptación de serotonina por las neuronas aferentes. Los SSRI bien conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a sertralina (Zoloft ®), desmetilsertralina metabolito de sertralina, fluoxetina (Prozac ®), norfluoxetina (metabolito desmetilado de
10 fluoxetina), fluvoxamina (Luvox ®), paroxetina (Seroxat ®), Paxil ® y su formulación alternativa, Paxil-CR ®, citalopram (Celexa ®), desmetilcitalopram metabolito de citalopram (Lexapro ®), d,l-fenfluramina (Pondimin ®), femoxetina, ifoxetina, cianodotiepin, litoxetina, cericlamina, dapoxetina, nefazaodona (Serxone ®), y trazodona (Desyrel ®).

15 Los inhibidores selectivos de la captación de noradrenalina o norepinefrina (abreviadamente en inglés SNRI) suprimen la depresión incrementando los niveles de noradrenalina. Los SNRI bien conocidos en la técnica incluyen, pero no se limitan a, reboxetina (Edronax ®) y todos los enantiómeros de reboxetina, es decir (R/R, S/S, R/S, S/R), desipramina
20 (Norpramin ®), maprotilina (Ludiomil ®), lofepramina (Gamanil ®), mirtazepina (Remeron ®), oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina y bupropión (Wellbutrin ®, hidroxibupropión metabolito de bupropión, nomifensina (Merital ®), viloxazina (Vivalan ®), o mianserina (Bolidon ®).

Los agentes farmacéuticos que inhiben la recaptación de tanto la
25 serotonina como la norepinefrina incluyen venlafaxina (Effexor ®), O-

desmetilvenlafaxina metabolito de venlafaxina, clomipramina (Anafranil ®), desmetilclomipramina metabolito de clomipramina, duloxetina (Cymbalta ®), milnacipran, e imipramina (Tofranil ® o Janimine ®).

Howard, en la solicitud de patente europea EP 1 254 668 A2, describe otro procedimiento para tratar depresión y ansiedad que utiliza derivados novedosos de éter biarílico que muestran actividad inhibidora de recaptación de serotonina en combinación con un agonista 2/3 de GABA-A alfa.

La patente de Estados Unidos N° 4.536.518 describe ciertos derivados isoméricos cis- de 4-fenil-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina, incluyendo sertralina, que son útiles como antidepresivos y que funcionan bloqueando la recaptación de serotonina. La patente de Estados Unidos N° 6.197.819 se refiere a análogos novedosos del ácido gamma aminobutírico que incluye pregabalina útil para tratar diversos trastornos del sistema nervioso central tales como epilepsia, corea de Huntington, isquemia cerebral, y enfermedad de Parkinson, así como depresión, ansiedad y psicosis.

La patente de Estados Unidos N° 4.024.175 se refiere a ciertos derivados cíclicos de gamma-aminoácidos incluyendo gabapentina que son útiles para tratar diversas enfermedades cerebrales tales como epilepsia, síncope, hipoquinesia y traumas craneales. La patente de Estados Unidos N° 4.229.449 describe (RS)-2-[(RS-alfa (2-etoxifenoxi)bencil]morfolina y sus sales farmacéuticamente aceptables (reboxetina); los procedimientos de preparación se describen en la patente de Estados Unidos N° 5.068.433 y en la patente de Estados Unidos N° 5.391.735.

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

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, que padece depresión o ansiedad con una o más afección, enfermedad o trastorno
5 simultáneo, o trastorno de estrés postraumático, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de (a), (b) y (c). En dicho
10 procedimiento, (a) y, (b) o (c) o (a) y (b) y (c) puede administrarse bien de una manera secuencial o simultánea. En dicho procedimiento, (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo. Dicha afección, enfermedad o trastorno simultáneo con depresión incluye, pero no se limita a, ansiedad y trastornos de sueño incluyendo insomnio, solo o en combinación.

15 La presente invención también se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, que padece de depresión con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y, (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la
20 recaptación de noradrenalina (norepinefrina) (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos. En dicho procedimiento, (a) y, (b) o (c) se puede administrar bien en una manera secuencial o simultánea. En dicho procedimiento, (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de
25 tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser

humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D, y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que

5 (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre:

10 trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo principal, distimia, trastorno disfórico premenstrual, depresión con ansiedad concomitante, trastorno de estrés postraumático, trastorno de pánico, fobias específicas, trastorno obsesivo compulsivo (abreviadamente en inglés OCD), trastorno de personalidad límite, trastornos de sueño incluyendo insomnio, psicosis, convulsiones, disquinesia, síntomas de enfermedades de Huntington o Parkinson, espasmos, supresión de convulsiones que se producen de

15 epilepsia, isquemia cerebral, anorexia, síncope, hipoquinesia, traumas craneales, función cerebral deteriorada en pacientes geriátricos, dependencias químicas, eyaculación precoz, síndrome premenstrual (abreviadamente en inglés PMS) asociado a trastornos de estado de ánimo y de apetito, sofocos, cáncer, post infarto de miocárdico, regulación de respuesta inmune, trastornos

20 de sistemas inmune, prevención de estenosis, modificación de la conducta de alimentación, bloqueo de apetencia de carbohidratos, trastorno disfórico de fase tardía del lúteo, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (abreviadamente en inglés ADHD) con o sin ansiedad comórbida, y síntomas asociados a la abstinencia del tabaco.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de

tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y, (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos de ritmo circadiano, abuso y dependencia de sustancias psicoactivas, esquizofrenia, parafilias, disfunciones sexuales, enfermedad relativa a estrés y trastornos de personalidad manifestados por ira, sensibilidad al rechazo, baja energía mental o física, trastornos de ritmo circadiano, trastornos de personalidad incluyendo trastornos de personalidad límite y antisocial, hipocondriasis, trastorno disfórico de la fase luteínica tardía, trastorno de uso de sustancias psicoactivas, trastornos sexuales, y esquizofrenia, y síntomas relativos incluyendo estrés, desasosiego, y carencia de energía mental o física.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la captación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho

sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos de somatoformas, trastorno de somatización, trastorno de conversión, trastorno dismórfico del cuerpo, glaucoma, o hipertensión ocular, demencia senil y otras formas de alteración de memoria, enfermedades neurodegenerativas, esclerosis lateral amiotrófica, disfunción cerebelar, neurotoxicidad por glutamato en fisiopatología de lesión de médula espinal inducida por pinzamiento cruzado aórtico, lesiones neurológicas relativas a lesiones traumáticas, especialmente lesiones de columna vertebral, craneales o lesiones de la columna vertebral y cráneo, enfermedades mitocondriales, incluyendo síndrome de Kearns - Sayre, síndrome de MERRF, síndrome de MELAS y enfermedad de Leber, y trastornos cerebrovasculares.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea, o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre neuro-SIDA incluyendo trastornos que implican demencia, trastornos cognitivos, miopatías, trastornos oculares y todos los síntomas neurológicos asociados con el virus VIH-1, la tos que se observa en pacientes que se están manteniendo sobre un inhibidor de la ECA (enzima convertora de la Angiotensina), vértigo posicional benigno, enfermedades inflamatorias,

afecciones fisiológicas asociadas al uso, o secuelas de uso, de cocaína u otros estimulantes psicomotores, manía en todas sus diversas formas ya sea un trastorno agudo o crónico, único o recurrente, y bipolar.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de
5 tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que
10 (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea, o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre adicción a fenciclidina (abreviadamente en inglés PCP) , adicción al alcohol, adicción a la cocaína, adicción a nicotina, encendido de amígdala inducido por
15 drogas, inducido por electrochoque, inducido por luz, y convulsiones audiogénicas, asfixia perinatal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad afectiva que incluye ciclotimia para prevenir episodios de ciclotimia, manía con exhibición de irritabilidad, distracción, y juicio pobre, depresión bipolar, y personas predispuestas a trastorno bipolar para evitar episodios de trastorno
20 bipolar.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en
25 inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina

(abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea, o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre
5 efectos de síndrome de abstinencia de etanol incluyendo temblor, ansiedad, trastorno de déficit de atención (abreviadamente en inglés ADHD) con o sin ansiedad comórbida, convulsiones, accidente cerebrovascular, isquemia (con el fin de evitar daño neuronal), tratamiento de obesidad agudo y crónico, de ataques epilépticos de comienzo parcial, y ataques epilépticos clónicos -
10 tónicos generalizados primarios.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en
15 inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI), o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea, o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre
20 trastornos de ansiedad, tales como trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historial de trastorno de pánico, fobia a animales y otras, fobias sociales que incluyen los subtipos generalizados y no generalizados, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o generalizado, neurosis, convulsiones, y trastornos depresivos
25 o bipolares, por ejemplo trastorno depresivo importante de un solo episodio o

recurrente, trastorno distímico, trastornos maníacos bipolar I y bipolar II, y trastorno ciclotímico.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre trastornos cardíacos tales como infarto de miocardio, angina, apoplejía, embolia pulmonar, ataque isquémico transitorio, trombosis de venas profundas, reoclusión trombótica posterior a un procedimiento de intervención coronaria (cirugía cardíaca o cirugía vascular), trombosis vascular periférica, síndrome X, insuficiencia cardíaca, y trastorno en el que se produce un estrechamiento de al menos una arteria coronaria.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D, y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho

sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre apneas de sueño, depresión, trastorno afectivo estacional y distimia, trastorno de anulación de personalidad, fobia social; trastornos de memoria que incluyen demencia, trastornos amnésicos y alteración de la memoria asociada a la edad; 5 trastornos de la conducta de alimentación, incluyendo anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, obesidad, parkinsonismo inducido por neurolépticos y disquinesias tardías, trastornos endocrinos tal como hiperprolactinemia, vasoespasmo (particularmente en la vasculatura cerebral), y asma.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de 10 tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano, con cantidades terapéuticamente eficaces de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI), o una combinación de los mismos, en el que 15 (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea, o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece una o más afección, enfermedad o trastorno seleccionado entre aterosclerosis, tartamudez, fatiga crónica, abuso de alcohol, trastornos de apetito, pérdida de peso, agorafobia, amnesia, cese de fumar, síntomas de 20 síndrome de abstinencia de nicotina, estado de ánimo depresivo y/o apetencia a carbohidratos asociada a síndrome premenstrual, alteraciones de estado de ánimo, alteraciones de apetito o alteraciones que contribuyen a la reincidencia asociada a la abstinencia a la nicotina, trastorno disfórico premenstrual, tricotilomanía, síntomas después de la interrupción de antidepresivos, trastorno 25 explosivo agresivo/intermitente, juego compulsivo, gasto compulsivo, sexo

compulsivo, trastorno de uso de sustancias psicoactivas, síntomas psiquiátricos tales como angustia, ira, sensibilidad al rechazo, y carencia de energía mental o física, trastorno de abuso de sustancias psicoactivas y trastornos obsesivo compulsivos, abuso de esteroides anabólicos y demencia en la vejez bien sola
5 o en combinación, o simultánea con depresión. Todavía en otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, con una cantidad terapéuticamente sinérgica de (a) un ligando A2D y (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación
10 de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o una combinación de los mismos, en el que (a) y, (b) o (c) se pueden administrar bien de una manera secuencial o simultánea o en el que (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo, dicho sujeto padece de depresión y/o ansiedad.

Todavía en otro aspecto, la presente invención se refiere a una
15 composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un ligando A2D o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco, y, (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco; o (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco; o una combinación de (a), (b) y (c) y, opcionalmente, un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En la composición
25 farmacéutica (b) y (c) pueden ser el mismo agente activo. La composición

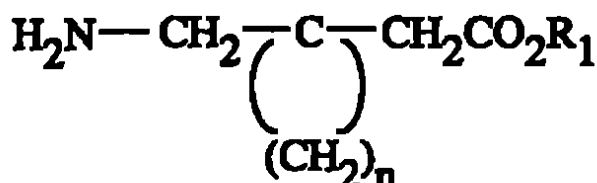
farmacéutica puede actuar de una manera sinérgica.

Los ligandos A2D preferidos para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención son gabapentina y pregabalina o cualquier profármaco de los mismos o cualquier sal farmacéuticamente
5 aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco. Otros ligandos A2D conocidos en la técnica se pueden también usar en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Los SSRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina,
10 citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiequina, litoxetina, o cualquier profármaco de los mismos o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco. Preferiblemente, el SSRI es sertralina.

Los SNRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas
15 de la presente invención incluyen reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina y bupropión o cualquier profármaco de los mismos o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco. Preferiblemente, el SNRI es reboxetina.

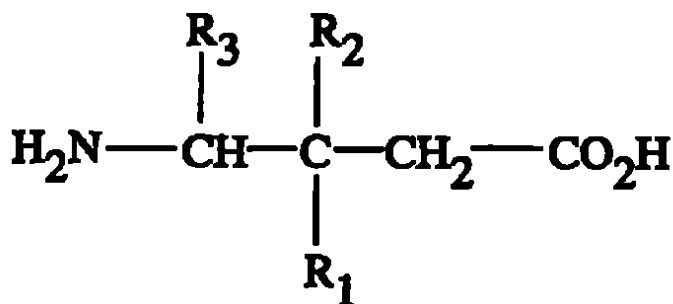
20 Una realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D que es un compuesto aminoácido cíclico de la fórmula I.



I

en la que R_1 es hidrógeno o alquilo inferior y n es un número entero de entre 4 y 6, y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Una realización especialmente preferida utiliza un compuesto de fórmula I en la que R_1 es hidrógeno y n es 5, dicho compuesto es ácido 1-(aminometil)ciclohexanoacético, conocido genéricamente como gabapentina. Otros ligandos A2D preferidos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, son compuestos de fórmula I en los que el anillo cíclico está sustituido, por ejemplo, con alquilo tal como metilo o etilo. Tales compuestos típicos incluyen ácido (1-aminometil-3-metilciclohexil)acético, ácido (1-aminometil-3-metilciclopentil)acético, y ácido (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético.

En otra realización preferida, el procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D de fórmula II



II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R_1 es un alquilo lineal o ramificado no sustituido de entre 1 a 6 átomos de

carbono, fenilo no sustituido, o cicloalquilo no sustituido de entre 3 a 6 átomos de carbono;

R_2 es hidrógeno o metilo; y

R_3 es hidrógeno, metilo, o carboxilo.

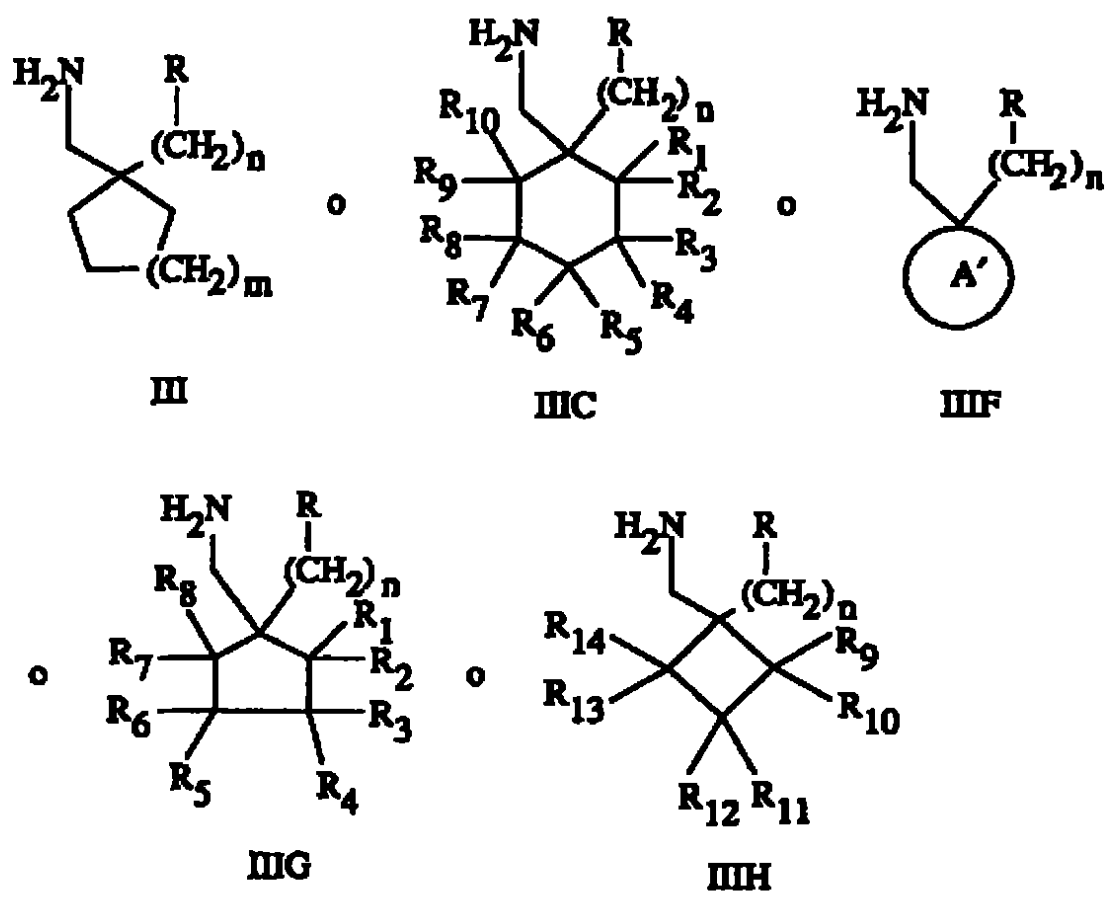
- 5 Diastereómeros y enantiómeros de compuestos de fórmula II se pueden utilizar en el procedimiento de la invención.

Una realización especialmente preferida del procedimiento de la invención emplea un compuesto de fórmula II en la que R_2 y R_3 son ambos hidrógeno, y R_1 es $-(CH_2)_{0-2}-C_4H_9$ como un isómero (R), (S), o (R,S).

- 10 Una realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmula II llamado ácido 3-aminometil-5-metilhexanoico, o especialmente ácido (S)-3-(aminometil)-5-metilhexanoico, ahora conocido genéricamente como pregabalina. La pregabalina también se conoce como "CI-1008" y "S-(+)-3-IBG."

- 15 Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmula II llamado ácido 3-(1-aminoetil)-5-metilheptanoico o ácido 3-(1-aminoetil)-5-metilhexanoico.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D que es un compuesto de la fórmula III, IIIC, IIIF, IIIG o IIIH



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

- n es un número entero entre 0 y 2;
- m es un número entero entre 0 y 3;

5 R es sulfonamida,

- amida
- ácido fosfónico,
- heterociclo
- ácido sulfónico, o

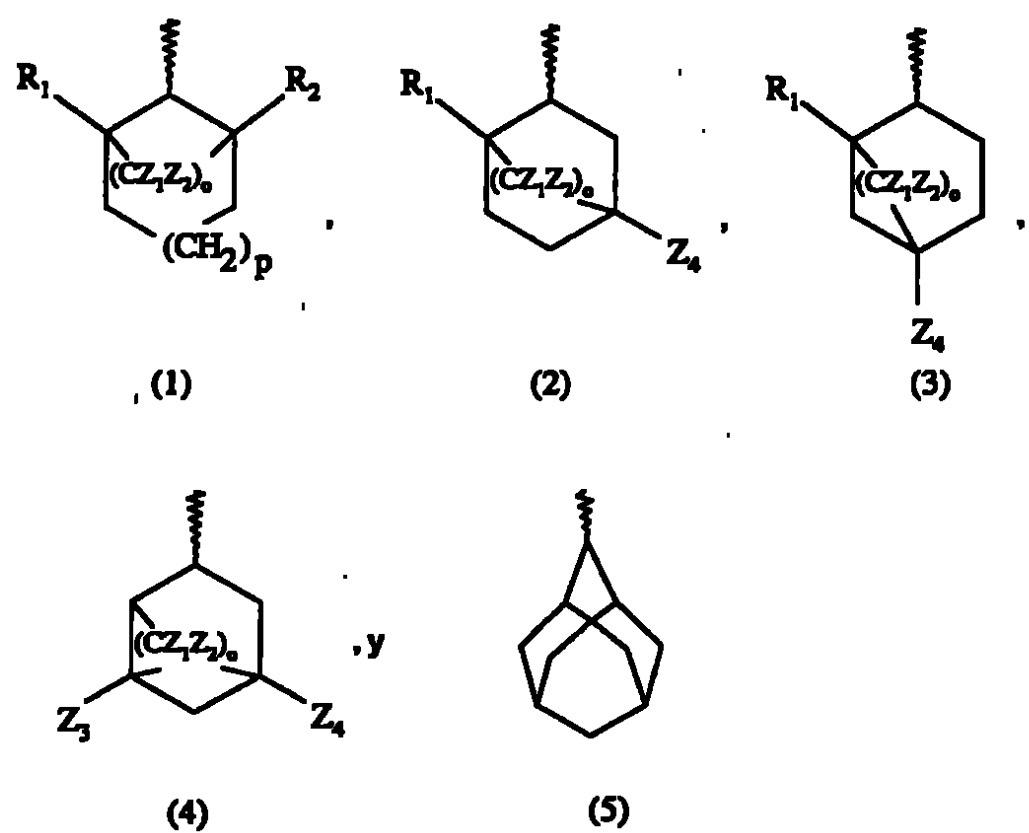
10 ácido hidroxámico;

con la condición de que R no sea ácido sulfónico cuando m es 2 y n es

1;

R_1 a R_{14} se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidrógeno o alquilo lineal o ramificado de entre 1 a 6 átomos de carbono, bencilo o fenilo no sustituido o sustituido cuyos sustituyentes se seleccionan entre halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, carboxi, carboalcoxi, trifluorometilo, y nitro;

A' es un anillo con puente seleccionado entre



10 en el que

es el punto de unión;

Z_1 a Z_4 se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre hidrógeno y metilo;

o es un número entero de entre 1 y 4; y

p es un número entero de entre 0 y 2.

- 5 Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH seleccionado entre:

Ácido (1-aminometilciclohexilmetil)fosfónico;

Ácido (1R-trans) (1-aminometil-3-metilciclohexilmetil)fosfónico;

Ácido (trans) (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)fosfónico;

10 Ácido (1R-trans) (1-aminometil-3-metilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (1S-cis) (1-aminometil-3-metilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (1S-trans) (1-aminometil-3-metilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (1R-cis) (1-aminometil-3-metilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (1 α ,3 α ,4 α) (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)fosfónico;

15 Ácido (1 α ,3 β ,4 β) (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (R) (1-aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (S) (1-aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)fosfónico;

Ácido (1-aminometil-3,3-dimetilciclobutilmetil)fosfónico;

2-(1-Aminometilciclohexil)-N-hidroxiacetamida;

20 (1S-trans)2-(1-Aminometil-3-metilciclohexil)-N-hidroxiacetamida;

(trans)2-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;

(1S-cis)2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;

(1R-trans)2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;

(1R-cis)2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;

25 (1S-trans)2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;

- (1 α ,3 α ,4 α) (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;
 (1 α ,3 β ,4 β) (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;
 (S)2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;
 (R)2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;
 5 2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutil)-N-hidroxiacetamida;
 N-[2-(1-Aminometilciclohexil)etil]metanosulfonamida;
 (1S-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclohexil)etil]metanosulfonamida;
 (trans)N-[2-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 (1S-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 10 (1R-trans)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 (1R-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 (1S-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 (1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-Aminometil-3,4-
 dimetilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 15 (1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-Aminometil-3,4-
 dimetilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 (S)N-[2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 (R)N-[2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 N-[2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutil)etil]metanosulfonamida;
 20 (1S-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 (trans)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona;
 (1S-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 ona;
 25 (1R-trans)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-

- ona;
- (1R-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- (1S-trans)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- 5 ona;
- (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-
- [1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- (1 α ,3 β ,4 β)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-
- [1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- 10 (S)3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- (R)3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- 3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- 15 3-(1-Aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- (1S-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- (trans)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- 20 (1S-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- (1R-trans)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- ona;
- (1R-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
- 25 ona;

- (1S-trans)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 tiona;
- (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-
 [1,2,4]oxadiazol-5- tiona;
- 5 (1 α ,3 β ,4 β)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-
 [1,2,4]oxadiazol-5- tiona;
- (S)3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 tiona;
- (R)3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-
 10 tiona;
- 3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tiona;
 C-[1-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metilamina;
 (1S-cis)C-[3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metilamina;
 (trans)C-[3,4-Dimetil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 15 (1S-cis)C-[3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1R-trans)C-[3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1R-cis)C-[3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1S-trans)C-[3-Metil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-Dimetil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 20 (1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-Dimetil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (S)C-[3,3-Dimetil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (R)C-[3,3-Dimetil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 C-[3,3-Dimetil-1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclobutil]metilamina;
 N-[2-(1-Aminometilciclohexil)etil]-C,C,C-trifluorometanosulfonamida;
 25 (1S-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclohexil)etil]-C,C,C-

- trifluorometanosulfonamida;
 (trans)N-[2-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 (1R-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]-C,C,C-
 5 trifluorometanosulfonamida;
 (1S-trans)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 (1S-cis)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 10 (1R-trans)N-[2-(1-Aminometil-3-metilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 (1 α ,3 α ,4 α)N-[2-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 (1 α ,3 β ,4 β)N-[2-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)etil]-C,C,C-
 15 trifluorometanosulfonamida;
 (S)N-[2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 (R)N-[2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 20 N-[2-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutil)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 3-(1-Aminometil-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
 (1S-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
 (trans)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-
 25 ona;

- (1R-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-
ona;
- (1S-trans)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-
ona;
- 5 (1S-cis)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
(1R-trans)3-(1-Aminometil-3-metilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-
ona;
- (1 α ,3 α ,4 α)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-
5-ona;
- 10 (1 α ,3 β ,4 β)3-(1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-
5-ona;
- (S)3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
(R)3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
3-(1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
- 15 C-[1-(2-Oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
ilmetil)ciclohexil]metilamina;
- (1S-cis)C-[3-Metil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
ilmetil)ciclohexil]metilamina;
- (trans)C-[3,4-Dimetil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
ilmetil)ciclopentil]metilamina;
- 20 (1S-cis)C-[3-Metil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
ilmetil)ciclopentil]metilamina;
- (1R-trans)C-[3-Metil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
ilmetil)ciclopentil]metilamina;
- 25 (1R-cis)C-[3-Metil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-

- ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1S-trans)C-[3-Metil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1 α ,3 α ,4 α)C-[3,4-Dimetil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 5 ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1 α ,3 β ,4 β)C-[3,4-Dimetil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (S)C-[3,3-Dimetil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 10 (R)C-[3,3-Dimetil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 C-[3,3-Dimetil-1-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 ilmetil)ciclobutil]metilamina;
 (1-Aminometilciclohexil)metanosulfonamida;
 15 (1R-trans) (1-Aminometil-3-metilciclohexil)metanosulfonamida;
 (trans) (1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)metanosulfonamida;
 (1S-trans) (1-Aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfonamida;
 (1R-cis) (1-Aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfonamida;
 (1R-trans) (1-Aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfonamida;
 20 (1S-cis) (1-Aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfonamida;
 (1 α ,3 β ,4 β) (1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)metanosulfonamida;
 (1 α ,3 α ,4 α) (1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)metanosulfonamida;
 (R) (1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)metanosulfonamida;
 (S) (1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)metanosulfonamida;
 25 (1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutil)metanosulfonamida;

- Ácido (1-aminometilciclohexil)metanosulfónico;
 Ácido (1R-trans) (1-aminometil-3-metilciclohexil)metanosulfónico;
 Ácido (trans) (1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (1S-trans) (1-aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfónico;
 5 Ácido (1S-cis) (1-aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (1R-trans) (1-aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (1R-cis) (1-aminometil-3-metilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (1 α ,3 β ,4 β) (1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (1 α ,3 α ,4 α) (1-Aminometil-3,4-dimetilciclopentil) metanosulfónico;
 10 Ácido (R) (1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (S) (1-Aminometil-3,3-dimetilciclopentil)metanosulfónico;
 Ácido (1-Aminometil-3,3-dimetilciclobutil)metanosulfónico;
 Ácido (1-Aminometilciclopentilmetil)fosfónico;
 Ácido 2-(1-Aminometilciclopentil)-N-hidroxiacetamida;
 15 N-[2-(1-Aminometilciclopentil)etil]metanosulfonamida;
 3-(1-Aminometilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 3-(1-Aminometilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-tiona;
 C-[1-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 N-[2-(1-Aminometilciclopentil)etil]-C,C,C-trifluorometanosulfonamida;
 20 3-(1-Aminometilciclopentilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
 C-[1-(2-Oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-ilmetil)ciclopentil]metilamina;
 (1-Aminometilciclopentil)metanosulfonamida;
 Ácido (1-Aminometilciclopentil)metanosulfónico;
 25 Ácido (9-Aminometilbiciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)fosfónico;

- 2-(9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-il)-N-hidroxiacetamida;
 N-[2-(9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-il)-etil]metanosulfonamida;
 3-(9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 3-(9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-iona;
 5 C-[9-(1H-tetrazol-5-ilmetil)bíciclo[3.3.1]non-9-il]metilamina;
 N-[2-(9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-il)etil]-C,C,C-
 trifluorometanosulfonamida;
 3-(9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-ilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
 C-[9-(2-Oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4-
 10 ilmetil)bíciclo[3.3.1]non-9-il]metilamina;
 (9-Aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-il)metanosulfonamida;
 Ácido (9-aminometilbíciclo[3.3.1]non-9-il) metanosulfónico;
 Ácido (2-aminometiladamantan-2-ilmetil)fosfónico;
 2-(2-Aminometiladamantan-2-il)-N-hidroxiacetamida;
 15 N-[2-(2-Aminometiladamantan-2-il)etil]-metanosulfonamida;
 3-(2-Aminometiladamantan-2-ilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
 3-(2-Aminometiladamantan-2-ilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-iona;
 C-[2-(1H-Tetrazol-5-ilmetil)adamantan-2-il]metilamina;
 N-[2-(2-Aminometiladamantan-2-il)etil]-C,C,C-
 20 trifluorometanosulfonamida;
 3-(2-Aminometiladamantan-2-ilmetil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
 C-[2-(2-Oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 [1,2,3,5]oxatiadiazol-4- ilmetil)adamantan-2-
 il]metilamina;
 (2-Aminometiladamantan-2-il)metanosulfonamida;
 25 Ácido (2-Aminometiladamantan-2-il)metanosulfónico;

Ácido (1-Aminometilcicloheptilmetil)fosfónico;

2-(1-Aminometilcicloheptil)-N-hidroxiacetamida;

N-[2-(1-Aminometilcicloheptil)etil]metanosulfonamida;

3-(1-Aminometilcicloheptilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;

5 N-[2-(1-Aminometilcicloheptil)etil]-C,C,C-trifluorometanosulfonamida;

C-[1-(2-Oxo-2,3-dihidro-2λ⁴[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-

ilmetil)cicloheptil]metilamina;

(1-Aminometilcicloheptil)metanosulfonamida; y

Ácido (1-aminometilcicloheptil)metanosulfónico.

10 Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH, en las que los compuestos preferidos son aquellos en los que R es una sulfonamida seleccionada entre -NHSO₂R¹⁵ o -SO₂NHR¹⁵ en los que R¹⁵ es un alquilo lineal o ramificado o trifluorometilo.

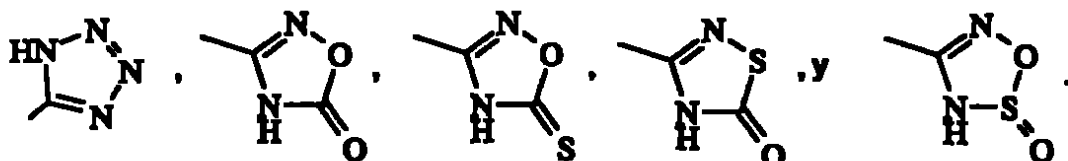
15 Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH, en las que se prefiere especialmente N-[2-(1-aminometilciclohexil)etil]metanosulfonamida.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH, en las que otros
20 compuestos preferidos son aquellos en los que R es un ácido fosfónico, -PO₃H₂.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH, en las que se prefieren especialmente ácido (1-aminometilciclohexilmetil)fosfónico y ácido (2-
25 aminometil-4-metilpentil)fosfónico.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH, en las que otros compuestos preferidos son aquellos en los que R es un heterociclo seleccionado entre:

5

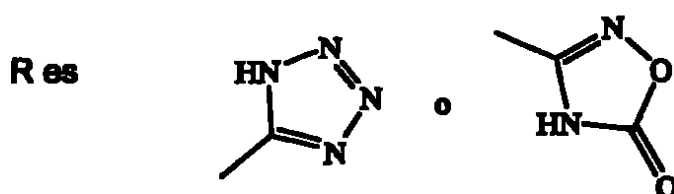


Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH, en las que se prefieren especialmente C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)ciclohexil]metilamina y 4-metil-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentilamina.

Una realización especialmente preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de la fórmula III en la que:

m es un número entero de 0 a 2;

15 p es un número entero de 2; y



20 Todavía más preferida es una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH llamado 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía más preferida es una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH llamado clorhidrato de 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

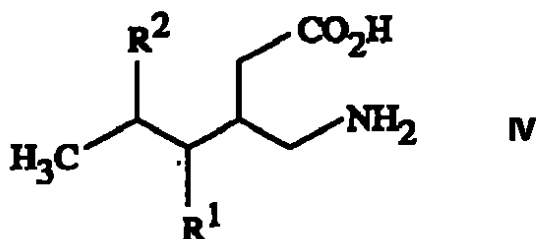
- 5 También se prefiere una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH llamado 3-(1-aminometilcicloheptilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 También se prefiere más una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH llamado clorhidrato de 3-(1-aminometilcicloheptilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

- 15 También se prefiere una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH llamado C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se prefiere más una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH llamado C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina.

- 20 Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D que es un compuesto de fórmula IV.



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

R^1 es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 6 átomos de carbono o fenilo;

- 5 R^2 es alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 8 átomos de carbono,
 alqueno lineal o ramificado de entre 2 y 8 átomos de carbono,
 cicloalquilo de entre 3 y 7 átomos de carbono,,
 alcoxi de entre 1 y 6 átomos de carbono,
 -alquilocicloalquilo,
 10 -alquilalquiloxi,
 -alquil OH,
 -alquifenilo,
 -alquifenoxi,
 -fenilo o fenilo sustituido; y

- 15 R^1 es alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 6 átomos de carbono o fenilo cuando R^2 es metilo.

Se prefiere una realización del procedimiento de la invención que emplea un compuesto de fórmula IV en la que R^1 es hidrógeno, y R^2 es alquilo.

- Otra realización preferida del procedimiento de la invención que emplea
 20 un compuesto de fórmula IV en la que R^1 es metilo, y R^2 es alquilo.

Todavía otra realización preferida del procedimiento de la invención

utiliza un compuesto de fórmula IV en la que R¹ es metilo, y R² es metilo o etilo.

Especialmente preferida es una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de fórmula IV seleccionado entre:

- Ácido 3-aminometil-5-metilheptanoico;
- 5 Ácido 3-aminometil-5-metiloctanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-metilnonanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-metildecanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-metilundecanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-metildodecanoico;
- 10 Ácido 3-aminometil-5-metiltridecanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-ciclopropilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-ciclobutilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-ciclopentilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-ciclohexilhexanoico;
- 15 Ácido 3-aminometil-5-trifluorometilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-fenilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-(2-clorofenil)hexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-(3-clorofenil)hexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-(4-clorofenil)hexanoico;
- 20 Ácido 3-aminometil-5-(2-metoxifenil)hexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-(3-metoxifenil)hexanoico;
- Ácido 3-aminometil-5-(4-metoxifenil)hexanoico; y
- Ácido 3-aminometil-5-(fenilmetil)hexanoico.

- Otra realización especialmente preferida del procedimiento de la
- 25 invención usa un compuesto de fórmula IV seleccionado entre:

164

- Ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico;
- Ácido (3R,4S)-3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico MP;
- Ácido (3S,4S)-3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico;
- 5 Ácido (3R,4R)-3-aminometil-4,5-dimetilhexanoico MP;
- Ácido 3-aminometil-4-isopropilhexanoico;
- Ácido 3-aminometil-4-isopropilheptanoico;
- Ácido 3-aminometil-4-isopropiloctanoico;
- Ácido 3-aminometil-4-isopropilnonanoico;
- 10 Ácido 3-aminometil-4-isopropildecanoico; y
- Ácido 3-aminometil-4-fenil-5-metilhexanoico.
- Otra realización preferida del procedimiento de la invención usa un compuesto de fórmula IV' seleccionado entre:
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metoxihexanoico;
- 15 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-etoxihexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-propoxihexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-isopropoxihexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-*tert*-butoxihexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-fluorometoxihexanoico;
- 20 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-fluoroetoxi)hexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3,3,3-trifluoropropoxi)hexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-fenoxihexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-clorofenoxi)hexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-clorofenoxi)hexanoico;
- 25 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-clorofenoxi)hexanoico;

- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-fluorofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-fluorofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-fluorofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-metoxifenoxi)hexanoico;
5 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-metoxifenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-metoxifenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(4-nitrofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(3-nitrofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-(2-nitrofenoxi)hexanoico;
10 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-hidroxi-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-metoxi-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-etoxi-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-propoxihexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-isopropoxi-5-metilhexanoico;
15 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-terc-butoxi-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-fluorometoxi-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-fluoroetoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-(3,3,3-trifluoropropoxi)hexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-fenoxihexanoico;
20 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-clorofenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-clorofenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-clorofenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-fluorofenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-fluorofenoxi)-5-metilhexanoico;
25 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-fluorofenoxi)-5-metilhexanoico;

- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-metoxifenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-metoxifenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-6-(2-metoxifenoxi)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-(4-trifluorometilfenoxi)hexanoico;
5 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-(3-trifluorometilfenoxi)hexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-(2-trifluorometilfenoxi)hexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-(4-nitrofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-(3-nitrofenoxi)hexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-(2-nitrofenoxi)hexanoico;
10 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-6-benciloxi-5-metilhexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-hidroxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-metoxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-etoxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-propoxiheptanoico;
15 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-isopropoxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-terc-butoxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-fluorometoxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-(2-fluoroetoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-(3,3,3-trifluoropropoxi)heptanoico;
20 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-benciloxi-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-fenoxiheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-(4-clorofenoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-(3-clorofenoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(2-clorofenoxi)-5-metilheptanoico;
25 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(4-fluorofenoxi)-5-metilheptanoico;

- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(3-fluorofenoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-(2-fluorofenoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-(4-metoxifenoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-(3-metoxifenoxi)-5-metilheptanoico;
5 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-7-(2-metoxifenoxi)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-(4-trifluorometilfenoxi)heptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-(3-trifluorometilfenoxi)heptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-(2-trifluorometilfenoxi)heptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-(4-nitrofenoxi)heptanoico;
10 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-7-(3-nitrofenoxi)heptanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-7-(2-nitrofenoxi)heptanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-5-metil-6-fenilhexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-6-(4-clorofenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-6-(3-clorofenil)-5-metilhexanoico;
15 Ácido (3S, 5S)-3-aminometil-6-(2-clorofenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-metoxifenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-metoxifenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-metoxifenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(4-fluorofenil)-5-metilhexanoico;
20 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(3-fluorofenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-(2-fluorofenil)-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-7-fenilheptanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(4-clorofenil)-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(3-clorofenil)-5-metilheptanoico;
25 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(2-clorofenil)-5-metilheptanoico;

- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(4-metoxifenil)-5-metilheptanoico;
- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(3-metoxifenil)-5-metilheptanoico;
- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(2-metoxifenil)-5-metilheptanoico;
- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(4-fluorofenil)-5-metilheptanoico;
- 5 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(3-fluorofenil)-5-metilheptanoico;
- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-(2-fluorofenil)-5-metilheptanoico;
- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloct-7-enoico;
- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilnon-8-enoico;
- Ácido (E)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metiloct-8-enoico;
- 10 Ácido (Z)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metiloct-8-enoico;
- Ácido (Z)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metilnon-6-enoico;
- Ácido (E)-(3S,5S)-3-aminometil-5-metilnon-6-enoico;
- Ácido (E)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metilnon-7-enoico;
- Ácido (Z)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metilnon-7-enoico;
- 15 Ácido (Z)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metildec-7-enoico;
- Ácido (E)-(3S,5R)-3-aminometil-5-metilundec-7-enoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5,6,6-trimetilheptanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5,6-dimetilheptanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclopropilhexanoico;
- 20 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclobutilhexanoico;
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclopentilhexanoico; y
- Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-ciclohexilhexanoico.

Todavía otra realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmula IV seleccionado entre:

- 25 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilheptanoico;

- Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilnonanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metildecanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metilundecanoico;
5 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metildodecanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,9-dimetildecanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,7-dimetiloctanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5,8-dimetilnonanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclopropil-5-metilhexanoico;
10 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclobutil-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclopentil-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-6-ciclohexil-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclopropil-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclobutil-5-metilheptanoico;
15 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclopentil-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-7-ciclohexil-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclopropil-5-metiloctanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclobutil-5-metiloctanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclopentil-5-metiloctanoico;
20 Ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-ciclohexil-5-metiloctanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-6-fluoro-5-metilhexanoico;
Ácido (3S,5S)-3-aminometil-7-fluoro-5-metilheptanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-8-fluoro-5-metiloctanoico;
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-9-fluoro-5-metilnonanoico;
25 Ácido (3S,5S)-3-aminometil-7,7,7-trifluoro-5-metilheptanoico;

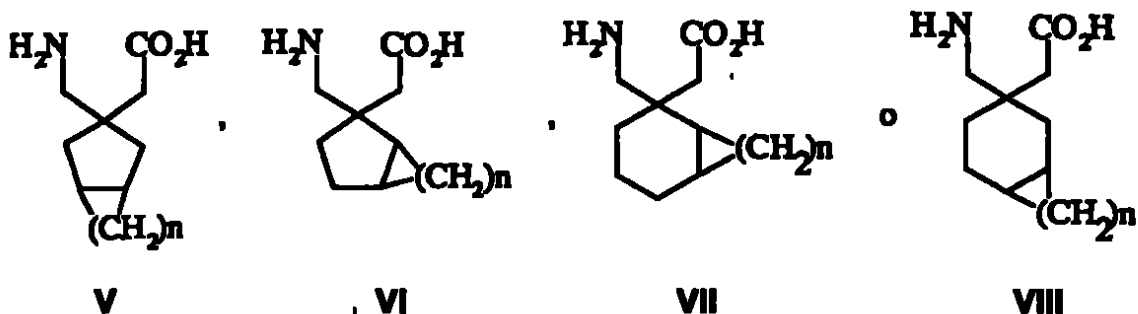
Ácido (3S,5R)-3-aminometil-8,8,8-trifluoro-5-metiloctanoico;

Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-8-feniloctanoico;

Ácido (3S,5S)-3-aminometil-5-metil-6-fenilhexanoico; y

Ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metil-7-fenilheptanoico.

- 5 Otra realización utiliza un ligando A2D que es un compuesto de las fórmulas V, VI, VII, u VIII



- 10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en los que n es un número entero de entre 1 y 4, donde existen estereocentros, cada centro puede ser independientemente R o S.

- Una realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas V, VI, VII, u VIII en las que n es un número entero de entre 2 y 4.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmula V.

- Todavía una realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas V, VI, VII, u VIII que se selecciona entre:

Ácido (1 α , 6 α , 8 β) (2-Aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

Ácido (2-aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

Ácido (2-aminometiloctahidropentalen-2-il)acético;

Ácido (2-aminometiloctahidropentalen-2-il)acético;

Ácido (3-aminometilbíciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

Ácido (3-aminometilbíciclo[3.2.0]hept-3-il)acético; y

5 Ácido (2-aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

Todavía otra realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de las fórmulas V, VI, VII, u VIII que se selecciona entre:

Ácido (1 α , 5 β) (3-aminometilbíciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

Ácido (1 α , 5 β) (3-aminometilbíciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

10 Ácido (1 α , 5 β) (3-aminometiloctahidropentalen-2-il)acético;

Ácido (1 α , 6 β) (2-Aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

Ácido (1 α , 7 β) (2-aminometildecahidroazulen-2-il)acético

Ácido (1 α , 5 β) (3-aminometilbíciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

Ácido (1 α , 5 β) (3-aminometilbíciclo[3.2.0]hept-3-il)acético;

15 Ácido (1 α , 5 β) (2-aminometiloctahidropentalen-2-il)acético;

Ácido (1 α , 6 β) (2-Aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

Ácido (1 α , 7 β) (2-aminometildecahidroazulen-2-il)acético;

Ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-aminometilbíciclo[3.1.0]hex-3-il)acético;

Ácido (1 α , 3 α , 5 α) (2-aminometiloctahidropentalen-2-il)acético;

20 Ácido (1 α , 6 α , 8 α) (2-aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

Ácido (1 α , 7 α , 9 α) (2-aminometildecahidroazulen-2-il)acético;

Ácido (1 α , 3 β , 5 α) (3-aminometilbíciclo[3.1.0]hex-3-il)acético

Ácido (1 α , 3 β , 5 α) (3-aminometilbíciclo[3.2.0]hept-3-il)acético

Ácido (1 α , 3 β , 5 α) (2-aminometiloctahidropentalen-2-il)acético

25 Ácido (1 α , 6 α , 8 β) (2-aminometiloctahidroinden-2-il)acético;

- Ácido (1 α , 7 α , 9 β) (2-aminometildecahidroazulen-2-il)acético;
Ácido ((1R,3R,6R)-3-Aminometilbiciclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
Ácido ((1R,3S,6R)-3-Aminometilbiciclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
Ácido ((1S,3S,6S)-3-Aminometilbiciclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
5 Ácido ((1S,3R,6S)-3-Aminometilbiciclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
Ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometilbiciclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
Ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometilbiciclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
Ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometilbiciclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
Ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometilbiciclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
10 Ácido ((3 α R,5R,7 α S)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
Ácido ((3 α R,5S,7 α S)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
Ácido ((3 α S,5S,7 α R)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
Ácido ((3 α S,5R,7 α R)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
Ácido ((2R,4 α S,8 α R)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
15 Ácido ((2S,4 α S,8 α R)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
Ácido ((2S,4 α R,8 α S)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
Ácido ((2R,4 α R,8 α S)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
Ácido ((2R,4 α S,9 α R)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-
il)acético;
20 Ácido ((2S,4 α S,9 α R)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-
il)acético;
Ácido ((2S,4 α R,9 α S)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-
il)acético;
Ácido ((2R,4 α R,9 α S)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-
25 il)acético;

- Ácido ((1R,3R,6S)-3-Aminometilbicyclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
 Ácido ((1R,3S,6S)-3-Aminometilbicyclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
 Ácido ((1S,3S,6R)-3-Aminometilbicyclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
 Ácido ((1S,3R,6R)-3-Aminometilbicyclo[4.1.0]hept-3-il)acético;
 5 Ácido ((1R,3R,6R)-3-Aminometilbicyclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
 Ácido ((1R,3S,6R)-3-Aminometilbicyclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
 Ácido ((1S,3S,6S)-3-Aminometilbicyclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
 Ácido ((1S,3R,6S)-3-Aminometilbicyclo[4.2.0]oct-3-il)acético;
 Ácido ((3aR,5R,7aR)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
 10 Ácido ((3aR,5S,7aR)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
 Ácido ((3aS,5S,7aS)-5-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
 Ácido ((3aS,5R,7aS)-2-Aminometiloctahidroinden-5-il)acético;
 Ácido ((2R,4aR,8aR)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
 Ácido ((2S,4aS,8aR)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
 15 Ácido ((2S,4aR,8aS)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
 Ácido ((2R,4aS,8aS)-2-Aminometildecahidronaftalen-2-il)acético;
 Ácido ((2R,4aR,9aR)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-il)acético;
 Ácido ((2S,4aR,9aR)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-il)acético;
 20 Ácido ((2S,4aS,9aS)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-il)acético; y
 Ácido ((2R,4aS,9aS)-2-Aminometildecahidrobenciciclohepten-2-il)acético.
 25 Una realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza

un ligando A2D de la fórmula V, VI, VII, u VIII que es ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-aminometilbicio[3.2.0]hept-3-il)acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía una realización más preferida del procedimiento de la invención
5 utiliza un ligando A2D de la fórmula V, VI, VII, u VIII que es clorhidrato del ácido (1 α , 3 α , 5 α) (3-aminometilbicio[3.2.0]hept-3-il)acético

Otras realizaciones preferidas de este procedimiento de la invención son aquellas en las que el ligando A2D que se emplea se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

- 10 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
Ácido (S,S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético;
Ácido (R,S)-3-aminometil-5-metiloctanoico;
Ácido (S,R)-3-aminometil-5-metiloctanoico;
Ácido (3-aminometilbicio[3.2.0]hept-3-il)acético;
15 Ácido (3-aminometilbicio[3.2.0]hept-3-il)acético, en los que el anillo ciclobutilo es trans al grupo metilamina; y
C-[1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)cicloheptil]metilamina.

Estos compuestos se pueden preparar como se describe más adelante o en la solicitud de patente PCT WO 99/21824, publicada el 6 de mayo de 1999,
20 solicitud de patente PCT WO 00/76958, publicada el 21 de diciembre de 2000, o solicitud de patente PCT WO 01/28978, publicada el 26 de abril de 2001. Estas solicitudes se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia en sus totalidades.

Una realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza la
25 sal clorhidrato del compuesto 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-

[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza los aminoácidos cíclicos de la fórmula I. Éstos se describen en la patente de Estados Unidos N° 4.024.175 y la patente de Estados Unidos N° 4.087.544,
5 que se incorporan ambas en esta memoria descriptiva como referencia en sus totalidades.

Otra realización preferida de l procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D de la fórmula II, y estos compuestos se describen en la patente de Estados Unidos 5.563.175, que se incorpora en esta memoria descriptiva como
10 referencia en su totalidad.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D de las fórmulas III, IIIC, IIIF, IIIG, o IIIH. Estos compuestos se describen en la solicitud de patente PCT N° WO 99/31075, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

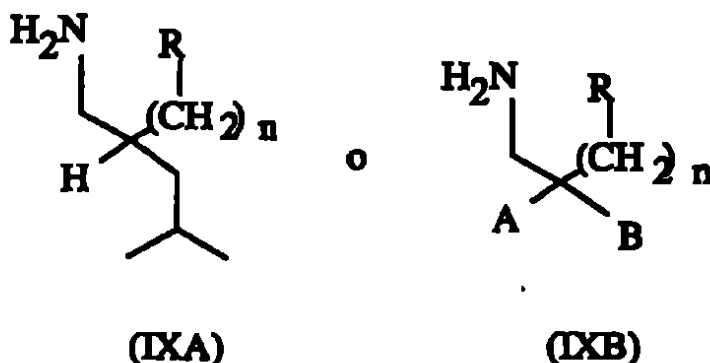
15 Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D de fórmula IV, que se describe en la solicitud de patente PCT N° WO 00/76958, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

Otros ligandos A2D preferidos a utilizar en el procedimiento de la
20 invención son los compuestos de fórmula (IXA) y (IXB), que se describen en la solicitud de patente PCT N° WO 99/31074, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad.

La solicitud de patente PCT N° WO 01/28978, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad, describe otros ligandos
25 A2D preferidos que se pueden utilizar en las realizaciones preferidas de la

invención. Tales compuestos son compuestos de las fórmulas V, VI, VII, y VIII.

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D que es un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB)



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el que:

n es un número entero de entre 0 a 2;

R es sulfonamida,

10

amida

ácido fosfónico,

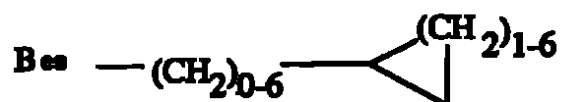
heterociclo,

ácido sulfónico, o

ácido hidroxámico;

15

A es hidrógeno o metilo; y



alquilo lineal o ramificado de entre 1 a 11 carbonos, o

$\text{---}(\text{CH}_2)_1\text{---}4\text{---Y---}(\text{CH}_2)_0\text{---}4\text{---}$ fenilo en el que Y es ---O--- , ---S--- , $\text{---NR}'_3$ en los

que:

R'_3 es alquilo de entre 1 a 6 carbonos, cicloalquilo de entre 3 a 8 carbonos, bencilo o fenilo en los que bencilo o fenilo se pueden no sustituir o sustituir con entre 1 a 3 sustituyentes cada uno de ellos
5 seleccionado independientemente entre alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxí, carboxi, carboalcoxi, trifluorometilo y nitro.

Una realización más preferida del procedimiento de la invención utiliza un ligando A2D que es un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB), en las que R es una sulfonamida seleccionada entre $-NH\text{SO}_2R^{15}$ y $-\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$, en los que R^{15}
10 es un alquilo lineal o ramificado o trifluorometilo.

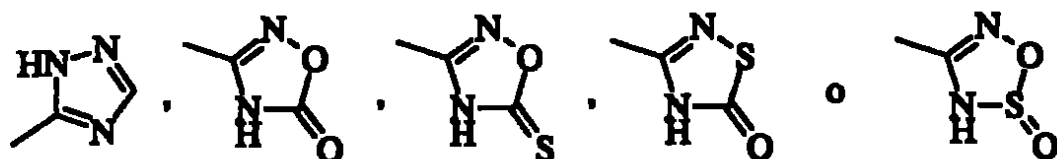
Una realización especialmente preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB) seleccionado entre:

- 4-Metil-2-(1H-tetrazol-5-ilmetil)pentilamina;
- 3-(2-Aminometil-4-metilpentil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona, HCl;
- 15 Ácido (2-Aminometil-4-metilpentil)fosfónico;
- 3-(3-Amino-2-ciclopentilpropil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- 3-(3-Amino-2-ciclopentilpropil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona;
- 2-Ciclopentil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)propilamina;
- 20 3-(3-Amino-2-ciclobutilpropil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona;
- 3-(3-Amino-2-ciclobutilpropil)-4H-[1,2,4]tiadiazol-5-ona; y
- 2-Ciclobutil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-2 λ^4 -[1,2,3,5]oxatiadiazol-4-il)propilamina.

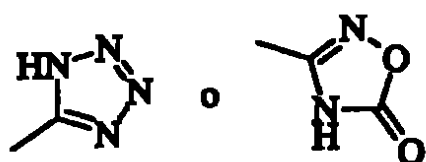
Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un
25 compuesto de fórmula (IXA) o (IXB) en las que R es un ácido fosfónico, -

PO_3H_2 .

Otra realización preferida del procedimiento de la invención utiliza un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB), en las que R es



5 Más preferida es una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB), en las que R es

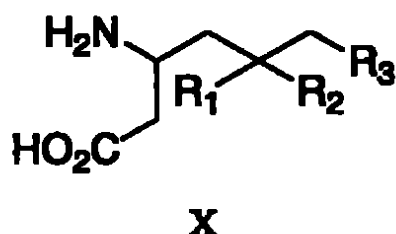


Todavía más preferida es una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB) que es 3-(2-aminometil-4-metilpentil)-4H-[1,3,4]oxadiazol-5-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía más preferida es una realización del procedimiento de la invención que utiliza un compuesto de fórmula (IXA) o (IXB) que es clorhidrato de 3-(2-aminometil-4-metilpentil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona.

15 Otros ligandos A2D que se pueden utilizar en las realizaciones preferidas del procedimiento de la invención se describen en el documento de Estados Unidos N° de serie 10/401.080, presentado el 27 de marzo de 2003. Tales ligandos A2D son compuestos de las fórmulas X, XA, XB, XI, XIA, XIB y XB-1, como se describe más adelante. Los compuestos de la fórmula X tienen

20 la fórmula



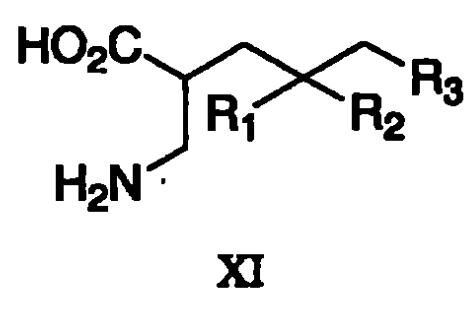
en la que R_1 es hidrógeno o alquilo ($C_1 - C_3$) opcionalmente sustituido con uno a cinco átomos de fluro;

R_2 es hidrógeno o alquilo ($C_1 - C_3$) opcionalmente sustituido con uno a
5 cinco átomos de fluro;

R_3 es alquilo ($C_1 - C_6$), cicloalquilo ($C_3 - C_6$), cicloalquil ($C_3 - C_6$)-alquilo ($C_1 - C_3$), fenilo, fenil-alquilo ($C_1 - C_3$), piridilo, piridil-alquilo ($C_1 - C_3$), fenil-N(H)-, o piridil-N(H)-, en los que cada uno de los anteriores restos alquilo se pueden sustituir opcionalmente con entre uno y cinco átomos de flúor, preferiblemente
10 con entre cero a tres átomos de flúor, y en los que dichos fenilo y piridilo y los restos fenilo y piridilo de dicho fenil-alquilo ($C_1 - C_3$) y dicho piridil-alquilo ($C_1 - C_3$), respectivamente, se pueden opcionalmente sustituir con entre uno a tres sustituyentes, preferiblemente con entre cero a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre cloro, fluro, amino, nitro, ciano, alquil
15 ($C_1 - C_3$) amino, alquilo ($C_1 - C_3$) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de fluro y alcoxi ($C_1 - C_3$) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor;

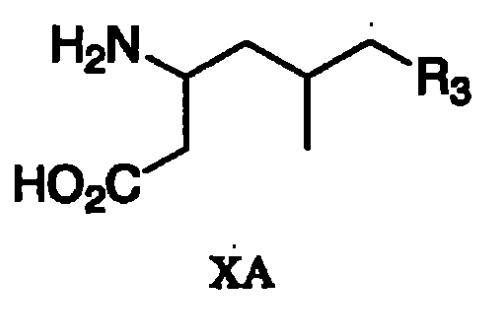
con la condición de que cuando R_1 sea hidrógeno, R_2 no sea hidrógeno; y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

20 Los compuestos de fórmula XI tienen la fórmula



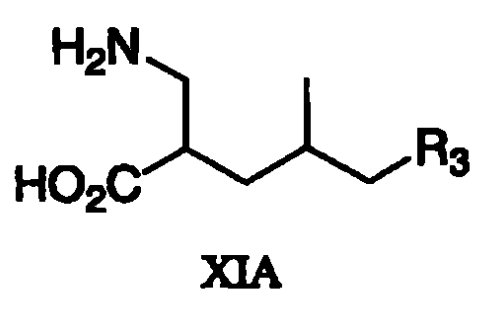
en la que R_1 , R_2 , y R_3 son como se han definido anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

5 Los compuestos de fórmula XA tienen la fórmula



en la que R_3 es como se ha definido anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

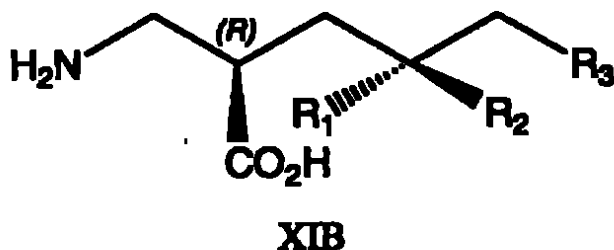
Los compuestos de fórmula XIA tienen la fórmula



10

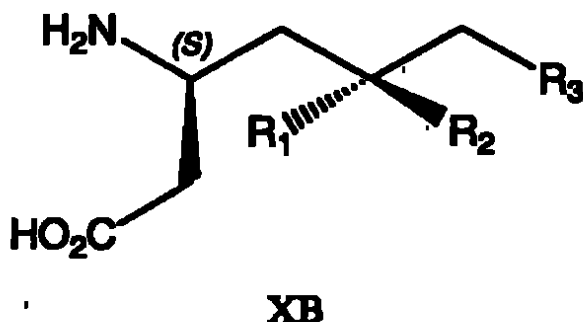
en la que R_3 es como se ha definido anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos.

Los compuestos de fórmula XIB tienen la fórmula



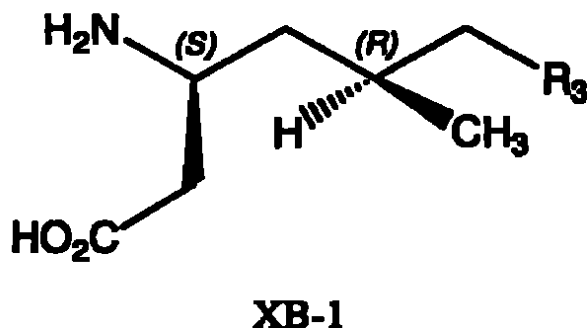
en la que R_1 , R_2 , y R_3 son como se han definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula XB tienen la fórmula



5 en la que R_1 , R_2 , y R_3 son como se han definido anteriormente.

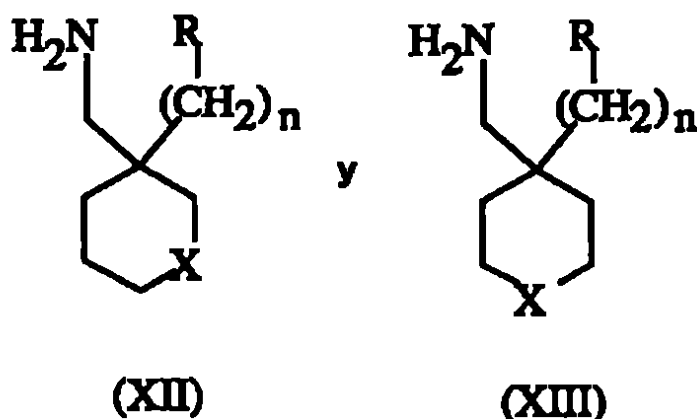
Los compuestos de fórmula XB-1 tienen la fórmula



en la que R_3 , es como se ha definido anteriormente.

Otros ligandos A2D que se pueden usar en realizaciones preferidas del
 10 procedimiento de la presente invención se describen en la solicitud de patente
 PCT N° WO 99/31057, que se incorpora en esta memoria descriptiva como
 referencia en su totalidad. Tales ligandos A2D son compuestos de las fórmulas

(XII) y (XIII)



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos en los que:

5 n es un número entero de entre 0 y 2;

R es sulfonamida,

amida,

ácido fosfónico,

heterociclo,

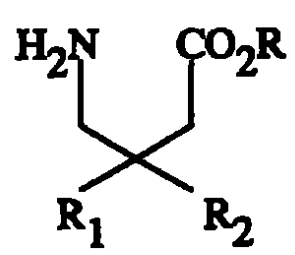
10 ácido sulfónico, o

ácido hidroxámico; y

X es -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o NR'₁ en el que R'₁ es hidrógeno, alquilo lineal o ramificado de entre 1 a 6 carbonos, bencilo, -C(O)R'₂ en el que R'₂ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, bencilo o fenilo o -CO₂R'₃ en el que R'₃ es alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, o bencilo en el que los grupos bencilo o fenilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con entre 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre halógeno, trifluorometilo, y nitro.

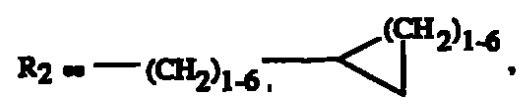
Otros ligandos A2D que se puede utilizar en realizaciones preferidas del procedimiento de invención se describen en la solicitud de patente PCT N° WO

98/17627, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad. Tales ligandos A2D son compuestos de fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la que:

- 5 R es hidrógeno o alquilo inferior;
- R₁ es hidrógeno o alquilo inferior;



alquilo lineal o ramificado de entre 7 y 11 átomos de carbono, o

-(CH₂)₍₁₋₄₎-X-(CH₂)₍₀₋₄₎-fenilo en el que X es -O-, -S-, -NR₃- en el que

- 10 R₃ es alquilo de entre 1 y 6 carbonos, cicloalquilo de entre 3 y 8 carbonos,

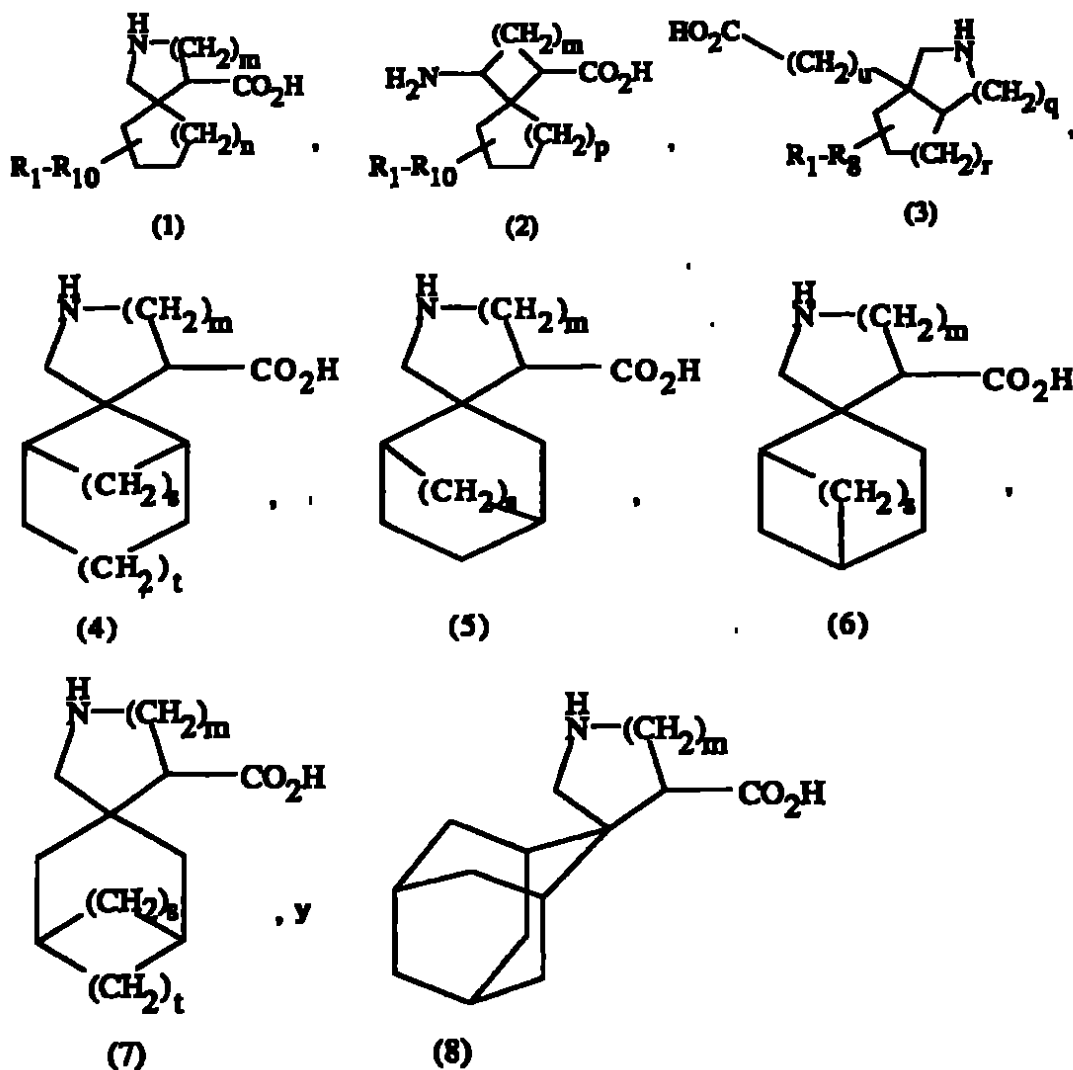
bencilo o fenilo;

en los que fenilo y bencilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con entre

- 15 1 y 3 sustituyentes cada uno de ellos independientemente seleccionados entre alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxí, carboxi, carboalcoxi, trifluorometilo, amino, y nitro.

Otros ligandos A2D que se pueden utilizar en realizaciones preferidas del procedimiento de la invención se describen en la solicitud de patente PCT

Nº WO 99/61424, que se incorpora en esta memoria descriptiva como referencia en su totalidad. Tales ligandos A2D son compuestos de las fórmulas (1), (2), (3), (4), (5), (6), (7), y (8)



5

y las sales y los profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos

en los que

R_1 a R_{10} se seleccionan cada uno de ellos independientemente entre

hidrógeno o un alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 6 carbonos, bencilo, o fenilo;

m es un número entero entre 0 y 3;

n es un número entero entre 1 y 2;

5 o es un número entero entre 0 y 3;

p es un número entero entre 1 y 2;

q es un número entero entre 0 y 2;

r es un número entero entre 1 y 2;

s es un número entero entre 1 y 3;

10 t es un número entero entre 0 y 2; y

u es un número entero entre 0 y 1.

Todas las patentes de Estados Unidos y publicaciones de documentos WO mencionados anteriormente se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia en sus totalidades.

15 Se debe apreciar que los términos "usa", "utiliza", y "emplea" se usan indistintamente cuando se describe una realización de la presente invención.

La frase "alquilo inferior" significa un grupo alquilo lineal o ramificado o un radical que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, y
20 similares.

El término "alquilo" es un grupo lineal o ramificado de entre 1 y 8 átomos de carbono, salvo que se establezca otra cosa, incluyendo pero sin limitación a metilo, etilo, propilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, *terc*-butilo, y octilo. Alquilo puede no estar sustituido o estar sustituido con hidroxilo o entre 1 y 3
25 átomos de flúor. Los grupos preferidos son metilo y etilo.

El término "alquenilo" es un grupo lineal o ramificado de entre 2 y 8 átomos de carbono que contiene 1 ó 2 ó 3 dobles enlaces que incluyen pero no se limitan a etenilo, propen-1-ilo, propen-2-ilo, propen-3-ilo, 1-hexen-3-ilo, y hept-1,3-dien-7-ilo. Alquenilo puede no estar sustituido o estar sustituido con
5 entre 1 y 3 átomos de flúor.

El término "cicloalquilo" significa un grupo cíclico de entre 3 y 7 átomos de carbono que incluyen pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, y cicloheptilo.

Los grupos bencilo y fenilo pueden no estar sustituidos o estar
10 sustituidos con entre 1 y 3 grupos cada uno independientemente seleccionados entre halógeno, especialmente fluoro, alcoxi, alquilo, y NH_2 .

"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

El término "alcoxi" significa el grupo $-\text{O}-\text{alquilo}$ en el que alquilo es como se ha definido anteriormente.

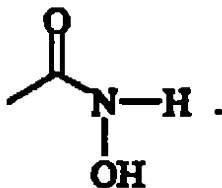
15 Las sulfonamidas son aquellas de fórmula $-\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ o $-\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ en las que R^{15} es un grupo alquilo lineal o ramificado de entre 1 a 6 carbonos o un trifluorometilo.

Las amidas son compuestos de fórmula $-\text{NHCOR}^{12}$ en la que R^{12} es un alquilo lineal o ramificado de entre 1 y 6 carbonos, bencilo, y fenilo.

20 Los ácidos fosfónicos son $-\text{PO}_3\text{H}_2$.

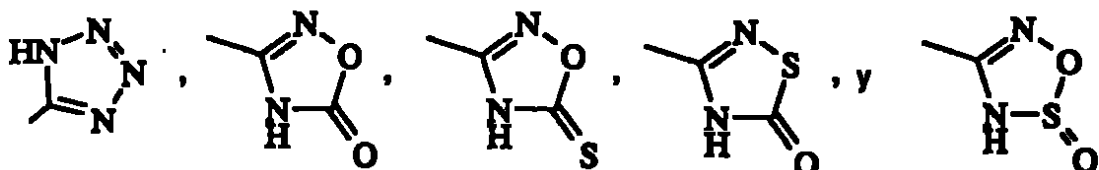
Los ácidos sulfónicos son $-\text{SO}_3\text{H}$.

El ácido hidroxiácido es



Los heterociclos son grupos de entre 1 y 2 anillos, teniendo los anillos monocíclicos entre 4 y 7 eslabones de anillo y teniendo el anillo bicíclico entre 7 y 12 eslabones de anillo, con entre 1 y 6 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, nitrógeno, y azufre.

5 Los heterociclos preferidos son



El término "alquilo" es un grupo lineal o ramificado de entre 1 y 11 átomos de carbono que incluyen pero no se limitan a metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, 2-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, y n-hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, y undécilo excepto cuando se establece de otra manera.

Los grupos cicloalquilo son de 3 a 8 carbonos y son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo salvo que se establezca otra cosa.

Los grupos bencilo y fenilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos con entre 1 y 3 sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, carboxi, carboalcoxi, halógeno, CF₃, nitro, alquilo, y alcoxi. Flúor y cloro son los preferidos.

Carboalcoxi es -COOalquilo en el que alquilo es como se ha descrito anteriormente. Carbometoxi y carboetoxi son los preferidos.

20 Los ejemplos de ligandos A2D preferidos para uso con la presente invención son aquellos compuestos generalmente o específicamente descritos en el documento de Estados Unidos 4.024.175, particularmente gabapentina, documento EP641330, particularmente pregabalina, documento U. S.

5.563.175, documentos WO9733858, WO9733859, WO9931057, WO9931074, WO9729101, WO02085839, particularmente [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, documento WO9931075, particularmente 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y C-
5 [1-(1H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]metilamina, documento WO9921824, particularmente ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético, documentos WO0190052, WO0128978, particularmente ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético, documentos EP0641330, WO9817627, WO0076958, WP03/082807A2, particularmente, ácido (3S,5R)-3-
10 aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, documentos EP1178034, EP1201240, WO9931074, WO03000842, WO0222568, WO0230871, WO0230881, WO02100392, WO02100347, WO0242414, WO0232736 y WO0228881, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Los ligandos A2D más preferidos de la presente invención incluyen: 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 y 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-
20 il)acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico.

Los SSRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a sertralina (Zoloft ®), desmetilsertralina metabolito de sertralina, fluoxetina (Prozac ®), norfluoxetina
25 (metabolito desmetilfluoxetina), fluvoxamina (Luvox ®), paroxetina (Seroxat ,

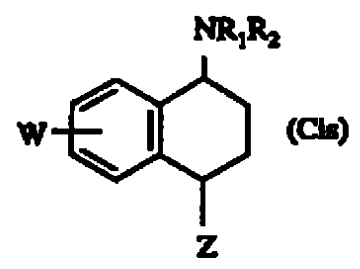
Paxil ®) y su formulación alternativa, Paxil-CR ®, citalopram (Celexa ®), desmetilcitalopram metabolito de citalopram, escitalopram (Lexapro ®), d,l-fenfluramina (Pondimin ®), femoxetina, ifoxetina, cianodotiequina, litoxetina, cericlamina, dapoxetina, nefazaodona (Serxona ®), y trazodona (Desirel ®), o
5 cualquier profármaco de los mismos o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco. Preferiblemente, el SSRI es sertralina.

Los SNRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, reboxetina (Edronax ®)
10 y todos los enantiómeros de reboxetina, es decir (R/R, S/S, R/S, S/R), desipramina (Norpramine ®), maprotilina (Ludiomil ®), lofepramina (Gamanil ®), mirtazepina (Remeron ®), oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina y bupropión (Wellbutrin ®), hidroxibupropión metabolito de bupropión, nomifensina (Merital ®), viloxazina (Vivalan ®), o mianserina (Bolvidon ®) o
15 cualquier profármaco de los mismos o cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco. Preferiblemente, el SNRI es reboxetina.

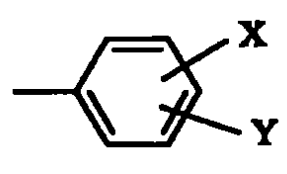
Los agentes farmacéuticos que inhiben la recaptación de tanto la serotonina como la norepinefrina incluyen venlafaxina (Effexor ®), O-
20 desmetilvenlafaxina metabolito de venlafaxina, clomipramina (Anafranil ®), desmetilclomipramina metabolito de clomipramina, duloxetina (Cymbalta ®), milnacipran, e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

Otros SSRI útiles para los procedimientos y composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen el compuesto cis - isomérico
25 de fórmula

XIV



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

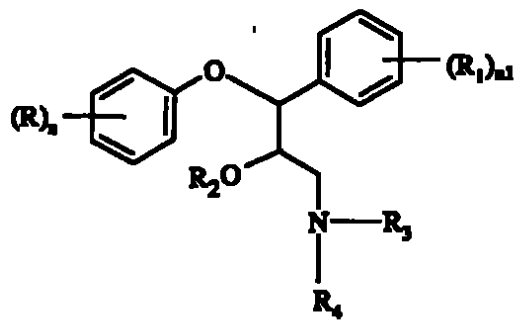


X e Y se seleccionan cada uno de ellos del grupo constituido por
hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo, alcoxi de entre 1 y 3 átomos de
carbono y ciano, con al menos uno de X e Y siendo diferentes de hidrógeno, y
10 W se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo,
trifluorometilo y alcoxi de entre 1 a 3 átomos de carbono y en los que el término
"cis - isomérico" se refiere a la orientación relativa de los restos NR_1R_2 y Z
sobre el anillo ciclohexeno con dicho compuesto siendo bien el enantiómero
(1S)- o la mezcla racémica del enantiómero (1S)- con el correspondiente
15 enantiómero (1R)- o un profármaco de los mismos o una sal
farmacéuticamente aceptable de los mismos o de dicho profármaco.

Otros SNRI útiles para los procedimientos y composiciones
farmacéuticas de la presente invención incluyen los racematos e isómeros

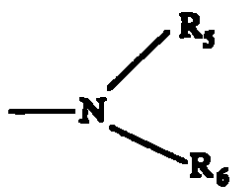
ópticos correspondientes a un compuesto de la fórmula

XV



preferiblemente los derivados de propanolamina y morfolina sustituidas,
5 correspondiente a la fórmula XV anterior de SNRI, en la que n y n₁ son
independientemente 1, 2, ó 3;

cada uno de los grupos R y R₁, que pueden ser iguales o diferentes, es
hidrógeno; halógeno; halo-alquilo (C₁ - C₈), hidroxí, alcoxi (C₁ - C₈), alquilo (C₁
- C₈), opcionalmente sustituido; aril-alquilo (C₁ - C₈) opcionalmente sustituido;
10 aril-alcoxi (C₁ - C₈) opcionalmente sustituido; -NO₂;



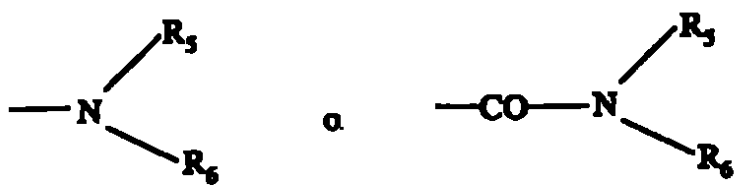
en la que
15 R₅ y R₆ son, independientemente, hidrógeno o alquilo (C₁ - C₈), o dos
grupos R adyacentes o dos grupos R₁ adyacentes, tomados juntos, forman el

radical -O-CH₂-O-;

R₂ es hidrógeno, alquilo (C₁ - C₁₂) opcionalmente sustituido, o ari-
alquilo (C₁ - C₆); cada uno de los grupos R₃ y R₄, que pueden ser idénticos o
diferentes, es hidrógeno, alquilo (C₁ - C₆) opcionalmente sustituido, alquenilo
5 (C₂ - C₄), alquinilo (C₂ - C₄), ari-alquilo (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 que pertenecen a la clase de O, S, y N; o R₂
10 y R₄ tomados juntos, forman el radical -CH₂ -CH₂-. Esta invención también
incluye las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos con fórmula
(XV) así como todos los posibles isómeros y sus mezclas, los metabolitos
proporcionados con actividad farmacológica, por ejemplo, antidepresiva, y
precursores metabólicos de los compuestos con la fórmula (XV). Los grupos
15 alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi pueden ser cadenas lineales o ramificadas.

Cuando uno o más de los grupos R y R₁ es un grupo alquilo (C₁ - C₆)
sustituido es preferiblemente alquilo (C₁ - C₆) sustituido con uno o más
sustituyentes elegidos entre hidroxí, alcoxi (C₁ - C₆),

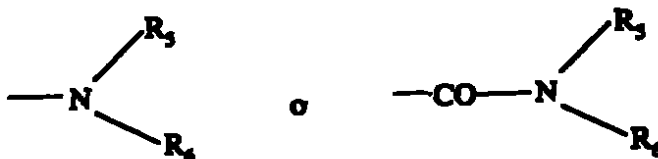
20



en las que R₅ y R₆ son como se han definido anteriormente. Un grupo

arilo es preferiblemente fenilo.

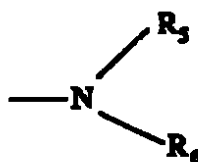
Cuando uno o más de los grupos R_3 y R_4 es un grupo alquilo ($C_1 - C_8$) sustituido, es preferiblemente alquilo ($C_1 - C_8$) sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre halógeno, hidroxilo, alcoxi ($C_1 - C_8$),



5

R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente. Los mismos sustituyentes pueden estar presentes sobre un grupo alquilo ($C_1 - C_{12}$) sustituido.

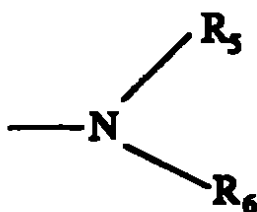
Los grupos aril-alquilo ($C_1 - C_8$), aril-alquilo ($C_1 - C_4$) y aril- alcoxi ($C_1 - C_8$) sustituidos son grupos preferiblemente aril-alquilo ($C_1 - C_8$), aril-alquilo ($C_1 - C_4$) y aril-alcoxi ($C_1 - C_8$) en los que el grupo arilo está sustituido con uno o más alquilo ($C_1 - C_8$), halógeno, halo-alquilo ($C_1 - C_8$), hidroxilo, alcoxi ($C_1 - C_8$) y



R_3 y R_6 son como se han definido anteriormente.

Un grupo cicloalquilo ($C_3 - C_7$) sustituido es un grupo cicloalquilo ($C_3 - C_7$) sustituido con uno o más sustituyentes preferiblemente elegidos entre alquilo ($C_1 - C_8$), halógeno, halo-alquilo ($C_1 - C_8$), hidroxilo, alcoxi ($C_1 - C_8$) y

15



en las que R_5 y R_6 son como se han definido anteriormente.

Un grupo alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) es preferiblemente metilo, etilo o isopropilo.

Un grupo alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_{12}$) es preferiblemente metilo, etilo, isopropilo u
5 octilo.

Un grupo alquenilo ($\text{C}_2 - \text{C}_4$) es preferiblemente vinilo o alilo.

Un grupo alquinilo ($\text{C}_2 - \text{C}_4$) es preferiblemente propargilo.

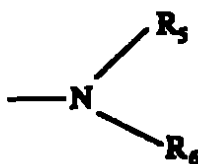
Un grupo halo-alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) es preferiblemente trihalo-alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$), en particular trifluorometilo.

10 Un grupo alcoxi ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) es preferiblemente metoxi o etoxi.

Un grupo aril-alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) o aril-alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) es preferiblemente bencilo o fenetilo.

Un grupo aril-alcoxi ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) es preferiblemente benciloxi.

En un grupo



15

R_5 y R_6 son preferiblemente, independientemente, hidrógeno o alquilo ($\text{C}_1 - \text{C}_3$), en particular metilo, etilo o isopropilo.

Un grupo cicloalquilo ($\text{C}_3 - \text{C}_7$) es preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

20

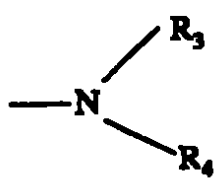
Cuando R_3 y R_4 , con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman

un radical heteromonocíclico sustituido, los sustituyentes son preferiblemente alquilo (C₁ - C₈) o arilo, en particular metilo o fenilo; los radicales heteromonocíclicos preferidos son morfolino, piperidino, N-pirrolidinilo, N-metilpiperazinilo y N-fenilpiperazinilo.

5 Cuando dos grupos R adyacentes o dos grupos R₁ adyacentes forman el radical -O-CH₂-O-, éste es preferiblemente un radical 3,4-metilendioxi.

Debido a la presencia de al menos dos átomos de carbono asimétricos, para cada compuesto de fórmula (XV) pueden existir al menos dos diastereoisómeros distintos, a partir de los cuales al menos cuatro
10 enantiómeros distintos se pueden obtener tanto los diastereoisómeros individuales como su mezcla así como los enantiómeros individuales se incluyen en el objeto de esta invención. Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos (XV) son tanto las sales con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido
15 sulfúrico, como las sales con ácidos orgánicos por ejemplo, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido málico, ácido maleico y ácido mandélico.

Según esta invención las sales preferidas de los compuestos (XV) son aquellas en las que el grupo



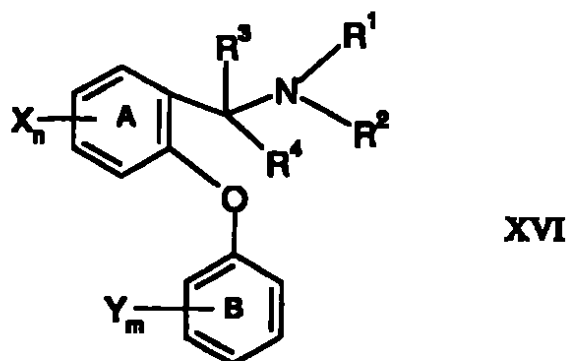
20

se salifica con uno de los ácidos mencionados anteriormente, preferiblemente el ácido clorhídrico.

Los compuestos adicionales útiles para los procedimientos y

composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen compuestos que son tanto inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como inhibidores de la recaptación de norepinefrina/dopamina (abreviadamente en inglés SRI/DRI) y son de la fórmula

5



en la que el anillo fenilo A y el anillo fenilo B puede cada uno, independientemente, ser reemplazado por un grupo naftilo, y en la que cuando
10 el anillo fenilo A se reemplaza por un grupo naftilo, el oxígeno del éter de estructura I y el carbono al que R^3 , R^4 y NR^1R^2 están unidos, se unen a átomos de carbono del anillo adyacente del grupo naftilo y ninguno de dichos átomos de carbono del anillo adyacente es también adyacente a un átomo de carbono del anillo condensado de dicho grupo naftilo;

15 n y m se seleccionan, independientemente, entre uno, dos y tres;

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 , juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de cuatro a ocho eslabones que
20 contiene uno o dos heteroátomos, incluyendo el nitrógeno al que R^1 y R^2 están unidos, en los que el segundo heteroátomo, cuando está presente, se

selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no pueda contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en los que dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido en los sitios de unión disponibles con entre uno y tres sustituyentes
5 seleccionados, independientemente, entre hidroxí 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 entre uno a tres átomos de flúor, o R^3 y R^4 , juntos con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico saturado de cuatro a ocho eslabones, y en los que dicho anillo puede estar
10 opcionalmente sustituido en sitios de unión disponibles con entre uno a tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxí y alquilo ($C_1 - C_6$);

o R^2 y R^3 , junto con el nitrógeno al que R^2 está unido y el carbono al que R^3 está unido, forman un anillo saturado de cuatro a ocho eslabones que
15 contiene uno o dos heteroátomos, incluyendo el nitrógeno al que R^2 está unido, en los que el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en los que dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido en
20 sitios de unión disponibles con entre uno a tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxí y alquilo ($C_1 - C_6$);

cada X se selecciona independientemente, entre hidrógeno, halo (es decir, cloro, fluoro, bromo o yodo), alquilo ($C_1 - C_4$) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor, alcoxi ($C_1 - C_4$) opcionalmente sustituido
25 con entre uno a tres átomos de flúor, ciano, nitro, amino, alquilamino ($C_1 - C_4$),

di[alquil (C₁ - C₄)]amino, NR⁵(C=O) alquilo(C₁ - C₄), SO₂NR⁵R⁶ y SO_palquilo(C₁-C₆), en los que R⁵ y R⁶ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C₁ - C₆), y p es cero, uno o dos; y

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

con la condición de que: (a) no más de uno de NR¹R², CR³R⁴ y R²NCR³ pueden formar un anillo; y (b) al menos un X debe ser diferente de 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
10 mono o disustituido con, respectivamente, uno o dos grupos halo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos según la fórmula XVI se describen en el documento WO 00/50380.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y
15 particularmente un ser humano, que padece de depresión, o depresión con ansiedad simultánea, o depresión con trastornos de sueño simultáneos incluyendo insomnio, o depresión con ansiedad y trastornos de sueño simultáneos incluyendo insomnio, o trastorno de estrés postraumático, que comprende la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz
20 de:

- (a) un ligando A2D correspondiente a (i) un compuesto de fórmula I, en el que con relación a la fórmula I, R₁, R₂ y R₃ son como se han definido anteriormente e incluye el racemato o los isómeros enantioméricos individuales del mismo, o un
25 profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable

- del mismo o de dicho profármaco; o (ii) un compuesto de fórmula II, en el que con relación a la fórmula II, R_1 y n son como se han definido anteriormente, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o una mezcla de los mismos; y,
- 5 (b) un SSRI correspondiente a un compuesto de fórmula III, en el que con relación a la fórmula III, R_1 , R_2 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente y con dicho compuesto siendo bien el enantiómero (1S) o la mezcla racémica del enantiómero (1S) con el correspondiente enantiómero (1R) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco, dichos compuestos (a) y (b) siendo administrados bien de manera secuencial o simultánea, o
- 10 (c) un SNRI correspondiente a un compuesto de fórmula IV, en el que con relación a las fórmulas IV, R , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son como se han definido anteriormente incluyendo el racemato o los isómeros enantioméricos individuales y diastereoisómeros del mismo, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco, dichos compuestos (a) y (c) siendo administrados bien de manera secuencial o simultánea, o
- 15 (d) una combinación de (a) con (b) y (c).
- 20

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que es eficaz en el tratamiento de un sujeto, incluyendo un mamífero, y particularmente un ser humano que padece

25

depresión y particularmente depresión combinada con uno o más de las afecciones, enfermedades o trastornos anteriormente mencionados, comprendiendo dicha composición farmacéutica una cantidad terapéuticamente eficaz de:

- 5 (a) un ligando A2D correspondiente a (i) un compuesto de fórmula I, en el que con relación a la fórmula I, R_1 , R_2 y R_3 son como se han definido anteriormente e incluye el racemato o los isómeros enantioméricos individuales del mismo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o (ii) un compuesto de fórmula II en el que con relación a
- 10 la fórmula II, R_1 y n son como se han definido anteriormente, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o una mezcla de los mismos; y,
- 15 (b) un SSRI correspondiente a un compuesto de fórmula XIV, en la que con relación a la fórmula XIV, R_1 , R_2 , X, Y y Z son como se han definido anteriormente y con dicho compuesto siendo bien el enantiómero (1S) o la mezcla racémica del enantiómero (1S) con el correspondiente enantiómero (1R) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o
- 20 (c) un SNRI correspondiente a un compuesto de fórmula XV, en la que con relación a la fórmula XV, R, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , y R_6 son como se han definido anteriormente incluyendo el racemato o los isómeros enantioméricos individuales y diastereoisómeros de los mismos, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del
- 25 mismo o de dicho profármaco; o

(d) una combinación de (a) con (b) y (c) y, opcionalmente, un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

El término "tratar" como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere a invertir, aliviar, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección a la que tal término se aplica, o prevenir uno o más síntomas de tal afección o trastorno. El término "tratamiento", como se usa en esta memoria descriptiva, se refiere al acto de tratar como "tratar" se ha definido inmediatamente antes.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas, incluyendo las formas hidratadas, 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.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y cada centro puede existir en la configuración R o S. La 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 lograr mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cristalización fraccionada, cromatografía o H.P.L.C. de una mezcla estereoisomérica de un compuesto de la invención o una sal o derivado adecuado del mismo.

Numerosos ligandos A2D de la presente invención son aminoácidos. Ya que los aminoácidos son anfóteros, las sales farmacológicamente compatibles pueden ser sales de los ácidos o bases no tóxicas inorgánicas u orgánicas apropiadas. Las sales de adición de ácido adecuadas son las sales acetato,

aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato, camsilato, citrato, edisilato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, fosfato ácido, isetionato, D- y L- lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, palmoato, fosfato, sacarato, 5 estearato, succinato, sulfato, D- y L-tartrato, y tosilato. Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas y ejemplos son las sales de sodio, potasio, aluminio, calcio, magnesio, cinc, colina, diolamina, olamina, arginina, glicina, trometamina, benzatina, lisina, meglumina y dietilamina. Las sales con iones amonio cuaternario se pueden también 10 preparar con, por ejemplo, el ion tetrametilamonio. Los compuestos de la invención también se pueden formar como un ion bipolar. Además, ya que numerosos SSRI, SNRI, e inhibidores aceptables duales de la presente invención son aminas y numerosos ligandos A2D tienen una funcionalidad 15 ácida, un aspecto adicional de la presente invención comprende una forma de sal que contiene los 2 componentes, particularmente en una combinación 1:1. Una forma de sal de una combinación adecuada es la sal formada por una combinación 1:1 de gabapentina y sildenafil.

Una sal adecuada para compuestos de aminoácidos de la presente 20 invención es la sal clorhidrato. Para una revisión sobre las sales adecuadas véase Stahl y Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, selection, and Use, Wiley - VCH, Weinheim, Alemania (2002).

También dentro del alcance de la invención, están clatratos, complejos de inclusión fármaco - huésped en los que, al contrario de los solvatos 25 anteriormente mencionados, el fármaco y el huésped están presentes en

cantidades no estequiométricas. Para una revisión de tales complejos, véase J Pharm Sci, 64 (8), 1269 - 1288 de Haleblan (agosto de 1975).

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

También incluidos dentro del alcance de los compuestos de la invención están los polimorfos de los mismos.

Los profármacos de los compuestos anteriores de la invención están incluidos en el alcance de la presente invención. El fármaco o profármaco
10 modificado químicamente, debe tener un perfil farmacocinético diferente al precursor, habilitando una absorción más fácil a través del epitelio mucosal, una mejor formulación de sal y/o solubilidad, estabilidad sistémica mejorada (por ejemplo, para un incremento en la semivida en plasma). Estas modificaciones químicas pueden ser

15 (1) Derivados ésteres o amidas que se pueden escindir mediante, por ejemplo, esterasas o lipasas. Para derivados ésteres, el éster se deriva a partir del resto ácido carboxílico de la molécula del fármaco mediante medios conocidos. Para los derivados amidas, la amida se puede derivar a partir del resto
20 ácido carboxílico o el resto amina de la molécula de fármaco mediante medios conocidos.

(2) Los péptidos que se pueden reconocer mediante proteinasas específicas o no específicas. Un péptido se puede acoplar a la molécula del fármaco mediante la formación de un enlace
25 amida con el resto amina o ácido carboxílico de la molécula

del fármaco mediante medios conocidos.

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

- 5 (4) Cualquier combinación de 1 a 3.

Los ésteres aminoacil lácticos y aminoacil glicólicos se conocen como profármacos de aminoácidos (Wernuth C. G. *Chemistry and Industry*, 1980: 433 - 435). El grupo carbonilo de los aminoácidos se puede esterificar mediante medios conocidos. Los profármacos y fármacos suaves se conocen en la
10 técnica. (Palomino E., *Drugs of the Future*, 1990; 15 (4): 361 - 368). Las dos últimas citas se incorporan mediante este documento como referencia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 Los ligandos A2D descritos en esta memoria descriptiva se preparan mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Específicamente, las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en esta memoria descriptiva, cada una de las cuales se incorpora mediante el presente documento en esta memoria descriptiva como referencia, ejemplifican
20 los ligandos A2D que se pueden usar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, procedimientos y kits de acuerdo a la presente invención, y se refieren a los procedimientos de preparación de aquellos ligandos A2D: documento U. S. 4.024.175 (específicamente, gabapentina) y documento U. S. 6.028.214 (específicamente pregabalina).

25 Los SSRI descritos en esta memoria descriptiva se preparan mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Específicamente,

las patentes siguientes, solicitudes de patentes y publicaciones, cada una de las cuales se incorpora mediante el presente documento en esta memoria descriptiva como referencia, ejemplifican los SSRI que se pueden usar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, procedimientos y kits de esta invención, y se refieren a procedimientos de preparación de los SSRI: documentos U. S. 4.536.518 (específicamente, sertralina); U. S. 4.943.590 [RE 34.712], U. S. 4.650.884 (específicamente, citalopram); U. S. 3.198.834 (específicamente d,l-fenfluramina); U. S. 3.912.743, 4.571.424 (específicamente, femoxetina); U. S. 4.314.081, 4.626.549 (específicamente, fluoxetina); U. S. 4.085.225 (específicamente fluvoxetina); U. S. 3.912.743, 4.007.196 (específicamente, paroxetina). Ifoxetina, cianodotiepina y litoxetina se conocen por los expertos en la técnica y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los SNRI descritos en esta memoria descriptiva se preparan mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Específicamente, las siguientes patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, cada una de las cuales se incorpora mediante este documento en esta memoria descriptiva como referencia, ejemplifican los SNRI que se pueden usar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, procedimientos y kits de esta invención, y se refieren a los procedimientos de preparación de los SNRI: documentos U. S. 4.229.449, 5.068.433, 5.391.735 (específicamente, reboxetina); BP 908.788, 980.231, U. S. 3.454.554 (específicamente desipramina); U. S. 3.399.201 (específicamente, maprotilina); BP 1.177.525, U. S. 3.637.660 (específicamente, lofepramina); U. S. 4.062.843 (específicamente, mirtazepina); U. S. 4.314.081, 4.018.895, 4.194.009 (específicamente,

atomoxetina); y U. S. 3.819.706, 3.885.046 (específicamente, bupropión). Los expertos en la técnica conocen la oxaprotilina y fezolamina y se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica. Los inhibidores de la recaptación de tanto la serotonina como la norepinefrina descritas en esta memoria descriptiva se preparan mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. Específicamente, las siguientes patentes, solicitudes de patentes y publicaciones, cada una de las cuales se incorporan en esta memoria descriptiva como referencia, ejemplifican los compuestos que inhiben la captación tanto de la serotonina como de la norepinefrina que se pueden usar en las combinaciones, composiciones farmacéuticas, procedimientos y kits de esta invención, y se refieren a los procedimientos de preparación de los compuestos: venlafaxina (Effexor ®), O-desmetilvenlafaxina metabolito de venlafaxina, clomipramina (Anafranil ®), desmetilclomipramina metabolito de clomipramina, duloxetina (Cymbalta ®), milnacipran, e imipramina (Tofranil o Janimine ®).

Para los compuestos de fórmula XIV de la presente invención una realización favorecida es el enantiómero cis (1S)-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Un grupo preferido del compuesto de fórmula XIV está constituido por los enantiómeros (1S)- y las mezclas racémicas de los enantiómeros (1S)- y (1R)- de dichos compuestos. Este grupo se denomina de aquí en adelante grupo A de la presente invención.

Un grupo favorecido de los compuestos del grupo A está constituido por aquellos en los que R₁ es hidrógeno o metilo, R₂ es metilo y Z se selecciona entre el grupo constituido por 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-

trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-metoxifenilo y 3-trifluorometil-4-clorofenilo.

Otro grupo favorecido de los compuestos del grupo A está constituido por aquellos en los que R₁ es hidrógeno o metilo, R₂ es metilo, W es hidrógeno y Z se selecciona entre el grupo constituido por 3,4-diclorofenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo y 3-trifluorometil-4-clorofenilo.

Particularmente valiosos son los siguientes compuestos, bien en las formas enantioméricas (1S)- o las racémicas (1S) (1R), y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables:

- 10 **Cis-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina;**
 Cis-N-metil-4-(4-bromofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina;
 Cis-N-metil-4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina;
 Cis-N-metil-4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina;
 Cis-N-metil-4-(3-trifluorometil-4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-

15 **naftalenamina;**

- Cis-N,N-dimetil-4-(4-clorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina;**
 Cis-N,N-dimetil-4-(3-trifluorometilfenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-

naftalenamina; y

- Cis-N-metil-4-(4-clorofenil)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina.**

20 **Es de interés también el enantiómero (1R)- de cis-N-metil-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenamina.**

Los compuestos de fórmula XIV de la presente invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables con tanto ácidos orgánicos como inorgánicos como se conoce en la técnica o en la forma de profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos.

25

Para los compuestos de fórmula XV de la presente invención una realización favorecida es 2-[(2-etoxifenoxi)(fenil)metil]morfolina) sus racematos, enantiómeros y diastereoisómeros. Las realizaciones favorecidas de fórmula XV de la presente invención pueden estar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases tanto orgánicas como inorgánicas como se conoce en la técnica o en la forma de profármacos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos.

Los compuestos preferidos de la presente invención son los compuestos con fórmula (XV) en la que n y n_1 son, independientemente, 1 ó 2; cada uno de los grupos R y R_1 es, independientemente, hidrógeno, metoxi, etoxi, cloro, trifluorometilo o dos grupos R adyacentes forman un radical $-O-CH_2-O-$; R_2 es hidrógeno o metilo; uno de los grupos R_3 y R_4 es hidrógeno y el otro es metilo así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos particularmente preferidos de la invención son los compuestos con fórmula (XV) en la que n y n_1 son, independientemente, 1 ó 2; cada uno de los grupos R y R_1 es, independientemente, hidrógeno, metoxi, etoxi, cloro, trifluorometilo o dos grupos R adyacentes forman un radical $-O-CH_2-O-$; R_2 y R_4 , tomados juntos, forman el radical $-CH_2-CH_2-$, R_3 es hidrógeno, metilo o isopropilo así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los ejemplos de los compuestos preferidos en esta invención son:

2-(alfafenoxibencil)morfolina;

2-[alfa-(2-metoxifenoxi)bencil]morfolina;

2-[alfa-(3-metoxifenoxi)bencil]morfolina;

2-[alfa-(4-metoxifenoxi)bencil]morfolina;

2-[alfa-(2-etoxifenoxi)bencil]morfolina;

- 2-[alfa-(4-clorofenoxi)bencil]morfolina;
2-[alfa-(3,4-metilendioxifenoxi)bencil]morfolina;
2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-2-metoxibencil]morfolina;
2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-2-metoxibencil]morfolina;
5 2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-4-etoxibencil]morfolina;
2-[alfa-(4-clorofenoxi)-4-etoxibencil]morfolina;
2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-etoxibencil]morfolina;
2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-2-clorobencil]morfolina;
2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-2-clorobencil]morfolina;
10 2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-3-clorobencil]morfolina;
2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-3-clorobencil]morfolina;
2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-4-clorobencil]morfolina;
2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-clorobencil]morfolina;
2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-trifluorometilbencil]morfolina;
15 2-[alfa-(4-etoxifenoxi)-4-trifluorometilbencil]morfolina;
2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-3,4-diclorobencil]morfolina;
2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-3,4-diclorobencil]morfolina;
4-metil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)bencil]morfolina;
4-metil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)bencil]morfolina;
20 4-metil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-3-clorobencil]morfolina;
4-metil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-3-clorobencil]morfolina;
4-metil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-4-clorobencil]morfolina;
4-metil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-clorobencil]morfolina;
4-metil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-trifluorometilbencil]morfolina;
25 4-metil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-4-trifluorometilbencil]morfolina;

- 4-isopropil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)bencil]morfolina;
 4-isopropil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)bencil]morfolina;
 4-isopropil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-3-clorobencil]morfolina;
 4-isopropil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-3-clorobencil]morfolina;
 5 4-isopropil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-4-clorobencil]morfolina;
 4-isopropil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-clorobencil]morfolina;
 4-isopropil-2-[alfa-(2-metoxifenoxi)-4-trifluorometilbencil]morfolina;
 4-isopropil-2-[alfa-(2-etoxifenoxi)-4-trifluorometilbencil]morfolina;
 N-metil-2-hidroxi-3-fenoxi-3-fenilpropilamina;
 10 N-metil-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(4-clorofenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(3,4-metilendioxfenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(2-clorofenil)propilamina;
 15 N-metil-2-hidroxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(2-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(3-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(3-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(4-clorofenil)propilamina;
 20 N-metil-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-trifluorometilfenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(4-trifluorometilfenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(3,4-diclorofenil)propilamina;
 N-metil-2-hidroxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(3,4-diclorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-fenoxi-3-fenilpropilamina;
 25 N-metil-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-fenilpropilamina;

- N-metil-2-metoxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(4-clorofenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(3,4-metilendioxfenoxi)-3-fenilpropilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-fenoxi-3-(2-clorofenil)propilamina;
 5 N-metil-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(2-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(2-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(3-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(3-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-clorofenil)propilamina;
 10 N-metil-2-metoxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(4-clorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(4-trifluorometilfenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(4-trifluorometilfenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-metoxifenoxi)-3-(3,4-diclorofenil)propilamina;
 N-metil-2-metoxi-3-(2-etoxifenoxi)-3-(3,4-diclorofenil)propilamina, así
 15 como sus sales farmacéuticamente aceptables tanto con ácidos orgánicos
 como inorgánicos como se conoce en la técnica o en la forma de profármacos
 o las sales farmacéuticamente aceptables de dichos profármacos.

Una combinación particularmente preferida de SSRI y A2D es sertralina
 y un ligando A2D seleccionado entre gabapentina, pregabalina, ácido
 20 [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-
 aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona y 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-
 25 metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico, ácido (3S,5R)-3-

amino-5-metiloctanoico, y ácido biciclo[3.2.0]hept-3-ilacético y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Clorhidrato de sertralina es una sal preferida.

Como alternativa o aspecto adicional de la presente invención, se
5 proporciona una combinación, particularmente una combinación sinérgica, que comprende gabapentina y/o pregabalina y sertralina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como alternativa o aspecto adicional de la presente invención, se
proporciona una combinación, particularmente una combinación sinérgica, que
10 comprende pregabalina y sertralina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- gabapentina y sertralina;
- 15 gabapentina y fluoxetina;
- gabapentina y paroxetina;
- gabapentina y citalopram;
- gabapentina y bupropión;
- gabapentina y venlafaxina;
- 20 gabapentina y reboxetina;
- pregabalina y sertralina;
- pregabalina y fluoxetina;
- pregabalina y paroxetina;
- pregabalina y citalopram;
- 25 pregabalina y bupropión;

- pregabalina y venlafaxina;
- pregabalina y reboxetina;
- pregabalina y (S,S)-reboxetina;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y
- 5 sertralina;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y
- fluoxetina;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y
- paroxetina;
- 10 ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y
- citalopram;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y
- bupropión;
- ácido [(1R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[3.2.0]hept-6-il]acético y
- 15 venlafaxina;
- ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y
- sertralina;
- ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y
- fluoxetina;
- 20 ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y
- paroxetina;
- ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y
- citalopram;
- ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbiciclo[3.2.0]hept-3-il)acético y
- 25 bupropión;

- ácido (1 α ,3 α ,5 α)(3-aminometilbicyclo[3.2.0]hept-3-il)acético y
venlafaxina;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y
sertralina;
- 5 ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y
fluoxetina;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y
paroxetina;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y
10 citalopram;
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y
bupropión; y
- ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)acético y
venlafaxina;
- 15 o las sales o solvatos farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los compuestos de las fórmulas I, II, III y IV de la presente invención se
puede formular separadamente o en combinación con vehículos y excipientes
farmacéuticamente aceptables como se conoce en la técnica y se enseña en
los documentos U. S. 6.197.819, U. S. 4.024.175, U. S. 4.536.518 y U. S.
20 4.229.449, las descripciones de los cuales se incorporan en esta memoria
descriptiva como referencia, y se administran en una amplia diversidad de
formas de dosificación como se describe en esos documentos. Tales formas de
dosificación se pueden modificar opcionalmente como se conoce en la técnica
y de acuerdo a las descripciones de los documentos U. S. 6.197.819, U. S.
25 4.024.175, U. S. 4.536.518 y U. S. 4.229.449 para incluir una cantidad eficaz de

un compuesto correspondiente a un compuesto seleccionado entre (a) un compuesto de fórmula I o fórmula II de la presente invención, o mezclas de los mismos, combinados con (b) una cantidad eficaz de un compuesto correspondiente a la fórmula XIV o (c) una cantidad eficaz de un compuesto correspondiente a la fórmula XV de la presente invención, o una combinación de (a), (b) y (c) formando por lo tanto una forma de dosificación unitaria.

Aunque la forma de dosificación unitaria anteriormente mencionada es conveniente, según el procedimiento de la presente invención una formulación farmacéutica que comprende compuestos correspondientes a (a) fórmula I o fórmula II o una mezcla de los mismos se puede administrar en combinación con una formulación farmacéutica (b) que comprende al menos un compuesto correspondiente a la fórmula XIV o una formulación farmacéutica (c) que comprende al menos un compuesto correspondiente a la fórmula XV de una manera simultánea o consecutiva ; o (a) se puede administrar con (b) y (c) de una manera simultánea o consecutiva.

Los niveles de dosificación de los ligandos A2D, SSRI y SNRI se conocen bien en la técnica. Cualquier cantidad eficaz de un ligando A2D se puede administrar con una cantidad eficaz de un SSRI o un SNRI o una combinación de un SSRI y un SNRI de una manera simultánea o secuencial mediante cualquier medio conocido en la técnica.

Por ejemplo, los niveles de dosificación de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de la presente invención son como sigue: La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación se puede variar o ajustar entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 300 mg/kg (miligramos por kilogramo) diariamente, basándose en un paciente de 70

kg de media. Se prefiere un intervalo de dosis diaria de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg/kg. Sin embargo, las dosificaciones pueden variar dependiendo del requerimiento de un paciente, la gravedad de la afección que se está tratando, y el compuesto que se está empleando. La determinación de la dosificación apropiada para situaciones particulares está dentro de la experiencia en la técnica.

Un ejemplo de los niveles de dosificación individuales de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula II de la presente invención es aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg por vía parenteral y aproximadamente 20 a aproximadamente 200 mg por vía entérica.

Un ejemplo de niveles de dosificación administrados normalmente de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula XIV de la presente invención es aproximadamente 0,3 mg a aproximadamente 10 mg por kg de peso corporal al día, aunque variaciones necesariamente se producirán dependiendo de las condiciones del sujeto que se está tratando y la vía particular de administración elegida.

En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo anteriormente mencionado pueden ser más que adecuados, mientras en otros casos todavía se pueden emplear dosis mayores, con tal que tales niveles de dosis mayores se dividan primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Un ejemplo de los niveles de dosificación administrados normalmente de una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula XV de la presente invención adecuado para administración oral a humanos adultos, está preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 30 mg por

dosis aproximadamente 2 a aproximadamente 4 veces al día.

Según el procedimiento de la presente invención, la combinación de los ingredientes activos que comprende (a) un ligando A2D, que incluye cualquiera de los compuestos correspondientes a las fórmulas I o II o una mezcla de los mismos, (b) un SSRI, que incluye cualquiera de los compuestos correspondientes a la fórmula XIV, o (c) un SNRI que incluye cualquiera de los compuestos correspondientes a la fórmula XV, o la combinación de (a), (b) y (c), cuando se usa para el tratamiento de un sujeto, preferiblemente un sujeto deprimido, y más preferiblemente un sujeto que padece de una combinación de depresión y ansiedad, depresión y trastorno de sueño o depresión, ansiedad y trastorno de sueño, o de estrés postraumático, se puede administrar en partes separadas que comprenden (a) y (b) o (c), o (a) y (b) y (c), o en una forma de dosificación unitaria que comprende (a) y (b) o (a) y (c) o (a), (b) y (c). En cualquier caso, los ingredientes activos (a), (b) y (c) se pueden administrar bien solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables mediante cualquiera de las vías indicadas en las referencias incorporadas, y tal administración se puede llevar a cabo tanto en dosis individuales como múltiples.

Más particularmente, según el procedimiento de la presente invención, el nivel de dosificación eficaz de dicho ligando A2D (a) puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 100% del nivel de dosificación eficaz cuando se usa sin un SSRI (b) o un SNRI (c). Además, el nivel de dosificación eficaz de dicho SSRI (b) o dicho SNRI (c) cuando se usa bien separadamente junto con un ligando A2D (a), o a la vez junto con un ligando A2D (a) puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 100% del nivel de

dosificación eficaz cuando se usa sin un ligando A2D.

De acuerdo a los procedimientos generalmente conocidos y practicados en la técnica, cuando se usan en combinación, el nivel de dosificación de (a) el ligando A2D, que incluye cualquiera de los compuestos correspondientes a las fórmulas I o II o una mezcla de los mismos, (b) el SSRI, que incluye cualquiera de los compuestos correspondientes a la fórmula XIV y (c) el SNRI, que incluye cualquiera de los compuestos correspondientes a la fórmula XV se puede ajustar para lograr el nivel de dosificación eficaz óptimo.

Los agentes farmacéuticamente activos usados en los procedimientos y composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, o tópica, solos o en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, y tal administración se puede llevar a cabo en dosis individuales o múltiples. Más particularmente, los agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar en una amplia diversidad de formas de dosificación diferentes, es decir, se pueden combinar con diversos vehículos inertes farmacéuticamente aceptables en la forma de comprimidos, cápsulas, grageas, trociscos, caramelos duros, polvos, pulverizaciones, cremas, ungüentos, supositorios, gelatinas, geles, pastas, lociones, pomadas, suspensiones acuosas, soluciones inyectables, elixires, jarabes, y similares. Tales vehículos incluyen diluyentes sólidos o cargas, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos, etc. Además, las composiciones farmacéuticas orales se pueden edulcorar y/o aromatizar adecuadamente. En general, los compuestos terapéuticamente eficaces de esta invención están presentes en tales formas de dosificación a niveles de concentración que varían entre aproximadamente 5,0% y aproximadamente 70% en peso.

Para administración oral, los comprimidos que contienen diversos excipientes tales como celulosa microcristalina, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico, y glicina se pueden emplear junto con diversos disgregantes tales como almidón (y preferiblemente almidón de maíz, de patata o de tapioca), ácido algínico y ciertos silicatos complejos, junto con aglutinantes de granulación como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábiga. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril sulfato sódico y talco son a menudo muy útiles para propósitos de formación de comprimidos. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como cargas en cápsulas de gelatina; los materiales preferidos a este respecto también incluyen lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando la suspensión acuosa y/o elixires se desean para la administración oral, el ingrediente activo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, colorantes o tintes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión también, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones similares de los mismos.

Para administración parenteral, se pueden emplear las soluciones de un agente farmacéuticamente activo usado de acuerdo con esta invención bien en aceite de sésamo o cacahuete o en propilenglicol acuoso. Las soluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente (preferiblemente pH mayor que 8) si es necesario y el diluyente líquido se vuelve primero isotónico. Estas soluciones acuosas son adecuadas para propósitos de inyección intravenosa. Las soluciones oleosas son adecuadas para propósitos de inyecciones intraarticulares, intramusculares y subcutáneas. La preparación de todas estas

soluciones en condiciones estériles se lleva a cabo fácilmente mediante técnicas farmacéuticas habituales bien conocidas por los expertos en la técnica.

Adicionalmente, también es posible administrar los agentes activos
5 usados de acuerdo con la presente invención tópicamente, y esto se puede hacer por medio de cremas, gelatinas, geles, pastas, sellos, pomadas y similares, de acuerdo con la práctica farmacéutica habitual.

La eficacia antidepresiva y ansiolítica del procedimiento y composición de la presente invención se puede determinar mediante los siguientes ensayos
10 usando protocolos habituales para evaluar la eficacia de cada ingrediente activo separadamente y en combinación:

El ensayo de conflicto de Vogel lametazo de agua de Vogel de ratas se usó para detectar actividad de tipo ansiolítico. Para cada experimento, ratas ingenuas se distribuyen aleatoriamente en grupos. Todas las ratas se privan de
15 agua durante 24 horas antes del día uno del ensayo. El día uno, las ratas se colocaron en las cámaras de ensayo y se les dejó beber aproximadamente cinco ml de agua a partir de un tubo de bebida en una botella de agua montada en el exterior de la cámara de ensayo. Inmediatamente después de la sesión de bebida a las ratas se les hizo regresar a las jaulas. Las ratas que no reúnen
20 los criterios de bebida se excluyen del ensayo posterior y así no se usan en los resultados. Después a todas las ratas se les privó de agua y alimento durante las siguientes 24 horas. En el ensayo del día dos, a cada rata se le da un tratamiento apropiado y se coloca en una cámara de ensayo y se le permite beber durante una sesión de 10 minutos. Adyacente al tubo de bebida está un
25 medidor de lametazos (lickometer) óptico con un detector de destello

fotográfico que cuenta el número de lametazos durante la bebida activa. Normalmente las ratas emitirían aproximadamente 1000 lametazos el día dos. Sin embargo, en las condiciones de ensayo, para cada 10 lametazos, las ratas reciben un choque suave a través del tubo de bebida, que suprime el comportamiento de bebida hasta aproximadamente un 10% de los niveles normales. Se induce un conflicto o situación que produce ansiedad. Así pues, la ansiedad se refleja mediante bajas cantidades de bebida. Los compuestos que incrementan significativamente la bebida suprimida comparados con los controles desarrollados simultáneamente se presume que poseen propiedades de tipo ansiolítico. Los ansiolíticos de benzodiazepina habituales son activos en este ensayo.

El ensayo de natación forzada de rata se usa para detectar actividad de tipo antidepresivo. Para cada experimento, las ratas ingenuas se distribuyen al azar en grupos. El día uno una rata se pone en un tanque de agua durante 15 minutos, después de los cuales se retira y se deja que se seque. El tanque de agua tiene una rueda de malla de alambre centrada en la interfase aire / agua. Las ratas inicialmente tratan de escapar del tanque nadando, con actividad dirigida en la rueda. El número de revoluciones de la rueda indica la cantidad de actividad. El día del siguiente ensayo, que puede ser el día siguiente o hasta cinco días más tarde, la rata se vuelve a colocar en el tanque. Normalmente la rata no trata de escapar el día dos y flota en el agua. Esto se refleja en un número relativamente bajo de revoluciones de la rueda. Los antidepresivos incrementan la cantidad de tiempo de natación el día dos, medido mediante las revoluciones de la rueda. Los fármacos se pueden administrar de forma aguda o repetidamente.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas

En los siguientes ejemplos, el término 'compuesto activo' o 'ingrediente activo' se refiere a una combinación adecuada o elemento individual de un ligando A2D y un SSRI, SNRI, SSRI/SNRI, o las mezclas de los mismos y/o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, según la presente invención.

(I) Composiciones de comprimidos

Las siguientes composiciones A y B se pueden preparar mediante granulación en húmedo de ingredientes (a) a (c) y (a) a (d) con una solución de povidona, seguido de adición de estearato de magnesio y compresión.

10

Composición A

	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
(a) Ingrediente activo	250	250
(b) Lactosa B. P.	210	26
15 (c) Almidón glicolato sódico	20	12
(d) Povidona B. P.	15	9
(e) Estearato de magnesio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

20

Composición B

	<u>mg/comprimido</u>	<u>mg/comprimido</u>
(a) Ingrediente activo	250	250
(b) Lactosa	150	150
25 (c) Avicel PH 101	60	26

(d) Almidón glicolato sódico	20	12
(e) Povidona B. P.	15	9
(f) Estearato de magnesio	<u>5</u>	<u>3</u>
	500	300

5

Composición C

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	100
Lactosa	200
10 Almidón	50
Povidona	5
Estearato de magnesio	<u>4</u>
	359

15 Las siguientes composiciones D y E se pueden preparar mediante compresión directa de los ingredientes mezclados. La lactosa usada en la formulación E es de tipo de compresión directa.

Composición D

	<u>mg/comprimido</u>
20 Ingrediente activo	250
Estearato de magnesio	4
Almidón pregelatinizado NF15	<u>146</u>
	400

25

Composición E

	<u>mg/comprimido</u>
Ingrediente activo	250
Estearato de magnesio	5
5 Lactosa	145
Avicel	<u>100</u>
	500

Composición F (composición de liberación controlada)

10	<u>mg/comprimido</u>
(a) Ingrediente activo	500
(b) Hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel K4M Premium)	112
(c) Lactosa B. P.	53
15 (d) Povidona B. P. C.	28
(e) Estearato de magnesio	<u>7</u>
	700

La composición se puede preparar mediante la granulación en húmedo de ingredientes (a) a (c) con una solución de povidona, seguido de la adición de estearato de magnesio y compresión.

Composición G (comprimido con revestimiento entérico)

Los comprimidos con revestimiento entérico de la composición C se pueden preparar mediante el revestimiento de 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 metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para el Eudragit L, estos polímeros deberían también incluir el 10% (en peso de la cantidad del polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de las membranas durante la aplicación o almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

Composición H (comprimido de liberación controlada con revestimiento entérico)

10 Los comprimidos con revestimiento entérico de la composición F se pueden preparar recubriendo 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 metílico del ácido metacrílico (Eudragit L). Excepto para el Eudragit L,
15 estos polímeros deberían también incluir el 10% (en peso de la cantidad del polímero usado) de un plastificante para prevenir el agrietamiento de las membranas durante la aplicación o almacenamiento. Los plastificantes adecuados incluyen ftalato de dietilo, citrato de tributilo y triacetina.

(ii) Composiciones de cápsulas

20 **Composición A**

Las cápsulas se pueden preparar mezclando los ingredientes de la composición D anterior y llenando cápsulas de gelatina dura de dos partes con la mezcla resultante. La composición B (más adelante) se puede preparar de una manera similar.

Composición B

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

10

Composición C

		<u>mg/ cápsula</u>
	(a) Ingrediente activo	250
	(b) Macrogol 4000 BP	<u>350</u>
15		600

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

Composición D

		<u>mg/cápsula</u>
20	(a) Ingrediente activo	250
	(b) Lecitina	100
	(c) Aceite de cacahuete	<u>100</u>
		450

25 Las cápsulas se pueden preparar dispersando el ingrediente activo en la

lecitina y aceite de cacahuete y llenando las cápsulas de gelatina blandas, elásticas con la dispersión.

Composición E (cápsula de liberación controlada)

		<u>mg/cápsula</u>
5	(a) Ingrediente activo	250
	(b) Celulosa microcristalina	125
	(c) Lactosa BP	125
	(d) Etil celulosa	<u>13</u>
		513

10

La formulación de cápsulas de liberación controlada se puede preparar mediante la extrusión de los ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor, después configurando esferas y secando el extrudido. Los gránulos secados se recubren con una membrana que controla la liberación (d) y se

15 introducen en cápsulas de gelatina duras de dos partes.

Composición F (cápsula entérica)

		<u>mg/cápsula</u>
	(a) Ingrediente activo	250
20	(b) Celulosa microcristalina	125
	(c) Lactosa BP	125
	(d) Celulosa acetato ftalato	50
	(e) Ftalato de dietilo	<u>4</u>
		555

25

La composición de las cápsulas entéricas se pueden preparar mediante extrusión de ingredientes mezclados (a) a (c) usando un extrusor, después configurando esferas y secando el extrudido. Los gránulos secados se recubren con una membrana entérica (d) que contiene un plastificante (e) y se
5 introducen en cápsulas de gelatina duras de dos partes.

Composición G (cápsula de liberación controlada con revestimiento entérico)

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

(iii) Composición de inyecciones intravenosas

20	Ingrediente activo	0,200g
	Tampón fosfato exento de pirógenos, estéril (pH 9,0) hasta	10 ml

El ingrediente activo se disuelve en la mayoría del tampón fosfato a 35 - 40°C, después se completa hasta un volumen y se filtra a través de un filtro de
25 microporos estéril en viales estériles de vidrio de 10 ml (tipo 1) que se cierran

229
229

herméticamente con cierres estériles y sobrecierres.

(iv) Composición de inyecciones intramusculares

- 5

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

El ingrediente activo se disuelve en el glicofurol. Después el alcohol bencílico se añade y se disuelve, y se añade agua hasta 3 ml. Después la mezcla se filtra a través de un filtro estéril de microporos y se cierra herméticamente en viales estériles de 3 ml de vidrio (tipo 1).

15 (v) Composición de jarabes

- | | |
|----------------------|--------|
| Ingrediente activo | 0,25 g |
| Solución de sorbitol | 1,50 g |
| Glicerol | 1,00 g |
- 20

Benzoato sódico	0,005 g
Aroma	0,0125 ml
Agua purificada c. s. hasta	5,0 ml

- El benzoato sódico se disuelve en una porción del agua purificada y se
- 25

añade la solución de sorbitol. El ingrediente activo se añade y se disuelve. La

solución resultante se mezcla con el glicerol y después se completa hasta el volumen requerido con el agua purificada.

(vi) Composición de supositorios

5

	<u>mg/supositorio</u>
Ingrediente activo	250
Grasa dura, BP (Witepsol H15 - Dynamit Nobel)	<u>1770</u>
	2020

Un quinto del Witepsol H15 se funde en un recipiente con camisa de vapor a 45°C máximo. El ingrediente activo se criba a través de un tamiz de 200lm y se añade a la base fundida mezclando, usando un Silverson equipado con un cabezal cortante, hasta que se logra una dispersión suave. Manteniendo la mezcla a 45°C, se añade el Witepsol H15 restante a la suspensión que se agita para asegurar una mezcla homogénea. Después la suspensión completa se pasa a través de un tamiz de acero inoxidable 250lm y, con agitación continua, se deja enfriar hasta 40°C. A una temperatura de 38 - 40°C, alícuotas de 2,02 g de la mezcla se introducen en moldes de plástico adecuados y se dejan enfriar los supositorios hasta temperatura ambiente.

20

(vii) Composición de pesarios

	<u>mg/pesario</u>
Ingrediente activo (63lm)	250
Dextrosa anhidra	380
Almidón de patata	363
25 Estearato de magnesio	<u>7</u>

101

1000

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

5

(viii) Composición transdérmica

Ingrediente activo	200 mg
Alcohol USP	0,1 ml
Hidroxietilcelulosa	

10

El ingrediente activo y el alcohol USP se gelifica con hidroxietilcelulosa y se envasa en un dispositivo transdérmico con un área superficial de 10 cm².

15

20

25

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

5

REIVINDICACIONES

10

1. Un procedimiento de tratamiento de depresión y/o ansiedad en un mamífero, incluyendo un ser humano, que comprende: la administración a dicho mamífero de una combinación de agentes activos que comprende;

15

(a) un ligando alfa - 2 - delta (A2D) o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco y, los agentes activos seleccionados entre;

(b) un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco,

20

(c) un inhibidor selectivo de la recaptación de la noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco y mezclas de (b) y (c),

en el que dichos agentes activos (a), (b) y (c) anteriores se administran en cantidades que son eficaces en dicha combinación.

25

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que (b) y (c) son el

mismo agente activo.

3. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha depresión y/o ansiedad está acompañada con al menos otra enfermedad, trastorno o afección simultánea.

4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dichos agentes activos (a) y (b), (a) y (c), o (a), (b), y (c) se administran simultáneamente o consecutivamente.

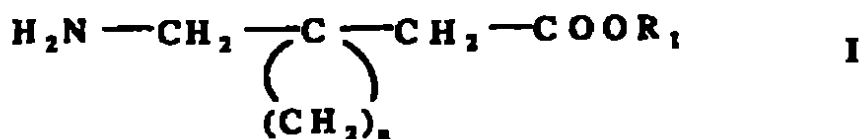
5. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho ligando A2D se selecciona entre el grupo constituido por gabapentina, pregabalina, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco.

6. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho SSRI se selecciona entre el grupo constituido por: sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, cericlamina, dapoxetina, nefazaodona, y trazodona, o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco.

7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicho SNRI se selecciona entre el grupo constituido por: reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina,

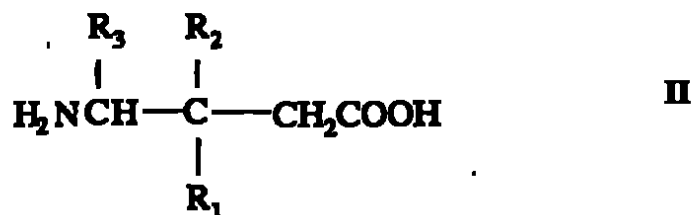
atomoxetina, bupropión, mianserina o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco.

- 5 8. El procedimiento según la reivindicación 3 de tratamiento de depresión con ansiedad simultánea.
9. El procedimiento según la reivindicación 3 de tratamiento de trastorno de estrés postraumático.
- 10 10. El procedimiento según la reivindicación 3 de tratamiento de depresión con trastornos de sueño simultáneos incluyendo insomnio.
11. El procedimiento según la reivindicación 1 de tratamiento de depresión con ansiedad y trastornos de sueño simultáneos incluyendo insomnio.
- 15 12. El procedimiento según la reivindicación 1 de tratamiento de trastorno de déficit de atención con hiperactividad (abreviadamente en inglés ADHD) con ansiedad simultánea.
- 20 13. El procedimiento según la reivindicación 1 de tratamiento de ansiedad con trastornos de sueño simultáneos incluyendo insomnio.
14. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que
 (a) comprende (i) un compuesto que tiene la fórmula



5 en el que con relación a la fórmula II, R^1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior y n es 4, 5, ó 6 en el que los alquilos inferiores son alquilos de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 8, y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, y terc-butilo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o

(ii) un compuesto que tiene la fórmula

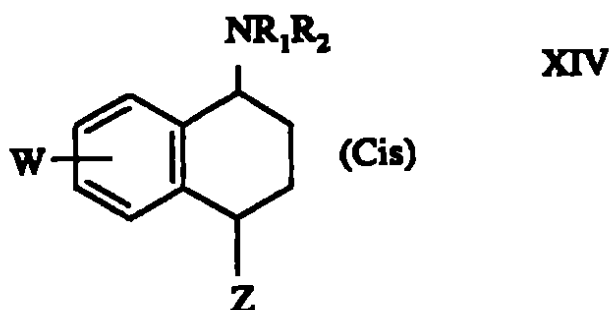


10

en la que con relación a la fórmula I, R_1 es un alquilo lineal o ramificado de 1 a 6 carbonos, fenilo o cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno o metilo; y R_3 es hidrógeno, metilo, o carboxilo; incluyendo dicha fórmula los racematos o los enantiómeros individuales del mismo; o un
15 profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o una mezcla de dicho compuesto de fórmula I con dicho compuesto de fórmula II, o de dichos profármacos, sales farmacéuticamente aceptables o sales de dichos profármacos correspondientes a dichos compuestos de fórmula I y la fórmula II.

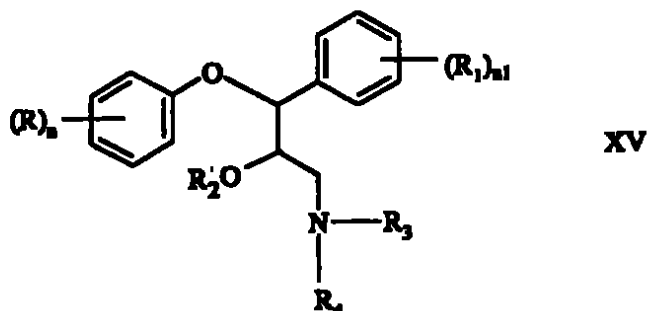
20

15. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que
(b) comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por bases cis - isoméricas de fórmula



- 5 en la que con relación a la fórmula XIV
 R_1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y metilo,
 R_2 es metilo,
 Z se selecciona entre el grupo constituido por 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-
 10 bromofenilo, 4-bromofenilo y 3-trifluorometil-4-clorofenilo, y
 W se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo y alcoxí de entre 1 a 3 átomos de carbono siendo dicho compuesto bien el enantiómero (1S) o la mezcla racémica del enantiómero (1S)- con el correspondiente enantiómero (1R)- o un profármaco del mismo o
 15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco.

16. El procedimiento según la reivindicación 1 en el que
(c) comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



en el que con relación a la fórmula XV

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

cada uno de los grupos R y R_1 , que pueden ser iguales o diferentes, es

5 hidrógeno;

halógeno; halo-alquilo ($C_1 - C_8$), hidroxil, alcoxi ($C_1 - C_8$), alquilo ($C_1 - C_8$)
no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxil o alcoxi ($C_1 - C_8$);
fenil-alquilo ($C_1 - C_8$) o fenil-alcoxi ($C_1 - C_8$) en el que el grupo fenilo
puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes
10 elegidos entre el grupo constituido por alquilo ($C_1 - C_8$), halógeno, alcoxi
($C_1 - C_8$), hidroxil y halo-alquilo ($C_1 - C_8$);

R_3 es hidrógeno, alquilo ($C_1 - C_8$) no sustituido o sustituido con uno o
más grupos halógeno, hidroxil o alcoxi ($C_1 - C_8$); alqueno ($C_2 - C_4$);
alquino ($C_2 - C_4$); fenil-alquilo ($C_1 - C_4$) en el que el grupo fenilo puede
15 no estar sustituido o estar sustituido con uno o más grupos alquilo ($C_1 -$
 C_8), halógeno, halo-alquilo ($C_1 - C_8$), hidroxil y alcoxi ($C_1 - C_8$); o
cicloalquilo ($C_3 - C_7$) no sustituido o sustituido con uno o más grupos
alquilo ($C_1 - C_8$), halógeno, halo-alquilo ($C_1 - C_8$), hidroxil y alcoxi ($C_1 -$
 C_8);

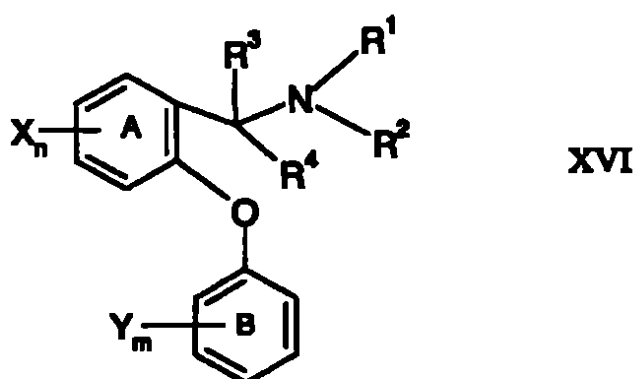
20

R_2 y R_4 tomados juntos, forman el radical $-CH_2-CH_2-$,

con dicho compuesto de fórmula IV siendo bien una mezcla racémica o

isómeros enantioméricos y diastereoisómeros individuales o mezclas de los mismos, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco.

- 5 17. Un procedimiento según la reivindicación 1 en el que
(c) comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



- en la que el anillo fenilo A y el anillo fenilo B puede cada uno, independientemente, ser reemplazado por un grupo naftilo, y en la que cuando
10 el anillo fenilo A se reemplaza por un grupo naftilo, el oxígeno del éter de estructura XVI y el carbono al que R^3 , R^4 y NR^1R^2 están unidos, se unen a átomos de carbono del anillo adyacente del grupo naftilo y ninguno de dichos átomos de carbono del anillo adyacente es también adyacente a un átomo de carbono del anillo condensado de dicho grupo naftilo;
- 15 n y m se seleccionan, independientemente, entre uno, dos y tres;

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 , juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de cuatro a ocho eslabones que contiene uno o dos heteroátomos, incluyendo el nitrógeno al que R^1 y R^2 están

unidos, en los que el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no contenga dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en la que dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido en
5 los sitios de unión disponibles con entre uno y tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxí y alquilo (C₁ - C₆);

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C₁ - C₄) opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos de flúor, o R³ y R⁴, juntos con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico
10 saturado de cuatro a ocho eslabones, y en los que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido en sitios de unión disponibles con entre uno a tres sustituyentes seleccionados, independientes, entre hidroxí y alquilo (C₁ - C₆);

o R² y R³, junto con el nitrógeno al que R² está unido y el carbono al que R³ está unido, forman un anillo saturado de cuatro a ocho eslabones que
15 contiene uno o dos heteroátomos, incluyendo el nitrógeno al que R² está unido, en los que el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en los que dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido en
20 sitios de unión disponibles con entre uno a tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxí y alquilo (C₁ - C₆);

cada X se selecciona independientemente, entre hidrógeno, halo, alquilo (C₁ - C₄) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor, alcoxi (C₁ - C₄) opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos de flúor, ciano, nitró, amino, alquilamino (C₁ - C₄), di[alquil (C₁ - C₄)]amino, NR⁵(C=O) alquilo(C₁ -
25

C_4), $SO_2NR^5R^6$ y $SO_p\text{alquilo}(C_1-C_6)$, en los que R^5 y R^6 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo ($C_1 - C_6$), y p es cero, uno o dos; y

5 cada Y se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo ($C_1 - C_6$) y halo;

con la condición de que: (a) no más de uno de NR^1R^2 , CR^3R^4 y R^2NCR^3 pueden formar un anillo; y (b) al menos un X debe ser diferente de hidrógeno cuando (i) R^3 y R^4 son ambos hidrógeno, (ii) R^1 y R^2 se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo ($C_1 - C_4$), y (iii) el anillo B está
10 mono o disustituido con, respectivamente, uno o dos grupos halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El procedimiento según la reivindicación 17, en el que dicho compuesto o sal se selecciona entre los siguientes compuestos y sus sales farmacéuticamente aceptables:

[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorobencil]dimetilamina;
[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-trifluorometilbencil]dimetilamina;
N-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-3-dimetilaminometilfenil]acetamida;
20 {1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)fenil]etil}dimetilamina;
[2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-trifluorometilbencil]dimetilamina;
[2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-trifluorometilbencil]metilamina;
[4-Cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]metilamina;
{1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
25 {1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)fenil]etil}metilamina;

- {1-[2-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-metoxibencil]metilamina;
 [2-(4-Clorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
 {1-[2-(4-Clorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 5 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-metilbencil]dimetilamina;
 [4-Bromo-2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]metilamina;
 [5-Bromo-2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4,5-dimetoxibencil]metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-metoxibencil]dimetilamina;
 10 4-(3,4-Diclorofenoxi)-3-metilaminometilbenzonitrilo;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4,5-dimetilbencil]metilamina;
 3-(3,4-Diclorofenoxi)-4-metilaminometilbenzonitrilo;
 (+)-{1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 (-)-{1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 15 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-trifluorometilbencil]metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-metoxibencil]metilamina;
 [2-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
 [2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
 (+/-)-2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]pirrolidina;
 20 (-)-2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]pirrolidina;
 (+)-2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]pirrolidina; y
 2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]-N-metilpirrolidina.

19. El procedimiento según la reivindicación 14 en el que (b) comprende
 25 una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula XIV, en el que con

relación a la fórmula XIV, R₁, R₂, W y Z son como se han definido en la reivindicación 14 y (c) comprende una cantidad eficaz del compuesto de fórmula XV, en la que con relación a la fórmula XV, n, n₁, R, R₁, R₂, R₃ y R₄ son como se han definido en la reivindicación 15.

5

20. El procedimiento según la reivindicación 19 en el que el compuesto de fórmula I corresponde al ácido S-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico y el compuesto de fórmula II corresponde al ácido 1-(aminometil)ciclohexanacético, y el compuesto de fórmula XIV
10 corresponde a (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina, y el compuesto de fórmula IV corresponde a (RS)-2-[(RS-alfa (2-etoxifenoxi)bencil]morfolina.

21. El procedimiento según la reivindicación 1 de tratamiento de un
15 mamífero, incluyendo un ser humano, para depresión y depresión con al menos una enfermedad, trastorno o afección simultánea, seleccionada entre el grupo constituido por, ansiedad, trastorno de estrés postraumático y trastornos de sueño incluyendo insomnio.

20 22. Un procedimiento según la reivindicación 1 de tratamiento de depresión o ansiedad con una o más enfermedad, trastorno o afección simultánea seleccionada entre el grupo constituido por: ansiedad, trastorno de estrés postraumático, fobias de pánico, trastorno obsesivo compulsivo (abreviadamente en inglés OCD), trastorno de personalidad límite,
25 trastorno de sueño, psicosis, convulsiones, disquinesia, síntomas de

5 enfermedades de Huntington o Parkinson, espasmos, convulsiones que se producen por epilepsia, isquemia cerebral, anorexia, síncope, hipoquinesia, traumas craneales, función cerebral deteriorada en pacientes geriátricos, dependencias químicas, eyaculación precoz, post infarto miocárdico, regulación de respuesta inmune, trastornos de sistema inmune, síndrome premenstrual (abreviadamente en inglés PMS) asociado a trastornos de estado de ánimo y de apetito, sofocos, cáncer, estenosis potencial, modificación de la conducta de alimentación, deseos de carbohidratos, trastorno disfórico de la fase 10 luteínica tardía, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (abreviadamente en inglés ADHD), y síntomas asociados a la abstinencia del tabaco.

15 23. El procedimiento según la reivindicación 1 de tratamiento de trastornos de ritmo circadiano, abuso y dependencia de sustancias psicoactivas, parafilias, disfunciones sexuales, enfermedad relativa al estrés y trastornos de personalidad manifestados por ira, sensibilidad al rechazo, baja energía mental o física, trastornos de ritmo circadiano, trastornos de personalidad incluyendo trastornos de personalidad límite y antisocial, 20 hipocondriasis, trastornos de uso de sustancias psicoactivas, trastornos sexuales, esquizofrenia, y síntomas relativos incluyendo estrés, desasosiego, y carencia de energía mental o física.

25 24. El procedimiento según la reivindicación 19 de tratamiento de un mamífero, incluyendo un ser humano, para depresión y depresión con al

menos una enfermedad, trastorno o afección simultánea, seleccionada entre el grupo constituido por: ansiedad, trastorno de estrés postraumático y trastorno de sueño incluyendo insomnio.

- 5 25. Un procedimiento según la reivindicación 19 de tratamiento de
depresión con una o más enfermedad, trastorno o afección simultánea
seleccionada entre el grupo constituido por: ansiedad, trastorno de
10 estrés postraumático, fobias de pánico, trastorno obsesivo compulsivo
(abreviadamente en inglés OCD), trastorno de personalidad límite,
trastorno de sueño, psicosis, convulsiones, disquinesia, síntomas de
enfermedades de Huntington o Parkinson, espasmos, convulsiones que
se producen por epilepsia, isquemia cerebral, anorexia, síncope,
hipoquinesia, traumas craneales, función cerebral deteriorada en
15 pacientes geriátricos, dependencias químicas, eyaculación precoz, post
infarto miocárdico, regulación de respuesta inmune, trastornos de
sistema inmune, síndrome premenstrual (abreviadamente en inglés
PMS) asociado a trastornos de estado de ánimo y de apetito, sofocos,
cáncer, estenosis potencial, modificación de la conducta de
20 alimentación, deseos de carbohidratos, trastorno disfórico de la fase
luteínica tardía, trastorno de déficit de atención con hiperactividad
(abreviadamente en inglés ADHD), y síntomas asociados a la
abstinencia del tabaco.

- 25 26. El procedimiento según la reivindicación 19 de tratamiento de trastornos
de ritmo circadiano, abuso y dependencia de sustancias psicoactivas,

- parafilias, disfunciones sexuales, enfermedad relativa al estrés y trastornos de personalidad manifestados por ira, sensibilidad al rechazo, baja energía mental o física, trastornos de ritmo circadiano, trastornos de personalidad incluyendo trastornos de personalidad límite y antisocial, hipocondriasis, trastornos de uso de sustancias psicoactivas, trastornos sexuales, esquizofrenia, y síntomas relativos incluyendo estrés, desasosiego, y carencia de energía mental o física.
- 5
27. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el ligando A2D es pregabalina y el SSRI es sertralina.
- 10
28. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes activos que comprenden,
- 15
- (a) un, ligando A2D o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco y agentes activos seleccionados entre;
- (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco,
- 20
- (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco y mezclas de (b) y (c).
- 25
29. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, en la que (b) y (c)

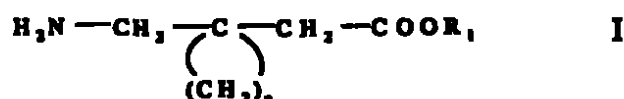
son el mismo agente activo.

- 5 30. La composición farmacéutica de la reivindicación 28, que comprende adicionalmente un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 10 31. La composición farmacéutica de la reivindicación 30 en la que dicho ligando A2D se selecciona entre el grupo constituido por gabapentina, pregabalina o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco.
- 15 32. La composición farmacéutica de la reivindicación 31, en la que dicho SSRI se selecciona entre el grupo constituido por: sertralina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, d,l-fenfluramina, femoxetina, ifoxetina, cianodotiepina, litoxetina, cericlamina, dapoxetina, nefazaodona, trazodona, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco.
- 20 33. La composición farmacéutica de la reivindicación 32, en la que dicho SNRI se selecciona entre reboxetina, desipramina, maprotilina, lofepramina, mirtazepina, oxaprotilina, fezolamina, atomoxetina, bupropión, mianserina, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco.
- 25 34. Una composición farmacéutica según la reivindicación 28, en el que el

ligando A2D es pregabalina y el SSRI es sertralina.

35. Una composición farmacéutica de la reivindicación 29, en la que (a) comprende (i) un compuesto que tiene la fórmula

5



10 en la que con relación a la fórmula II, R_1 es un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior y n es 4, 5, ó 6 en el que los alquilos inferiores son alquilos de cadena lineal o ramificada que contienen hasta 8, y preferiblemente hasta 4 átomos de carbono seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, y terc-butilo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco; o ,

(ii) un compuesto que tiene la fórmula



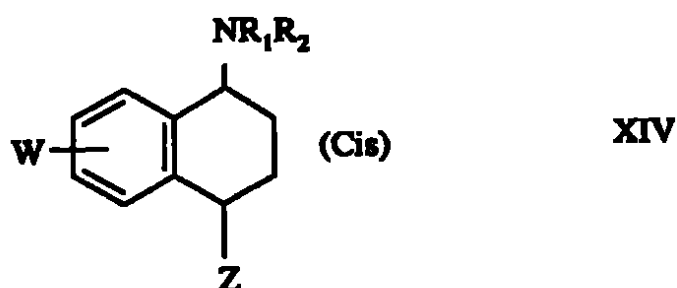
15

20 en la que con relación a la fórmula I, R_1 es un alquilo lineal o ramificado de entre 1 a 6 carbonos, fenilo o cicloalquilo que tiene entre 3 y 6 átomos de carbono; R_2 es hidrógeno o metilo; y R_3 es hidrógeno, metilo, o carboxilo; incluyendo dicha fórmula los racematos o los enantiómeros individuales del mismo, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo o de dicho profármaco; o una mezcla de dicho compuesto de fórmula I con dicho compuesto de fórmula II, o dichos profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables o las sales de dichos profármacos correspondientes a dichos compuestos de fórmula I y fórmula II.

5

36. Una composición farmacéutica de la reivindicación 35, en la que,
(b) comprende una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado entre el grupo constituido por bases isoméricas cis de la fórmula



10

en la que con relación a la fórmula XIV.

R_1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno y metilo,

R_2 es metilo,

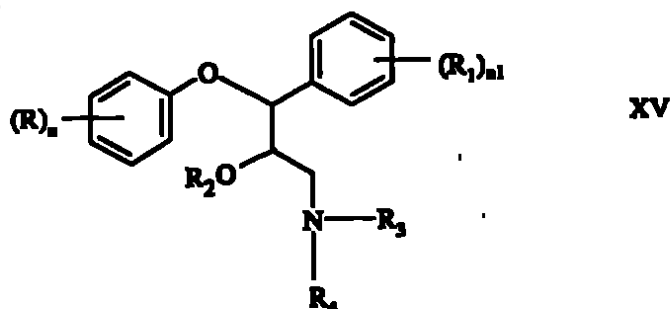
- Z se selecciona entre el grupo constituido por 3-clorofenilo, 4-clorofenilo,
15 4-metoxifenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo y 3-trifluorometil-4-clorofenilo, y

- W se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, trifluorometilo y alcoxi de entre 1 a 3 átomos de carbono con dicho compuesto siendo bien el enantiómero (1S) o la mezcla racémica del
20 enantiómero (1S)- con el correspondiente enantiómero (1R)- o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho

profármaco.

37. Una composición farmacéutica de la reivindicación 36 en la que
(c) comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula

5



en la que con relación a la fórmula XV

n y n₁ son independientemente 1, 2, ó 3;

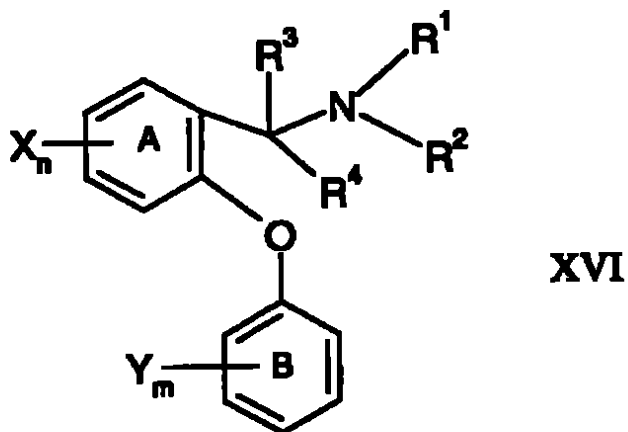
10 cada uno de los grupos R y R₁, que pueden ser iguales o diferentes, es
hidrógeno;

halógeno; halo-alquilo (C₁ - C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁ - C₈), alquilo (C₁ - C₈)
no sustituido o sustituido con uno o más grupos hidroxilo o alcoxi (C₁ - C₈);
fenil-alquilo (C₁ - C₈) o fenil-alcoxi (C₁ - C₈) en el que el grupo fenilo
15 puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más sustituyentes
elegidos entre el grupo constituido por alquilo (C₁ - C₈), halógeno, alcoxi
(C₁ - C₈), hidroxilo y halo-alquilo (C₁ - C₈);

R₃ es hidrógeno, alquilo (C₁ - C₈) no sustituido o sustituido con uno o
más grupos halógeno, hidroxilo o alcoxi (C₁ - C₈); alqueno (C₂ - C₄);
20 alquino (C₂ - C₄); fenil-alquilo (C₁ - C₄) en el que el grupo fenilo puede
no estar sustituido o estar sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁ -

C₆), halógeno, halo-alquilo (C₁ - C₆), hidroxí y alcoxi (C₁ - C₆); o cicloalquilo (C₃ - C₇) no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo (C₁ - C₆), halógeno, halo-alquilo (C₁ - C₆), hidroxí y alcoxi (C₁ - C₆); R₂ y R₄ tomados juntos, forman el radical -CH₂-CH₂-, con dicho compuesto de fórmula XV siendo bien una mezcla racémica o isómeros enantioméricos y diastereoisómeros individuales o mezclas de los mismos, o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o de dicho profármaco.

38. Una composición farmacéutica de la reivindicación 35 en la que (c) comprende una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la fórmula



en la que el anillo fenilo A y el anillo fenilo B puede cada uno, independientemente, ser reemplazado por un grupo naftilo, y en la que cuando el anillo fenilo A se reemplaza por un grupo naftilo, el oxígeno del éter de estructura XVI y el carbono al que R³, R⁴ y NR¹R² están unidos, se unen a átomos de carbono del anillo adyacente del grupo naftilo y ninguno de dichos átomos de carbono del anillo adyacente es también adyacente a un átomo de carbono del anillo condensado de dicho grupo naftilo;

n y m se seleccionan, independientemente, entre uno, dos y tres;

R¹ y R² se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno, alquilo (C₁ - C₄), alquenilo (C₂ - C₄), y alquinilo (C₂ - C₄), o R¹ y R², juntos con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado de cuatro a ocho eslabones que
5 contiene uno o dos heteroátomos, incluyendo el nitrógeno al que R¹ y R² están unidos, en los que el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no contenga dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en los que dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido en
10 los sitios de unión disponibles con entre uno y tres sustituyentes seleccionados, independientemente, entre hidroxí y alquilo (C₁ - C₆);

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C₁ - C₄) opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos de flúor, o R³ y R⁴, juntos con el carbono al que están unidos, forman un anillo carbocíclico
15 saturado de cuatro a ocho eslabones, y en los que dicho anillo puede estar opcionalmente sustituido en sitios de unión disponibles con entre uno a tres sustituyentes seleccionados, independientes, entre hidroxí y alquilo (C₁ - C₆);
o R² y R³, junto con el nitrógeno al que R² está unido y el carbono al que R³ está unido, forman un anillo saturado de cuatro a ocho eslabones que contiene
20 uno o dos heteroátomos, incluyendo el nitrógeno al que R² está unido, en los que el segundo heteroátomo, cuando está presente, se selecciona entre oxígeno, nitrógeno y azufre, con la condición de que dicho anillo no puede contener dos átomos de oxígeno adyacentes o dos átomos de azufre adyacentes, y en los que dicho anillo puede opcionalmente estar sustituido en
25 sitios de unión disponibles con entre uno a tres sustituyentes seleccionados,

257.
25~

independientemente, entre hidroxilo y alquilo (C₁ - C₆);

cada X se selecciona independientemente, entre hidrógeno, halo, alquilo (C₁ - C₄) opcionalmente sustituido con entre uno y tres átomos de flúor, alcoxi (C₁ - C₄) opcionalmente sustituido con entre uno a tres átomos de flúor, ciano, nitro,

5 amino, alquilamino (C₁ - C₄), di[alquil (C₁ - C₄)]amino, NR⁵(C=O) alquilo(C₁ - C₄), SO₂NR⁵R⁶ y SO_palquilo(C₁-C₆), en los que R⁵ y R⁶ se seleccionan, independientemente, entre hidrógeno y alquilo (C₁ - C₆), y p es cero, uno o dos; y

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

con la condición de que: (a) no más de uno de NR¹R², CR³R⁴ y R²NCR³ puede formar un anillo; y (b) al menos un X debe ser diferente de 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
15 mono o disustituido con, respectivamente, uno o dos grupos halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

39. Una composición farmacéutica según la reivindicación 38, en la que dicho compuesto o sal se selecciona entre los siguientes compuestos y
20 sus sales farmacéuticamente aceptables:

[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorobencil]dimetilamina;

[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;

[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-trifluorometilbencil]dimetilamina;

N-[4-(3,4-Diclorofenoxi)-3-dimetilaminometilfenil]acetamida;

25 {1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)fenil]etil}dimetilamina;

- [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-trifluorometilbencil]dimetilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-trifluorometilbencil]metilamina;
 [4-Cloro-2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]metilamina;
 {1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 5 {1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)fenil]etil}metilamina;
 {1-[2-(4-Clorofenoxi)fenil]etil}metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-metoxibencil]metilamina;
 [2-(4-Clorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
 {1-[2-(4-Clorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 10 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-metilbencil]dimetilamina;
 [4-Bromo-2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]metilamina;
 [5-Bromo-2-(3,4-diclorofenoxi)bencil]metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4,5-dimetoxibencil]metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-metoxibencil]dimetilamina;
 15 4-(3,4-Diclorofenoxi)-3-metilaminometilbenzonitrilo;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4,5-dimetilbencil]metilamina;
 3-(3,4-Diclorofenoxi)-4-metilaminometilbenzonitrilo;
 (+)-{1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 (-)-{1-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]etil}metilamina;
 20 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-trifluorometilbencil]metilamina;
 [2-(3,4-Diclorofenoxi)-4-metoxibencil]metilamina;
 [2-(4-Cloro-3-fluorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
 [2-(3-Cloro-4-fluorofenoxi)-5-fluorobencil]metilamina;
 (+/-)-2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]pirrolidina;
 25 (-)-2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]pirrolidina;

(+)-2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]pirrolidina; y
2-[2-(3,4-Diclorofenoxi)-5-fluorofenil]-N-metilpirrolidina.

40. Una composición farmacéutica de la reivindicación 37 en la que el
5 compuesto de fórmula I corresponde al ácido 1-(aminometil)ciclohexanacético, y el compuesto de fórmula II corresponde al ácido S-(+)-4-amino-3-(2-metilpropil)butanoico, y el compuesto de fórmula XIV corresponde a (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftalenamina, y el compuesto de fórmula XV corresponde a
10 (RS)-2-[(RS-alfa (2-etoxifenoxi)bencil]morfolina o isómeros enantioméricos y diastereoisómeros individuales o mezclas de los mismos, o un profármaco de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o de dicho profármaco.

15

20

25

RESUMEN

Se proporciona un procedimiento de tratamiento de depresión en un mamífero, que incluye un ser humano, así como depresión y una enfermedad, trastorno o afección simultánea ejemplificados por, pero no limitados a, ansiedad, trastorno del sueño y trastorno de estrés postraumático. El procedimiento comprende la administración al mamífero en una cantidad eficaz de una combinación de ingredientes activos que comprenden a) un ligando alfa-2-delta (A2D) o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho ligando A2D o de dicho profármaco y, agentes activos seleccionados entre; (b) un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (abreviadamente en inglés SSRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco, (c) un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina (abreviadamente en inglés SNRI) o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco y mezclas de (b) y (c). También se proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (a) un ligando A2D o un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente de dicho ligando A2D o de dicho profármaco y agentes activos seleccionados entre; (b) un SSRI o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SSRI o de dicho profármaco, (c) un SNRI o un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho SNRI o de dicho profármaco y mezclas de (b) y (c). Los ingredientes activos preferidos para el tratamiento y la composición farmacéutica incluyen pregabalina, gabapentina, sertralina y reboxetina.

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
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
Estados Unidos de América

Sello de Recibido del 15 de agosto de 2005

Fecha de expedición: 11.08.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: PC23158A
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002818
Fecha de presentación internacional: 30.08.2004
Fecha de prioridad: 12.09.2003
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et. al.

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
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Hundt, D
Tel: + 49 89 2399-8042

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: PC23158A

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/002818

Fecha de presentación internacional: 30.08.2004

Fecha de prioridad: 12.09.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: A61K 31/197, A61K 31/195, A61K 31/135, A61K 31/137, A61K 31/5375, A61K 45/06, A61P 25/22, A61P 25/24

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et. al.

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 10 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 ____ 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).

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: 17.09.2004

Fecha de elaboración de este reporte: 11.08.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen

Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 - Munich

Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d

Fax: +49-89 2399 - 4465.

Funcionario Autorizado: Hornich, E

Tel: + 49 89 2399-

- ☐ 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. 1-27 (con relación a la aplicación industrial)

debido a que:

- ☒ la solicitud internacional, o las reivindicaciones Nos. 1-27 (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

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 nucleótidas 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
	No:	Reivindicaciones 1-40
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-40
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 28-40
	No:	Reivindicaciones

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

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/002818

SECCIÓN III

1. Las reivindicaciones 1- 27 se relacionan con materia, considerada por esta Autoridad, estar cubierta por la Regla 67.1 (iv) del PCT. De manera que no se formulará ningún concepto con respecto a la aplicación industrial de los temas encontrados en estas reivindicaciones (Artículo 34(a)(i) del PCT).

2. La definición del término "profármaco" no es claro puesto que no es obvio cuales compuestos están abarcados en la definición (reivindicaciones 1, 5- 7, 14- 16, 28, 31- 33, 35- 37, 40).

SECCIÓN V

3. Referencias:

D1: WO 03/061656 A

D2: WO 01/67890 A

D3: EP- A- 1 254 660

D4: EP- A- 1 254 668

D5: WO 03/039598 A

D6: WO 00/61234 A

D7: WO 99/37303 A

D8: US 2002/013270 A1

D9: WO 01/34603 A

D10: WETZEL C H ET AL: "Uso de la gabapentina en el manejo de dolor"

ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, XX, XX, vol. 31, no. 9,
septiembre 1997, páginas 1082- 1083, ISSN: 1060-

0280

D11: WO 92/09560 A

D12: US- A- 4 536 518

D13: US- A- 4 229 449

D14: WO 00/50380 A

4. Novedad (Artículo 33(2) del PCT)

4.1. D1 divulga composiciones que comprenden un análogo de GABA y un antagonista de receptor NMDA y (opcionalmente) otro componente el cual es efectivo en tratar trastornos del SNC (sistema nervioso central).

El análogo GABA puede ser la gabapentina o pregabalina o cualquier otro compuesto según las fórmulas I ó II. Las fórmulas I y II divulgadas en D1 corresponden a las fórmulas I y II de la presente solicitud.

El componente efectivo en el tratamiento de trastornos del SNC puede ser:

antidepresivos, que incluye la trazodona,
o tricíclicos, incluyendo la amitriptilina (Elevil), desipramina (Norpramina), doxepina (Sinequan o Adapin), imipramina (Tofranil), nortriptilina (Aventil o Pamlor), clomipramina (Anafranil)
o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, incluyendo el citalopram (Celexa), fluoxetina (Prozac), fluvoxamina (Luvox), paroxetina (Paxil), sertralina (Zoloft), temazepan (Restoril)
o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina, incluyendo venlafaxina (Effexor), mirtazapina (Remeron), nefazodona (Serzona), milnacipran, y duloxetina (Cymbalta)
o buspirona (buscar)
o bupropión clorhidrato (Wellbutin)
(ver página 13);

además, donezepil, clonidina, pimozida, flufenazina, benzodiazepinas, clonazepam, clorpromazina, fluoxetina, amitriptilina, duloxetina, nefazodona, paroxetina, riluzol, y metilfenidato (ver las reivindicaciones 15, 31, 52)

D1 desvirtuaría la materia de las reivindicaciones 1- 15, 19- 36 y 40.

4.2. D2 describe un caso particular que expone lo siguiente: "una mujer de 45 años ingresa a una clínica pesando 279 libras, y mide 5 pies con 5 pulgadas. Ella ha estado con medicación por enfermedad bipolar. A su presentación recibe risperidona (Risperdal), un fármaco antipsicótico, venlafaxina (Effexor), un antidepresivo que previene la recaptación de la norepinefrina y serotonina, y gabapentina (Neurontin), un anticonvulsivo.

Una enfermedad bipolar es un trastorno que involucra la depresión. D2 por lo tanto al menos desvirtuaría la materia encontrada en las reivindicaciones 1- 5, 14, 22, 23, 27- 31 y 35.

4.3. D3 divulga la utilidad de los ligandos GABA (preferiblemente agonistas parciales) para el tratamiento de la ansiedad, por ejemplo. La gabapentina y la pregabalina se mencionan como agonistas GABA preferidos.

Los compuestos pueden utilizarse en combinación con compuestos útiles en el tratamiento de la depresión y la ansiedad (ver [79]- [88]).

D3 desvirtuaría la materia de las reivindicaciones 1- 16, 19- 37 y 40.

4.4. D4 divulga combinaciones usadas para tratar la ansiedad y la depresión que comprende un inhibidor de la recaptación de serotonina antidepresivo y un agonista gama ácido aminobutírico alfa 2/3.

El inhibidor de la recaptación de la serotonina son compuestos definidos mediante un fórmula Markush correspondiente a la fórmula

XVI de la presente solicitud; como ejemplo de un agonista GABA, se menciona la pregabalina (ácido 3- (aminometil- 5- metilhexanóico)).

D4 desvirtúa la novedad de por los menos las reivindicaciones 1, 3- 5, 8- 14, 17, 18, 21- 23, 27- 31, 35, 38, 39.

4.5. D5 divulga la utilidad de los inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina y serotonina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de la fatiga crónica y el síndrome de fibromialgia asociado con la depresión. Inhibidores de la recaptación de norepinefrina y serotonina adecuados incluyen la venlafaxina, duloxetine, y milnacipran. Los compuestos pueden ser administrados de manera coadyuvada con, por ejemplo, neurontin o pregabalina u otros antidepresivos.

D5 desvirtúa la novedad de las 1- 5, 8- 14, 21- 23, 27- 31, y 35.

4.6. D6 divulga el uso de análogos GABA que corresponden a las fórmulas I y II, como por ejemplo, la gabapentina y pregabalina y compuestos tricíclicos, como por ejemplo, la imipramina o desipramina para tratar la depresión de manera sinérgica.

D6 por lo tanto es perjudicial para la novedad de las reivindicaciones 1- 5, 7- 14, 21- 23, 28- 31, 33 y 35.

4.7. Adicionalmente, los siguientes documentos serían perjudiciales para la novedad de las presentes reivindicaciones:

D7 se relaciona con productos farmacéuticos para el tratamiento de la ansiedad o depresión, por ejemplo, que comprenden un agonista GABA A 2/3 y un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina. Inhibidores de la recaptación de la serotonina incluyen la fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina.

D8 se relaciona con una historia clínica de una mujer que sufre de trastorno de hiperactividad/trastorno depresivo mayor/trastorno bipolar quien recibía paroxetina y gabapentina. ([90],[91]).

D9 divulga que ligandos selectivos GABAA pueden actuar para potenciar los efectos de otros compuestos activos para el SNC. Por lo tanto, la actividad antidepresiva de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina puede ser potenciada al administrar una cantidad efectiva de un compuesto agonista GABA en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina.

D10 es una historia clínica de tratamiento de dolor con gabapentina. Los pacientes continuaron su terapia previa con por ejemplo, sertralina (paciente deprimido; al iniciarse la terapia con

gabapentina, la fobia se redujo y el dolor se redujo) o amitriptilina (paciente neuropático bilateral con VIH).

4.8. A la luz de los anteriores documentos, la materia de las reivindicaciones 1- 40 no sería novedosa.

5. Aplicación Industrial (Artículo 33(4) del PCT)

5.1. Para la evaluación de las reivindicaciones 1- 27 sobre la cuestión de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados entre los Estados pertenecientes al PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La Oficina de Patentes Europea, EPO, por ejemplo, no reconoce como cumplimiento del requisito de la aplicación industrial, un contenido de reivindicaciones con respecto al uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero si permite sin embargo, reivindicaciones con respecto a un compuesto para primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la producción de un medicamento para un tratamiento médico nuevo.

5.2. Los requisitos establecidos para la aplicación industrial si se cumplirían para la materia de las reivindicaciones 28- 40.

SECCIÓN VI

6. Documentos publicados:

Solicitud No. Patente No.	Fecha de publicación (día/mes/año)	Fecha de presentación (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
WO2004/006901	22/01/04	30/06/03	10/07/02
WO2004/016259	26/02/04	04/08/03	15/08/02
WO2004/037190	06/05/04	23/10/03	25/10/02
WO2004/154560	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO2004/054564	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO2004/054565	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO2004/054566	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO03/090743	06/11/03	24/04/03	24/04/02

WO2004/006901 (D15) divulga composiciones gastrointestinales que comprenden derivados GABA. Las composiciones pueden adicionalmente comprender inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina).

WO2004/016259 (D16) divulga una combinación de un ligando alfa- 2- delta, preferiblemente gabapentina o pregabalina y un inhibidor PDE V para el tratamiento del dolor (neuropático). *'La combinación del presente invento también puede de manera opcional ser administrado con uno o más agentes farmacológicamente activos. Los agentes opcionales adecuados incluyen: [...] inhibidores de la recaptación de la*

serotonina, como por ejemplo, fluoxetina, paroxetina, citalopram, y sertralina; inhibidores de la recaptación de la noradrenalina- serotonina mezclados, como por ejemplo, milnacipran, venlafaxina y duloxetina; inhibidores de la recaptación de la noradrenalina, como por ejemplo, reboxetina (página 39, línea 9- 11; página 40, línea 18- 22).

WO2004/037190 (D17) describe composiciones de liberación modificada de milnacipran útiles en el tratamiento de la depresión y trastornos de la ansiedad (página 8, línea 10- 13). El milnacipran puede ser combinado con otros activos, entre otros, la gabapentina o pregabalina (página 16, línea 9 a la 26).

WO2004/054560 (D18) divulga la utilidad de ligandos alfa- 2- delta para el tratamiento de trastornos urinarios. Los ligandos alfa- 2- delta pueden ser combinados con otros compuestos, como por ejemplo con compuestos que tienen actividad inhibitoria de la recaptación de la serotonina y la noradrenalina: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, vanlafaxina, nefazodona, trazodona, duloxetina, y reboxetina.

WO2004/054564 (D19), WO2004/054565 (D20), y WO2004/054566 (D21) describen análogos de la gabapentina (ligandos alfa- 2- delta) para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC). 'Para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, un compuesto empleado en los métodos del presente invento puede ser utilizado conjuntamente con otros agentes antidepresivos o agentes que combatan la ansiedad. Tipo de agentes antidepresivos adecuados incluyen los inhibidores de la recaptación de la norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, [...], inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina [...]. [clomipramina, doxepina, imipramina, y trimipramina, desipramina, maprotilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina; venlafaxina; bupropión, nefazodona, trazodona, y viloxazina]' [ver por ejemplo la página 7 de la publicación WO2004/054564).

WO03/090743 (D22) divulga el uso de inhibidores duales de la recaptación de serotonina/norepinefrina para el tratamiento de trastornos relacionados con el estrés, como por ejemplo, la ansiedad o la depresión. Se mencionan milnacipran, duloxetina y venlafaxina como compuestos adecuados los cuales pueden ser administrados de coadyuvante con por ejemplo el neurontin o pregabalina.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

FULLER, Grover F., Jr.
Pfizer Inc.
201 Tabor Road
Morris Plains, NJ 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

AUG 15 2005

HONG KONG

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11.08.2005

Applicant's or agent's file reference
PC23158A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB2004/002818

International filing date (day/month/year)
30.08.2004

Priority date (day/month/year)
12.09.2003

Applicant

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.

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/801).

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.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-60298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

Hundt, D

Tel. +49 89 2399-5042



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PC23158A		FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/AB2004/002818	International filing date (day/month/year) 30.08.2004	Priority date (day/month/year) 12.09.2003	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/197, A61K31/195, A61K31/135, A61K31/137, A61K31/5375, A61K45/06, A61P25/22, A61P25/24			
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 10 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 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 17.09.2004		Date of completion of this report 11.08.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Hornich, E Telephone No. +49 89 2399- 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002818

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on 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 29.1(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

1-78 as originally filed

Claims, Numbers

1-40 as originally filed

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

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to 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

International application No.
PCT/B2004/002818

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. 1-27 (with regard to industrial applicability)
because:
 - ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-27 (with regard 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

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/002818

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	
	No: Claims	1-40
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-40
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	28-40
	No: Claims	

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

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

International application No.

PCT/IB2004/002818

SECTION III

1. Claims 1-27 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. The definition '*prodrug*' is unclear as it is not obvious which compounds are encompassed in the definition (claims 1, 5-7, 14-16, 28, 31-33, 35-37, 40).

SECTION V

3. References:

- D1: WO 03/061858 A
- D2: WO 01/67890 A
- D3: EP-A-1 254 660
- D4: EP-A-1 254 668
- D5: WO 03/039598 A
- D6: WO 00/61234 A
- D7: WO 99/37303 A
- D8: US 2002/013270 A1
- D9: WO 01/34603 A
- D10: WETZEL C H ET AL: "Use of gabapentin in pain management"
ANNALS OF PHARMACOTHERAPY, XX, XX, vol. 31, no. 9,
September 1997 (1997-09), pages 1082-1083, ISSN: 1060-0280
- D11: WO 92/09560 A
- D12: US-A-4 536 518
- D13: US-A-4 229 449
- D14: WO 00/50380 A

4. Novelty (Art. 33(2) PCT)

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

International application No.

PCT/IB2004/002818

- 4.1 D1 discloses compositions comprising a GABA analog and an NMDA receptor antagonist and (optionally) another component which is effective in treating CNS disorders.

The GABA analog can be gabapentin or pregabalin or any compound according to formulae I or II. Formulae I and II disclosed in D1 correspond to formulae I and II of the present application.

The component which is effective in treating CNS disorders can be:

Antidepressants, including trazodone,

- o Tricyclics, including amitriptyline (Elevil), desipramine (Norpramin), doxepin (Sinequan or Adapin), imipramine (Tofranil), nortriptyline (Aventyl or Pamlor), clomipramine (Anafranil)

- o *selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs)*, including citalopram (Celexa), fluoxetine (Prozac), fluvoxamine (Luvox), paroxetine (Paxil), *sertraline* (Zoloft), temazepam (Restoril)

- o *Norepinephrine Serotonin Reuptake Inhibitors ("NSRIs")*, including venlafaxine (Effexor), mirtazapine (Remeron), nefazodone (Serzone), milnacipran, and duloxetine (Cymbalta)

- o buspirone (BuSpar)

- o bupropion hydrochloride (Wellbutin)

(see p. 13);

furthermore donepezil, clonidine, pimozide, fluphenazine, benzodiazepines, clonazepam, chlorpromazine, fluoxetine, amitriptyline, duloxetine, nefazodone, paroxetine, riluzole, and methylphenidate (see claim 15, 31, 52).

D1 would *anticipate* the subject-matter of claims 1-15, 19-36 and 40.

- 4.2 D2 describes a particular case of 'a 45 year old woman, enters the clinic weighing 279 pounds, she is 5'5" in height. She has been on medications for years for bipolar illness. At presentation she is on risperidone (Risperdal), an antipsychotic medication, *venlafaxine* (Effexor) an antidepressant that prevents norepinephrine and serotonin reuptake, and *gabapentin* (Neurontin), an anticonvulsant.

Bipolar illness is a disorder involving depression.

D2 would thus at least *anticipate* the subject-matter of claims 1-5, 14, 22, 23, 27-31 and 35.

- 4.3 D3 discloses the usefulness of GABA ligands (preferably partial agonists) for the treatment of e.g. anxiety. Gabapentin and pregabalin are mentioned as preferred GABA agonists.

The compounds can be used in combination with compounds useful for the treatment of depression and anxiety (see [79]-[88]).

D3 would *anticipate* the subject-matter of claims 1-16, 19-37 and 40.

- 4.4 D4 discloses combinations used for treating anxiety and depression comprising an antidepressant serotonin reuptake inhibitor and a gamma aminobutyric acid A alpha 2/3 agonist.

The serotonin reuptake inhibitor are compounds defined by a Markush formula corresponding to formula XVI of the present application; as an example for a GABA agonist, pregabalin is mentioned (3-(aminomethyl-5-methylhexanoic acid)).

D4 takes away the novelty of at least claims 1, 3-5, 8-14, 17, 18, 21-23, 27-31, 35, 38, 39.

- 4.5 D5 discloses the usefulness of selective norepinephrine-serotonin reuptake inhibitors in the manufacture of a medicament for treating chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome associated with depression. Suitable SNRI are venlafaxine, duloxetine and milnacipran. The compounds can be adjunctively administered with e.g. neurontin or pregabalin or other antidepressants.

D5 would take away the novelty of claims 1-5, 8-14, 21-23, 27-31 and 35.

- 4.6 D6 discloses the use of GABA analogs corresponding to formulae I and II, e.g. gabapentin and pregabalin and tricyclic compound e.g. imipramine or desipramine for *synergistically* treating depression.

D6 thus is *prejudicial* to the novelty of claims 1-5, 7-14, 21-23, 28-31, 33, 35.

- 4.7 Furthermore, the following documents would be *prejudicial* to the novelty of the present claims:

D7 relates to pharmaceutical products for the treatment of e.g. anxiety or depression comprising a GABAA $\alpha 2/3$ agonist and an SSRI. Suitable serotonin

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

International application No.

PCT/IB2004/002818

reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline.

D8 involves a case report of a woman suffering from deficit/hyperactivity disorder / major depressive disorder / bipolar disorder who received paroxetin and gabapentin. ([90], [91]).

D9 discloses that GABAA selective ligands may act to potentiate the effects of other CNS active compounds. Thus, the antidepressant activity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) can be potentiated by administering an effective amount of a GABA agonist compound in combination with an SSRI.

D10 is a case report on pain treatment with gabapentin. The patients in question continued their previous therapy with e.g. sertraline (depressed patient; phobia reduced and pain retreated when gabapentin therapy started) or amitriptyline (HIV positive bilateral neuropathic patient).

- 4.8 In view of the above-cited documents, the subject-matter of claims 1-40 would *not* be *novel*.

5. Industrial Applicability (Art. 33(4) PCT)

- 5.1 For the assessment of the present claims 1-27 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.
- 5.2 The requirements of industrial applicability would be fulfilled for the subject-matter of claims 28-40.

SECTION VI

- 6. Certain published documents:**

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

International application No.

PCT/IB2004/002818

Application No Patent No	Publication date (day/month/year)	Filing date (day/month/year)	Priority date (valid claim) (day/month/year)
WO2004/006901	22/01/04	30/06/03	10/07/02
WO2004/016259	26/02/04	04/08/03	15/08/02
WO2004/037190	06/05/04	23/10/03	25/10/02
WO2004/054560	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO2004/054564	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO2004/054565	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO2004/054566	01/07/04	03/12/03	13/12/02
WO03/090743	06/11/03	24/04/03	24/04/02

WO2004/006901 (D15) discloses gastrointestinal compositions comprising GABA derivatives. The compositions can furthermore comprise selective serotonin reuptake inhibitors (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline).

WO2004/016259 (D16) discloses a combination of an alpha-2-delta ligand, preferably gabapentin or pregabalin and a PDE V inhibitor for the treatment of (neuropathic) pain. *'The combination of the present invention may also optionally be administered with one or more other pharmacologically active agents. Suitable optional agents include: [...] serotonin reuptake inhibitors, e. g. fluoxetine, paroxetine, citalopram and sertraline; mixed serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors, e. g. milnacipran, venlafaxine and duloxetine; noradrenaline reuptake inhibitors, e. g. reboxetine'* (p. 39, l. 9-11; p. 40, l. 18-22).

WO2004/037190 (D17) describes modified release compositions of *milnacipran* useful for the treatment of depression and anxiety disorders (p. 8, l. 10-13). Milnacipran can be combined with other actives, among others gabapentin or pregabalin (p. 16, l. 9 and 26).

WO2004/054560 (D18) discloses the usefulness of alpha-2-delta ligands for the treatment of urinary disorders. The alpha-2-delta ligands can be combined with other compounds, for instance compounds having SRI and/or NRI activity: fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, venlafaxine, nefazodone, trazodone, duloxetine and reboxetine.

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

International application No.

PCT/IB2004/002818

WO2004/054564 (D19), WO2004/054565 (D20) and WO2004/054566 (D21) describe gabapentin analogues (alpha-2-delta ligands) for the treatment of central nervous system disorders.

'For the treatment of depression or anxiety, a compound employed in the methods of the present invention may be used in conjunction with other antidepressant or anti-anxiety agents. Suitable classes of antidepressant agents include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), [...], serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) [...]. [clomipramine, doxepin, imipramine and trimipramine, desipramine, maprotiline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline; venlafaxine; bupropion, nefazodone, trazodone and viloxazine]' [see eg p. 7 of WO2004/054564).

WO03/090743 (D22) teaches the use of dual (serotonin/norepinephrine) reuptake inhibitors for the treatment of stress-related disorders, for instance anxiety or depression. Milnacipran, duloxetine and venlafaxine are mentioned as suitable compounds which can be adjunctively administered with for instance neurontin or pregabalin.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PCT

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

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 280

2020
Bogotá D.C.,

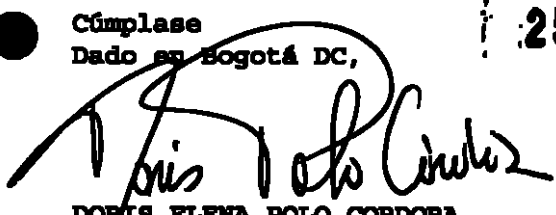
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WARNER LAMBERT COMPANY LLC.

REFERENCIA	Radicación No.	06 22184
	Solicitud internacional	IB2004/002818
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	535
	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,

25 MAYO 2006


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

Jramos