



No. 04-011525- -00007-0000

Fecha: 2008-01-08 15:47:56 Dep. 2020 NUECREACIONE
Cra 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 228

Clarke, Modet & C°
COLOMBIA

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
Intellectual Property

2621/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 04-011.525
Solicitud de patente a nombre de NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Cra. 11 No. 86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10414 del 31 de agosto de 2007 relacionado con el concepto técnico No. 1421, me permito manifestar lo siguiente:

1. SOLICITUD DE DIVISIONALES

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 36 de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar:

1.1 La patente divisional titulada COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de seis reivindicaciones dirigidas a combinaciones que comprenden epotilona y un compuesto de platino.

1.2 La patente divisional titulada COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS cuya memoria descriptiva corresponde a la misma de la solicitud como fue originalmente presentada y con nuevo capítulo reivindicatorio que consta de seis reivindicaciones dirigidas a combinaciones que

comprenden epotilona y un compuesto vasculoestático.

Para este efecto acompaño la siguiente documentación:

- a) solicitudes y capítulos reivindicatorios correspondientes, junto con los extractos y la memoria descriptiva que explica, ilustra y sustenta las reivindicaciones y que se encuentra en el expediente No. 2004-011525.
- b) Recibos de pago No 07-104,695, 07-104,743, 07-104,694 y 07-104,744 todos del 26 de diciembre de 2007 correspondientes a los valores de las tasas oficiales por concepto de la presentación de las dos solicitudes divisionales y la obtención de los respectivos certificados.
- c) Igualmente, solicito a ese despacho tener en cuenta el Protocolo No. 17.398 en relación con los poderes.

1.3 Teniendo en cuenta lo establecido en el artículo 36 de la Decisión 486, ruego a ese despacho tener en cuenta que las solicitudes divisionales que ahora presento, se benefician de la fecha de presentación de la prioridad de la solicitud inicial, es decir, de las prioridades US 60/306,571, 60/306,559 y 60/306,560 del 19 de julio de 2001.

1.4 Finalmente, me permito aclarar que las solicitudes divisionales no involucran ampliación alguna de la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. SOLICITUD ORIGINAL No. 04-011.525

Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio en el cual se realizaron las siguientes modificaciones:

2.1 Se limitó el alcance de la presente invención a la combinación de los componentes (a) y (b) a un compuesto de bisfosfonato y un derivado de epotilona.

2.2 Se especificó el número de carbonos para el término "alquilo inferior" según lo revelado en la descripción.

2.3 Se cancelaron las reivindicaciones 15 a 19 que se referían a usos de algunas combinaciones según la invención.

2.4 Se cancelaron las reivindicaciones 9 a 12 que hacían referencia a métodos de tratamiento.

2.5 Se cambió el título para que quede como sigue: "Combinaciones que comprenden Epotilonas"

En este sentido, me permito decir que las anteriores modificaciones no amplían la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de brindar claridad a esta reivindicación de acuerdo con lo sugerido por el examinador.

Para este efecto, me permito acompañar los recibos con número: 07-104,738 y 07-104,724 ambos del 26 de diciembre de 2007 y el número 07-98,496 del 3 de diciembre de 2007, con los cuales queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación en cuanto al capítulo reivindicatorio.

3. Claridad de la solicitud

Con relación a la descripción, me permito dirigir la atención de ese despacho a las páginas 27 a 31 de la memoria descriptiva, donde se establecen los ejemplos de ensayos realizados en modelo animal de las combinaciones de la presente invención donde se demuestran las ventajas de dichas combinaciones.

De otra parte, se enmendó el error involuntario de digitación en la página 8 de la descripción en cuanto al término "platino".

Con relación a las reivindicaciones 1 y 5, me permito señalar que el solicitante mediante la presentación de las solicitudes divisionales, aclara y delimita los compuestos a los cuales se está haciendo referencia en cada una de las solicitudes. Adicionalmente, se especificaron términos como alquilo inferior.

Así las cosas, solicito atentamente a ese despacho se acepte la claridad tanto de la solicitud original como de las solicitudes divisionales a la luz de las modificaciones y argumentos anteriormente expuestos.

4. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 determina que "*una invención es nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público, por una descripción oral o escrita, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida*" (el subrayado es mío).

El examinador ha señalado que los documentos D1 y D2 afectan la novedad de las reivindicaciones originales de la presente solicitud de patente.

En este orden de ideas, cuando el artículo 16 de la Decisión 486 indica que la invención se considera como nueva, significa que no está comprendida en el estado de la técnica, es decir, que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes.

Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es clara que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en "el conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial", como define el estado de la técnica el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica (en este caso, según ese despacho, el derivado de epotilona de fórmula (I) o compuestos de platino), no quiere ello decir, desde luego, que la invención original y sus divisionales deban ser rechazadas por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es mío).

Es más, el profesor Breuer Moreno¹ dice: "señalé que la novedad de la idea inventiva es la novedad de la relación entre los "medios" empleados por el inventor para la realización de la invención y el resultado obtenido. He señalado, también que el "medio" material empleado, en sí, puede ser conocido, y que también puede serlo el resultado, considerándolo con prescindencia del medio que lo produce; pero que si la relación de causalidad entre el medio y el resultado es novedosa, hay invento cuando ese resultado o ese medio son realizables." (El subrayado es mío).

Teniendo en cuenta lo anterior, es deseo del solicitante solicitar respetuosamente a ese despacho que las anterioridades citadas por el examinador en el concepto técnico No. 1421 no sean vistas como una anticipación de las reivindicaciones ahora modificadas de la presente solicitud (original y divisionales), puesto que la novedad del invento de mi mandante se hace evidente con las explicaciones contenidas en este escrito a continuación.

¹ BREUER MORENO, P.C., Tratado de Patentes de Invención, Ed. Abeledo-Perrot, Buenos Aires, 1957, Vol. 1, pág 82.

En efecto, la anterioridad D1 revela derivados de epotilona de la fórmula I, la cual puede estar en combinación con compuestos de platino tales como cisplatino y carboplatino o inhibidores del factor de crecimiento para el tratamiento de melanomas y cáncer de pulmón, colon, ovario, cabeza y cuello y como terapia antiangiogénesis.

No obstante, a la luz de las modificaciones en las solicitudes tanto original como divisionales, la materia objeto de éstas se diferencia de lo revelado en D1, toda vez que los compuestos de platino, bisfosfonato y el compuesto vasculoestático especificados en cada uno de los capítulos reivindicatorios, son diferentes de aquellos mostrados en D1. Por ende, esta referencia no afecta el requisito de novedad para la familia de patentes presentada con este memorial.

Por su parte la anterioridad D2 enseña el uso de epotilona A o B en terapia contra el cáncer donde la epotilona puede combinarse con otros agentes quimioterapéuticos vasculostáticos. Sin embargo con el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud divisional dirigida a la combinación de la epotilona de la fórmula I y el compuesto vasculoestático especificado a 1 compuesto PTK787. Por consiguiente, la solicitud en estudio que se enfoca en este tipo de combinación no puede verse afectada por la revelación del documento D2.

En conclusión, me permito decir que a la luz de la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio de la presente invención y de las solicitudes divisionales y los argumentos anteriormente expuestos, esta familia de patentes cumple con el requerimiento de claridad y novedad y por ende, solicito comedidamente a ese despacho conceder el privilegio de patente a las solicitudes en estudio.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE
CC39.779.452 de Usaquén
T.P. 68228
Cód. 5376

Modificación 241
Rus. No. 141

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,738
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-011525-00007-0000

Fecha: 2008-01-08 15:47:54 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra 11 PATENTE.IYII Eje 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTA ROLQUE Folios: 228

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67072355	26/12/2007	26,830,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	22,000.00
		TOTAL :	\$ 22,000.00

SON: VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

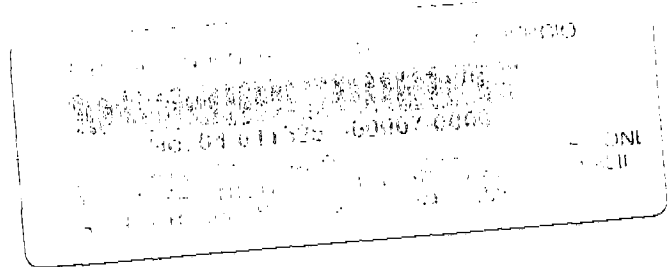
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2621
6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 104,724
FECHA : DICIEMBRE 26 DE 2007



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67072355	26/12/2007	26,830,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
		TOTAL :	\$ 72,000.00

SON: SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

142
142

7

143
143

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 98,496
FECHA : DICIEMBRE 3 DE 2007

Fecha 2008-01-08 15:41:56 Dep. 2020 NULCREACIONE
Tra 11 PATENTELIYI Lva 379 FASENACIONALI
Act 444 EL SPULSTARQUE Folios 228

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64177535	03/12/2007	22,680,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES
			11,000.00
		TOTAL :	\$ 11,000.00

SON: ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

8

COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS**DESCRIPCION**

5 La invención se refiere a una combinación que comprende (a)
un bisfosfonato, un compuesto de platino o un compuesto
vasculoestático y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I y
opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente
aceptable para uso simultáneo, separado o secuencial, en particular
10 para el retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad
proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido; una
composición farmacéutica que comprende dicha combinación; el uso
de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el
retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad
15 proliferativa; un paquete comercial o producto comprendiendo dicha
combinación como una preparación combinada para uso simultáneo,
separado o secuencial; y a un método para el tratamiento de un
animal de sangre caliente, especialmente un ser humano.

A pesar del amplio uso de Taxol® y Taxotere®, en el
20 tratamiento de muchos diferentes tipos de tumores, el impacto de
taxanos en la supervivencia de pacientes ha sido modesto, y una
gran mayoría de tumores metastáticos permanecen incurables. El
tratamiento con taxano está asociado con un número de efectos
laterales importantes, tales como neuropatía periférica y estomatitis,
25 y la efectividad de los taxanos puede ser severamente limitada por

y la efectividad de los taxanos puede ser severamente limitada por mecanismos de resistencia de fármaco que se desarrollan rápidamente, involucrando posiblemente mutaciones de tubulina o la sobre-expresión de fosfoglicoproteínas que funcionan como bombas de flujo de fármaco. En vista de estas limitaciones así como en vista de los efectos laterales comúnmente observados con terapias de combinación estándares, existe claramente la necesidad de la identificación de combinaciones novedosas que exhiban un perfil total mejorado, incluyendo un espectro más amplio de la actividad antitumoral, eficacia contra tumores resistentes a múltiples fármacos y una seguridad y tolerabilidad más altas.

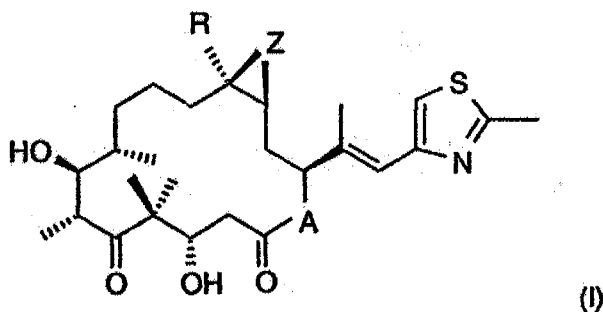
La eficacia terapéutica de bisfosfonatos ha sido demostrada en el tratamiento de la enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia inducida por tumor, metástasis de hueso, y mieloma múltiple (H. Fleisch in Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London, 1997, pág. 68 a 163).

La directa evidencia de papel del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) como un factor de angiogénesis de tumor in vivo ha sido obtenida a partir de estudios en donde se inhibió la expresión de VEGF o la actividad de VEGF. Esto se logró con anticuerpos con actividad de VEGF, con mutantes de VEGFR-2 dominantes-negativos que inhiben la transducción de señal, o con el uso de técnicas de ARN de antisentido-VEGF. Las pequeñas moléculas que inhiben la cinasa de tirosina de VEGF se describen

en, por ejemplo, WO 98/35958. Una de estas moléculas es conocida como PTK787.

El efecto de estabilización de microtúbulo de las epotilonas primero fue descrito por Bollag y otros, Cancer Research 55, 1995, 2325-33. Un programa de tratamiento adecuado de diferentes tipos de tumores, especialmente tumores que son refractarios al tratamiento a través de otros quimioterapéuticos, en particular TAXOL™, se describe en WO 99/43320.

La presente invención se refiere a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, que comprende (a) un bisfosfonato, un compuesto de platino o un compuesto vasculoestático, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o

secuencial.

A menos que se indique otra cosa, en la presente descripción los radicales orgánicos y compuestos designados como "inferiores" contienen no más de 7, de preferencia no más de 4 átomos de carbono.

Un compuesto de la fórmula I en donde A representa O, R es hidrógeno y Z es O, es conocido como epotilona A; un compuesto de la fórmula I en donde A representa O, R es metilo y Z es O es conocido como epotilona B; un compuesto de la fórmula I, en donde A representa O, R es hidrógeno y Z es un enlace es conocido como epotilona C; un compuesto de la fórmula I, en donde A representa O, R es metilo y Z es un enlace es conocido como epotilona D.

El término "una preparación combinada", como se utiliza aquí, define especialmente un "equipo de partes" en el sentido de que los patrones de combinación (a) y (b) como se definieron anteriormente pueden ser dosificados independientemente o a través del uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los patrones de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente o en puntos diferentes de tiempo. Las partes del equipo de partes entonces pueden ser, por ejemplo, administradas simultánea o cronológicamente, es decir en puntos de tiempo diferentes y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquiera del equipo de partes. Muy preferiblemente, los intervalos se seleccionan de manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes sea mayor que el efecto que podría ser

obtenido a través del uso de sólo alguno de los patrones de combinaciones (a) y (b). La relación de las cantidades totales del patrón de combinación (a) al patrón de combinación (b) que será administrada en la preparación combinada puede ser variada, por ejemplo, con el fin de cubrir las necesidades de una sub-población de pacientes que será tratada o la necesidad del paciente individual que sus diferentes necesidades pueden ser la edad, sexo, peso del cuerpo, etc., de los pacientes. De preferencia, existe por lo menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto de los patrones de combinación (a) y (b), en particular un sinergismo, por ejemplo, un efecto más que aditivo, efectos ventajosos adicionales, menos efectos laterales, un efecto terapéutico combinado en una dosis no efectiva de uno o ambos de los patrones de combinación (a) y (b) y muy preferiblemente un fuerte sinergismo de los patrones de combinación (a) y (b).

El término "enfermedad de tumor sólido" especialmente significa cáncer de pecho, cáncer de ovario, cáncer de colon y generalmente el tracto gastrointestinal, incluyendo cáncer gástrico, cáncer de servís, cáncer de pulmón, por ejemplo cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de pulmón de célula no pequeña, cáncer de páncreas, cáncer renal, glioma, melanoma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de vejiga, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata y sarcoma de Kaposi. Preferiblemente, la enfermedad proliferativa que será tratada con una combinación comprendiendo un compuesto de platino es cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o

cuello, cáncer de servís, cáncer de próstata, cáncer de colon, cáncer de pecho, cáncer renal, tumores carcinoides, cáncer gástrico o cáncer hepatocelular. Preferiblemente, la enfermedad proliferativa que será tratada con una combinación comprendiendo un bisfosfonato es cáncer de pecho, cáncer ovárico o cáncer de pulmón. En otra modalidad preferida de la invención, la enfermedad proliferativa que será tratada con una combinación de la invención comprendiendo un compuesto vasculoestático, en particular PTK787, es cáncer ovárico, cáncer de pecho, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de ceviz, cáncer de próstata o cáncer de colon.

El término "enfermedad proliferativa" como se utiliza aquí, comprende las enfermedades de tumor sólido listadas anteriormente y además la enfermedad de Paget de huesos, hipercalcemia inducida por tumores, metástasis de huesos, y mieloma múltiple.

El término "una enfermedad asociada con angiogénesis desregulada" se refiere en especial a enfermedades causadas por neurovascularización ocular, especialmente retinopatías, tales como retinopatía diabética o degeneración macular relacionada con la edad, psoriasis, hemangioblastoma, tal como hemangioma, trastornos proliferativos de célula mesangial, tales como enfermedades renales crónicas o agudas, por ejemplo, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trombótica o rechazo a trasplantes, o en especial a enfermedad renal inflamatoria, tal como glomerulonefritis, especialmente glomerulonefritis

mensagioproliferativa, síndrome hemolítico-urémico, nefropatía diabética, nefroesclerosos hipertensa, ateroma, restenosis arterial, enfermedad autoinmune, inflamación aguda, trastornos fibróticos (por ejemplo, cirrosis hepática), trastornos neurodegenerativos, y
5 especialmente enfermedades proliferativas, en especial aquellas enfermedades proliferativas que comprenden tumores que expresan c-kit, KDR o flt-1.

El término "bisfosfonato" como se utiliza aquí, incluye, pero no se limita a ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido
10 pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico. El "ácido etridónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de DIDRONEL™. El "ácido clodrónico" puede ser administrado, por ejemplo en la forma como se vende, por ejemplo
15 bajo el nombre comercial de BONEFOS™. El "ácido tiludrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de SKELID™. El "ácido pamidrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de AREDIA™. El
20 "ácido alendrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de FOSAMAX™. El "ácido ibandrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, bajo el nombre comercial de BONDRANAT™. El "ácido risedrónico" puede ser administrado, por
25 ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre

comercial de ACTONEL™. El "ácido zoledrónico" puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende, por ejemplo bajo el nombre comercial de ZOMETA™.

El término "compuesto de platino" como se utiliza aquí,
5 representa carboplatino, cisplatino o oxaliplatino.

El término "carboplatino" como se utiliza aquí, se refiere al agente antineoplástico cis-diamina (1,1-ciclobutan-
dicarboxilato)platino (II), el cual se describe en, por ejemplo, patente de E.U.A. 4,140,707 o por R. C. Harrison y otros, in Inorg. Chim.
10 Acta 46, L15 (1980). Este fármaco puede ser administrado, por ejemplo, en la forma como se vende bajo el nombre comercial de CARBOPLAT™ o PARAPLATIN™.

El término "oxaliplatino" como se utiliza aquí, se refiere al agente antineoplástico también conocido como oxalatoplatino, el cual
15 se describe en, por ejemplo, patente de E.U.A. 5,716,988. Este fármaco puede ser administrado por ejemplo en la forma como se describe en la patente de E.U.A. citada o en la forma como se vende, bajo el nombre comercial de ELOXANTINE™ o 1-OHP™.

El término "cisplatino" como se utiliza aquí, se refiere al agente
20 antineoplástico también conocido como cis-diamindicloroplatino, dicho compuesto y su uso como agente antineoplástico se describe por ejemplo en DE 2,318,020.

El término "compuestos vasculoestáticos" como se utiliza aquí, comprende, pero no se limita a, ingredientes activos que reducen la
25 actividad del VEGF, inhibidores de metaloproteinasa y otros

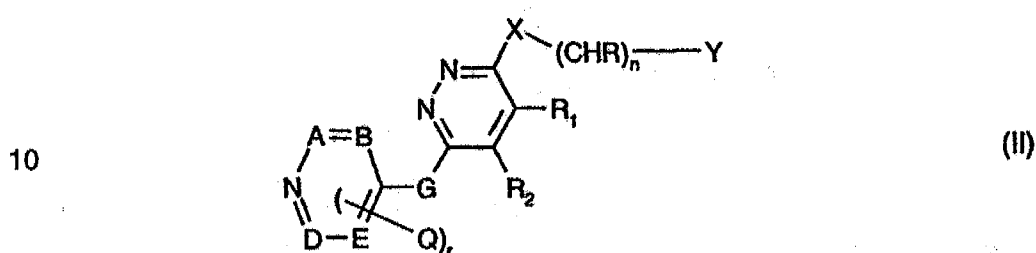
compuestos que tengan un efecto vasculoestático.

El ingrediente activo, que reduce la actividad del VEGF, especialmente se selecciona del grupo que consiste de compuestos que inhiben la cinasa de tirosina del receptor de VEGF, compuestos
5 que inhiben un receptor de VEGF y compuestos que se unen a VEGF. El ingrediente activo, que reduce la actividad del VEGF es en particular uno de aquellos compuestos, proteínas y anticuerpos monoclonales que genérica y específicamente se describen en WO 98/35958 (describiendo compuestos de la fórmula II), WO 00/09495,
10 WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, WO 01/55114, WO 01/58899 y EP 0 769 947, los cuales se describen por M. Prewett y otros en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y otros en Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pág. 14765-14770, Diciembre de 1996, por Z. Zhu y otros en Cancer Res. 58,
15 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti y otros en Toxicologic Pathology, Vol. 27, No. 1, pág. 14-21, 1999, aquellos que genérica y específicamente se describen en WO 00/37502 y WO 94/10202; y aquellos que se describen por M. S. O'Reilly y otros, Cell 79, 1994, 315-328 (Angiostain™) y por M. S. O'Reilly y otros, Cell 88, 1997,
20 277-285 (Endostain™), en cada caso, en particular en las reivindicaciones de compuesto, las preparaciones farmacéuticas y los productos finales de los ejemplos de trabajo, la material objeto de todo esto se incorpora aquí por referencia. Asimismo están comprendidos los estereoisómeros correspondientes así como las
25 modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo, solvatos y

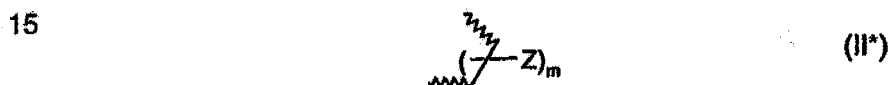
87
153

polimorfismos, los cuales se describen ahí. Los compuestos usados como ingredientes activos en las combinaciones aquí descritas pueden ser preparados y administrados como se describe en los documentos citados, respectivamente.

- 5 El término "PTK787" como se utiliza aquí, representa un compuesto de la fórmula II:



en donde r, n y m son cada uno 0, R₁ y R₂ juntos forman un puente de la fórmula II*,



A, B, D y E son cada uno CH, G es metileno, X es imino, Y es 4-clorofenilo, y los enlaces caracterizados por una línea ondulado son
 20 98/35958. De preferencia, dicho compuesto es empleado en la forma de sus sales succinatos. Este fármaco o su sal puede ser administrado en, por ejemplo, la forma como se describe en la solicitud de patente de PCT citada.

Los "inhibidores de metaloproteinasa, como se define aquí,
 25 son, por ejemplo, Marimastat (BB-2516), Prinomastat (AG3340), Bay

18

12-9566, BMS-27591, MM1270B y Metastat (NSC 683551).

El término "otros compuestos que tienen un efecto vasculoestático" como se define aquí, se refiere en particular a los compuestos EMD-121974, doxorubicin, paclitaxel, IM-862, 5 Thalidomida®, Linomida®, PKC412, AGM-1478, Suramin, y polisulfato de Pentosan.

Los derivados de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior y Z es O, o un enlace, y los métodos 10 para la preparación de dichos derivados de epotilona en particular son genérica y específicamente descritos en las patentes y solicitudes de patente WO 93/10121, patente de E. U. A. 6,194,181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 y WO 00/31247, en cada caso, en particular, en las reubicaciones de 15 compuesto y los productos finales de los ejemplos de trabajo, la material objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas y las reivindicaciones se incorporan aquí en la presente solicitud por referencia a estas publicaciones. Asimismo están comprendidos los estereoisómeros correspondientes, así como 20 las publicaciones de cristal correspondientes, por ejemplo, solvatos y polimorfismos, que se describen ahí. Los derivados de epotilona de la fórmula I, especialmente epotilona B, pueden ser administrados como parte de composiciones farmacéuticas que se describen en WO 99/39694.

25 La transformación de epotilona B a la lactama correspondiente

KS
155

se describe en el Esquema 21 (pág. 31, 32) y Ejemplo 3 de WO 99/02514 (págs. 48-50). La transformación de un compuesto de la fórmula I que es diferente de epotilona B a la lactama correspondiente puede lograrse análogamente. Los derivados de epotilona correspondientes de la fórmula I, en donde R_N es alquilo inferior, pueden ser preparados a través de métodos conocidos en la técnica tales como reacción de alquilación reductiva empezando del derivado de epotilona en donde R_N es hidrógeno.

Además, la estructura de los agentes activos mencionados aquí por nombre puede ser tomada de la edición real del compendio estándar "The Merck Index" o de bases de datos, por ejemplo, patentes internacionales (por ejemplo, IMS World Publications). Su contenido correspondiente se incorpora aquí por referencia. Cualquier experto en la técnica está totalmente capacitado, basándose en estas referencias, a fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándares, tanto in vitro como in vivo.

Los compuestos usados como patrones de combinación (a) y (b) descritos aquí pueden ser preparados y administrados como se describe en los documentos citados, respectivamente.

Se entenderá que las referencias a los patrones de combinación (a) y (b) pretenden también incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos patrones de combinación (a) y (b) tienen, por ejemplo, por lo menos un centro básico, estos pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de

29

ácido correspondientes también pueden ser formadas teniendo, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los patrones de combinación (a) y (b) que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con bases. El patrón de combinación
5 (a) o (b) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo también se puede utilizar en la forma de un hidrato o incluir otros solventes usados para cristalización.

Una combinación que comprende (a) un bisfosfonato, un compuesto en platino o un compuesto vasculoestático y (b) un
10 derivado de epotilona de la fórmula I en donde A representa O o NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O o un enlace, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos
15 un vehículo farmacéuticamente aceptable, será denominada de aquí en adelante como una combinación de la invención.

Las combinaciones de la invención inhiben el crecimiento de tumores sólidos, pero también de tumores líquidos. En una modalidad preferida de la invención, la enfermedad que será tratada es cáncer
20 de próstata, en particular cáncer de próstata refractario de hormona con metástasis ósea. Además, una combinación de la invención que comprenda un compuesto vasculoestático, en particular PTK787, exhibe efectos benéficos en el tratamiento de enfermedades asociadas con angiogénesis desregulada.

25 La naturaleza de enfermedades proliferativas como

enfermedades de tumor sólido es multifactorial. Bajo ciertas circunstancias, se pueden obtener fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, considerando sólo cualquier combinación de fármacos que tengan un modo diferente de acción no necesariamente conducen a combinaciones con efectos ventajosos.

5 Todo lo más sorprendente es el hallazgo experimental que in vivo, la administración de una combinación de la invención comparada con una monoterapia aplicando solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos usados en la combinación de la invención da como resultado no solamente un efecto antiproliferativo, especialmente sinérgico, más benéfico, por ejemplo, con respecto al retraso de la progresión en la enfermedad proliferativa o con respecto a un cambio en el volumen del tumor, y/o un efecto especialmente sinérgico, más benéfico de evitar eventos relacionados con el esqueleto (SREs), sino que también efectos benéficos sorprendentes adicionales, por ejemplo, menos efectos laterales y una mortalidad y morbilidad reducidas. Además, dependiendo del tipo de tumor y la combinación particular usada, se puede obtener una reducción del volumen de tumor cuando se utiliza una combinación de la invención en casos en donde a través de monoterapia no se logra ninguna reducción del volumen del tumor. Las combinaciones de la invención también son adecuadas para evitar la diseminación metastásica de tumores y el crecimiento o desarrollo de micrometástasis. La combinación de la invención en particular es adecuada para el tratamiento de pacientes con pobre

prognosis, es decir, en particular, en pacientes que no responden o recaen de un tratamiento anterior con un solo fármaco o una combinación diferente a la combinación de la invención.

Un beneficio adicional es que se puede utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la combinación de la invención, por ejemplo, en donde las dosis necesariamente no solamente son más pequeñas sino que también se aplican con menos frecuencias, o se pueden utilizar con el fin de disminuir la incidencia de efectos laterales. Esto es de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que serán tratados.

Se puede mostrar a través de modelos de prueba establecidos y en particular aquellos modelos de prueba descritos aquí que una combinación de la invención da como resultado los efectos benéficos descritos aquí anteriormente. Los expertos en la técnica pertinente están totalmente habilitados para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar dichos efectos benéficos. La actividad farmacológica de una combinación de la invención puede ser, por ejemplo, demostrada en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba como esencialmente se describe más adelante.

Los estudios clínicos adecuados, son en particular, estudios aleatorizados, doblemente ciegos, controlados por placebo paralelos. Dichos estudios son, en particular, adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los ingredientes activos y una terapia utilizando una combinación de la invención, y para probar en particular el sinergismo de los ingredientes activos de las

combinaciones de la invención. Los efectos benéficos en las enfermedades proliferativas, por ejemplo, para evitar eventos relacionados con el esqueleto (SREs) en pacientes con cáncer de próstata con una historia de enfermedad ósea metastática, pueden ser determinados directamente a través de los resultados de estos estudios o través de cambios en el diseño de estudio que son conocidos para algún experto en la técnica. Los eventos SREs son definidos como eventos de fractura de huesos patológicos, eventos de compresión de médula espinal, cirugía de huesos, terapia con radiación en huesos y un cambio de terapia antineoplástica para tratar dolor de huesos. Preferiblemente, los eventos SREs son los puntos finales primarios de dichos estudios. Además, en tales estudios, el efecto sobre clasificaciones de dolor, uso analgésico, estado de funcionamiento, calidad de clasificaciones de vida, densidad mineral ósea, tiempo de progresión en huesos y progresión total, pueden ser evaluados.

En un diseño de estudio adecuado, los pacientes son aleatorizados en una forma doblemente ciega para recibir cada 3 semanas ya sea 2 mg de zoledronato intravenosamente como una infusión de 5 minutos o una infusión de 15 minutos, 4 mg de zoledronato intravenosamente como una infusión de 5 minutos o una infusión de 15 minutos, o un placebo intravenosamente como una infusión de 5 minutos o una infusión de 15 minutos, además de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo, 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste de entre 2.5 mg/m² y 6 mg/m² de epotilona

B administrada con un bolo de 5 minutos una vez a la semana durante 3 semanas seguido por 14 días restantes.

En otro diseño de estudio adecuado, los pacientes son aleatorizados en una forma doblemente ciega para recibir cada 2
5 semanas 45 mg de oxaliplatino/m² de superficie del cuerpo intravenosamente con una infusión de 2 a 6 horas o un placebo correspondiente además de un compuesto de la fórmula I, por ejemplo, 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste de 2.6 mg/m², de epotilona B administrada como un bolo de 5 minutos una
10 vez a la semana durante 3 semanas seguido por 14 días más.

En un diseño de estudio adecuado adicional, los pacientes son aleatorizados en una forma doblemente ciega para recibir diariamente, por ejemplo, 250 o 500 mg de PTK787 o un placebo correspondiente además un compuesto de la fórmula I, por ejemplo,
15 6 ciclos de epotilona B, en donde cada ciclo consiste de 2.5 mg/m² de epotilona B administrada como un bolo de 5 minutos una vez a la semana durante 3 semanas seguido por 14 días restantes.

En otro diseño de estudio, se aplicaron dosis semanales de 0.5 mg/m², 1.0 mg/m², 1.5 mg/m², 2.0 mg/m² o 2.5 mg/m², de
20 epotilona B como una infusión intravenosa durante 5 minutos y se dosificó cisplatino por líneas de guía estándares, es decir, en una dosis semanal de 20-100 mg/m², de área de superficie del cuerpo, por ejemplo, 30 mg/m² semanalmente. La inyección de cisplatino se diluyó antes de la administración y se administró inmediatamente
25 después de epotilona B como una infusión intravenosa de una hora.

Un ciclo de tratamiento consiste de la administración a los fármacos durante 3 semanas seguido por una semana restante.

Es un objeto de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea conjunta y
5 terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa, que comprenda una combinación de la invención. En esta composición, los patrones de combinación (a) y (b) pueden ser administrados conjuntamente, uno después del otro o en forma separada en una
10 forma de dosis unitaria combinada o en dos formas de dosis unitarias separadas. La forma de dosis unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser preparadas en una forma conocida per se y son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como administración oral
15 o rectal, y administración parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo seres humanos, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un patrón de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, especialmente
20 adecuados para aplicación enteral o parenteral.

La composición farmacéutica novedosa contiene, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, de preferencia de aproximadamente 20% a aproximadamente 60% de los
25 ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son,

por ejemplo, aquellas en formas de dosis unitaria, tales como tabletas cubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampollitas. Sino se indica de otra manera, se pueden preparar en una forma conocida per se, por ejemplo, a través de
5 procedimientos de mezclado, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución o liofilización convencionales. Se apreciará que el contenido unitario de un patrón de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosis no necesita por si mismo constituir una cantidad efectiva, ya que la cantidad efectiva
10 necesaria puede ser alcanzada a través de la administración de una pluralidad de unidades de dosis.

Para preparar las composiciones para forma de dosis oral, se pueden enviar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes
15 saborizantes, conservadores, agentes colorantes; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares, en el caso de preparaciones sólidas orales tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas y tabletas, o las
20 preparaciones orales sólidas siendo preferidas con respecto a las preparaciones líquidas. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa en donde obviamente se pueden emplear vehículos o farmacéuticos sólidos.

25 En particular, una cantidad terapéuticamente efectiva de cada

uno de los patrones de combinación de la combinación de la invención puede ser administrada simultánea o secuencialmente y en cualquier orden, y los componentes pueden ser administrados en forma separada o como una combinación fija. Por ejemplo, el método

5 de retraso de progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa de acuerdo con la invención puede comprender (i) la administración del primer patrón de combinación en una forma de sal libre o farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración del

10 segundo patrón de combinación en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, simultánea o secuencialmente en cualquier orden, en cantidades conjunta y terapéuticamente efectivas, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo, en dosis diarias que corresponden a las cantidades descritas aquí. Los patrones de combinación individuales de la

15 combinación de la invención pueden ser administrados en forma separada en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o individuales. Además, el término administrar también abarca el uso de un profármaco de un patrón de combinación que se convierte in vivo al

20 patrón de combinación como tal. La presente invención, por lo tanto, se debe entender que abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administrar" debe ser interpretado así por consiguiente.

La dosis efectiva de cada uno de los patrones de combinación

25 empleados en la combinación de la invención puede variar

dependiendo del compuesto particular o la composición farmacéutica empleada, el modo de administración, la condición que va a ser tratada, la severidad de la condición que se va a tratar. De esta manera, el régimen de dosis en la combinación de la invención se
5 selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la ruta de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico o veterinario experto en la técnica fácilmente puede determinar y prescribir la cantidad efectiva de los ingredientes
10 activos individuales requeridos para evitar, contrarrestar o encontrar el progreso de la condición. La precisión óptima para lograr la concentración de los ingredientes activos dentro de la escala que produce eficacia sin toxicidad requiere de un régimen basándose en la cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos para los
15 sitios objetivo. Este involucra una consideración de la distribución, equilibrio y eliminación de los ingredientes activos.

Si el animal de sangre caliente es un ser humano, la dosis de un compuesto de la fórmula I preferiblemente está en la escala de aproximadamente 0.25 a 75, de preferencia de 0.5 a 50, por ejemplo, 2.5 mg/m² una vez a la semana durante 2 a 4, por ejemplo, 3
20 semanas, seguido por 6 a 8 días en el caso del paciente adulto.

La epotilona B de preferencia se administra en una dosis que se calcula de acuerdo con la fórmula III:

$$\text{dosis individual (mg/m}^2\text{)} = (0.1 \text{ a } y) \times N \quad (\text{III})$$

en donde N es el número de semanas entre tratamientos e y es 6, en
25 donde la epotilona B se administra en más de un ciclo de tratamiento

después de un intervalo de 1 semana a 6 semanas después del tratamiento precedente.

En una modalidad preferida de la invención, la epotilona B se administra semanalmente en una dosis que es de entre 5 aproximadamente 0.1 a 6 mg/m², de preferencia de entre 0.1 y 3 mg/m², por ejemplo, 2.5 o 3.0 mg/m², durante 3 semanas después de un intervalo de 1 a 6 semanas, especialmente un intervalo de 1 semana, después del tratamiento precedente. En otra modalidad de la invención, dicha epotilona B de preferencia se administra a un ser 10 humano cada 18 a 24 días en una dosis que es de entre aproximadamente 0.3 y 12 mg/m².

A menos que se especifique otra cosa, los bisfosfonatos descritos aquí pueden ser administrados en las siguientes dosis:

El ácido alendrónico puede ser administrado a un ser humano 15 en una escala de dosis que varía de aproximadamente 5 a 10 mg/día.

El ácido clodrónico puede ser administrado a un ser humano, por ejemplo, en una escala de dosis que varía de aproximadamente 750 a 1500 mg/día.

El ácido etridónico puede ser administrado a un ser humano en 20 una escala de dosis que varía de aproximadamente 200 a 400 mg/día.

El ácido ibandrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 1 a aproximadamente 4 mg cada 3 a 4 semanas.

25 El ácido risedrónico puede ser administrado a un ser humano

en una escala de dosis que varía de aproximadamente 20 a 30 mg/día.

El ácido pamidrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 15 a 90 mg cada 3 a 4 semanas.

El ácido tiludrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 200 a 400 mg/día.

El ácido zoledrónico puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 2 a 10 mg, especialmente 4 u 8 mg, como una infusión intravenosa cada 3 semanas.

El carboplatino puede ser administrado intravenosamente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 100 a 4000, por ejemplo, 200 mg/m² de superficie del cuerpo aproximadamente cada 4 a 6 semanas.

El oxaliplatino puede ser administrado intravenosamente a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a 135, por ejemplo, 45 u 85 mg/m² de la superficie del cuerpo aproximadamente cada 2 a 3 semanas.

El cisplatino puede ser administrado a un ser humano en una escala de dosis que varía de aproximadamente 25 a 100 mg/m² aproximadamente cada 3 semanas.

Si el animal de sangre caliente es un ser humano, la dosis de PTK 187 de preferencia está en la escala de aproximadamente 50 a

167
167

1500, preferiblemente de aproximadamente 100 a 750, y muy preferiblemente de 250 a 500 mg/día.

En una modalidad preferida de la invención, la combinación de la invención comprende bisfosfonato seleccionado de ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, 5 ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y, muy preferiblemente, ácido zoledrónico.

En otra modalidad de la invención, la combinación de la invención comprende cisplatino, oxaliplatino o carboplatino.

10 En otra modalidad de la invención, la combinación de la invención comprende un vasculoestático de la fórmula II:

en donde r es de 0 a 2, n es 0 a 2, m es 0 a 4,

R₁ y R₂ son (i) alquilo inferior o

(ii) juntos forman un puente en la subfórmula II*,

15 la unión siendo lograda a través de los dos átomos de carbono terminales, o

(iii) juntos forman un puente en la subfórmula II**



20

en donde uno o dos de los miembros de anillo T₁, T₂, T₃ y T₄ son nitrógeno y los otros en cada caso son CH, y la unión se logra a través de T₁ y T₄;

A, B, D y E son, independientemente uno del otro, N o CH, con la 25 estimulación de que no más de dos estos radicales son N;

32

G es alquileo inferior, alquileo inferior substituido por aciloxi o hidroxi, $-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{CH}_2-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$, oxa ($-\text{O}-$), thia ($-\text{S}-$), o imino ($-\text{NH}-$);

Q es alquilo inferior;

5 R es H o alquilo inferior;

X es imino, oxa, o tia;

Y es arilo no substituido o substituido, piridilo, o cicloalquilo substituido o no substituido; y

Z es amino, amino mono o disubstituido, halógeno, alquilo, alquilo substituido, hidroxi, hidroxi eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanilo, carbamilo, carbamilo N-mono o N,N-disubstituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquifeniltio, fenilsulfonilo, fenilo-alquilsulfinilo inferior, o alquifenilsulfinilo, los substituyentes Z
10 substituido, hidroxi, hidroxi eterificado o esterificado, nitro, ciano, carboxi, carboxi esterificado, alcanilo, carbamilo, carbamilo N-mono o N,N-disubstituido, amidino, guanidino, mercapto, sulfo, feniltio, fenil-alquiltio inferior, alquifeniltio, fenilsulfonilo, fenilo-alquilsulfinilo inferior, o alquifenilsulfinilo, los substituyentes Z
15 siendo iguales o diferentes uno del otro si más de un radical Z está presente;

en donde los enlaces se caracterizan, si están presentes, por una línea ondulada y son enlaces ya sea individuales o dobles;

o un N-óxido del compuesto definido, en donde uno o más átomos N
20 lleva un átomo de oxígeno, o la sal de dicho compuesto teniendo por lo menos un grupo formador de sal. De preferencia, el compuesto de la fórmula II que será empleado es PTK787.

Los términos utilizados para la definición del compuesto de la fórmula II tienen los significados definidos en WO 98/35958, dichas
25 definiciones se incluyen aquí por referencia.

En el compuesto de la fórmula I, preferiblemente A representa O. R es alquilo inferior, por ejemplo, etilo o muy preferiblemente metilo. Z de preferencia es O.

La combinación de la invención puede ser una preparación
5 combinada o una composición farmacéutica.

Además, la presente invención se refiere a un método para tratar a un animal de sangre caliente que tenga una enfermedad proliferativa, en particular cáncer de próstata, especialmente cáncer
10 próstata o refractario de horma con metástasis ósea, que comprende administrar al animal una combinación de la invención en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa, en donde los patrones de combinación también pueden estar presentes en la forma de sales farmacéuticamente aceptables.

15 Además, la presente invención se refiere al uso de una combinación de la invención para el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad proliferativa y para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa.

20 Además, la presente invención se refiere al uso de un bisfosfonato, un compuesto de platino o un compuesto vasculoestático en combinación con un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde el compuesto A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z
25 es O, o un enlace, para la preparación de un medicamento para el

retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Además, la presente invención proporciona el paquete comercial que comprende como ingredientes activos la combinación
5 de la invención, junto las instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el retraso de la progresión del tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención descrita anteriormente; sin embargo no pretenden limitar el alcance de la
10 invención de ninguna manera. Los efectos benéficos de la combinación de la invención también pueden ser determinados a través de otros modelos de prueba conocidos como tales por aquellos expertos en la técnica.

15

EJEMPLO 1

Crecimiento de células de carcinoma de próstata humana PC-3MM2 entre la tibia en ratones pelados

Se inyectó una suspensión de célula (2×10^5 células) de la línea de carcinoma de próstata humana PC-3MM2 en la tibia de
20 ratones pelados. El crecimiento del tumor en este modelo conduce a la destrucción del hueso que claramente es visible después de 4 semanas. El tratamiento con los compuestos se inició 7 días después de la inyección de las células tumorales. En ese momento, los animales fueron clasificados en grupos con escala media y
25 equivalente de tamaños de tumor. El tratamiento después fue

471
171

aleatorizado a los diferentes grupos y tratados solamente con
vehículos; con (a) un bisfosfonato, por ejemplo, ácido zoledrónico,
un patrón de combinación (b), por ejemplo, epotilona B; o los
patrones combinados (a) y (b), por ejemplo, ácido zoledrónico y
5 epotilona B. El análisis después de 3-4 semanas de tratamiento
incluye la estimación de la destrucción de hueso y la carga de un
tumor.

EJEMPLO 2

10 Bisfosfonato y una epotilona en fragmento de tumor de
carcinoma de próstata humana DU 145 desarrollado s.c. en
ratones pelados

Los tumores de carcinoma de próstata humana DU 145 se
desarrollaron s.c. en ratones pelados. Se implantaron
15 subcutáneamente (s.c.) fragmentos de tumor (aproximadamente 25
mg cada uno) en el flanco izquierdo de ratones pelados. El
tratamiento con los compuestos se inició cuando los tumores
alcanzaron un tamaño de 80-100 mm² (usualmente después de 10-15
días). En ese momento, los animales fueron clasificados en grupos
20 con escala media equivalente de tamaños de tumor. El tratamiento
después fue aleatorizado a los diferentes grupos y tratado solamente
con vehículos; con (a) un bisfosfonato, por ejemplo, ácido
zoledrónico, un patrón de combinación (b), por ejemplo, epotilona B;
o los patrones combinados (a) y (b), por ejemplo, ácido zoledrónico y
25 epotilona B. El tamaño de tumor (medido con calibradores) y el peso

36

HT
172

del cuerpo se analizaron cada 3-5 días.

EJEMPLO 3

Oxaliplatino y epotilona B en fragmentos de tumor de carcinoma de próstata humana DU 145 desarrollados s.c. en ratones pelados

Se desarrollaron s.c. tumores de carcinoma de próstata humana DU 145 en ratones pelados. Se implantaron subcutáneamente (s.c.) fragmentos de tumor (aproximadamente 25 mg cada uno) en el flanco izquierdo de ratones pelados. El tratamiento con los compuestos se
10 inició cuando los tumores alcanzaron un tamaño de 80-100 mm² (usualmente después de 10-15 días). En ese momento, los animales fueron clasificados en grupos con escala media y equivalente de tamaños de tumor. El tratamiento después fue aleatorizado a los diferentes grupos y tratado solamente con vehículos; con (a)
15 oxaliplatino; (b) epotilona B; o los patrones combinados (a) y (b), administrados ya sea simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. El tamaño de tumor (medido con calibradores) y el peso del cuerpo se analizaron cada 3-5 días.

20

EJEMPLO 4

Carboplatino y epotilona B en fragmentos de tumor de cáncer de pulmón humano NCI-H596 desarrollado s.c. en ratones pelados

En el mismo modelo como el utilizado en el Ejemplo 3, pero empleando la línea de célula de tumor de pulmón NCI-H596, se
25 puede demostrar la eficacia superior de la combinación consistiendo

32

173
173

de carboplatino y epotilona B comparado con los fármacos individuales.

EJEMPLO 5

5 **PTK787 y epotilona B en xenoinjertos subcutáneos de carcinoma de próstata humana DU 145 en ratones pelados**

Se desarrollaron s.c. células de carcinoma de próstata humana DU 145 en ratones pelados. Se inyectaron subcutáneamente (s.c.) células tumorales (10^6) en los flancos izquierdo y derecho de ratones pelados. El tratamiento con los compuestos se inició después de 25-32 días cuando los tumores alcanzaron el tamaño de 80-100 mm². En ese momento, los animales fueron clasificados en grupos con escala media y equivalente de tamaños de tumor. El tratamiento después fue aleatorizado a los diferentes grupos y se trataron solamente con 15 vehículos; con 2 mg/kg de epotilona B dada una vez a la semana intravenosamente; 50 mg/kg de PTK 787 administrada una vez al día p.o.; o los patrones combinados, epotilona B y PTK787. Los cambios en el tamaño de tumor y el peso del cuerpo se miden con 20 calibradores en una base semanal. Los resultados muestran una inhibición aditiva del crecimiento de tumor sin la pérdida e incrementada concomitantemente del peso del cuerpo.

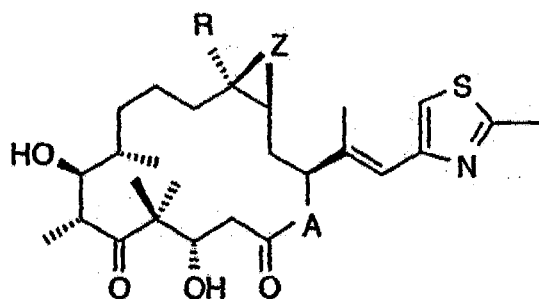
76

EJEMPLO 6**Epotilona B y PTK787 en xenoinjertos subcutáneo de melanoma
de ratón singeneico B16 en ratones negros**

Se inyectaron subcutáneamente (s.c.) células de melanoma de
5 ratón B16 (5×10^4) en las orejas de ratones negros. El tratamiento
con los compuestos se inició después de 7 días. En ese momento,
los animales fueron clasificados en grupos con escala media y
equivalente de tamaños de tumor. El tratamiento después fue
aleatorizado a diferentes grupos y tratados solamente con vehículos;
10 con epotilona B dada una vez a la semana intravenosamente; con
PTK787 administrada una vez al día p.o.; o los patrones combinados,
epotilona B y PTK787. Se verificó el crecimiento de tumor primario
en una base semanal a través de análisis ayudado por computadora
de imágenes fotográficas de melanomas. Los animales fueron
15 necropsiados 3 semanas después de la iniciación del tratamiento. Se
analizó la diseminación metastática pesando los nodos linfáticos
cervicales.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación que comprende (a) un bisfosfonato, un compuesto de platino o un compuesto vasculoestático, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:



(I)

en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace,

en donde los ingredientes activos (a) e (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

2.- Una combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende (a) carboplatino, u oxaliplatino y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I,

en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace,

en donde los ingredientes activos (a) e (b) están presentes en cada

caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

5 3.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se emplea un bisfosfonato seleccionado del grupo que consiste de ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.

10 4.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el bisfosfonato es ácido zoledrónico.

5.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende un compuesto vasculoestático.

15 6.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el compuesto vasculoestático es PTK787.

7.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O, R es alquilo inferior e hidrógeno y Z es O, o un enlace.

20 8.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, la cual es una preparación combinada o una composición farmacéutica.

9.- Un método para tratar a un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa, el cual comprende administrar al
25 animal una combinación de acuerdo con cualquiera de las

177
177

reivindicaciones 1 a 8 en una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 10.- El método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde se emplea un bisfosfonato y la enfermedad proliferativa es cáncer de próstata refractario de hormona con metástasis ósea.

11.- El método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde se emplea carboplatino u oxaliplatino y la enfermedad
10 proliferativa en cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de cerviz, cáncer de próstata o cáncer de colon.

12.- El método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 9, en donde se emplea PTK787 y la enfermedad proliferativa es
15 cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza o cuello, cáncer de cerviz, cáncer de próstata o cáncer de colon.

13.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad que es conjunta y terapéuticamente efectiva contra una enfermedad proliferativa de una combinación farmacéutica de
20 acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

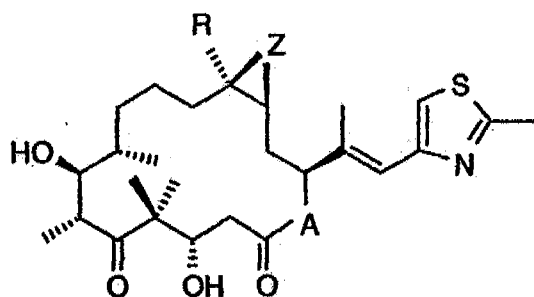
14.- Una combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizarse en el retraso de la progresión o en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

25 15.- El uso de una combinación de acuerdo con cualquiera de

42

las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

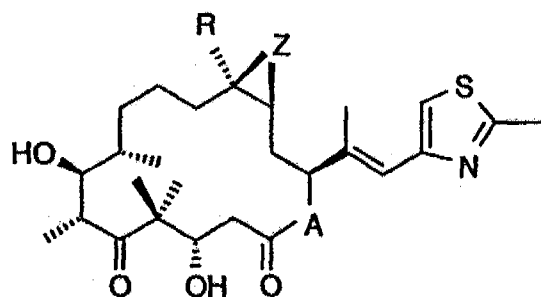
16.- El uso de un bisfosfonato en combinación con un derivado de epotilona de la fórmula I:



en donde el compuesto A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace,

para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

17.- El uso de cisplatino, carboplatino u oxaliplatino en combinación con un derivado de epotilona de la fórmula I:

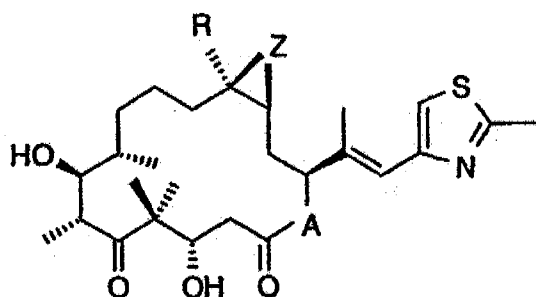


en donde el compuesto A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace,

para la preparación de un medicamento para el retraso de la
5 progresión o el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

18.- El uso de un compuesto vasculoestático en combinación con un derivado de epotilona de la fórmula I:

10



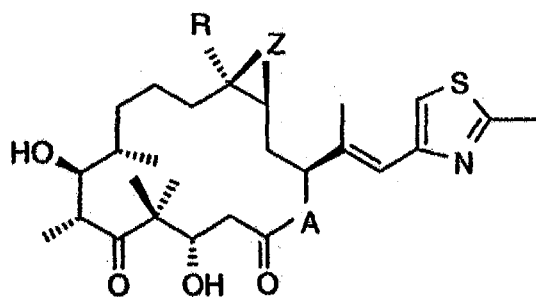
(I)

15 en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace, para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o el tratamiento de una enfermedad asociada con angiogénesis desregulada.

20 19.- El uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto vasculoestático es PTK787.

20.- Un paquete comercial que comprende (a) un bisfosfonato, un compuesto de platino o un compuesto vasculoestático, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:

25



5

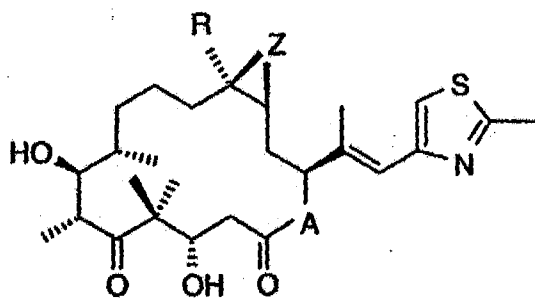
(II)

en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace, junto con las instrucciones para su uso simultáneo, separado o secuencial en el retraso de la progresión o en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

10

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación que comprende (a) un bisfosfonato, un compuesto de platino o un compuesto
5 vasculoestático, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I,



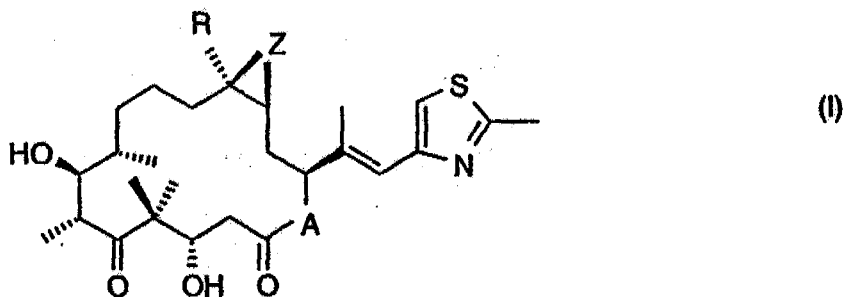
(I)

en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo inferior, y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada
15 caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, separado o secuencial, en particular para el retraso de la progresión o para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una
20 enfermedad de tumor sólido; una composición farmacéutica, un paquete comercial o un producto que comprende dicha combinación; el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y a un método para el tratamiento de un
25 animal de sangre caliente.

REIVINDICACIONES

1.- Una combinación que comprende (a) un bisfosfonato, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I:

5



10

en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo inferior, R es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y Z es O, o un enlace,

15 en donde los ingredientes activos (a) e (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para uso simultáneo, separado o secuencial.

20

2- La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se emplea un bisfosfonato seleccionado del grupo que consiste de ácido etridónico, ácido clodróico, ácido tiludróico, ácido pamidróico, ácido alendróico, ácido ibandróico, ácido risedróico y ácido
25 zoledróico.

83
183

3.- La combinación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el bisfosfonato es ácido zoledrónico.

4.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las 5 reivindicaciones 1 a 3, que comprende un derivado de epotilona de la fórmula I, en donde A representa O, R es alquilo de 1 a 7 átomos de carbono ó hidrógeno y Z es O, o un enlace.

5.- La combinación de acuerdo con cualquiera de las 10 reivindicaciones 1 a 4, la cual es una preparación combinada o una composición farmacéutica.

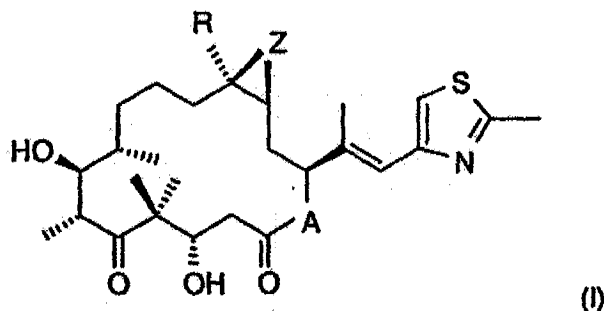
6.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad de los ingredientes (a) y (b), la cual es terapéuticamente 15 efectiva contra una enfermedad proliferativa, de acuerdo con la combinación farmacéutica de las reivindicaciones 1 a 5 y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. Una combinación de acuerdo con cualquiera de las 20 reivindicaciones 1 a 5 para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

48

RESUMEN

La invención se refiere a una combinación que comprende (a) un bisfosfonato, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I,



10

en donde A representa O u NR_N , en donde R_N es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, R es hidrógeno o alquilo de 1 a 7 átomos de carbono, y Z es O, o un enlace, en donde los ingredientes activos (a) y (b) están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el uso simultáneo, separado o secuencial, en particular para el retraso de la progresión o para el tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente una enfermedad de tumor sólido; una composición farmacéutica, un paquete comercial o un producto que comprende dicha combinación; el uso de dicha combinación para la preparación de un medicamento para el retraso de la progresión o para el tratamiento de una enfermedad proliferativa y a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente.

15

20

185
189

PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
**INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)**

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :

C07D 493/00

A2

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 00/49019**

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

24. August 2000 (24.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01331

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Februar 2000 (18.02.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 08 760.1

18. Februar 1999 (18.02.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESellschaft [DE/DE]; Müllerstr. 178, D-13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstr. 8a, D-13503 Berlin (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstr. 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstr. 51, D-13156 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Alterstr. 7, D-16515 Oranienburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: NOVEL EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE

(54) Bezeichnung: NEUE EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG

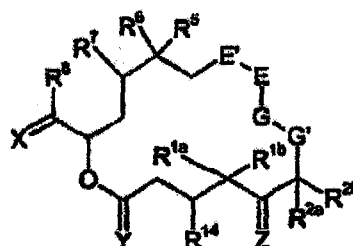
(57) Abstract

The invention relates to novel epothilone derivatives of general formula (I), wherein the substituents Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, G'-G-E-E', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁴ and X have the meanings specified in the description. The novel compounds interact with tubulin by stabilising the microtubuli which are formed. They are able to influence the cell division phase-specifically and are suitable for treating malignant tumours such as cancers

of the ovaries, stomach, colon, glands, breasts, lungs and head and neck, malignant melanoma and acute lymphocytic and myelocytic leukaemia. The compounds are also suitable for anti-angiogenesis therapy and for treating chronic inflammatory diseases (psoriasis, arthritis) and can be deposited on or in polymer materials in order to prevent uncontrolled cell proliferations on medical implants and to improve the compatibility thereof. The inventive compounds can be used alone or in combination with other principles and classes of substances that can be used in the therapy of tumours in order to achieve additive or synergistic effects.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten Y, Z, R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, G'-G-E-E', R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁴ und X die in der Beschreibung näher angegebenen Bedeutungen haben. Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Ausserdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemässen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.



(I)

Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

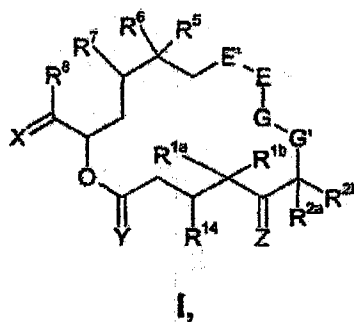
15

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

20

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

25



worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,

30

wobei

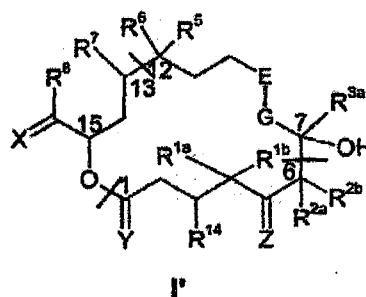
R12 **Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PGZ**

ist.

bedeuten.

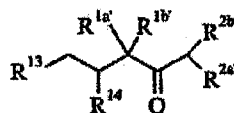
5

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C. Dieses Verfahren ist zur Herstellung von anderen Epothilon-Derivaten, welche sich im Abschnitt von Kohlenstoffatom 7 bis Kohlenstoffatom 10 von den erfindungsgemäßen Verbindungen unterscheiden, in der DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie in der dazu korrespondierenden PCT/EP98/05064 beschrieben. Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet.



15

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A

20 worin

R1a', R1b', R2a' und R2b' die bereits für R1a, R1b, R2a und R2b genannten Bedeutungen haben und

R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,

R¹⁴ **Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},**

25 R13a, R14a Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)₀-Gruppe oder gemeinsam eine CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,

R13b, R14b Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe,

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechnismen weitgehend unbeeinflusst ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitubin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,

- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI₂, PGE₁, 6-Oxo-PGE₁ sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol).
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorstadium fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper,

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.

Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. ätherischen Ölen) gemischt werden.

Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Diejenigen Verbindungen der Formeln B, AB, CB, ABC sowie insbesondere I, die im Abschnitt G'-G-E-E' eine bzw. zwei Doppelbindungen aufweisen, stellen

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



190

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) International Publication Number: WO 00/59485 (43) International Publication Date: 12 October 2000 (12.10.00)
(21) International Application Number: PCT/EP00/03029 (22) International Filing Date: 5 April 2000 (05.04.00) (30) Priority Data: 9907908.9 7 April 1999 (07.04.99) GB (71) Applicant (for all designated States except AT US): NOVAR-TIS AG [CH/CH]; Schwarzwaldallee 215, CH-4058 Basel (CH). (71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VER-WALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H [AT/AT]; Brunner Strasse 59 A-1230 Vienna (AT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): BATAILLE, François-Régis [FR/FR]; 24, rue des Patures, F-44240 La Chapelle sur Erdre (FR). AMIOT, Martine, Laurence [FR/FR]; 5, chemin Renaud, F-44100 Nantes (FR). (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002 Basel (CH).		(81) Designated States: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published Without international search report and to be republished upon receipt of that report.
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES		
(57) Abstract		
A pharmaceutical composition is provided for treatment of malignancies which comprises in combination a bisphosphonate and a matrix metalloproteinase inhibitor for simultaneous, sequential or separate use, provided that the bisphosphonate is not ibandronate when the MMP inhibitor is TIMP-2, e.g. for inhibiting the development of soft tissue metastases during the treatment of a malignant disease with a bisphosphonate wherein treatment with the bisphosphonate gives rise to increased MMP secretion.		

PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES

This invention relates to pharmaceutical compositions and uses, in particular to pharmaceutical compositions for use in the prophylaxis and treatment of malignant diseases, especially malignant diseases which are associated with the development of bone metastases or excessive bone resorption.

Bisphosphonates have recently become available for longterm treatment of patients with Multiple Myeloma (MM). These pyrophosphate analogs not only reduce the occurrence of skeletal related events but they also provide patients with clinical benefit and improve survival. Bisphosphonates are able to prevent bone resorption *in vivo*; the therapeutic efficacy of bisphosphonates has been demonstrated in the treatment of Paget's disease of bone, tumor-induced hypercalcemia and, more recently, bone metastasis and multiple myeloma (MM) (for review see Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical. In Bisphosphonates in Bone Disease. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163). The mechanisms by which bisphosphonates inhibit bone resorption are still poorly understood and seem to vary according to the bisphosphonates studied. Bisphosphonates have been shown to bind strongly to the hydroxyapatite crystals of bone, to reduce bone turn-over and resorption, to decrease the levels of hydroxyproline or alkaline phosphatase in the blood, and in addition to inhibit both the activation and the activity of osteoclasts.

MM is a plasma-cell malignancy characterized by the proliferation and the accumulation of malignant plasma cells within the bone marrow. The main clinical consequences are lytic bone lesions associated with pathologic fractures and bone pain. These lesions result from an excessive bone resorption, frequently leading to hypercalcemia. Bisphosphonates have been introduced for the long-term treatment of MM in combination with conventional chemotherapy. It has been shown recently that bisphosphonates such as clodronate and pamidronate can reduce the occurrence of skeletal related events such as lytic bone lesions and pathologic fractures and can relieve bone pain and improve the quality of life of patients.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 9/02/2008

Abogada
JIMENA ESCOBAR URIBE
Apoderada

ASUNTO	Radicación	04011525
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	3969
	Folios	196

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/EP02/08020		
Fecha de Presentación Internal.	185/07/2002		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 144 a 181
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 175 a 180 como se radicó inicialmente
Folios 182 a 183 modificadas en la divisional realizada
- 1.3. Prioridad: Fecha, 19/07/2001,
País: US,
Número: 60/306,571; 60/306,559; 60/306,560
- 1.4. Respuesta del solicitante Folios: 136 a 140

2. Objeto de la invención

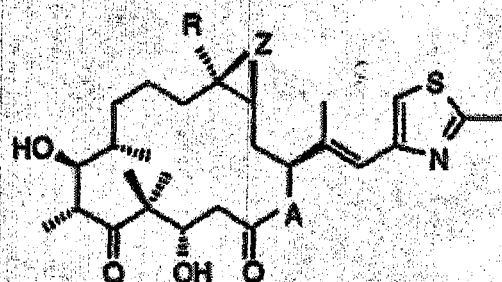
Título modificado: **COMBINACIONES QUE COMPRENDEN EPOTILONAS** y número de folio: 138

El objeto de la invención consiste en:

- Una combinación que comprende (a) un bisfosfonato, y (b) un derivado de epotilona de la fórmula I y opcionalmente por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para el retraso de la progresión o tratamiento de una enfermedad proliferativa, especialmente de tumor sólido.
- Una composición farmacéutica que comprende dicha combinación.

Reivindicaciones 1-5: combinación que comprende:

- Un bisfosfonato: ácido etridrónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.
- Un derivado de epotilona de fórmula (I)



Reivindicación 6-7: Composición que comprende:

- Un bisfosfonato
- Un derivado de epotilona
- Un vehículo farmacéuticamente aceptable

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones útiles y novedosas que exhiban un perfil mejorado, incluyendo un espectro más amplio de la actividad antitumoral, eficacia contra tumores resistentes a múltiples fármacos y una seguridad y tolerabilidad más altas en vista de las limitaciones que se han observado con otros medicamentos como los taxanos y sus efectos laterales en terapias de combinación.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una combinación o una composición farmacéutica que comprende (a) un bifosfonato, y (b) un derivado de epotilona de fórmula I.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K45/00; A61K31/282; A61K31/427; A61K31/429; A61K31/502; A61K31/555; A61K31/663; A61K31/675; A61K33/24; A61K45/06; A61P35/00; A61P43/00; A61K31/28; A61K31/427; A61K31/429; A61K31/502; A61K31/555; A61K31/662; A61K31/675; A61K33/24; A61K45/00; A61P35/00; A61P43/00; A61K31/00

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- Se demuestra la eficacia de las combinaciones reivindicadas (folios 170-176) pero este despacho insiste en la importancia de relacionar resultados de estudios

comparativos que muestren que existe reducción de los efectos colaterales y mayor supervivencia con respecto a los taxanos o compuestos similares, ya que se recalca sobre la eficacia terapéutica de los bisfosfonatos sobre ciertas enfermedades en cuanto a efecto aditivo, efecto ventajoso adicional, reducción de efectos colaterales o reducción en las dosis, pero no se demuestra lamayor efectividad comparado con otros compuestos.

- La descripción de la solicitud menciona posibilidades a proteger que no concuerdan con lo reivindicado actualmente.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Reivindicación 7: se reivindica una combinación por su uso posterior lo cual no se acepta.

Se requiere al interesado para que realice las modificaciones correspondientes a fin de subsanar las no conformidades encontradas por este Despacho.

4. **Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 19/07/2001

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	WO 00/49019	NOVEL EPOTHILONE DERIVATIVES, METHOD FOR PRODUCING THEM AND THEIR PHARMACEUTICAL USE	24/08/2000
D ₂	WO 00/59485	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND USES	12/10/2000

5. **Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)**

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica (de 1 - 5) combinación que comprende un bisfosfonato: ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico y un derivado de epotilona de fórmula (I) además una composición (6-7) que comprende un bisfosfonato, un derivado de epotilona y un vehículo

Dicha combinación se ve afectada por el siguiente documento más cercano del Estado de la Técnica:

D₁ enseña (ver folio: 128) derivados de epotilonas A o B, útiles en terapia antiangiogénesis, tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y en terapia anticancerígena donde la epotilona puede combinarse con otros agentes quimioterapéuticos para conseguir efectos aditivos o sinérgicos (ver folios 185-188).

D₂ enseña (ver folios 190 - 191) composiciones farmacéuticas para el tratamiento de malignidades las cuales comprenden combinaciones de bisfosfonatos con

inhibidores de metaloproteinasa para inhibir el desarrollo de las metástasis de tejidos blandos durante el tratamiento de enfermedades malignas.

CARACTERÍSTICAS REIVINDICADAS	D ₁	D ₂
Bisfosfonatos	-	SI
Derivados de epotilona	SI	-

La única diferencia con D₁ es que esta solicitud combina epotilona con bisfosfonatos y no con otras alternativas como sucede con la anterioridad, también en D₂ se observa que se estan combinando bisfosfonatos con otros agentes anti cancerígenos en cantidades efectivas para tratar el cáncer lo cual haría obvio que una persona versada en la materia pensara en combinar igualmente bosfosfonatos con epotilonas para conseguir el mismo efecto por lo cual esta diferencia no concede un efecto técnico inesperado o una ventaja que otorgue un salto tecnológico ventajoso excepcional.

De esta forma no puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada porque la descripción no presenta datos o resultados comparativos en tal sentido según lo requerido en el ítem 3.1.

Así el Problema Técnico Objetivo fundamental de la Invención Reivindicada no puede definirse y la combinación y composición reivindicadas se consideran tan solo una alternativa, sin algún salto tecnológico que las haga superior a lo previamente conocido.

Por consiguiente, de acuerdo a las consideraciones expuestas anteriormente, resultaría obvio el diseño de este tipo de combinaciones y composiciones para un experto en la materia.

Si el solicitante considera que las combinaciones y composiciones de la invención son superiores a lo conocido, este despacho le recomienda aportar datos relacionados para poder llegar a tal conclusión.

6 Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	WO 00/49019	1-7	NIVEL INVENTIVO
D ₂	WO 00/59485	1-7	NIVEL INVENTIVO

7 Respuesta a los argumentos del solicitante:

Este despacho informa al solicitante que son aceptadas sus divisionales y que se ha procedido a analizar cada una por separado pero también se informa que no han sido aceptados sus argumentos con respecto a la no afectación de la solicitud inicialmente presentada por la anterioridad seleccionada debido a que si bien no se afecta por novedad, sí se ve afectado su nivel inventivo ya que los compuestos utilizados se conocían con anticipación en el estado de la técnica solos y/o combinados con otros de sus mismos géneros, haciendo de esta forma que sea obvia la combinación seleccionada por la solicitud por un experto en la materia.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

14 MAR. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No. 355	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--