



CSA125999



PGT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-63351

SUPERINTENDENCIA INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: BISFOSFATOS DE ALQUILO DE 2 A 5 ATOMOS DE CARBONO-
IMIDAZOL

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 26 de Mayo de 2010

P2010/000039

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & C^{IA}



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063351- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:55:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000039

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.



SOLICITANTE (71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1) Sven WEILER; 2) Leo WEIDLER; 3) Jean-Michel RONDEAU;**
4) Simona CONTESTA; 5) Wolfgang JAHNKE

Dirección: **1) Theodor Heuss-Strasse 19, 79539 Lörrach; 2) Melchior-Berri**
Strasse 11, CH-4142 Muenchenstein; 3) Impasse du Pressoir 2, F-68170
Rixheim; 4) Haltingerstrasse 38, CH-4057; 5) Talweg 50, 79540 Lörrach

Nacionalidad o Domicilio: **1) Alemana; 2) Suiza; 3) Francesa;**
4) Italiana; 5) Alemana



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/066245 Fecha Noviembre 26, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/068567 Fecha June 4, 2009



Título (54) **BIFOSFATOS DE ALQUILO DE 2 A 5 ATOMOS DE CARBONO-
IMIDAZOL**

Clasificación Internacional (51) C07F 9/6506, A61K31/663, A61P 19/00

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 30, 2007

(31) Número de
Solicitud

07122016.4



Comprobante de pago No. 10- 42651

Fecha Mayo 26, 2010



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 08-102.832



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.



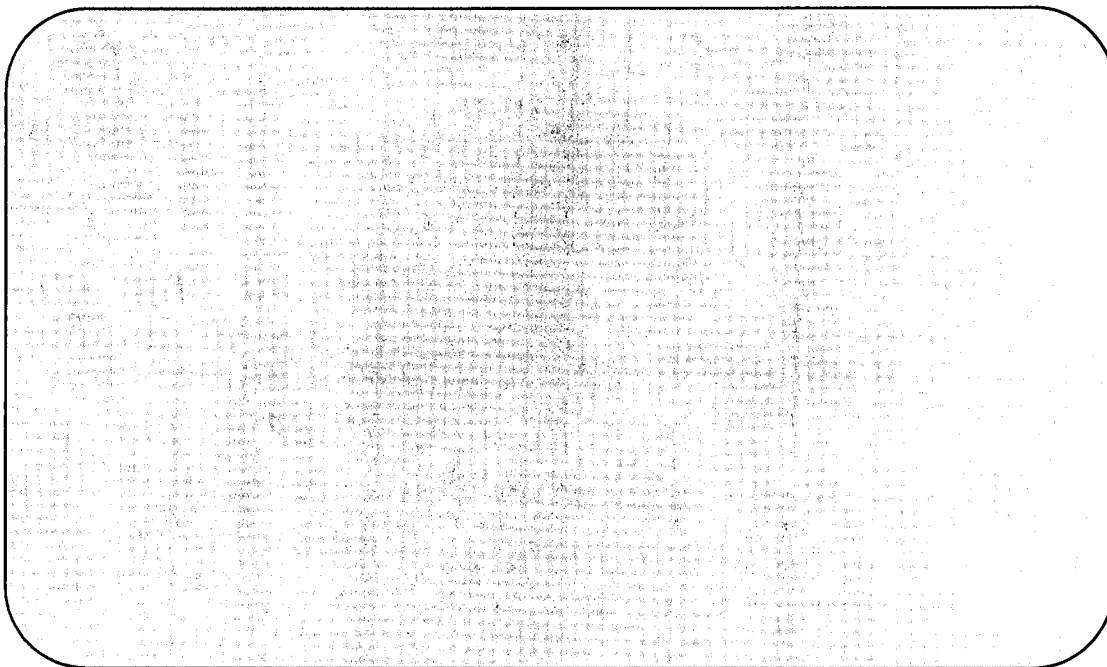
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



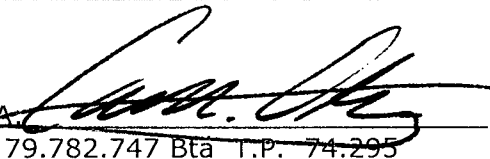
FIGURA CARACTERÍSTICA:

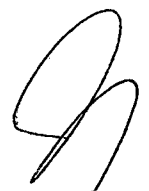


Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:


C.C. 79.782.747 Bta T.P. 74.295



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-063351- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:55:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 42,651
FECHA : MAYO 26 DE 2010

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	6238735	25/05/2010	3,339,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN 554,000.00
			TOTAL : \$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Riehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambas personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia BTG - 1993

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 - 1993 /

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chabín
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chabín
Graciela Melo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the Company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right 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, recourses, 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.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual 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, recursos, 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: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Corontea


Pascal Traub

8

Attestation

1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of Mr. Arthur Canonica, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of Mr. Pascal Traub, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.

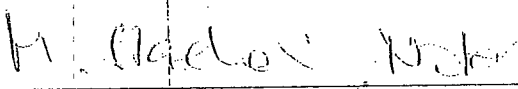
3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)


Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 30.09.2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

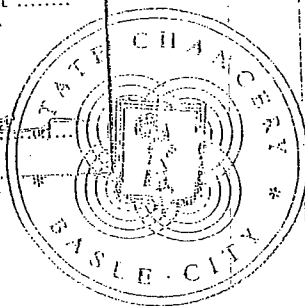
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



CESIÓN

Por buena y onerosa consideración, del cual se acusa recibo suficiente, nosotros

Sven WEILER	Residente de Alemania	Theodor Heuss-Strasse 19 79539 Lorrach DE
Leo WIDLER	Residente de Suiza	Melchior-Barri Strasse 11 4142 Muenchenstein CH
Jean-Michel Rondeau	Residente en Francia	Impasse du Pressoir 2 68170 Rixheim FR
Simona COSTESTA	Residente de Italia	Haitlingerstrasse 38 4057 Basilea CH
Wolfgang JAHNKE	Residente de Alemania	Talweg 50 79540 Lorrach DE

Por medio de la presente vendemos y transferimos a NOVARTIS AG, una compañía constituida bajo las leyes de la confederación Suiza, de Lichstrasse 35, 4056 Basilea, Suiza y sus sucesores, cesionarios y representantes legales todos nuestros derechos titulo e interés para todos los países del mundo (Novartis AG, llamados de ahora en adelante colectivamente los CESIONARIOS) en y para (1) todos nuestros inventos y descubrimientos descritos en la solicitud de patente titulada:

C2-C5- ALKIL-IMIDAZOLE BISFOSFONATOS

* archivada en el RO/EP de 20 y acuerdo con numero de patente internacional PCT/, (2) la solicitud de Patente identificada en , (3) todas las fases nacionales de dicha solicitud de patente internacional, (4) todas las demás solicitudes de patentes en todas las regiones y países que reivindiquen prioridad de la solicitud de patente provisional presentada en la oficina de Marcas y Patentes Europeas el 3 de noviembre de 2007 y de acuerdo con las solicitud número 07122016.4, (5) todas las continuaciones y divisiones de todas las solicitudes de patentes mencionadas (Incluyendo además continuaciones y divisiones como tal, sin límites de continuaciones de continuaciones y continuaciones de divisiones), ((2)-(5) llamados de ahora en adelante colectivamente "solicitudes de patentes"), (6) todas las patentes que sean concedidas de cualquiera de las solicitudes de patentes mencionadas, (7) todos los registros y confirmaciones y certificados de importación basados en una o mas de las patentes mencionadas y (8) todos los re-otorgamientos, renovaciones, y extensiones de dichas patentes, emisión de certificados de reexaminación para dichas patentes y

MAURICE URBAN V.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - CATALAN - ESPANOL - INGLES
MINISTERIO DE JUSTICIA

certificados de protección adicional basados en dichas patentes incluyendo el derecho a presentar las solicitudes de patentes de dichos inventos y descubrimientos en nombre del CESIONARIO, sus diseños en cualquier o en todos nuestros nombres, en todas las regiones y países para todas las solicitudes de patentes mencionadas bajo el Convenio Internacional para la Protección de la Propiedad Industrial, y todos los demás acuerdos internacionales similares que sean aplicables) así mismo para se conservada y disfrutada por dichos cesionarios, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, proporcionar todos los términos para que todas las patentes puedan ser concedidas, para conservar y disfrutar plenamente y totalmente por nosotros, así mismo como lo harían si esta cesión no hubiera sido vendida y transferida.

*Nosotros por medio del presente autorizamos al CESIONARIO y sus representantes para incorporar en este instrumento el Número de la Solicitud y la fecha de presentación de dicha solicitud cuando esta sea notificada.

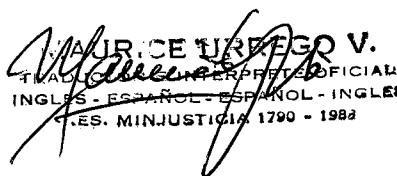
Y por medio de la presente nosotros convenimos y acordamos que en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos y entregaremos cualquier y todos los documentos necesarios o deseables para perfeccionar el título de los anteriores inventos o descubrimientos, solicitudes de patente, registros confirmaciones, certificados de importación, re-otorgamientos, renovaciones, extensiones certificados de reexaminación, certificados de protección adicional a nombre del CESIONARIO, sus cesionarios, sucesores, u otros representantes legales, incluyendo la ejecución y consecución de cualquier y todo documento adicional que evidencie esta cesión y venta según sea necesario o deseable para el registro del mismo ante la Oficina de Patentes u otra oficina de propiedad industrial, agencia o de cualquier región o país en cuestión, y que nosotros, en cualquier momento, al requerirse y a expensas del CESIONARIO, ejecutaremos cualquier solicitud de patente adicional, solicitudes para registros y/o confirmaciones de una o más de las patentes mencionadas, solicitudes de certificados de importación basada en una o más de las patentes mencionada, solicitudes de re-otorgamientos renovaciones y extensiones de una o más de las patentes mencionadas y certificados de protección adicional basados en una o más de las patentes mencionadas y realizaremos las declaraciones necesarias juramentadas y realizaremos todos los actos jurídicos necesarios para ello, sin compensación adicional, pero a expensas del CESIONARIO, sus sucesores, cesionarios, u otros representantes legales.

Ejecutado el 30 de septiembre de 2008.

Sven WEILER (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 2 de octubre de 2008.

Leo WIDLER (firma ilegible) L.S.


MAURICE URREGO V.
TRADUCTOR INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPAÑOL - ESPAÑOL - INGLES
C.E.S. MINJUSTICIA 1790 - 1982

Ejecutado el 3 de octubre de 2008.

Jean-Michel RONDEAU (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 3 de octubre de 2008.

Simona COTESTA (firma ilegible) L.S.

Ejecutado el 27 de octubre de 2008.

Wolfgang JAHNKE (firma ilegible) L.S.

ACEPTACION DE LA CESION

En referencia con la cesión realizada a **NOVARTIS AG** de la invención titulada **C2-C5-ALKIL-IMIDAZOLE BIOFOSFONATOS**, firmada por Sven WEILER, Leo WIDLER, Jean-Michel RONDEAU, Simona COTESTA, y Wolfgang JAHNKE; esta certificara que **NOVARTIS AG** acepta dicha cesión.

NOVARTIS AG

Por:	[Firma Ilegible]	[Firma Ilegible]
Nombre:	Ella Rutschmann	Sabine Zeller
Cargo:	Administrador Profesional de PS	Administrador Profesional de PS
Fecha:	octubre 29 de 2008	

TESTIFICACION

Yo, el suscrito notario público de Basilea, Suiza, Dr. Matthias Staehelin, certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas de **Sr. Sven Weiler**, ciudadano Alemán, residente en Lorrach, Alemania; el **Sr. Leo Widler**, ciudadano de Jonen/AG Suiza, residente en Munchenstein, Suiza; el **Sr. Jean-Michel Rondeau**, ciudadano Francés, residente en Rixheim, Francia; la **sra. Simona Cotesta**, ciudadana Italiana, residente en Basilea, Suiza; y el **Sr. Wolfgang Jahnke**, Ciudadano Alemán, residente en Lorrach, Alemania.

Además, certifico que lo anterior son las firmas autenticas de firmas de la Sra. **Ella Rutschmann**, ciudadana de Lotzwil/BE, Suiza, residente en Basilea/BS, Suiza y la Sra. **Sabine Zeller**, ciudadana Ormalingen/BL, Suiza, residente en Gelterkinden/BL Suiza, ambos actuando por **Novartis AG**, en Basilea, Suiza, como residentes, ambas con firmas conjunta poseedoras.

La autenticidad de la firma fue demostrada bajo comparación.

BASILEA, Suiza, a los 3 días del mes de noviembre de 2008

MAURICE URF. GOV.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
INGLES - ESPANOL - FRANCES - ALEMAN
RES. INJUSTICIA - 1998

(Firma) Notario Dr. M. Staehelin

Leg.Prot.Nr. 2305/2008

POR COPIA CERTIFICADA

Yo, El firmante Notario Civil de Basilea, Suiza, Dr. Matthias Staehelin, por este medio certifico que el documento aquí adjunto es una copia fiel del documento original.

Basilea Suiza, este el día 16 de Marzo de 2010

Dr. M. Staehelin
Notario

Leg. Prot. 765/2010

APOSTILLA

(CONVENCION DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: SUIZA
2. ESTE DOCUMENTO PÚBLICO HA SIDO FIRMADO POR: Dr. M. Staehelin
3. EN CALIDAD DE: NOTARIO PÚBLICO OFICIAL
4. CERTIFICADO CON EL SELLO DE: NOTARIO PÚBLICO

CERTIFICO

5. EN BASILEA
6. EL 17 DE MARZO DE 2010
7. POR: LA CANCELLERÍA DEL ESTADO DE CANTON DE BASILEA
8. No. 1900/3658
9. SELLO: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
10. FIRMA: (ILEGIBLE)

Dorothea Scherrer

Basilea Suiza
Notario Civil
Firma: Dorothea Scherrer
Sello: DE LA CANCELLERÍA DE ESTADO CIUDAD DE BASILEA
No. 1900/3658

ASSIGNMENT

For good and valuable consideration, the receipt and adequacy of which is hereby acknowledged, we

Sven WEILER	citizen of Germany	Theodor Heuss-Strasse 19 79539 Lörrach DE
Leo WIDLER	citizen of Switzerland	Melchior-Berri Strasse 11 4142 Muenchenstein CH
Jean-Michel RONDEAU	citizen of France	Impasse du Pressoir 2 68170 Rixheim FR
Simona COTESTA	citizen of Italy	Halteringerstrasse 38 4057 Basel CH
Wolfgang JAHNKE	citizen of Germany	Talweg 50 79540 Lörrach DE

do hereby sell, assign and transfer to **Novartis AG**, a company organized under the laws of the Swiss Confederation, of Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland, and its successors, assigns and legal representatives, all our right, title and interest for all countries of the world (Novartis AG hereinafter referred to as the "**ASSIGNEE**") in and to (1) all of our inventions and discoveries described in the patent application(s) entitled

C₂-C₅-Alkyl-imidazole-bisphosphonates

filed* in the RO/ _____ on _____, 20____, and accorded International Patent Application Number PCT _____, (2) said patent application(s), (3) all national stages of said international patent application, (4) all other patent applications in all countries and regions claiming the priority of the European Procedure, patent application filed on November 30, 2007 and accorded Application Number 07122016.4 (5) all continuations and divisions of all of said patent applications (including further continuations and divisions such as, but not limited to, continuations of continuations and continuations of divisions), ((2)-(5) hereinafter referred to collectively as "patent applications"), (6) all patents that are granted on any of said patent applications, (7) all registrations and confirmations of, and importation certificates based on, one or more of said patents and (8) all reissues, renewals and extensions of said patents, reexamination certificates issued for said patents and supplementary protection certificates based on said patents (including the right to file patent applications on said inventions and discoveries in the names of **ASSIGNEE**, their designees or in any or all of our names, at their election and in accordance with applicable law in all countries and regions and all rights of priority in all countries and regions for all of said patent applications under the International Convention for the Protection of Industrial Property, and all other applicable similar international agreements), the same to be held and enjoyed by said **ASSIGNEE**, their successors, assigns and legal representatives, to the full ends of the terms for which all patents therefor may be granted, as fully and entirely as the same would have been held and enjoyed by us if this sale, assignment and transfer had not been made.

*We hereby authorize **ASSIGNEE** and their representatives to insert in this instrument the Application Number and the filing date of said patent application when notified thereof.

And we hereby covenant and agree that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute and deliver all documents that may be necessary or desirable to perfect the title to the foregoing inventions and discoveries, patent applications, patents, registrations, confirmations, importation certificates, reissues, renewals, extensions, reexamination certificates and supplementary protection certificates in **ASSIGNEE**, their successors, assigns or other legal representatives, including the execution and procurement of all further documents evidencing this sale, assignment and transfer as may be necessary or desirable for recording the same in the patent office or other intellectual property office, agency, or the like of any country or region, that we will, at any time, upon the request and at the expense of **ASSIGNEE**, execute all additional patent applications, applications for registration and/or confirmation of one or more of said patents, applications for certificates of importation based on one or more of said patents, applications for reissues, renewals and extensions of one or more of said patents and supplemental protection certificates based upon one or more of said patents, and that we will make all rightful oaths and declarations and do all lawful acts requisite for procuring the same or for aiding therein, without further compensation, but at the expense of **ASSIGNEE**, the successors, assigns or other legal representatives.

Executed this 30 day of September, 2008.

Sven Weiler

L.S.

Sven WEILER

Executed this 02 day of October, 2008.

Leo Widler

L.S.

Leo WIDLER

Executed this 03 day of October, 2008.

Jean-Michel Rondeau

L.S.

Jean-Michel RONDEAU

Executed this 03 day of October, 2008.

Simona Cotesta

L.S.

Simona COTESTA

Executed this 27 day of October, 2008.

Wolfgang Jahnke

L.S.

Wolfgang JAHNKE

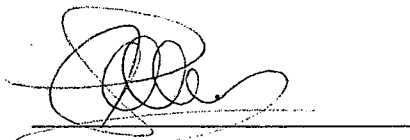
16

ACCEPTANCE OF ASSIGNMENT

With reference to the Assignment to **NOVARTIS AG** of an invention entitled "**C₂-C₅-Alkyl-imidazole-bisphosphonates**" signed by **Sven WEILER, Leo WIDLER, Jean-Michel RONDEAU, Simona COTESTA** and **Wolfgang JAHNKE**; this will certify that **NOVARTIS AG** accepts such Assignment.

NOVARTIS AG

By :



Name :

Ella Rutschmann

Sabine Zeller

Function :

Administrative Professional PS

Administrative Professional PS

Date:

29.10.2008

Attestation

I, the undersigned notary public of Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Sven Weiler**, German citizen, residing in Lörrach, Germany; of **Mr. Leo Widler**, citizen of Jönen/AG, Switzerland, residing in Münchenstein, Switzerland; of **Mr. Jean-Michel Rondeau**, French citizen, residing in Rixheim, France; of **Ms. Simona Cotesta**, Italian citizen, residing in Basel, Switzerland; and of **Mr. Wolfgang Jahnke**, German citizen, residing in Lörrach, Germany.

I further certify that the above signatures are the genuine signatures of **Ms. Ella Rutschmann**, citizen of Lotzwil/BE, Switzerland, residing in Basel/BS, Switzerland, and **Ms. Sabine Zeller**, citizen of Ormalingen/BL, Switzerland, residing in Gelterkinden/BL, Switzerland, both acting for **Novartis AG**, in Basel, Switzerland, both as proxy holders, both with joint signature.

The authenticity of the signatures was established by means of comparison.

BASEL, Switzerland, this 3rd (third) day of November 2008 (twothousandandeight).

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 2305/2008

FOR CERTIFIED COPY

I, the undersigned Civil Law Notary in Basel, Switzerland, Dr. Matthias Staehelin, hereby certify that the document attached heretofore is a true and authentic photocopy of the original.

BASEL, Switzerland, this 16th (sixteenth) day of March 2010 (two thousand and ten)

M. Staehelin, Notar

Dr. M. Staehelin
Notar

Leg.Prot.Nr. 765 /2010

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. iur.

Matthias Staehelin

3. in his/her function as Notary public

4. and certified by the seal of the Above-mentioned

Certified

5. in Basel (Bâle)

6. on 17. März 2010

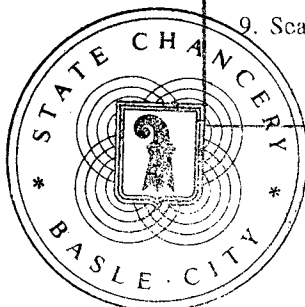
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. 190013658

9. Seal /stamp:

10. Signature:

Dorothea Scherrer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 June 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/068567 A1

(51) International Patent Classification:
C07F 9/6506 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/066245

(22) International Filing Date:
26 November 2008 (26.11.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07122016.4 30 November 2007 (30.11.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **WEILER, Sven** [DE/DE]; Theodor Heuss-Strasse 19, 79539 Lörrach (DE). **WIDLER, Leo** [CH/CH]; Melchior-Berri Strasse 11, CH-4142 Muenchenstein (CH). **RONDEAU, Jean-Michel** [FR/FR]; Impasse du Pressoir 2, F-68170 Rixheim (FR). **COTESTA, Simona** [IT/CH]; Haltingerstrasse 38, CH-4057 Basel (CH). **JAHNKE, Wolfgang** [DE/DE]; Talweg 50, 79540 Lörrach (DE).

(74) Agent: **VOEGELI-LANGE, Regina**; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JR, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

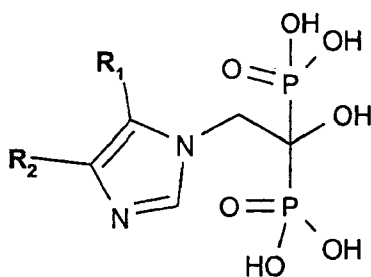
Declaration under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report

(54) Title: C₂-C₅-ALKYL-IMIDAZOLE-BISPHOSPHONATES



(I)

(57) Abstract: C₂-C₅-Alkyl-substituted [(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acids, as well as methods or processes for their manufacture, their use in the manufacture of pharmaceutical formulations, their use in the treatment of diseases, methods of using them in the treatment of diseases, pharmaceutical formulations encompassing them and/or the compounds for use in the treatment of diseases, are described. The compounds are able to inhibit excessive or inappropriate bone resorption and for the treatment of other diseases which are caused by excessive prenylation of target proteins, such as Hutchinson-Gilford progeria syndrome. The compounds are of the formula (I), wherein one

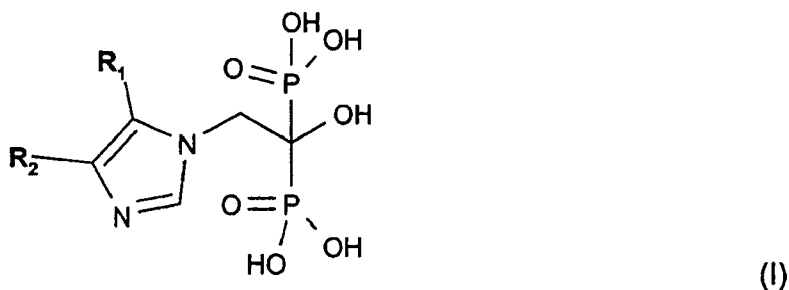
of R₁ and R₂ is hydrogen and the other is C₂-C₅-alkyl that is branched or unbranched, and can be in free form, in the form of an ester, and/or of a salt.

WO 2009/068567 A1

C₂-C₅-Alkyl-imidazole-bisphosphonates

The present invention relates to novel C₂-C₅-alkyl-substituted [(imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acids, as well as methods or processes for their manufacture, their use in the manufacture of pharmaceutical formulations, their use in the treatment of diseases, methods of using them in the treatment of diseases, pharmaceutical formulations encompassing them and/or the compounds for use in the treatment of diseases, where the diseases are especially as mentioned below. The compounds are able to inhibit excessive or inappropriate bone resorption and are also useful in the treatment of prenylation related diseases.

The invention in a first aspect, especially relates to a compound of the formula I,



wherein one of R₁ and R₂ is hydrogen and the other is C₂-C₅-alkyl that is branched or unbranched, or an ester, and/or a salt thereof.

The general expressions used above and below preferably have the following meanings, where each more general expression, independently of others, may be replaced independently of the others or two or more or especially all may be replaced by the more specific definitions, thus defining more preferred embodiments of the invention:

Lower alkyl is for example C₁-C₅ alkyl such as methyl, ethyl, propyl or butyl, and also isobutyl, sec-butyl or tert-butyl, or pentyl, e.g. n-pentyl, isopentyl, neo-pentyl, sec.-pentyl or tert-pentyl.

Phenyl-lower alkyl is for example phenyl-C₁-C₄-alkyl, such as benzyl.

Halo(geno) (also as halogenide) is preferably fluoro, chloro, bromo or iodo.

"About" preferably means that the given numerical value may deviate by up to ± 20 , more preferably by up to ± 10 % from the given value, most preferably by ± 5 .

Salts of compounds of formula I are in particular the salts thereof with pharmaceutically acceptable bases (pharmaceutically acceptable salts), such as non-toxic metal salts derived from metals of groups Ia, Ib, IIa and IIb, e.g. alkali metal salts, preferably lithium or more preferably sodium or potassium salts, alkaline earth metal salts, preferably calcium or magnesium salts, copper, aluminium or zinc salts, and also ammonium salts with ammonia or organic amines or quaternary ammonium bases such as free or C-hydroxylated aliphatic amines, preferably mono-, di- or tri-lower alkylamines, e.g. methylamine, ethylamine, dimethylamine or diethylamine, mono-, di- or tri(hydroxy-lower alkyl)amines such as ethanolamine, diethanolamine or triethanolamine, tris(hydroxymethyl)aminomethane or 2-hydroxy-tert-butylamine, or N-(hydroxy-lower alkyl)-N,N-di-lower alkylamines or N-(polyhydroxy-lower alkyl)-N-lower alkylamines such as 2-(dimethylamino)ethanol or D-glucamine, or quaternary aliphatic ammonium hydroxides, e.g. with tetrabutylammonium hydroxide.

The compounds of formula I and salts thereof have valuable pharmacological properties. In particular, they inhibit the mevalonate pathway in cells and have a pronounced regulatory action on the calcium metabolism of warm-blooded animals.

Most particularly, they effect a marked inhibition of bone resorption in estrogen-deficient rats, as can be demonstrated in the experimental procedure with ovariectomized rats described by Hornby et al. *Calcified Tiss Int* 2003;72:519-527 and Gasser et al *J Bone Miner Res* 2008; 23:544-551 after intravenous or subcutaneous administration of doses in the range from about 1 to 500 $\mu\text{g/kg}$. Tumor-associated osteolysis is likewise inhibited after intravenous or subcutaneous administration of doses in the range from about 1 to 500 $\mu\text{g/kg}$ using the procedure of Peyruchaud et al. *J Bone Miner Res* 2001;16:2027-2034.. In addition, when similarly administered in the experimental procedure according to Newbould, *Brit. J. Pharmacology* 21, 127 (1963), and according to Rordorf et al. *Int J Tissue React.* 1987;9(4):341-7., the compounds of formula I and salts thereof effect a marked inhibition of the progression of arthritic conditions in rodents with adjuvant and collagen arthritis, respectively.

The novel bisphosphonates are especially useful as pharmaceutical agents for human and veterinary use in the treatment of one or more diseases (this term including conditions or

disorders), especially they are able to inhibit excessive or inappropriate bone resorption especially associated with diseases of bones and joints, for example

- 5 - benign conditions such as osteoporosis, osteopenia, osteomyelitis, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, bone marrow edema, bone pain, reflex sympathetic dystrophy, ankylosing spondylitis (aka Morbus Bechterev), Paget's disease of bone or periodontal disease,
- 10 - malignant conditions such as hypercalcemia of malignancy, bone metastases associated with solid tumors and hematologic malignancies,
- 10 - orthopedic conditions such as prosthesis loosening, prosthesis migration, implant fixation, implant coating, fracture healing, distraction osteogenesis, spinal fusion, avascular osteonecrosis, bone grafting, bone substitutes,

or any combination of two or more such conditions.

15

The novel bisphosphonates are also useful as pharmaceutical agents for human and veterinary use in the treatment of diseases which are caused by excessive prenylation of target proteins, such as Hutchinson-Gilford progeria syndrome. This is underlined by the fact that a bisphosphonate, in combination with a statin, has shown beneficial effects in a mouse models of human premature aging (e.g. Hutchinson-Gilford progeria syndrome) (see below).

20

The following publications (each of which is incorporated herein by reference, especially with regard to the description of the assays or methods mentioned below therein) describe various assays and methods that can be used to confirm the advantageous biological profile of the compounds of the formula I:

25

The effects of a single i.v. administration to mature, ovariectomized (OVX) rats as a model for postmenopausal osteoporosis in order to elucidate (1) the temporal changes in biochemical markers of bone turnover and femoral bone mineral density (BMD), (2) to measure changes of static and dynamic histomorphometric parameters, bone micro-architecture and mechanical strength, and (3) to assess the preventive effects of chronic treatment with a compound of the formula I on these parameters can be demonstrated as described in Calcif. Tissue Int. (2003) 72, 519-527. High activity can be found here.

30

The effect of a compound of the formula I on synovial inflammation, structural joint damage, and bone metabolism in rats during the effector phase of collagen-induced arthritis (CIA) can be demonstrated as shown in ARTHRITIS & RHEUMATISM (2004), 50(7), 2338–2346.

5 The effect of a compound of the formula I on bone ingrowth can be examined in an animal model in which porous tantalum implants are placed bilaterally within the ulnae of dogs as described in J. Bone Joint Surg. (2005), 87-B, 416-420.

Inhibition of skeletal tumor growth in a mouse model can be demonstrated in accordance with the method described in J. Natl. Cancer. Inst. (2007), 99, 322 – 30.

10 Beneficial effects of zoledronic acid in combination with pravastatin have been demonstrated in cellular experiments as well as in a mouse model of Hutchinson-Gilford progeria syndrome as described in Nat. Medicine (2008), 14, 767-772.

15 The x-ray structure of compounds of the formula I when bound to farnesyl pyrophosphate synthase can be obtained by or in analogy to the methods described in Chem. Med. Chem. (2006), 1, 267 – 273. Human FPPS, a homodimeric enzyme of 41-kDa subunits, catalyzes the two-step synthesis of the C15 metabolite farnesyl pyrophosphate (FPP) from the C5 isoprenoids dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP) and isopentenyl pyrophosphate. FPP is required for the posttranslational prenylation of essential GTPase signalling proteins such as Ras and Rho and is also a precursor for the synthesis of cholesterol, dolichol, and ubiquinone.

20 For example, in a cell-free in vitro assay the superiority of compounds of the formula I over compounds already known can be shown. Briefly, the reaction proceeds in the presence of enzyme and an inhibitor of the formula I, and the reaction product (farnesyl pyrophosphate) is quantified by LC/MS/MS.

In detail, the inhibitor and enzyme are pre-incubated before adding the substrates

25 The assay is a label-free assay for farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) based on LC/MS/MS. This method quantifies in-vitro untagged farnesyl pyrophosphate (FPP) and is suitable for high throughput screening (HTS) to find inhibitors of FPPS and for the determinations of IC₅₀ values of candidate compounds. The analysis time is 2.0 minutes with a total cycle time of 2.5 minutes. The analysis can be formatted for 384-well plates
30 resulting in an analysis time of 16 hours per plate.



Reagents:

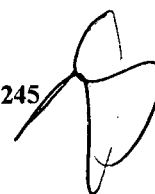
Pentanol, methanol, and isopropyl alcohol are HPLC grade and obtained from Fisher Scientific. DMIPA is from Sigma-Aldrich. Water is from an in-house Milli-Q system. The assay buffer (20 mM HEPES, 5 mM MgCl₂ and 1 mM CaCl₂) is prepared by dilution from 1 mM stock solutions obtained from Sigma-Aldrich. Standards of geranyl pyrophosphate (GPP), isoprenyl pyrophosphate (FPP), and farnesyl S-thiolopyrophosphate (FSPP) are from Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). Human farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS, Swissprot ID: P14324) (13.8 mg/mL) is prepared as described by Rondeau et al (ChemMedChem 2006, 1, 267-273).

Assay:

LC/MS/MS analyses are performed on a Micromass Quattro Micro tandem quadrupole mass analyser (Waters Corp., Milford, MA, USA) interfaced to an Agilent 1100 binary LC pump (Agilent Technologies, Inc., Santa Clara, CA, USA). Injection is performed with a CTC Analytics autosampler (Leap Technologies Inc., Carrboro, NC, USA) using an injection loop size of 2.5 µL. Chromatography is performed on a Waters 2.1 x 20 mm Xterra MS C18 5 µm guard column (P/N186000652) (Waters Corp., Milford, MA, USA) contained in a guard column holder (P/N 186000262) using 0.1% DMIPA/methanol as solvent A and 0.1% DMIPA/water as solvent B (DMIPA is dimethylisopropylamine). The gradient is 5% A from 0.00 to 0.30 min., 50% A at 0.31 min., 80% A at 1.00 min., and 5% A from 1.01 to 2.00 min. The flow rate is 0.3 mL/min, and the flow is diverted to waste from 0.00 to 0.50 min and again from 1.20 to 2.00 min.

The Multiple Reaction Monitoring (MRM) transitions monitored are 381->79- for FPP and 397->159- for FSPP at a collision energy of 22 eV and a collision cell pressure of 2.1 x 10⁻³ mbar of Ar. The dwell time per transition is 400 msec with a span of 0.4 Da. The inter-channel delay and interscan delay are both 0.02 sec. Other mass spectrometric operating parameters are: capillary, 2.0 kV; cone, 35 V; extractor, 2.0 V, source temp., 100 °C; desolvation gas temp., 250 °C; desolvation gas flow, 650 L/hr; cone gas flow, 25 L/hr; multiplier, 650 V.

The total cycle time per sample is 2.5 minutes. Since the analysis is formatted for 384-well plates, a plate is analyzed in 16 hours. The chromatograms are processed using Quanlynx software, which divides the area of individual FPP peaks by the area of the FSPP peaks



(internal standard). The resulting values are reported as the relative response for the corresponding sample well.

5 FPPS Assay Procedure

10 Into each well of a 384-well plate, 5 μ L of compound in 20% DMSO/water is placed. 10 μ L of FPPS (diluted 1 to 80000 with assay buffer) is added to each well and allowed to pre-incubate with the compound for 5 minutes. At that time, 25 μ L of GPP/IPP (5 μ M each in assay buffer) is then added to start the reaction. After 30 minutes the reaction is stopped by addition of 10 μ L of 2 μ M FSPP in 2% DMIPA/IPA. The reaction mixture is then extracted with 50 μ L of n-pentanol using vortex mixing. After phase separation, 25 μ L of the upper (n-pentanol) layer is transferred to a new 384-well plate and the pentanol is evaporated using a vacuum centrifuge. The dried residue is reconstituted in 50 μ L of 0.1% DMIPA/water for analysis by the LC/MS/MS method.

15

FSPP is used as the internal standard for the mass spectra. A phosphate moiety generates an (M-H)⁻ ion as the base peak in the spectra.

20

The compounds of the invention preferably, in this test system, have an IC₅₀ in the range from 0.8 to 10 nM, the preferred ones preferably from 0.9 to 3.3 nM. Especially, they show a surprising superiority over compounds in the prior art, e.g. [2-(5-ethyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid.

The utility of the assay for IC₅₀ determinations is validated using zoledronic acid, a known bisphosphonate inhibitor of FPPS.

25

The invention in particular relates to a compound of the formula I wherein R₁ is C₂-C₅-alkyl, especially propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl or especially ethyl, and R₂ is hydrogen, or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

30

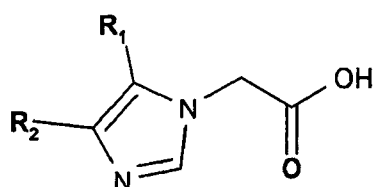
The invention in particular alternatively relates to a compound of the formula I wherein R₁ is hydrogen and R₂ is C₂-C₅-alkyl, especially propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl or especially ethyl, or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

35

Preferred is a compound of the formula I wherein R₁ is hydrogen and R₂ is ethyl, or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

Most preferred is a compound of the formula I wherein R₁ is ethyl and R₂ is hydrogen, or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

- 5 A compound according to the invention can be prepared according to methods that, for different compounds, are known in the art. For example, based at least on the novel products obtained and/or the novel educts employed, a novel process is preferred comprising reacting a carboxylic acid compound of the formula II,



(II)

- 10 wherein R₁ and R₂ are as defined for a compound of the formula I, with phosphorous oxyhalogenide to give a compound of the formula I, or a salt thereof,

and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula I into its salt, converting an obtainable salt of a compound of the formula I into the free compound and/or converting an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt thereof.

- 15 As phosphorous oxyhalogenide, phosphorous oxychloride (POCl₃) is especially preferred. The reaction preferably takes place in a customary solvent or solvent mixture, e.g. in an aromatic hydrocarbon, such as toluene, at preferably elevated temperatures, e.g. in the range from 50 °C to the reflux temperature of the reaction mixture, e.g. from (about) 80 to (about) 120 °C.

- 20 Free compounds of formula I can be converted into basic salts by partial or complete neutralisation with one of the bases mentioned at the outset.

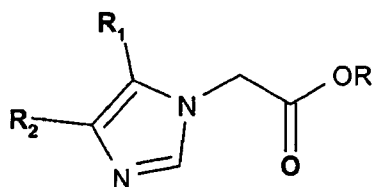
Salts can be converted in a manner known per se into the free compounds, for example by treatment with an acid reagent such as a mineral acid.

- 25 The compounds, including their salts, can also be obtained in the form of hydrates or may contain the solvent used for crystallisation in their crystal structure.

Because of the close relationship between the novel compounds in the free form and in the form of their salts, the references made throughout this specification to the free compounds and their salts also apply by analogy to the corresponding salts and free compounds.

The invention also relates to those embodiments of the process in which a compound obtainable as intermediate at any stage of the process is used as starting material and the remaining steps are carried out, or a starting material is used in the form of a salt or, preferably, is formed under the reaction conditions.

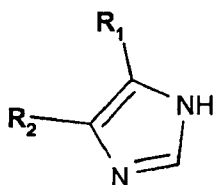
The starting materials can, for example preferably, be obtained by saponifying a compound of the formula III,



(III)

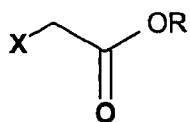
wherein R_1 and R_2 are as defined for a compound of the formula I and R is unsubstituted or substituted alkyl, especially lower alkyl or phenyl-lower alkyl, in the presence of an appropriate acid, e.g. a hydrohalic acid, such as hydrochloric acid, preferably in the presence of an aqueous solvent, such as water, at preferably elevated temperatures, e.g. in the range from (about) 50 to (about) 100 °C, e.g. from 80 to 100 °C, to give the compound of the formula II, or a salt thereof.

A compound of the formula III can, for example preferably, be obtained by reacting an imidazole compound of the formula IV,



(IV)

wherein R_1 and R_2 are as defined for a compound of the formula I, with an ester of the formula V,



(V)

wherein R is as defined for a compound of the formula III and X is halogen, especially fluoro, chloro, iodo or especially bromo, lower-alkanesulfonyloxy or toluenesulfonyloxy, preferably in the presence of a strong base, such as an alkaline metal alcoholate, especially potassium tert-butyrate, in an appropriate solvent or solvent mixture, e.g. a cyclic ether, such as tetrahydrofuran, preferably at temperatures in the range from (about) -10 to (about) 80 °C, e.g. from 20 to 30 °C. Where required, resulting mixtures of compounds of the formula III (wherein in one compound R₁ is C₂-C₅-alkyl and R₂ is hydrogen, in the other R₂ is C₂-C₅-alkyl and R₁ is hydrogen) can be separated e.g. by chromatographic methods, differential crystallisation or the like.

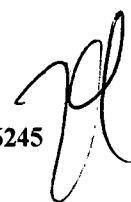
Starting materials of the formulae IV and V, as well as any other starting materials employed not described so far, can be obtained by methods that are known in the art or in analogy thereto, are commercially available and/or can be made in analogy to methods described herein.

- 15 The invention also relates to any novel process step or combination of process steps, as well as to any novel starting material(s) or intermediate(s), or (a) salt(s) thereof.

Esters of a compound of the formula I can, for example, be prepared in analogy to methods described in the prior art for comparable compounds.

- 20 The pharmaceutical compositions which contain the compounds of formula I, or pharmaceutically acceptable non-toxic salts thereof, are those for enteral such as oral, or rectal and parenteral, administration to warm-blooded animals, the pharmacological active ingredient being present alone or together with a pharmaceutically suitable carrier.

- 25 The novel pharmaceutical compositions comprise e.g. from about 0.0001 to 80%, preferably from about 0.001 to 10%, of the active ingredient. Pharmaceutical compositions for enteral or parenteral administration are e.g. those in dosage unit forms such as dragees, tablets, capsules or suppositories, as well as ampoules, vials, pre-filled syringes. These pharmaceutical compositions are prepared in a manner known per se, for example by conventional mixing, granulating, confectioning, dissolving or lyophilising methods. For example, pharmaceutical compositions for oral administration can be obtained by combining



the active ingredient with solid carriers, optionally granulating a resulting mixture and processing the mixture or granulate, if desired or necessary after the addition of suitable excipients, to tablets or dragee cores.

Suitable carriers are in particular fillers such as sugar, for example lactose, saccharose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, e.g. tricalcium phosphate or calcium biphosphate, and also binders such as starch pastes, e.g. maize, corn, rice or potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose and/or polyvinylpyrrolidone, and/or, if desired, disintegrators, such as the abovementioned starches, also carboxymethyl starch, crosslinked polyvinylpyrrolidone, agar, alginic acid or a salt thereof such as sodium alginate.

Excipients are in particular glidants and lubricants, for example silica, talcum, stearic acid or salts thereof such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol.

Dragee cores are provided with suitable coatings which can be resistant to gastric juices, using inter alia concentrated sugar solutions which may contain gum arabic, talcum, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, shellac solutions in suitable organic solvents or mixtures of solvents or, for the preparation of coatings which are resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations such as acetyl cellulose phthalate or hydroxypropyl methyl cellulose phthalate. Dyes or pigments can be added to the tablets or dragee coatings, for example to identify or indicate different doses of active ingredient.

Further pharmaceutical compositions for oral administration are dry-filled capsules made of gelatin or hypromellose and also soft sealed capsules consisting of gelatin and a plasticiser such as glycerol or sorbitol. The dry-filled capsules can contain the active ingredient in the form of granules, for example in admixture with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or glidants such as talcum or magnesium stearate, and optionally stabilisers. In soft capsules, the active ingredient is preferably dissolved or suspended in a suitable liquid, such as a fatty oil, paraffin oil or a liquid polyethylene glycol, to which a stabiliser can also be added.

Suitable pharmaceutical compositions for rectal administration are e.g. suppositories, which consist of a combination of the active ingredient with a suppository base. Examples of suitable suppository bases are natural or synthetic triglycerides, paraffin hydrocarbons, polyethylene glycols and higher alkanols. It is also possible to use gelatin rectal capsules which contain a combination of the active ingredient with a base material. Suitable base materials are e.g. liquid triglycerides, polyethylene glycols and paraffin hydrocarbons.

Particularly suitable dosage forms for parenteral administration (which is especially preferred) are aqueous solutions of an active ingredient in water-soluble form, for example a water-soluble salt. The solution may be adjusted with inorganic or organic acids or bases to a physiologically acceptable pH value of about pH 4-9 or most preferably of about 5.5 – 7.5.

- 5 The solutions further may be made isotonic with inorganic salts like sodium chloride, or organic compounds like sugars, sugar alcohols, or amino acids, most preferably with mannitol or glycerol. Suitable compositions are also suspensions of the active ingredient, such as corresponding oily injection suspensions, for which there are used suitable lipophilic solvents or vehicles such as fatty oils, for example sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example ethyl oleate or triglycerides, or aqueous injection suspensions which contain substances which increase the viscosity, for example sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol and/or dextran, and optionally also stabilisers.
- 10

- The present invention also relates to the use of the compounds of formula I and salts thereof preferably for the treatment of inflammatory conditions, primarily to diseases associated with impairment of calcium metabolism, e.g. rheumatic diseases and, in particular, osteoporosis.
- 15

- Parenteral Doses below 0.1 µg/kg of body weight affect hard tissue metabolism only insignificantly. Long-term toxic side-effects may occur at doses of over 1000 µg/kg of body weight. The compounds of formula I and salts thereof can be administered orally, as well as subcutaneously, intramuscularly or intravenously in iso- or hypertonic solution. Preferred daily doses are, for oral administration, in the range from about 1 to 100 mg/kg, for intravenous, subcutaneous and intramuscular administration in the range from about 20 to 500 µg/kg.
- 20

- The dosage of the compounds of formula I and salts thereof is, however, variable and depends on the respective conditions such as the nature and severity of the illness, the duration of treatment and on the respective compound. Dosage unit form for parenteral, e.g. intravenous, administration contain e.g. from 10 to 300 µg/kg of body weight, preferably from 15 to 150 µg/kg body weight; and oral dosage unit forms contain e.g. from 0.1 to 5 mg, preferably from 0.15 to 3 mg per kg body weight. The preferred single dose for oral administration is from 10 to 200 mg and, for intravenous administration, from 1 to 10 mg. The higher doses for oral administration are necessary on account of the limited absorption. In prolonged treatment, the dosage can normally be reduced to a lower level after an initially higher dosage in order to maintain the desired effect. Parenteral, (e.g. intravenous or subcutaneous) doses may be administered intermittently at regular intervals between 1 and
- 25
- 30

31

52 times per year. Oral doses may be administered regularly on a daily, weekly, monthly or quarterly dosing regimen.

The invention also relates to a method of treatment of an animal, especially a human, comprising administering to an animal, especially a human, in need thereof an amount of a
5 compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof sufficient (effective) for the treatment of a disease as mentioned above.

The invention also relates to a pharmaceutical formulation, especially an infusion or injection solution, comprising a compound of the formula I, an ester and/or a salt thereof, and at least one pharmaceutically acceptable carrier material.

10 The following non-limiting examples illustrate the invention without limiting its scope.

If not mentioned otherwise, temperatures are given in degree Celsius (°C). Where no temperature is mentioned, the reaction or other method step takes place at room temperature.

15

Abbreviations:

Ac.	acetyl
aq.	Aqueous
DMSO	dimethyl sulfoxide
20 Et	ethyl
h	hour(s)
HPLC	high performance liquid chromatography
KOtBu	potassium tert-butyrate
Me	methyl
25 ml	milliliter(s)
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
rt	room temperature
THF	tetrahydrofuran

30 4-Ethylimidazole and all other imidazole derivatives are prepared according to D. Horne et al., Heterocycles, 1994, Vol. 39, No. 1, p.139-153.

Example 1: [2-(4-Ethyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid

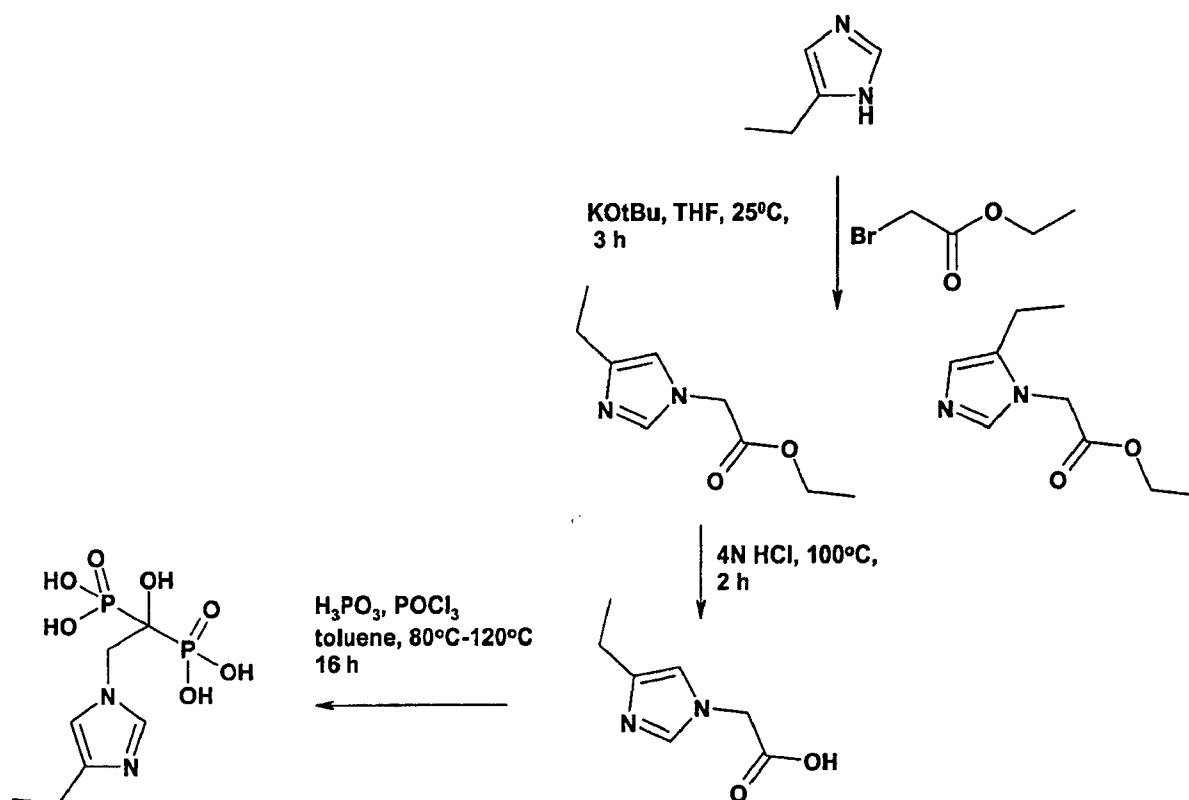
32

650 mg (3.38 mmol) (4-ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid are dissolved in 15 ml toluene at rt under nitrogen. 852 mg (3 mmol) H_3PO_3 are added and the mixture is heated to 80°C. 0.936 ml (3 mmol) POCl_3 are added drop wise. The resulting mixture is heated to 120°C and stirred overnight. The solvent is decanted off, 15 ml 6N HCl is added and the mixture is heated for three hours at reflux.

The resulting pale yellow solution is concentrated in vacuo. After dilution with acetone (25 ml) the mixture is stirred vigorously with acetone (5 x 25 ml) until a grey solid is formed. The grey solid is dried in high vacuo and crystallized from EtOH/water to give the title compound.

HPLC-MS: $t = 0.31$ min, (M-H) $^- = 299$; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 1.07$ (t, 3H), 2.53 (q, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), $^{31}\text{P-NMR}$ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 15.04$ ppm

Synthesis overview:



15

HPLC-MS conditions:

Column: XTerra (Waters Corp., Milford, MA, USA) 3x30 mm, 2.5 μm , C18
Solvent A: water, 5% acetonitrile, 1% HCOOH
Solvent B: acetonitrile, 1% HCOOH

43

Gradient:	min	% B
	0,0	01
	0,5	01
	2,5	30
5	3,5	95
	4,5	95
	4,9	01

The starting materials are prepared as follows:

Step 1: (4-Ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester and (5-ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester

5.02 g (50 mmol) of 4-ethylimidazole are dissolved in 100 ml THF at rt under nitrogen. 5.9 g (52 mmol) KOtBu is added and the reaction is stirred for 2h at rt. 6.3 ml (55 mmol) ethyl bromoacetate is added drop wise over a period of 30 min and the resulting mixture is stirred at rt for 2.5 h. 20 ml H₂O and 130 ml AcOEt are added, the organic layer is separated and the aq. layer is washed again 2 x with 100 ml AcOEt. The combined organic layer is washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. The reaction is purified by Flash-chromatography (silica gel, MeOH/methylen chloride) to give (4-ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester and (5-ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester, respectively.

(4-Ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester: HPLC-MS: t = 0.60 min; 100 area%, MH⁺=183; ¹H-NMR (d₆-DMSO) δ = 1.09 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.83 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H)

(5-Ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester: HPLC-MS : t = 0.72 min, 100 area%, MH⁺=183; ¹H-NMR (d₆-DMSO): δ = 1.12 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.40 (q, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H)

Step 2: (4-Ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid

1.7 g (9.5 mmol) of (4-ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester are dissolved in 47 ml (190 mmol) 4N HCl and the mixture is heated to reflux. After 2h the mixture is cooled to rt and the solvent is removed in vacuo. The resulting product is used without further purification. MS:

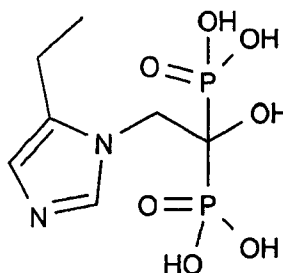
34

MH⁺ = 155, ¹H-NMR (DMSO): δ = 1.18 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 9.0 (d, 1H)

Example 2: [2-(5-Ethyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid

5

[2-(5-Ethyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid is synthesized according to the synthesis outlined above from the corresponding (5-ethyl-imidazol-1-yl)-acetic acid ethyl ester which is the second product of step 1 in Example 1.



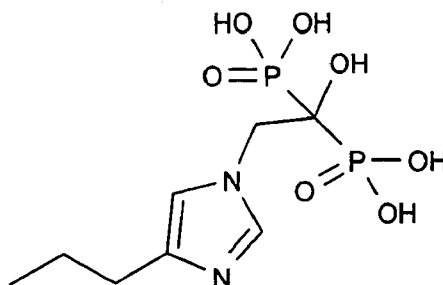
10

HPLC-MS: t = 0.32 min, (M-H)⁻ = 299; ¹H-NMR (D₂O/NaOD): δ = 1.10 (t, 3H), 2.63 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), ³¹P-NMR (D₂O/NaOD): δ = 14.96 ppm

15

In analogy to the above described procedures the following compounds are prepared:

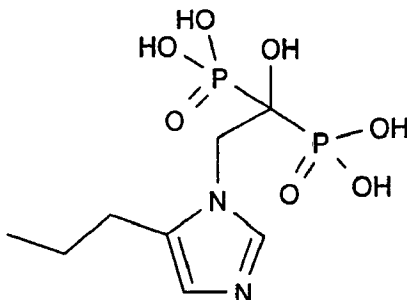
Example 3: [2-(4-Propyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid



20

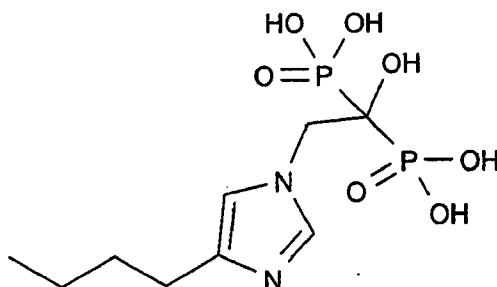
HPLC-MS: t = 0.44 min, (M-H)⁻ = 313.1; ¹H-NMR (D₂O/NaOD): δ = 0.78 (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 2.52 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H); ³¹P-NMR (D₂O/NaOD) δ = 15.25 ppm

5

Example 4: [2-(5-Propyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid

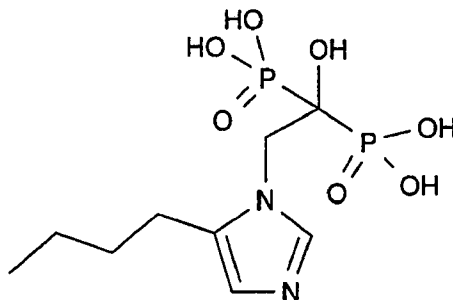
HPLC-MS: $t = 0.46$ min, $(M-H)^- = 313.1$; ^1H -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta = 0.81$ (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 6.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H); ^{31}P -NMR ($D_2O/NaOD$) $\delta = 15.06$ ppm

5

Example 5: [2-(4-Butyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid

HPLC-MS: $t = 0.56$ min, $(M-H)^- = 327.2$; ^1H -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta = 0.73$ (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); ^{31}P -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta = 14.98$ ppm

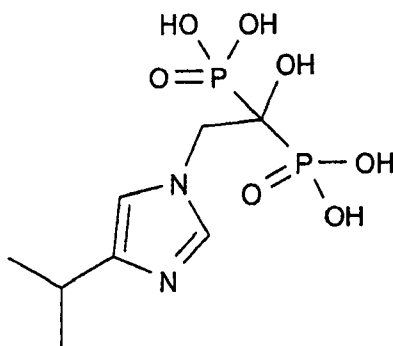
10

Example 6: [2-(5-Butyl-imidazol-1-yl)-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid

HPLC-MS: $t = 0.44$ min, $(M-H)^- = 327.2$; ^1H -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta = 0.79$ (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H); ^{31}P -NMR ($D_2O/NaOD$): $\delta = 15.16$ ppm

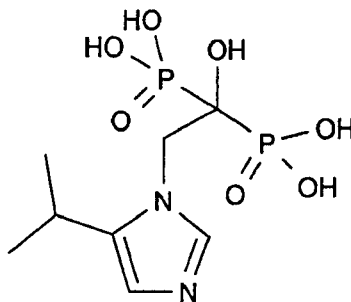
15

Example 7: [1-Hydroxy-2-(4-isopropyl-imidazol-1-yl)-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid



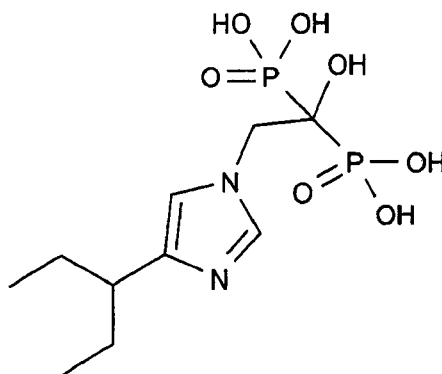
HPLC-MS: $t = 0.42$ min, $(M-H)^- = 313$; ^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.13, 1.15$ (d, 6H), 2.86-2.95 (m, 1H), 4.49 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); ^{31}P -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 15.35$ ppm

5 Example 8: [[1-Hydroxy-2-(5-isopropyl-imidazol-1-yl)-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid

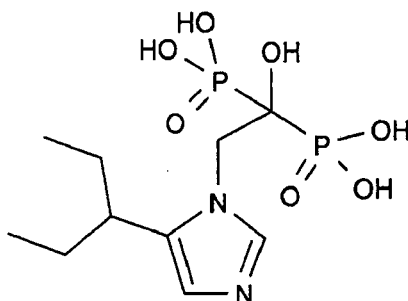


HPLC-MS: $t = 0.40$ min, $(M-H)^- = 313$; ^1H -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 1.10, 1.12$ (d, 6H), 3.12-3.19 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 7.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); ^{31}P -NMR (d_6 -DMSO): $\delta = 15.24$ ppm

10 Example 9: [[2-[4-(1-Ethyl-propyl)-imidazol-1-yl]-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl]-phosphonic acid



15 Example 10: {2-[5-(1-Ethyl-propyl)-imidazol-1-yl]-1-hydroxy-1-phosphono-ethyl}-phosphonic acid



Example 11: Injection or Infusion Solution:

5 A 0.2% injection or infusion solution can be prepared e.g. as follows:

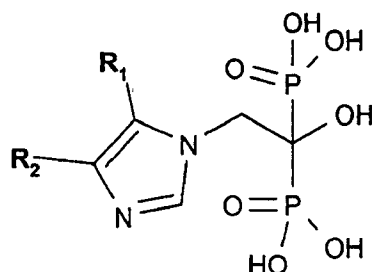
Active ingredient, e.g. the compound of Example 1 or 2, or a salt thereof, sodium hydroxide, sodium chloride, and water for injection are mixed to make up 2500.0 ml.

10 22.0 g of sodium chloride is dissolved in approx. 2000 mL of water for injections. The active ingredient is added and the pH is adjusted to e.g. pH 6.5. Water for injections is added to make up 2500 ml. The solution is filtered through a sterilizing grade filter (e.g. with a 0.2µm pore size) To prepare unit dosage forms, 1.0 or 2.5 ml of the solution are filled into sterilized and depyrogenized glass ampoules or vials (each containing 2.0 or 5.0 mg of active
15 ingredient). Vials are closed with sterilized and depyrogenized rubber stoppers. The stoppers are secured with an aluminum crimp cap .

In like manner, a solution of another compound of formula I obtained in Examples 3-10 can also be prepared which compound may also be in the form of a salt with a base, e.g. as
20 sodium salt. In the latter case the solution is adjusted to the desired pH value with an acid, e.g. diluted hydrochloric acid.

Claims:

1. A compound of the formula I,



(I)

5 wherein one of R_1 and R_2 is hydrogen and the other is C_2 - C_5 -alkyl that can be branched or unbranched, or an ester, and/or a salt thereof.

2. A compound of the formula I according to claim 1, wherein

R_1 is C_2 - C_5 -alkyl, especially propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl or

10 especially ethyl and

R_2 is hydrogen,

or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

3. A compound of the formula I according to claim 1, wherein

15 R_1 is hydrogen and

R_2 is C_2 - C_5 -alkyl, especially propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, isobutyl or

especially ethyl,

or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

20 4. A compound of the formula I according to claim 1 wherein

R_1 is hydrogen and

R_2 is ethyl,

or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

25 5. A compound of the formula I according to claim 1, wherein

R_1 is ethyl and

R_2 is hydrogen,

or an ester thereof, and/or an (especially pharmaceutically acceptable) salt thereof.

6. A compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 5 for use in the diagnostic and/or therapeutic treatment of an animal, especially a human.

5 7. A compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 5 for use in the treatment of excessive or inappropriate bone resorption.

10 8. A pharmaceutical composition, comprising a compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 5 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.

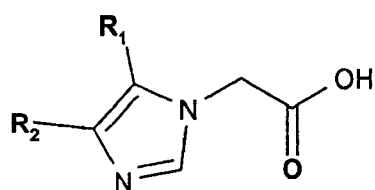
15 9. A method of treatment of an animal, especially a human, comprising administering to an animal, especially a human, in need thereof an amount of a compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to anyone of claims 1 to 5, sufficient for the treatment of excessive or inappropriate bone resorption or a disease caused by excessive prenylation of target proteins..

20 10. The use of a compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, according to any one of claims 1 to 5 in the treatment of excessive or inappropriate bone resorption or a disease caused by excessive prenylation of target proteins.

11. The use of a compound of the formula I, an ester and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to any one of claims 1 to 5 in the treatment of excessive or inappropriate bone resorption or a disease caused by excessive prenylation of target proteins.

25 12. A process or method for the manufacture of a compound of the formula I, an ester and/or a salt thereof according to any one of claims 1 to 5, comprising

reacting a carboxylic acid compound of the formula II,



(II)

wherein R₁ and R₂ are as defined for a compound of the formula I in any one of claims 1 to 5,
with phosphorous oxyhalogenide to give a compound of the formula I, or a salt thereof,

and, if desired, converting an obtainable free compound of the formula I into its salt,

- 5 converting an obtainable salt of a compound of the formula I into the free compound and/or
converting an obtainable salt of a compound of the formula I into a different salt thereof.

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

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional

04 de Junio de 2009 (04.06.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2009/068567 A1

(51) Clasificación de Patente Internacional:

C07F 9/6506 (2006.01) A61P 19/00 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)

(21) Número de solicitud Internacional:

PCT/EP2008/066245

(22) Fecha de presentación internacional:

26 de Noviembre de 2008 (26.11.2008)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Datos de prioridad:

07122016.4 30 de Noviembre de 2007 (30.11.2007) EP

(72) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto US):

NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(75) Inventores; e

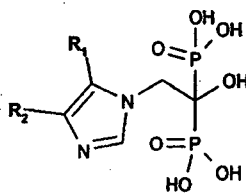
(75) Inventores/Solicitantes: (solo para US): WEILER, Sven [DE/DE]; Theodor Heuss-Strasse 19, 79539 Lörrach (DE). WIDLER, Leo [CH/CH]; Melchior-Berri Strasse 11, CH-4142 Muenchenstein (CH). RONDEAU, Jean-Michel [FR/FR]; Impasse du Pressoir 2, F-68170 Rixheim (FR). COTESTA, Simona [IT/CH]; Haltingerstrasse 38, CH-4057 Basel (CH). JAHNKE, Wolfgang [DE/DE]; Talweg 50, 79540 Lörrach (DE).

(74) Agente: VOEGELI-LANGE, Regina; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basilea (CH.)

(54) Título: BISFOSFONATOS DE ALQUILO DE 2 A 5 ÁTOMOS DE CARBONO-IMIDAZOL

(57) Resumen:

Se describen ácidos [(imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónicos sustituidos por alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, así como métodos o procesos para su fabricación, su uso en la fabricación de formulaciones farmacéuticas, su uso en el tratamiento de enfermedades, métodos para utilizarlos en el tratamiento de enfermedades, formulaciones farmacéuticas que los abarcan, y/o los compuestos para utilizarse en el tratamiento de enfermedades. Los compuestos son capaces de inhibir la resorción ósea excesiva o inapropiada, y para el tratamiento de otras enfermedades que sean causadas por una prenilación excesiva de las proteínas objetivo, tales como síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. Los compuestos son de la Fórmula I:



(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección nacional disponible): 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, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera, para cada clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración bajo Regla 4.17

- respecto al derecho del solicitante de presentar y que le sea concedida una patente (Regla 4.17 (ii))

Publicada

- con reporte de búsqueda internacional

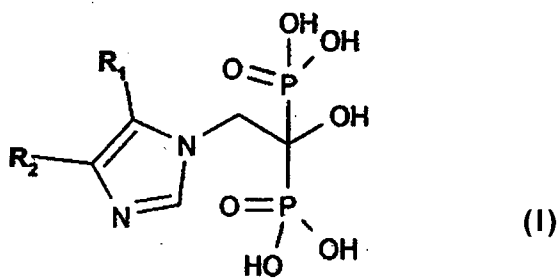
en donde uno de R₁ y R₂ es hidrógeno, y el otro es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono que está ramificado o no ramificado, y que pueden estar en forma libre, o en la forma de un éster, y/o de una sal.

BISFOSFONATOS DE ALQUILO DE 2 A 5 ÁTOMOS DE CARBONO-

IMIDAZOL

La presente invención se refiere a novedosos ácidos [(imidazol-
5 1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónicos sustituidos por alquilo de 2 a
5 átomos de carbono, así como a métodos o procesos para su
fabricación, a su uso en la fabricación de formulaciones
farmacéuticas, a su uso en el tratamiento de enfermedades, a
10 métodos para utilizarlos en el tratamiento de enfermedades, a
formulaciones farmacéuticas que los abarcan, y/o a los compuestos
para utilizarse en el tratamiento de enfermedades, en donde las
enfermedades son especialmente como se mencionan más adelante.
Los compuestos son capaces de inhibir la resorción ósea excesiva o
inapropiada, y también son útiles en el tratamiento de las
15 enfermedades relacionadas con la prenilación.

La invención, en un primer aspecto, se refiere especialmente a
un compuesto de la Fórmula I:



en donde uno de R₁ y R₂ es hidrógeno, y el otro es alquilo de 2
a 5 átomos de carbono que está ramificado o no ramificado, o un
25 éster, y/o una sal del mismo.

Las expresiones generales utilizadas anteriormente y más adelante de preferencia tienen los siguientes significados, en donde cada expresión más general, independientemente de las otras, puede ser reemplazada independientemente de las otras, o dos o más o en especial todas pueden ser reemplazadas por las definiciones más específicas, definiendo de esta manera las modalidades más preferidas de la invención:

Alquilo inferior es, por ejemplo, alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, o butilo, y también isobutilo, butilo secundario o butilo terciario, o pentilo, por ejemplo pentilo normal, isopentilo, neopentilo, pentilo secundario, o pentilo terciario.

Fenil-alquilo inferior es, por ejemplo, fenil-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como bencilo.

Halo(halógeno) (también haluro) es de preferencia flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Aproximadamente" significa de preferencia que el valor numérico dado puede desviarse por hasta ± 20 , más preferiblemente por hasta ± 10 por ciento del valor dado, y de una manera muy preferible por ± 5 .

Las sales de los compuestos de la Fórmula I son en particular las sales de los mismos con bases farmacéuticamente aceptables (sales farmacéuticamente aceptables), tales como las sales de metales no tóxicos derivadas a partir de los metales de los grupos Ia, Ib, IIa, y IIb, por ejemplo las sales de los metales alcalinos, de preferencia las sales de litio, o más preferiblemente de sodio o

cal

potasio, las sales de los metales alcalinotérreos, de preferencia las sales de calcio o magnesio, las sales de cobre, aluminio o zinc, y también las sales de amonio con amoniaco o con aminas orgánicas o con bases de amonio cuaternario, tales como aminas alifáticas libres o C-hidroxiladas, de preferencia mono-, di-, ó tri-alquilo inferior-aminas, por ejemplo metil-amina, etil-amina, dimetil-amina, o dietil-amina, mono-, di-, ó tri-(hidroxi-alquilo inferior)-aminas tales como etanolamina, dietanolamina o trietanolamina, tris-(hidroxi-metil)-amino-metano, ó 2-hidroxi-terbutil-amina, o N-(hidroxi-alquilo inferior)-N,N-di-alquilo inferior-aminas, o N-(poli-hidroxi-alquilo inferior)-N-alquilo inferior-aminas, tales como 2-(dimetil-amino)-etanol o D-glucamina, o hidróxidos de amonio alifático cuaternario, por ejemplo con hidróxido de tetrabutyl-amonio.

Los compuestos de la Fórmula I y las sales de los mismos tienen valiosas propiedades farmacológicas. En particular, inhiben la senda de mevalonato en las células, y tienen una acción reguladora pronunciada sobre el metabolismo de calcio de los animales de sangre caliente.

De una manera más particular, efectúan una inhibición notoria de la resorción ósea en ratas deficientes en estrógeno, como se puede demostrar en el procedimiento experimental con ratas ovariectomizadas descrito por Homby y colaboradores, Calcified Tiss. Int. 2003; 72:519-527 y Gasser y colaboradores, J. Bone Miner Res. 2008; 23:544-551, después de la administración intravenosa o subcutánea de dosis en el intervalo de aproximadamente 1 a 500

microgramos/kilogramo. De la misma manera, la osteólisis asociada con tumor es inhibida después de la administración intravenosa o subcutánea de dosis en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 microgramos/kilogramo, empleando el procedimiento de Peyruchaud y colaboradores, J. Bone Miner Res. 2001; 16:2027-2034. En adición, cuando se administran similarmente en el procedimiento experimental de acuerdo con Newbould, Brit. J. Pharmacology 21, 127 (1963), y de acuerdo con Rordorf y colaboradores, Int. J. Tissue React. 1987; 9(4):341-7, los compuestos de la Fórmula I y las sales de los mismos efectúan una inhibición notoria del progreso de las condiciones artríticas en roedores con artritis adyuvante y de colágeno, respectivamente.

Los bisfosfonatos novedosos son especialmente útiles para uso humano y veterinario en el tratamiento de una o más enfermedades (incluyendo este término las condiciones o los trastornos), en especial son capaces de inhibir la resorción ósea excesiva o inapropiada especialmente asociada con las enfermedades de los huesos y las articulaciones, por ejemplo:

- condiciones benignas, tales como osteoporosis, osteopenia, osteomielitis, osteoartritis, artritis reumatoide, edema de médula ósea, dolor de huesos, distrofia simpática refleja, espondilitis anquilosante (aka Morbus Bechterev), enfermedad de huesos de Paget, o enfermedad periodontal,

- condiciones malignas, tales como hipercalcemia de malignidad, metástasis óseas asociadas con tumores sólidos, y

malignidades hematológicas,

- condiciones ortopédicas, tales como aflojamiento de prótesis, migración de prótesis, fijación de implante, recubrimiento de implante, sanado de fracturas, osteogénesis de distracción, fusión espinal, osteonecrosis avascular, injerto óseo, sustitutos de huesos, o cualquier combinación de dos o más de estas condiciones.

Los bisfosfonatos novedosos también son útiles como agentes farmacéuticos para uso humano y veterinario en el tratamiento de las enfermedades que son causadas por una prenilación excesiva de las proteínas objetivo, tales como síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. Esto tiene subyacente el hecho de que un bisfosfonato, en combinación con una estatina, ha mostrado efectos benéficos en modelos de ratón de envejecimiento prematuro humano (por ejemplo, síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford) (véase más adelante).

Las siguientes publicaciones (cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia, en especial con respecto a la descripción de los ensayos o métodos mencionados más adelante en las mismas), describen diferentes ensayos y métodos que se pueden utilizar para confirmar el perfil biológico conveniente de los compuestos de la Fórmula I:

Se pueden demostrar los efectos de una sola administración intravenosa a ratas maduras ovariectomizadas (OVX) como un modelo para osteoporosis post-menopáusica con el objeto de elucidar: (1) los cambios temporales en los marcadores bioquímicos de cambio óseo y de la densidad mineral ósea (BMD) femoral, (2)

para medir los cambios de los parámetros histomorfométricos
estáticos y dinámicos, la microarquitectura ósea, y la fuerza
mecánica, y (3) para evaluar los efectos preventivos del tratamiento
crónico con un compuesto de la Fórmula I sobre estos parámetros,
5 como se describe en Calcif. Tissue Int. (2003) 72, 519-527. Aquí se
puede encontrar la alta actividad.

Se puede demostrar el efecto de un compuesto de la Fórmula I
sobre la inflamación sinovial, el daño estructural de articulaciones, y
el metabolismo óseo en ratas durante la fase efectora de la artritis
10 inducida por colágeno (CIA), como se muestra en ARTHRITIS &
RHEUMATISM (2004), 50(7), 2338-2346.

Se puede examinar el efecto de un compuesto de la Fórmula I
sobre el crecimiento interno óseo en un modelo animal en donde se
colocan implantes de tantalio porosos bilateralmente dentro del
15 cúbito de perros, como se describe en J. Bone Joint Surg. (2005),
87-B, 416-420.

Se puede demostrar la inhibición del crecimiento tumoral
esquelético en un modelo de ratón de acuerdo con el método
descrito en J. Natl. Cancer Inst. (2007), 99, 322-30.

20 Se han demostrado los efectos benéficos del ácido zoledrónico
en combinación con pravastatina en experimentos celulares, así
como en un modelo de ratón de síndrome de progeria de Hutchinson-
Gilford, como se describe en Nat. Medicine (2008), 14, 767-772.

Se puede obtener la estructura de rayos-X de los compuestos
25 de la Fórmula I, cuando se enlazan con la sintasa de pirofosfato de

farnesilo, mediante, o en analogía a, los métodos descritos en Chem. Med. Chem. (2006) 1, 267-273. La FPPS humana, una enzima homodimérica de subunidades de 45 kDa, cataliza la síntesis de dos pasos del metabolito C15 de pirofosfato de farnesilo (FPP) de los isoprenoides C5 de pirofosfato de dimetil-alilo (DMAPP) y pirofosfato de isopentenilo. El pirofosfato de farnesilo se requiere para la prenilación posterior a la traducción de las proteínas de señalización esenciales de GTPasa, tales como Ras y Rho, y también es un precursor para la síntesis de colesterol, dolicol, y ubiquinona.

10 Por ejemplo, en un ensayo *in vitro* sin células, se puede demostrar la superioridad de los compuestos de la Fórmula I sobre los compuestos ya conocidos. Brevemente, la reacción procede en la presencia de la enzima y un inhibidor de la Fórmula I, y se cuantifica el producto de reacción (pirofosfato de farnesilo) mediante
15 LC/MS/MS.

Con detalle, el inhibidor y la enzima se incuban previamente antes de agregar los sustratos.

El ensayo es un ensayo sin marca para la sintasa de pirofosfato de farnesilo (FPPS), basado en LC/MS/MS. Este método cuantifica el pirofosfato de farnesilo (FPP) no marcado *in vitro*, y es adecuado para el rastreo de alta producción (HTS) con el fin de encontrar inhibidores a la sintasa de pirofosfato de farnesilo, y para las determinaciones de los valores IC₅₀ de los compuestos candidatos. El tiempo de análisis es de 2.0 minutos, con un tiempo de ciclo total
20 de 2.5 minutos. El análisis se puede formatear para placas de 384
25

pozos, dando como resultado un tiempo de análisis de 16 horas por placa.

Reactivos:

El pentanol, metanol, y alcohol isopropílico son de grado de HPLC, y se obtienen en Fisher Scientific. El DMIPA es de Sigma-Aldrich. El agua es de un sistema Milli-Q en casa. El regulador de ensayo (HEPES 20 mM, $MgCl_2$ 5 mM, y $CaCl_2$ 1 mM) se prepara mediante la dilución a partir de soluciones de suministro de 1 mM obtenidas en Sigma Aldrich. Los estándares de pirofosfato de geranilo (GPP), pirofosfato de isoprenilo (FPP), y S-tiolopirofosfato de farnesilo (FSPP) son de Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT). La sintasa de pirofosfato de farnesilo humana (FPPS, Swissprot ID: P14324) (13.8 miligramos/mililitro) se prepara como es descrito por Rondeau y colaboradores (ChemMedChem 2006, 1, 267-273).

Ensayo:

Los análisis de LC/MS/MS se llevan a cabo en un analizador de masas de cuadrupolo en filas Micromass Quattro Micro (Waters Corp. Milford, MA, EUA) interconectado con una bomba LC binaria Agilent 1100 de Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, EUA. La inyección se lleva a cabo con un auto-muestreador CTC Analytics (Leap Technologies Inc., Carrboro, NC, EUA) utilizando un tamaño de ciclo de inyección de 2.5 microlitros. La cromatografía se lleva a cabo sobre una columna de guarda Waters de 2.1 x 20 milímetros, Xterra MS C18, de 5 micras (P/N186000652) (Waters Corp. Milford, MA, EUA) contenida en un soporte de columna de guarda (P/N

186000262) utilizando DMIPA al 0.1 por ciento/metanol como el solvente A, y DMIPA al 0.1 por ciento/agua como el solvente B (DMIPA es dimetil-isopropil-amina). El gradiente es el 5 por ciento de A de 0.00 a 0.30 minutos, el 50 por ciento de A en 0.31 minutos, el 80 por ciento de A en 1.00 minutos, y el 5 por ciento de A de 1.01 a 2.00 minutos. La velocidad de flujo es de 0.3 mililitros/minuto, y el flujo se desvía hacia el desecho en de 0.00 a 0.50 minutos, y nuevamente en de 1.20 a 2.00 minutos.

Las transiciones del Monitoreo de Reacción Múltiple (MRM) monitoreadas son de 381→79- para FPP, y de 397→159- para FSPP a una energía de colisión de 22 eV, y a una presión celular de colisión de 2.1×10^{-3} mbar de Ar. El tiempo de alojamiento por transición es de 400 milisegundos con un lapso de 0.4 Da. La demora inter-canal y la demora inter-exploración son ambas de 0.02 segundos. Otros parámetros operativos espectrométricos de masas son: capilaridad, 2.0 kV; cono, 35 V; extractor, 2.0 V, temperatura de la fuente, 100°C; temperatura del gas de desolvatación, 250°C; flujo del gas de desolvatación, 650 litros/hora; flujo del gas del cono, 25 litros/hora; multiplicador, 650 V.

El tiempo del ciclo total por muestra es de 2.5 minutos. Debido a que el análisis se formatea para placas de 384 pozos, se analiza una placa en 16 horas. Los cromatogramas se procesan utilizando el software Quanlynx, el cual divide el área de los picos individuales de FPP entre el área de los picos de FSPP (estándar interno). Los valores resultantes se reportan como la respuesta relativa para el

pozo de muestra correspondiente.

Procedimiento del Ensayo de FPPS

En cada pozo de una placa de 384 pozos, se colocan 5 microlitros del compuesto en sulfóxido de dimetilo al 20 por ciento/agua. Se agregan 10 microlitros de FPPS (diluidos de 1 a 80,000 con regulador de ensayo) a cada pozo, y se dejan incubarse previamente con el compuesto durante 5 minutos. En este tiempo, se agregan entonces 25 microlitros de GPP/IPP (5 μ M de cada uno en regulador de ensayo) para iniciar la reacción. Después de 30 minutos, se detiene la reacción mediante la adición de 10 microlitros de FSPP 2 μ M en DMIPA al 2 por ciento/IPA. La mezcla de reacción se extrae entonces con 50 microlitros de pentanol normal utilizando mezcla con vórtex. Después de la separación de fases, se transfieren 25 microlitros de la capa superior (pentanol normal) a una nueva placa de 384 pozos, y se evapora pentanol utilizando un centrifugo de vacío. El residuo seco se reconstituye en 50 microlitros de DMIPA al 0.1 por ciento/agua para el análisis mediante el método de LC/MS/MS.

Se utiliza FSPP como el estándar interno para los espectros de masas. Una fracción de fosfato genera un ión de $(M-H)^-$ como el pico base en los espectros.

Los compuestos de la invención, de preferencia, en este sistema de prueba, tienen una IC_{50} en el intervalo de 0.8 a 10 mM, y los preferidos de preferencia de 0.9 a 3.3 nM. En especial, muestran una superioridad sorprendente sobre los compuestos de la técnica

anterior, por ejemplo el ácido [2-(5-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico.

La utilidad del ensayo para las determinaciones de IC_{50} se valida utilizando ácido zoledrónico, un inhibidor de bisfosfonato conocido de la FPPS.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la Fórmula I, en donde R_1 es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial propilo, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, isobutilo, o especialmente etilo, y R_2 es hidrógeno, o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

La invención se refiere de una manera alternativa en particular a un compuesto de la Fórmula I, en donde R_1 es hidrógeno, y R_2 es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial propilo, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, isobutilo, o especialmente etilo, o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

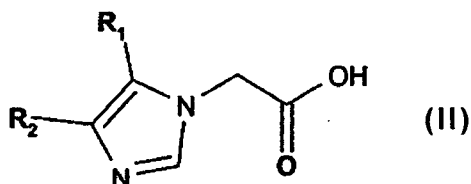
Se prefiere un compuesto de la Fórmula I en donde R_1 es hidrógeno, y R_2 es etilo, o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Se prefiere más un compuesto de la Fórmula I, en donde R_1 es etilo, y R_2 es hidrógeno, o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

Un compuesto de acuerdo con la invención se puede preparar de acuerdo con métodos que, para compuestos diferentes, son

conocidos en este campo. Por ejemplo, basándose cuando menos en los productos novedosos obtenidos y/o en los eductos novedosos empleados, se prefiere un proceso que comprende:

5 hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de la Fórmula II:



10 en donde R_1 y R_2 son como se definen para un compuesto de la Fórmula I, con oxi-haluro de fósforo, para dar un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo,

y si se desea, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la Fórmula I en su sal, convertir una sal que se pueda obtener de un compuesto de la Fórmula I en el compuesto libre, y/o
15 convertir una sal que se pueda obtener de un compuesto de la Fórmula I en una sal diferente del mismo.

Como el oxi-haluro de fósforo, se prefiere en especial el oxiclورو de fósforo (POCl_3). La reacción de preferencia tiene lugar en un solvente o en una mezcla de solventes acostumbrados, por ejemplo en un hidrocarburo aromático, tal como tolueno, de preferencia a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo desde 50°C hasta la temperatura de reflujo de la mezcla de reacción, por ejemplo desde (aproximadamente) 80°C hasta (aproximadamente) 120°C .

25 Los compuestos libres de la Fórmula I se pueden convertir en

sales básicas mediante neutralización parcial o completa con una de
las bases mencionadas al principio.

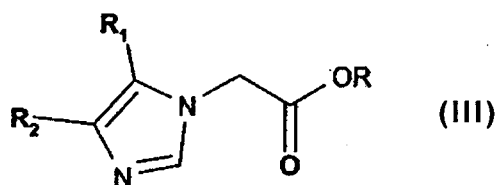
Las sales se pueden convertir de una manera conocida por si
misma en los compuestos libres, por ejemplo, mediante su
5 tratamiento con un reactivo de ácido, tal como un ácido mineral.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también se pueden
obtener en la forma de hidratos, o pueden contener al solvente
utilizado para la cristalización en su estructura de cristal.

Debido a la estrecha relación entre los compuestos novedosos
10 en la forma libre y en la forma de sus sales, las referencias hechas a
través de toda esta memoria descriptiva a los compuestos libres y a
sus sales, también se aplican por analogía a las sales y compuestos
libres correspondientes.

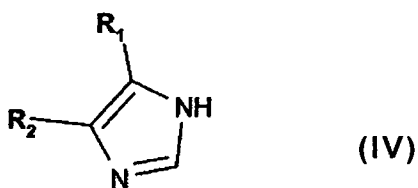
La invención también se refiere a las modalidades del proceso
15 en donde se utiliza un compuesto que se pueda obtener como
intermediario en cualquier etapa del proceso como material de
partida, y se llevan a cabo los pasos restantes, o se utiliza un
material de partida en la forma de una sal, o de preferencia se forma
bajo las condiciones de reacción.

20 Los materiales de partida, por ejemplo, se pueden obtener de
preferencia mediante la saponificación de un compuesto de la
Fórmula III:

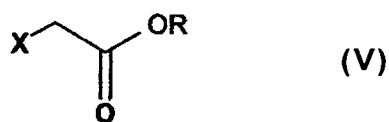


en donde R_1 y R_2 son como se definen para un compuesto de la Fórmula I, y R es alquilo insustituido o sustituido, en especial alquilo inferior o fenil-alquilo inferior, en la presencia de un ácido apropiado, por ejemplo un ácido halohídrico, tal como ácido clorhídrico, de preferencia en la presencia de un solvente acuoso, tal como agua, preferiblemente a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo desde (aproximadamente) 50°C hasta (aproximadamente) 100°C, por ejemplo desde 80°C hasta 100°C, para dar el compuesto de la Fórmula II, o una sal del mismo.

Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula III se puede obtener, de preferencia, mediante la reacción de un compuesto de imidazol de la Fórmula IV:



en donde R_1 y R_2 son como se definen para un compuesto de la Fórmula I, con un éster de la Fórmula V:



en donde R es como se define para un compuesto de la Fórmula III, y X es halógeno, en especial flúor, cloro, yodo, o especialmente bromo, alcano inferior-sulfoniloxilo o toluen-sulfoniloxilo, de preferencia en la presencia de una base fuerte, tal

como un alcoholato de metal alcalino, en especial terbutilato de potasio, en un solvente o mezcla de solventes apropiados, por ejemplo un éter cíclico, tal como tetrahidrofurano, de preferencia a temperaturas en el intervalo desde (aproximadamente) -10°C hasta (aproximadamente) 80°C , por ejemplo desde 20°C hasta 30°C . Cuando se requiera, las mezclas resultantes de los compuestos de la Fórmula III (en donde, en un compuesto, R_1 es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono y R_2 es hidrógeno, en el otro R_2 es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono y R_1 es hidrógeno) se pueden separar, por ejemplo, mediante métodos cromatográficos, cristalización diferencial, o similares.

Los materiales de partida de las Fórmulas IV y V, así como cualesquiera otros materiales de partida empleados no descritos hasta ahora, se pueden obtener mediante métodos que son conocidos en la técnica, o en analogía a los mismos, están comercialmente disponibles, y/o se pueden hacer en analogía a los métodos descritos en la presente.

La invención también se refiere a cualquier paso del proceso novedoso o combinación de pasos del proceso, así como a cualesquiera materiales de partida o intermediarios o sales de los mismos novedosos.

Los ésteres de un compuesto de la Fórmula I, por ejemplo, se pueden preparar en analogía a los métodos descritos en la técnica anterior para compuestos comparables.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los

compuestos de la Fórmula I, o las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos, son aquéllas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a animales de sangre caliente, estando el ingrediente activo farmacológico presente solo o junto con un vehículo farmacéuticamente adecuado.

Las composiciones farmacéuticas novedosas comprenden, por ejemplo, de aproximadamente el 0.0001 al 80 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 0.001 al 10 por ciento del ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas en formas unitarias de dosificación, tales como grageas, tabletas, cápsulas, o supositorios, así como ampolletas, frascos, y jeringas previamente llenadas. Estas composiciones farmacéuticas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo, mediante los métodos convencionales de mezcla, granulación, confitería, disolución, o liofilización. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas para administración oral se pueden obtener mediante la combinación del ingrediente activo con vehículos sólidos, opcionalmente se granula una mezcla resultante, y se procesa la mezcla o el granulado, si se desea o es necesario, después de la adición de los excipientes adecuados, hasta tabletas o núcleos de grageas.

Los vehículos adecuados son en particular rellenos, tales como azúcar, por ejemplo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo

trifosfato de calcio o bifosfato de calcio, y también aglutinantes, tales como pastas de almidón, por ejemplo almidón de maíz, de arroz o de papa, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, y/o polivinil-pirrolidona, y/o, si se desea, desintegrantes, tales como los almidones
5 anteriormente mencionados, también almidón de carboxi-metilo, polivinil-pirrolidona reticulada, ágar, ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los excipientes son en particular derrapantes y lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico o sales del mismo, tales como estearato de magnesio o estearato de
10 calcio, y/o polietilenglicol. A los núcleos de grageas se les proporcionan recubrimientos adecuados, los cuales pueden ser resistentes a los jugos gástricos, utilizando, entre otras cosas, soluciones de azúcar concentradas, las cuales pueden contener goma arábica, talco, polivinil-pirrolidona, polietilenglicol, y/o dióxido
15 de titanio, soluciones de shellac en solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados, o, para la preparación de recubrimientos que sean resistentes a los jugos gástricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tales como ftalato de acetil-celulosa o ftalato de hidroxipropil-metil-celulosa. Se pueden agregar tintes o
20 pigmentosa las tabletas o los recubrimientos de grageas, por ejemplo para identificar o indicar diferentes dosis del ingrediente activo.

Otras composiciones farmacéuticas para administración oral son cápsulas llenadas en seco hechas de gelatina o hipromelosa, y también cápsulas selladas blandas consistentes en gelatina y un
25 plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenadas en

seco pueden contener al ingrediente activo en la forma de gránulos, por ejemplo, en mezcla con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o derrapantes tales como talco o estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, el ingrediente activo de preferencia se disuelve o se suspende en un líquido adecuado, tal como un aceite graso, aceite de parafina, o polietilenglicol líquido, al que también se puede agregar un estabilizante.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración rectal son, por ejemplo, supositorios, los cuales consisten en una combinación del ingrediente activo con una base de supositorio. Los ejemplos de las bases de supositorio adecuadas son triglicéridos naturales o sintéticos, hidrocarburos de parafina, polietilenglicoles, y alcanoles superiores. También es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina, las cuales contienen una combinación del ingrediente activo con un material de base. Los materiales de base adecuados son, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles, e hidrocarburos de parafina.

Las formas de dosificación particularmente adecuadas para administración parenteral (que es especialmente preferida), son las soluciones acuosas de un ingrediente en una forma soluble en agua, por ejemplo una sal soluble en agua. La solución se puede ajustar con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos hasta un valor de pH fisiológicamente aceptable de aproximadamente un pH de 4 a 9, o más preferiblemente de aproximadamente 5.5 a 7.5. Las soluciones

además se pueden hacer isotónicas con sales inorgánicas como cloruro de sodio, o con compuestos orgánicos como azúcares, alcoholes de azúcar, o aminoácidos, más preferiblemente con manitol o glicerol. Las composiciones adecuadas también son suspensiones del ingrediente activo, tales como las suspensiones para inyección oleosas correspondientes, para las cuales se utilizan solventes o vehículos lipofílicos adecuados, tales aceites grasos, por ejemplo aceite de ajonjolí, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo oleato de etilo o triglicéridos, o las suspensiones para inyección acuosas que contienen sustancias que aumentan la viscosidad, por ejemplo, carboxi-metil-celulosa de sodio, sorbitol, y/o dextrano, y opcionalmente también estabilizantes.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos de la Fórmula I, y de las sales de los mismos, de preferencia para el tratamiento de condiciones inflamatorias, primordialmente de enfermedades asociadas con el deterioro del metabolismo de calcio, por ejemplo enfermedades reumáticas, y en particular, osteoporosis.

Las dosis parenterales debajo de 0.1 microgramos/kilogramo de peso corporal afectan al metabolismo del tejido duro sólo de una manera insignificante. Se pueden presentar efectos secundarios tóxicos de largo plazo en dosis mayores de 1,000 microgramos/kilogramo de peso corporal. Los compuestos de la Fórmula I y las sales de los mismos se pueden administrar oralmente, así como subcutáneamente, intramuscularmente, o

intravenosamente en una solución iso- o híper-tónica. Las dosis diarias preferidas están, para administración oral, en el intervalo de aproximadamente 1 a 100 miligramos/kilogramo, para administración intravenosa, subcutánea e intramuscular en el intervalo de aproximadamente 20 a 500 microgramos/kilogramo.

La dosificación de los compuestos de la Fórmula I y las sales de los mismos, sin embargo, es variable, y depende de las condiciones respectivas, tales como de la naturaleza y severidad de la enfermedad, de la duración del tratamiento, y del compuesto respectivo. La forma unitaria de dosificación para administración parenteral, por ejemplo intravenosa, contiene, por ejemplo, de 10 a 300 microgramos/kilogramo de peso corporal, de preferencia de 15 a 150 microgramos/kilogramo de peso corporal; y las formas unitarias de dosificación oral contienen, por ejemplo, de 0.1 a 5 miligramos, de preferencia de 0.15 a 3 miligramos por kilogramo de peso corporal. La dosis individual preferida para administración oral es de 10 a 200 miligramos, y para administración intravenosa es de 1 a 10 miligramos. Para administración oral, son necesarias dosis más altas tomando en cuenta la absorción limitada. En un tratamiento prolongado, la dosificación normalmente se puede reducir hasta un nivel más bajo, después de una dosificación inicialmente más alta, con el objeto de mantener el efecto deseado. Las dosis parenterales (por ejemplo, intravenosa o subcutánea) se pueden administrar de una manera intermitente a intervalos regulares entre 1 y 52 veces al año. Las dosis orales se pueden administrar regularmente sobre un

62

régimen de dosificación diario, semanal, mensual, o trimestral.

La invención también se refiere a un método de tratamiento de un animal, en especial de un ser humano, el cual comprende administrar a un animal, en especial a un ser humano, que lo
5 necesite, una cantidad de un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, suficiente (efectiva) para el tratamiento de una enfermedad como se menciona anteriormente.

La invención también se refiere a una formulación
10 farmacéutica, en especial una solución para infusión o inyección, la cual comprende un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal del mismo, y cuando menos un material portador farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes Ejemplos no limitantes ilustran la invención sin
15 limitar su alcance.

Si no se mencionan de otra manera, las temperaturas se dan en grados Celsius (°C). Cuando no se mencione la temperatura, la reacción u otro paso del método tiene lugar a temperatura ambiente.

Abreviaturas:

20	Ac	Acetilo.
	aq.	Acuoso.
	DMSO	Sulfóxido de dimetilo.
	Et	Etilo.
	h	Hora(s).
25	HPLC	Cromatografía de líquidos de alto rendimiento.



KOtBu	Terbutilato de potasio.
Me	Metilo.
ml	Mililitro(s).
RMN	Resonancia magnética nuclear.
rt	Temperatura ambiente.
THF	Tetrahidrofurano.

5

El 4-etil-imidazol y todos los derivados de imidazol, se preparan de acuerdo con D. Horne y colaboradores, Heterocycles, 1994, Volumen 39, Número 1, páginas 139-153.

10

Ejemplo 1: Ácido [2-(4-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico

15

650 miligramos (3.38 milimoles) del ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético se disuelven en 15 mililitros de tolueno a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregan 852 miligramos (3 milimoles) de H_3PO_3 , y la mezcla se calienta a 80°C. Se agregan por goteo 0.936 mililitros (3 milimoles) de $POCl_3$. La mezcla resultante se calienta a 120°C, y se agita durante la noche. El solvente se decanta, se agregan 15 mililitros de HCl 6N, y la mezcla se calienta durante 3 horas a reflujo.

20

La solución color amarillo pálido resultante se concentra al vacío. Después de la dilución con acetona (25°C), la mezcla se agita vigorosamente con acetona (25 mililitros, cinco veces), hasta que se forma un sólido gris. El sólido gris se seca en un alto vacío, y se cristaliza a partir de EtOH/agua, para dar el compuesto del título.

25

HPLC-MS: t = 0.31 minutos, $(M-H)^- = 299$; ^1H RMN ($D_2O/NaOD$): δ

1.07 (t, 3H), 2.53 (q, 2H), 4.45 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), ³¹P

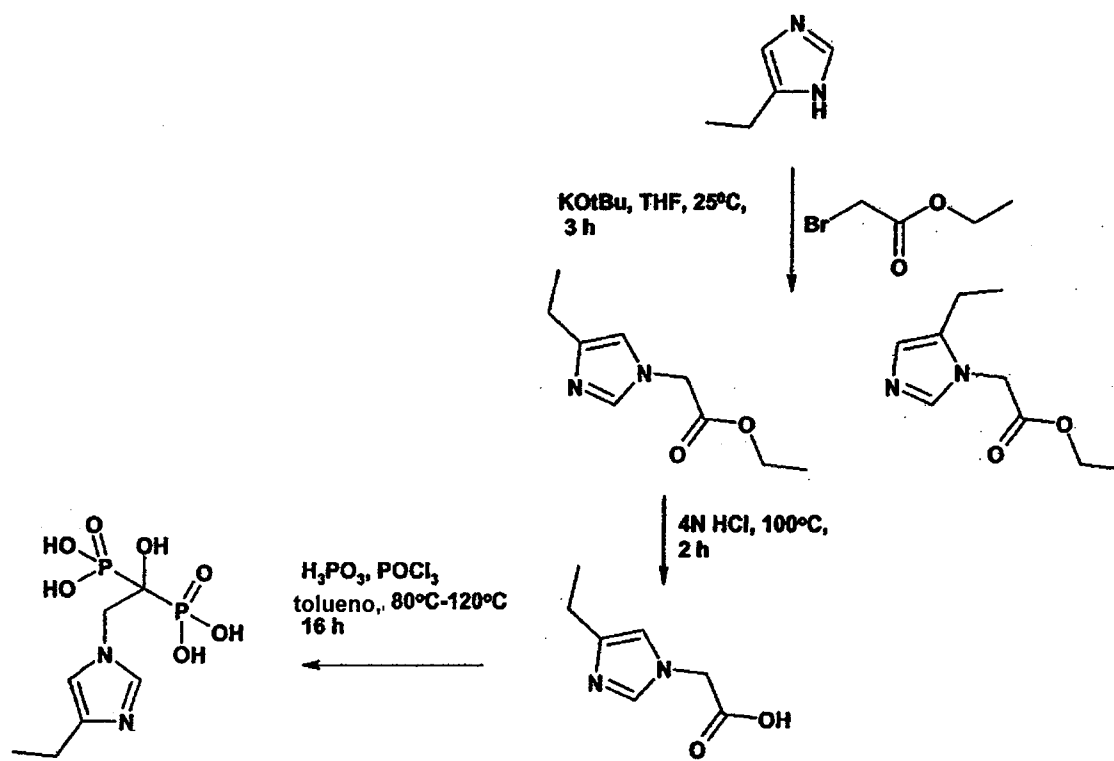
RMN (D₂O/NaOD): δ = 15.04 ppm.

Panorama de Síntesis:

5

10

15



Condiciones de HPLC-MS:

Columna: XTerra (Waters Corp., Milford, MA, EUA), 3x30 milímetros, 2.5 micras, C18.

20

Solvente A: Agua, acetonitrilo al 5 por ciento, HCOOH al 1 por ciento.

Solvente B: Acetonitrilo, HCOOH al 1 por ciento.

Gradiente:	Minutos	% de B
	0.0	01
	0.5	01

25

65

2.5	30
3.5	95
4.5	95
4.9	01

5 Los materiales de partida se preparan como sigue:

Paso 1: Etil-éster del ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético y etil-éster del ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético

5.02 gramos (50 milimoles) de 4-etil-imidazol se disuelve en 100 mililitros de tetrahidrofurano a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregan 5.9 gramos (52 milimoles) de KOtBu, y la reacción se agita durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregan por goteo 6.3 mililitros (55 milimoles) de bromo-acetato de etilo durante un período de 30 minutos, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se agregan 20 mililitros de H₂O y 130 mililitros de AcOEt, la capa orgánica se separa, y la capa acuosa se lava de nuevo dos veces con 100 mililitros de AcOEt. La capa orgánica combinada se lava con salmuera, se seca sobre MgSO₄, y se concentra al vacío. La reacción se purifica mediante cromatografía por evaporación instantánea (gel de sílice, MeOH/cloruro de metileno), para dar el etil-éster del ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético y el etil-éster del ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético, respectivamente.

Etil-éster del ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético: HPLC-MS: t = 0.60 minutos; 100 por ciento de área, MH⁺ = 183; ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ = 1.09 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.43 (q, 2H), 4.13 (q, 2H), 4.83

(s, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.43 (s, 1H).

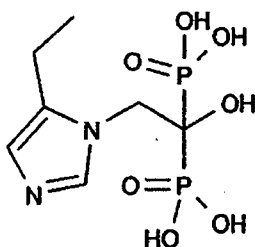
Etil-éster del ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético: HPLC-MS: t = 0.72 minutos; 100 por ciento de área, MH⁺ = 183; ¹H-RMN (d₆-DMSO) δ = 1.12 (t, 3H), 1.18 (t, 3H), 2.40 (q, 2H), 4.14 (q, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.61 (s, 1H), 7.48 (s, 1H).

Paso 2: Ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético

1.7 gramos (9.5 milimoles) del etil-éster del ácido (4-etil-imidazol-1-il)-acético se disuelven en 47 mililitros (190 milimoles) de HCl 4N, y la mezcla se calienta a reflujo. Después de 2 horas, la mezcla se enfría a temperatura ambiente, y el solvente se remueve al vacío. El producto resultante se utiliza sin mayor purificación. MS: MH⁺ = 155, ¹H-RMN (DMSO): δ = 1.18 (t, 3H), 2.65 (q, 2H), 5.07 (s, 2H), 7.43 (d, 1H), 9.0 (d, 1H).

Ejemplo 2: Ácido [2-(5-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico

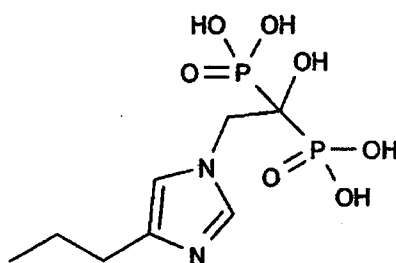
El ácido [2-(5-etil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico se sintetiza de acuerdo con la síntesis ilustrada anteriormente, a partir del etil-éster del ácido (5-etil-imidazol-1-il)-acético correspondiente, que es el segundo producto del paso 1 del Ejemplo 1.



HPLC-MS: $t = 0.32$ minutos, $(M-H)^- = 299$; ^1H -RMN ($D_2O/NaOD$): $\delta = 1.10$ (t, 3H), 2.63 (q, 2H), 4.43 (t, 2H), 6.95 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), ^{31}P -RMN ($D_2O/NaOD$): $\delta = 14.96$ ppm.

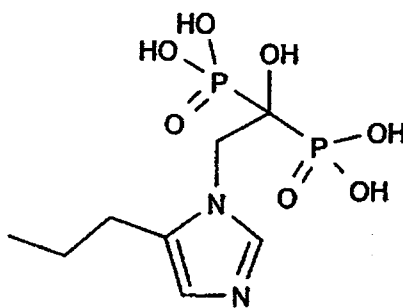
En analogía a los procedimientos anteriormente descritos, se preparan los siguientes compuestos:

Ejemplo 3: Ácido [2-(4-propil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico



HPLC-MS: $t = 0.44$ minutos, $(M-H)^- = 313.1$; ^1H -RMN ($D_2O/NaOD$): $\delta = 0.78$ (t, 3H), 1.52 (m, 2H), 4.50 (t, 2H), 7.13 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), ^{31}P -RMN ($D_2O/NaOD$): $\delta = 15.25$ ppm.

Ejemplo 4: Ácido [2-(5-propil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico



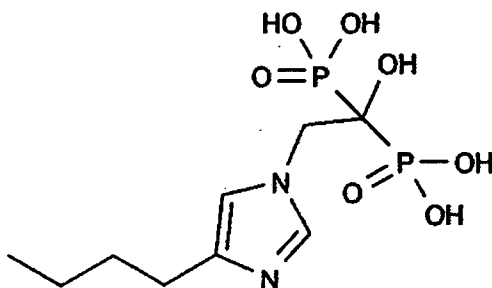
HPLC-MS: $t = 0.46$ minutos, $(M-H)^- = 313.1$; ^1H -RMN ($D_2O/NaOD$): $\delta = 0.81$ (t, 3H), 1.51 (m, 2H), 2.60 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 6.96 (s, 1H),

68

8.54 (s, 1H); ^{31}P -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 15.06$ ppm.

Ejemplo 5: Ácido [2-(4-butil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico

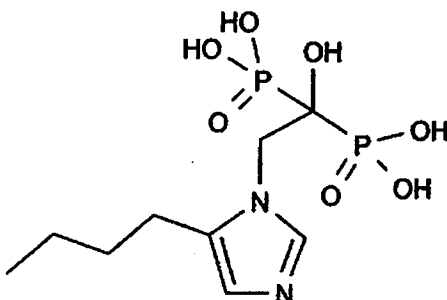
5



10 HPLC-MS: $t = 0.56$ minutos, $(\text{M}-\text{H})^- = 327.2$; ^1H -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 0.73$ (t, 3H), 1.17 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 2.51 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 8.40 (s, 1H); ^{31}P -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 14.98$ ppm.

Ejemplo 6: Ácido [2-(5-butil-imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-fosfónico

15



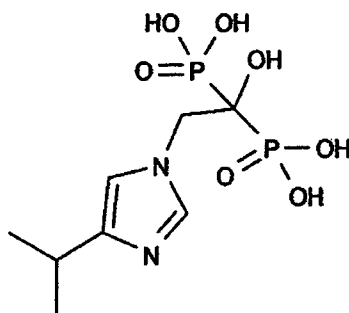
20

HPLC-MS: $t = 0.44$ minutos, $(\text{M}-\text{H})^- = 327.2$; ^1H -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 0.79$ (t, 3H), 1.27 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 4.49 (t, 2H), 6.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H); ^{31}P -RMN ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$): $\delta = 15.16$ ppm.

Ejemplo 7: Ácido [1-hidroxi-2-(4-isopropil-imidazol-1-il)-1-fosfono-etil]-fosfónico

25

69

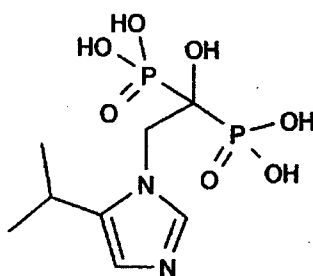


5

HPLC-MS: $t = 0.42$ minutos, $(M-H)^- = 313$; $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.13, 1.15$ (d, 6H), 2.86-2.95 (m, 1H), 4.49 (t, 2H), 7.12 (s, 1H), 8.46 (s, 1H); $^{31}\text{P-RMN}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 15.35$ ppm.

Ejemplo 8: Ácido [[1-hidroxi-2-(5-isopropil-imidazol-1-il)-1-fosfono-etil]-fosfónico

10

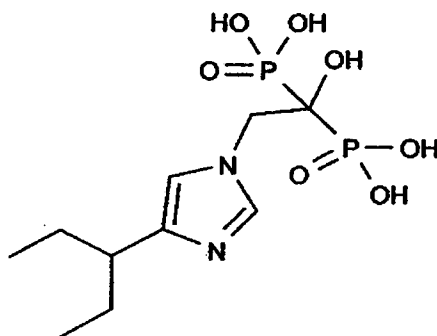


15

HPLC-MS: $t = 0.40$ minutos, $(M-H)^- = 313$; $^1\text{H-RMN}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 1.10, 1.12$ (d, 6H), 3.12-3.19 (m, 1H), 4.52 (t, 2H), 7.01 (s, 1H), 8.56 (s, 1H); $^{31}\text{P-RMN}$ (d_6 -DMSO): $\delta = 15.24$ ppm.

Ejemplo 9: Ácido [{2-[4-(1-etil-propil)-imidazol-1-il]-1-hidroxi-1-fosfono-etil}-fosfónico

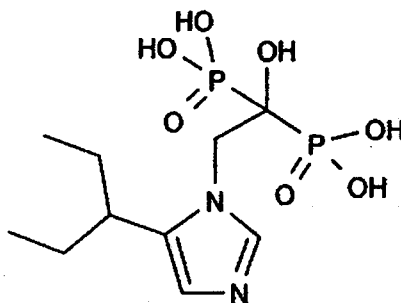
20



25

Ejemplo 10: Ácido {2-[5-(1-etil-propil)-imidazol-1-il]-1-hidroxi-1-fosfono-etil}-fosfónico

5



Ejemplo 11: Solución para Inyección o Infusión:

10 Se puede preparar una solución para inyección o infusión al 0.2 por ciento, por ejemplo, como sigue:

Se mezclan el ingrediente activo, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 1 ó 2, o una sal del mismo, hidróxido de sodio, cloruro de sodio, y agua para inyección, para formar hasta 2,500.0 mililitros.

15 22.0 gramos de cloruro de sodio se disuelven en aproximadamente 2,000 mililitros de agua para inyección. Se agrega el ingrediente activo, y el pH se ajusta, por ejemplo, a un pH de 6.5. Se agrega agua para inyección para formar hasta 2,500 mililitros. La solución se filtra a través de un filtro de grado de esterilización (por

20 ejemplo, con un tamaño de poros de 0.2 micras). Para preparar las formas de dosificación unitaria, se rellenan 1.0 ó 2.5 mililitros de la solución en ampolletas o frascos de vidrio esterilizados y despirogenizados (cada uno conteniendo 2.0 ó 5.0 miligramos de ingrediente activo). Los frascos se cierran con tapones de hule

25 esterilizados y despirogenizados. Los tapones se aseguran con una



tapa rizada de aluminio.

De una manera similar, también se puede preparar una solución de otro compuesto de la Fórmula I obtenido en los Ejemplos 3 a 10, cuyo compuesto también puede estar en la forma de una sal con una base, por ejemplo como la sal sódica. En el último caso, la solución se ajusta al valor de pH deseado con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido.

10

15

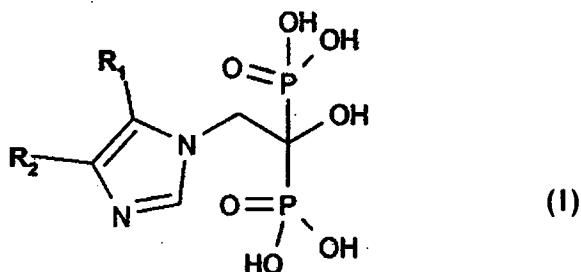
20

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I:

5



10 en donde uno de R_1 y R_2 es hidrógeno, y el otro es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono que puede estar ramificado o no ramificado, o un éster, y/o una sal del mismo.

2. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

15 R_1 es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial propilo, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, isobutilo, o especialmente etilo, y

R_2 es hidrógeno,

o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

- 20 3. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

R_1 es hidrógeno, y

25 R_2 es alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, en especial propilo, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, isobutilo, o especialmente etilo,

o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

4. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 es hidrógeno, y

5 R_2 es etilo,

o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

5. Un compuesto de la Fórmula I, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

10 R_1 es etilo, y

R_2 es hidrógeno, o un éster del mismo, y/o una sal (en especial farmacéuticamente aceptable) del mismo.

6. Un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizarse en el diagnóstico y/o en el tratamiento terapéutico de un animal, en especial de un ser humano.

7. Un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para utilizarse en el tratamiento de una resorción ósea excesiva o inapropiada.

8. Una composición farmacéutica, la cual comprende un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, y cuando menos un vehículo

farmacéuticamente aceptable.

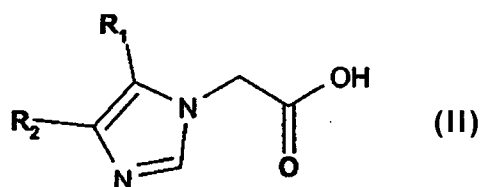
9. Un método de tratamiento de un animal, en especial de un ser humano, el cual comprende administrar a un animal, en especial a un ser humano, que lo necesite, una cantidad de un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, suficiente para el tratamiento de una resorción ósea excesiva o inapropiada, o de una enfermedad causada por una prenilación excesiva de las proteínas objetivo.

10. El uso de un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el tratamiento de una resorción ósea excesiva o inapropiada, o de una enfermedad causada por una prenilación excesiva de las proteínas objetivo.

11. El uso de un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el tratamiento de una resorción ósea excesiva o inapropiada, o de una enfermedad causada por una prenilación excesiva de las proteínas objetivo.

12. Un proceso o método para la fabricación de un compuesto de la Fórmula I, un éster, y/o una sal del mismo, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, el cual comprende:

hacer reaccionar un compuesto de ácido carboxílico de la Fórmula II:



5 en donde R_1 y R_2 son como se definen para un compuesto de la Fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con oxihaluro de fósforo, para dar un compuesto de la Fórmula I, o una sal del mismo,

10 y si se desea, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la Fórmula I en su sal, convertir una sal que se pueda obtener de un compuesto de la Fórmula I en el compuesto libre, y/o convertir una sal que se pueda obtener de un compuesto de la Fórmula I en una sal diferente del mismo.

15

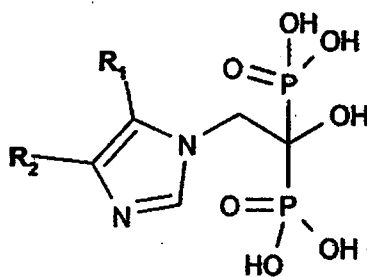
20

25



RESUMEN

Se describen ácidos [(imidazol-1-il)-1-hidroxi-1-fosfono-etil]-
fosfónicos sustituidos por alquilo de 2 a 5 átomos de carbono, así
5 como métodos o procesos para su fabricación, su uso en la
fabricación de formulaciones farmacéuticas, su uso en el tratamiento
de enfermedades, métodos para utilizarlos en el tratamiento de
enfermedades, formulaciones farmacéuticas que los abarcan, y/o los
compuestos para utilizarse en el tratamiento de enfermedades. Los
10 compuestos son capaces de inhibir la resorción ósea excesiva o
inapropiada, y para el tratamiento de otras enfermedades que sean
causadas por una prenilación excesiva de las proteínas objetivo,
tales como síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford. Los
compuestos son de la Fórmula I:



20 en donde uno de R₁ y R₂ es hidrógeno, y el otro es alquilo de 2 a 5
átomos de carbono que está ramificado o no ramificado, y que
pueden estar en forma libre, o en la forma de un éster, y/o de una
sal.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066245

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07F9/6506 A61K31/663 A61P19/00

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)

C07F A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WIDLER, LEO ET AL: "Highly Potent Geminal Bisphosphonates. From Pamidronate Disodium (Aredia) to Zoledronic Acid (Zometa)" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 45(17), 3721-3738 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2002, XP001164243 compounds 6I-6L table 8 abstract * Experimental Section: Method A, p. 3733 col. 2 - p. 3734 col. 1 * ----- -/--	1-12

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

E earlier 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

6 January 2009

Date of mailing of the international search report

21/01/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Eberhard, Michael

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/066245

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KOTSIKOROU, EVANGELIA ET AL: "A Quantitative Structure-Activity Relationship and Pharmacophore Modeling Investigation of Aryl-X and Heterocyclic Bisphosphonates as Bone Resorption Agents" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , 46(14); 2932-2944 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2003, XP002472652 figure 5 abstract compounds 30-32, 34, 35, 40, 41,44,46 -----	1-12
X	XIE, AIHUA ET AL: "Quantitative structure-activity relationship study of bisphosphonates" INTERNET ELECTRONIC JOURNAL OF MOLECULAR DESIGN , 3(10), 622-650 CODEN: IEJMAT; ISSN: 1538-6414 URL: FTP://BIOCHEMPRESS.COM/IEJMD_2004_3_0622.P DF, 2004, XP002472653 abstract * table 1, serial 58-68, 81-84, 107 * -----	1-12
X	WO 02/43738 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]; FOX ALYSON [GB];) 6 June 2002 (2002-06-06) page 6, line 10 - line 22 page 8, line 2 abstract -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/066245

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0243738	A	.06-06-2002	
		AT 366112 T	15-07-2007
		AU 1706102 A	11-06-2002
		AU 2002217061 B2	28-04-2005
		BR 0115696 A	10-02-2004
		CA 2427161 A1	06-06-2002
		CN 1535152 A	06-10-2004
		CZ 20031467 A3	17-09-2003
		DE 60129242 T2	13-03-2008
		DK 1339411 T3	29-10-2007
		EP 1339411 A2	03-09-2003
		ES 2287191 T3	16-12-2007
		HU 0302556 A2	28-11-2003
		JP 2004514696 T	20-05-2004
		KR 20080043409 A	16-05-2008
		MX PA03004815 A	25-09-2003
		NO 20032405 A	27-05-2003
		NZ 525871 A	29-04-2005
		PL 361774 A1	04-10-2004
		RU 2325913 C2	10-06-2008
		SK 6542003 A3	02-12-2003
		TW 275393 B	11-03-2007
		US 2008207565 A1	28-08-2008
		US 2004063670 A1	01-04-2004
		ZA 200303247 A	10-05-2004



No. 10-063351- -00000-0000

Fecha: 2010-05-26 16:55:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 79

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
 - ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

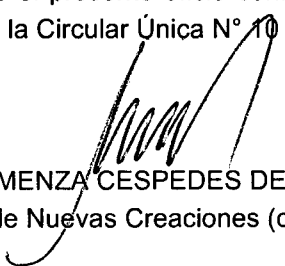
REFERENCIA	Radicación No.	10 063351
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/066245
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 08941

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 JUL. 2010
adpa11