

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL 21-02-2006

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4002 Basilea,
Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución : Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/EP2004/008107**

Fecha **20 de julio de 2004**

Publicación Internacional No. **WO 2005/014006 A1**

Fecha **17 de febrero de 2005**

**6 TÍTULO (54) COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE CATEPSINA K Y UN
BISEFENATO EN EL TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEA,
CRECIMIENTO DE TUMOR Y PÉRDIDA ÓSEA INDUCIDA POR TUMOR.**

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/663, 31/451, 31/445, 31/505, 31/506, A61P 19/00

19/10, 35/00, 35/04

8 Prioridad

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

21 de julio de 2003

(31) Número de Solicitud

60/488,925

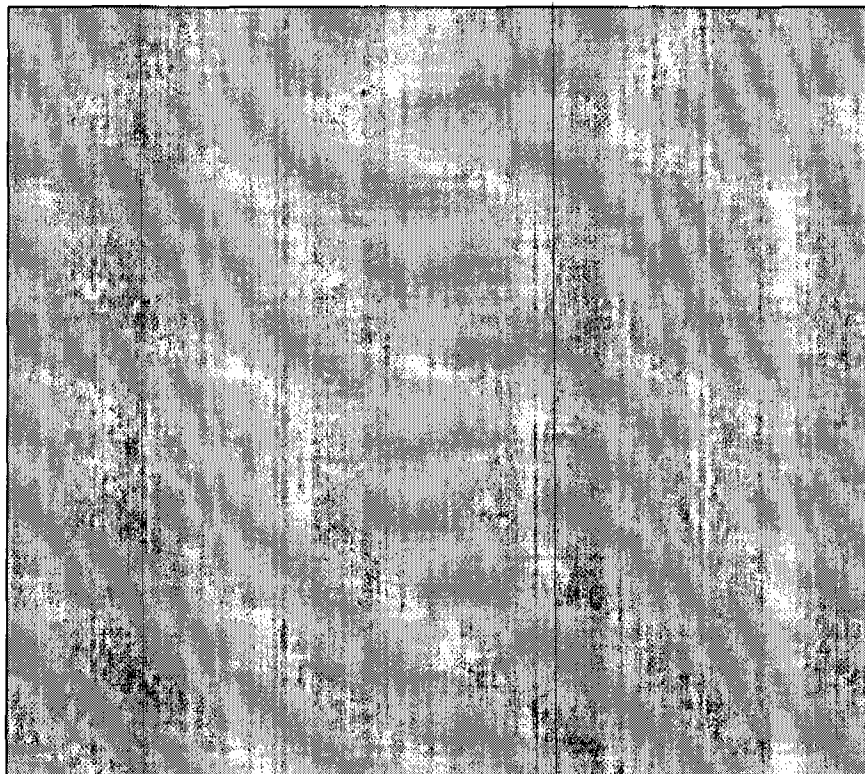
SI ☒ NO ☐

9 Comprobante de pago No. 06 - 13.129

Fecha 16 de febrero de 2006

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 17.398
- ☒ Poderes si fuere el caso * **Protocolo No. 17.398**
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: *Jimena Escobar Uribe*

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

2925 *(Handwritten mark)*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 13,129
FECHA : FEBRERO 16 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 06015300 00000000 Folios: 96
Fecha (AMD): 2006-02-21 14:54:02
Trámite : 011 PAT-PATENT 378 FASE VACÍ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	10659564	16/02/2006	4,216,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL :	\$ 463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.)

ZIMMERMANN, Johann

(Oberdorfstrasse 8, 79424 Auggen, Alemania);

2.)

GOESSL, Carsten

(11 Cattano Avenue, Apt.412, Morristown, New Jersey 07060, Estados Unidos de América).

A
J

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **“COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE CATEPSINA K Y UN BISFOFONATO EN EL TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEA, CRECIMIENTO DE TUMOR Y PÉRDIDA ÓSEA INDUCIDA POR TUMOR”**.

Clase: A61K 31/663


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

9/5

RESUMEN

Esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden ciertos tipos de bisfosfonatos y ciertos tipos de inhibidores de Catepsina K, en particular en la prevención y
5 tratamiento de metástasis ósea, hipercalcemia inducida por tumor, crecimiento de tumor, pérdida ósea inducida por tumor y enfermedades de pérdida ósea tal como osteoporosis o pérdida ósea inducida por terapia de cáncer.

10
6

**COMBINACIONES DE UN INHIBIDOR DE CATEPSINA K Y UN
BISFOFONATO EN EL TRATAMIENTO DE METÁSTASIS ÓSEA,
CRECIMIENTO DE TUMOR Y PÉRDIDA ÓSEA INDUCIDA POR
TUMOR**

5

Esta invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que comprenden ciertos tipos de bisfosfonatos y ciertos tipos de inhibidores de Catepsina K, en particular para la prevención y tratamiento de metástasis ósea, hipercalcemia inducida por tumor, crecimiento de tumor, pérdida ósea inducida por tumor y enfermedades de pérdida ósea tales como osteoporosis o pérdida ósea inducida por terapia de cáncer (por ejemplo, régimen de quimioterapia, hueso post transplante de médula ósea, agentes agotadores de la hormona sexual, tal como orquiectomía/oforectomía bilateral (castración quirúrgica), análogos LHRH para cáncer de mama premenopáusico o cáncer de próstata (castración química), quimioterapia que induce la menopausia en mujeres con cáncer de mama, adición de inhibidores de aromatasa (por ejemplo, letrozola) a terapia LHRH en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama o como autónomas en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama. En estos casos la intención es disminuir los niveles de la hormona sexual ya bajos a casi niveles indetectables).

Los bisfosfonatos se utilizan ampliamente para inhibir la actividad de osteoclasto en una variedad de tanto enfermedades malignas como benignas que incluyen la reabsorción ósea excesiva.

st
X

Estos análogos de pirofosfato no solamente reducen la ocurrencia de eventos relacionados con el esqueleto (por ejemplo, fracturas, necesidad de terapia de radiación, compresión de la médula espinal, hipercalcemia de enfermedad) sino que también proporcionan a los

5 pacientes beneficio clínico adicional (por ejemplo, reducción de dolor) y supervivencia potencialmente mejorada. Los bisfosfonatos son capaces de prevenir la reabsorción ósea *in vivo*; la eficacia terapéutica de bisfosfonatos se ha demostrado en el tratamiento de osteoporosis, osteopenia, enfermedad de Paget de hueso,

10 hipercalcemia inducida por tumor (TIH) y más recientemente, metástasis ósea (BM) de tumores sólidos y lesiones óseas de mieloma múltiple (MM). Los mecanismos por los cuales los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea aún no se entienden completamente y parecen variar de acuerdo con los bisfosfonatos estudiados. Los

15 bisfosfonatos han mostrado unirse fuertemente a los cristales de hidroxiapatita de hueso, reducir el cambio óseo y resorción, reducir los niveles de hidroxiprolina o fosfatasa alcalina en la sangre, y además inhibir la formación, reclutamiento, activación y la actividad de osteoclastos.

20 Catepsina K (cat K; también conocida como catepsina O y catepsina O2) se clona y encuentra que se expresa especialmente en osteoclastos (Shi G. -P *et al.*, 1995, FEBS Lett. 357:129-134; Inola T., *et al.*, 1995, Biochem. Biophys. Res. Común. 206:89-96; Li Y., 1995 *et al.*, J. Bone Miner. Res. 10: 1197-1202; Bromme D. *Et al.*, 1995, Biol.

25 Chem. Hoppre-Seyler 376:379-384; Tezuka, K. *et al.*, 1994, J Biol

12
8

Chem 269:1106-1109). Concurrente con la clonación, el desorden recesivo autosomal, pichodisostosis, caracterizado por un fenotipo osteopetrótico con una reducción en resorción ósea, se mapea a mutaciones presentes en el gen cat K (por ejemplo, Gelb, B. D. *et al.*, 5 1996, Science 273:1236-1238). Colágeno tipo I humano, el principal colágeno en hueso es un buen sustrato para catepsina K (ver por ejemplo, Kafienah, W. *et al.*, 1998, Biochem J 331:727-732). Los experimentos in vitro utilizando oligonucleótidos antisentido para cat K, han mostrado disminuir la resorción ósea in vitro, que se debe 10 probablemente a una reducción en la traslación de mRNA de cat K (ver Inui, T. *et al.*, 1997, J Biol. Chem 272:8109-8112. También ciertos inhibidores a base de péptido selectivo de cat K se han desarrollado (ver, por ejemplo, US 6,353,017) que pueden reducir la resorción ósea. De esta manera, su uso en diversos desordenes 15 relacionados con resorción ósea incrementada, incluyendo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, tumores (especialmente invasión de tumor y metástasis de tumor), enfermedad coronaria, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades infecciosas y enfermedades mediadas 20 inmunológicas (incluyendo rechazo de trasplante), se ha propuesto en mamíferos, en particular humanos (ver Brubaker., K.D. *et al.*, 2001, J Bone Miner Res 18:222-230 y Stroup, G.B., *et al.*, 2001, J Bone Miner Res 16:1739-1746).

La terapia de combinación de ciertos tipos de 25 bisfosfonatos y ciertos tipos de inhibidores de cat K puede tener un

13
9

número de beneficios incluyendo tratar de manera más efectiva la pérdida ósea subyacente de condiciones tales como en las siguientes enfermedades benignas, ejemplos de las cuales son varios desordenes relacionados con resorción ósea incrementada, incluyendo inflamación, artritis reumatoide, osteoartritis, osteoporosis, tumores (especialmente invasión de tumor y metástasis de tumor), enfermedad coronaria, aterosclerosis, enfermedades autoinmunes, enfermedades respiratorias, enfermedades infecciosas y enfermedades mediadas inmunológicas (incluyendo rechazo de transplante), enfermedad de Paget, pérdida ósea periprostética o incluyendo la prevención de pérdida ósea subcondral, formación de osteofito, y por último deterioro y destrucción de la articulación; pero también enfermedades malignas tales como osteolisis, debido a metástasis de tumor, incluyendo lesiones óseas de mieloma múltiple, e hipercalcemia de enfermedad, metástasis ósea, tumores y pérdida ósea inducida por terapia tales como del tratamiento de agentes agotadores de la hormona sexual, regímenes de quimioterapia que contienen corticoesteroide, pérdida ósea post transplante de médula ósea. En particular, la terapia de combinación de ciertos tipos de bisfosfonatos y ciertos tipos de inhibidores de cat K puede ser útil en el tratamiento de metástasis óseas, tumores y pérdida ósea inducida por tumor.

De acuerdo con lo anterior la presente invención proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de las enfermedades arriba mencionadas que comprende una combinación

14
10

ciertos tipos de bisfosfonatos como se describe abajo y ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo para uso simultáneo, secuencial o separado.

Además la invención proporciona el uso de ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo para la preparación de un medicamento, para utilizarse en combinación con ciertos tipos de bisfosfonatos como se describe abajo para el tratamiento de enfermedades como se describe arriba.

En la alternativa la invención proporciona uso de ciertos tipos de bisfosfonatos como se describe abajo para la preparación de un medicamento para utilizarse en combinación con ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo para el tratamiento de enfermedades como se describe arriba.

En un aspecto adicional la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece de una enfermedad como se describe arriba que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de ciertos tipos de bisfosfonatos como se describe abajo y una cantidad efectiva de ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo.

Todavía además la invención proporciona el uso de ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo en combinación con ciertos tipos de bisfosfonatos para inhibir metástasis ósea, inhibir el crecimiento celular de cáncer, inducir la apoptosis celular de cáncer y/o inhibir la pérdida ósea inducida por terapia de cáncer.

15
11

De acuerdo a lo anterior también la presente invención proporciona además una composición farmacéutica para inhibir la metástasis ósea, inhibir el crecimiento celular de cáncer, inducir la apoptosis celular de cáncer y/o inhibir la pérdida ósea inducida por tumor que comprende en combinación ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo en combinación con ciertos tipos de bisfosfonatos para uso simultáneo, secuencial o separado.

Además la invención proporciona el uso de ciertos tipos de bisfosfonatos como se describe abajo para la preparación de un medicamento, para utilizarse en combinación con ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo para inhibir metástasis ósea, inhibir el crecimiento celular de cáncer, inducir la apoptosis celular de cáncer, y/o inhibir la pérdida ósea inducida por tumor.

En un aspecto adicional la invención proporciona un método para tratar a un paciente que padece de metástasis ósea, crecimiento celular de cáncer, apoptosis celular de cáncer limitada y/o pérdida ósea inducida por terapia de cáncer que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de ciertos tipos de bisfosfonatos como se describe abajo y una cantidad efectiva de ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo.

En la presente descripción el término "tratamiento" incluye tanto tratamiento profiláctico como preventivo así como también tratamiento que modifica la enfermedad o curativo, incluyendo tratamiento de pacientes en riesgo de contraer la enfermedad o que se sospecha que han contraído la enfermedad así como también

pacientes enfermos.

La invención se aplica generalmente al tratamiento de enfermedades malignas y benignas para las cuales el tratamiento de inhibidor de cat K y/o bisfosfonato se indica o conoce que es efectivo.

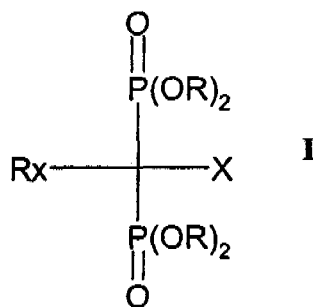
5 Preferentemente, la invención es aplicable para enfermedades malignas, por ejemplo, enfermedades con metástasis ósea, enfermedades con crecimiento de tumor y pérdida ósea inducida por tumor (osteolisis). Ejemplos de tales enfermedades incluyen cánceres, tales como cánceres de próstata y mama, mieloma múltiple
10 (MM), hipertensión inducida por tumor (TIH) y condiciones y enfermedades similares. En particular la invención es aplicable al tratamiento de mieloma múltiple y metástasis ósea (BM) asociada con cánceres tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de colón, cáncer renal y cáncer de próstata y otros cánceres de tumor
15 sólido.

Las composiciones, usos y métodos de la presente invención representan una mejora para terapia existente de enfermedades benignas y/o malignas en las cuales los bisfosfonatos y/o inhibidores de cat K se utilizan. La combinación de ciertos tipos
20 de bisfosfonato como se describe abajo con ciertos tipos de inhibidores de cat K como se describe abajo, ventajosamente da origen a niveles reducidos de actividad anti-metastática, anti-tumorogénica y anti-osteolítica inducida por tumor.

Los bisfosfonatos para utilizarse en la presente invención
25 son preferentemente N-bisfosfonatos.

17
13

Para los propósitos de la presente descripción un N-bisfosfonato es un compuesto que además a la parte de bisfosfato geminal característico comprende un nitrógeno que contiene cadena lateral, por ejemplo, un compuesto de la fórmula I



10

en donde

X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcanoilo, o un grupo amino substituido por alquilo C₁-C₄, o alcanoilo

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

15 Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente substituido, o un heterociclo que contiene nitrógeno (incluyendo heterociclos que contienen nitrógeno aromático),
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o cualquier hidrato de los mismos.

20

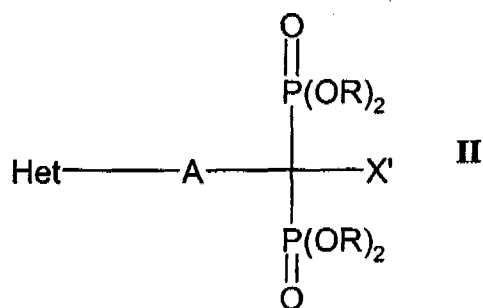
De esta manera, por ejemplo, N-bisfosfonatos adecuados para utilizarse en la invención pueden incluir los siguientes compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o cualquier hidrato de los mismos: ácido 3-amino-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico (ácido pamidrónico), por ejemplo, pamidronato (APD);

25

ácido 3-(N,N-di-metilamino)-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por

ejemplo, dimetil-APD; ácido 4-amino-1-hidroxibutano-1,1-difosfónico (ácido alendrónico), por ejemplo, alendronato, ácido 1-hidroxi-3-(metilpentilamino)-propilideno-bifosfónico, ácido ibandrónico, por ejemplo, ibandronato; ácido 6-amino-1-hidroxihexano-1,1-difosfónico, por ejemplo, amino-hexil-BP; ácido 3-(N-metil-N-n-pentilamino)-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico, por ejemplo metil-pentil-APD (=BM 21.0955); ácido 1-hidroxi-2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico, por ejemplo, ácido zolendrónico; ácido 1-hidroxi-2-(3-piridil)etano-1,1-difosfónico (ácido risedrónico), por ejemplo, risedronato, incluyendo sales de N-metil piridinio de los mismos, por ejemplo, yoduros de N-metil piridinio tales como NE-10244 o NE-10446; ácido 3-[N-(2-feniltioetil)-N-metilamino]-1-hidroxiopropano-1,1-difosfónico; ácido 1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propano-1,1-difosfónico, por ejemplo, EB 1053 (Leo); ácido 1-(N-fenilaminotiocarbonil)metano-1,1-difosfónico, por ejemplo, FR 78844 (Fujisawa); éster de tetraetilo de ácido 5-benzoil-3,4-dihidro-2H-pirazola-3,3-difosfónico, por ejemplo, U-81581 (Upjohn); y ácido 1-hidroxi-2-(imidazo[1,2-a]piridin-3-il)etano-1,1-difosfónico, por ejemplo YM 529.

En una modalidad un N-bisfosfonato particularmente preferido para utilizarse en la invención comprende un compuesto de la Fórmula II



5

en donde

Het es un radical de imidazola, oxazola, isoxazola, oxadiazola, tiazola, tiadiazola, piridina, 1,2,3-triazola, 1,2,4-triazola o bezimidazola, que se substituye opcionalmente por alquilo, halógeno, hidroxilo, carboxilo, un grupo amino opcionalmente substituido por radicales de alquilo o alcanilo o un radical de bencilo opcionalmente substituido por alquilo, nitro, amino o aminoalquilo;

A es una parte de hidrocarburo saturado o no saturado, ramificado o de cadena recta que contiene de 1 a 8 átomos de carbono;

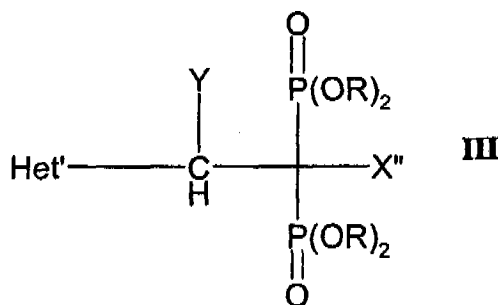
X' es un átomo de hidrógeno, opcionalmente substituido por alcanilo, o un grupo amino opcionalmente substituido por radicales de alcanilo o alquilo, y

R es un átomo de hidrógeno o un radical de alquilo,

y las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

En una modalidad adicional un bisfosfonato particularmente preferido para utilizarse en la invención comprende un compuesto de la fórmula III

20
16



5

en donde

Het' es un anillo de cinco miembros heteroaromático sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste de imidazolilo, imidazolinilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxazolinilo, tiazolilo, tiazolinilo, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo en donde dicho anillo puede hidrogenarse parcialmente y en donde dichos sustituyentes se seleccionan de al menos uno del grupo que consiste de alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, fenilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, halógeno y amino y en donde dos sustituyentes alquilo adyacentes de Het pueden juntos formar un segundo anillo;

Y es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

X'' es hidrógeno, hidroxilo, amino, o un grupo amino sustituido por alquilo C₁-C₄, y

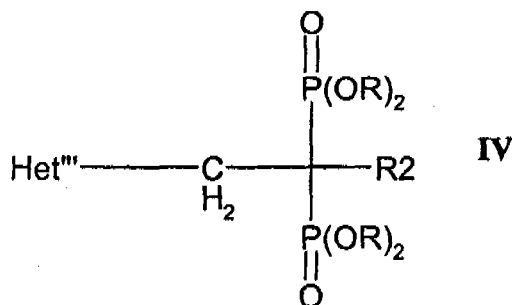
20 R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

así como también las sales farmacológicamente aceptables e isómeros de los mismos.

En todavía otra modalidad un bisfosfonato particularmente preferido para utilizarse en la invención comprende un compuesto de la fórmula IV

25

21
17



5

en donde

Het'' es un radical de imidazolilo, 2H-1,2,3-, 1H-1,2,4- o 4H-1,2,4- triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo o tiadiazolilo que se substituye o C-mono o di-substituye por alquilo inferior, por alcoxi inferior, por fenilo que puede a su vez ser mono- o disubstituido por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, por hidroxilo, por di-alquilamino inferior, por alquiltio inferior y/o por halógeno y se N-substituye en un átomo N adecuado por alquilo inferior o por fenil-alquilo inferior que puede a su vez ser mono- o disubstituido en la parte de fenilo por alquilo inferior, alcoxi inferior y/o halógeno, y

R2 es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquiltio inferior o halógeno, radicales inferiores que tiene hasta y que incluyen 7 átomos C, o una sal farmacológicamente aceptable de los mismos.

Ejemplos de N-bisfosfonatos particularmente preferidos para utilizarse en la invención son:

Ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-bencilimidazol-2-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

Ácido 2-(1-metilimidazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;

- Ácido 1-Amino-2-(1-metilimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 1-Amino-2-(1-bencilimidazol-4-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(1-metilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(1-bencilimidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
5 Ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(tiazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(imidazol-2-il)etano-1,1-difosfónico;
10 Ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(2-fenilimidazol-4(5)-il)etano-1,1-difosfónico;
Ácido 2-(4,5-dimetilimidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico; y
Ácido 2-(2-metilimidazol-4(5)-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico;
y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

- 15 El N-bisfosfonato más preferido para utilizarse en la invención es ácido 2-(imidazol-1-il)-1-hidroxietano-1,1-difosfónico (Ácido zolendróico) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en particular ácido zolendróico.

- Todos los derivados de ácido N-bifosfónico mencionados
20 arriba se conocen bien de la literatura. Esta incluye su fabricación (ver por ejemplo, EP-A-513760, pp. 13-48). Por ejemplo, ácido 3-amino-1-hidroxipropano-1,1-difosfónico como se describe por ejemplo en patente de E.U. 3,962,432 así como también la sal de disodio como en las patentes de E.U. 4,639,338 y 4,711,880 y ácido 1-hidroxi-2-
25 (imidazol-1-il)etano-1,1-difosfónico y se prepara como se describe,

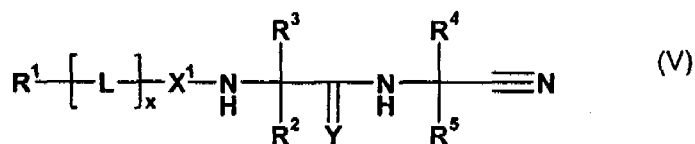
23
19

por ejemplo, en la patente de E.U. 4,939,130. Ver también las patentes de E.U. 4,777,163 y 4,687,767.

Los N-bisfosfonatos pueden utilizarse en la forma de un isómero o de una mezcla de isómeros donde sea apropiado, típicamente como isómeros ópticos tales como enantiómeros o diastereoisómeros o isómeros geométricos, típicamente cis-trans isómeros. Los isómeros ópticos se obtienen en la forma de los antípodos puros y/o como racematos.

Los N-bisfosfonatos también pueden utilizarse en la forma de sus hidratos o incluyen otros solventes utilizados para su cristalización.

Los inhibidores de cat K utilizados en las composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento de la presente invención típicamente comprenden un compuesto de la fórmula V, o un éster fisiológicamente aceptable y dividible o una sal del mismo



en donde R¹ es opcionalmente substituido (arilo, aril-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, heterociclilo o heterocicilil-alquilo inferior);

R² y R³ juntos representan alquilenos inferiores, opcionalmente interrumpido por O, S, o NR⁶, para formar un anillo con el átomo de carbono al cual se unen, y R⁶ es hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior;

R^4 y R^5 son independientemente H, u opcionalmente substituido (alquilo inferior o aril-alquilo inferior), $-C(O)OR^7$, o $-C(O)NR^7R^8$, en donde R^7 es opcionalmente substituido (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, bicicloalquilo, bicicloalquilo o
5 heterociclilo), y R^8 es H, u opcionalmente substituido (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, bicicloalquilo, bicicloalquilo o heterociclilo); o

R^4 y R^5 juntos representan alquilenos inferiores, opcionalmente interrumpido por O, S o NR^6 , para formar un anillo con el átomo de
10 carbono al cual se unen, y R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior; o

R^4 es H o alquilo inferior opcionalmente substituido, y R^5 es un substituyente de la fórmula $-X^2-(Y^1)_n-(Ar)_p-Q-Z$ en donde

Y^1 es O, S, SO, SO_2 , $N(R^6)SO_2$, $N-R^6$, SO_2NR^6 , $CONR^6$ o NR^6CO ;

15 N es cero o uno;

P es cero o uno;

X^2 es alquilenos inferiores; o cuando n es cero, X^2 es también alquilenos C_2-C_7 interrumpido por O, S, SO, SO_2 , NR^6 , SO_2NR^6 , $CONR^6$, o NR^6CO , y R^6 es hidrógeno, alquilo inferior, o aril-alquilo inferior;

20 Ar es arileno;

Z es hidroxilo, aciloxi, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxilo amidado, aminosulfonilo, (alquilo inferior o aril-alquilo inferior)aminosulfonilo, o (alquilo inferior o aril-alquilo inferior)sulfonilaminocarbonilo; o Z es tetrazolilo, triazolilo o

25 imidazolilo;

28
21

Q es un enlace directo, alquileno inferior, Y¹-alquileno inferior o alquileno C₂-C₇ interrumpido por Y¹;

X¹ es -C(O)-, -C(S)-, -S(O)-, -S(O)₂- o -P(O)(OR⁶)-, y R⁶ es como se define arriba;

5 Y es oxígeno o azufre;

L es -Het- opcionalmente substituido, -Het-CH₂- o -CH₂-Het-, y Het es un hetero átomo seleccionado de O, N o S; y

X es cero o uno; y

arilo en las definiciones anteriores representa arilo heterocíclico o

10 carbocíclico.

Los compuestos particulares de la fórmula V son aquellos en donde R¹ es un fenilo substituido, por ejemplo, mientras el substituyente es un substituyente heterocíclico que contiene nitrógeno opcionalmente substituido (=Het^{IV}). Este substituyente puede encontrarse en la posición 2 o 3 del anillo de fenilo, a través de preferentemente en la posición 4. Het^{IV} significa un sistema de anillo heterocíclico que contiene al menos un átomo de nitrógeno, de 2 a 10, preferentemente de 3 a 7, más preferentemente 4 o 5, átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, S o preferentemente N.

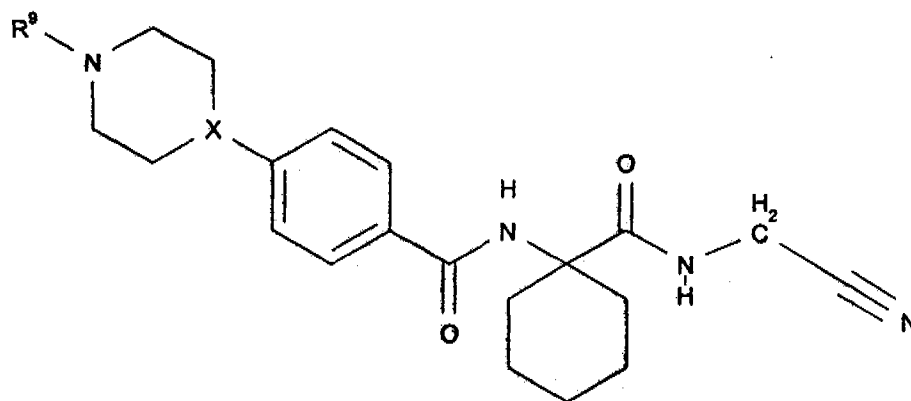
Het^{IV} puede comprender un heterociclo que contiene nitrógeno, por ejemplo, un aromático, aunque preferentemente comprende un heterociclo que contiene nitrógeno saturado. Los heterociclos que contienen nitrógeno saturado particularmente preferidos son piperazinilo, preferentemente piperazin-1-ilo o

26
V

piperidinilo, preferentemente piperidin-4-ilo.

Het^{IV} puede substituirse por uno o más substituyentes, por ejemplo, por hasta 5 substituyentes independientemente seleccionados de halógeno, hidroxilo, amino, nitro, alquilo C₁₋₄ 5 opcionalmente substituido (por ejemplo, alquilo substituido por hidroxilo, alquilo, amino, alquilamino opcionalmente substituido, dialquilamino opcionalmente substituido, arilo o heterociclilo), alcoxi C₁₋₄. Preferentemente Het^{IV} se substituye a un átomo de nitrógeno, más preferentemente mono-substituido en un átomo de nitrógeno. 10 Los substituyentes preferidos para Het^{IV} son alquilo inferior C₁₋₇, alcoxi inferior C₁₋₇-alquilo inferior C₁₋₇, arilo C₅₋₁₀-alquilo inferior C₁₋₇ o cicloalquilo C₃₋₈.

Las modalidades particularmente preferidas de la invención proporcionan un compuesto de la fórmula VI, o una sal 15 farmacéuticamente aceptable o éster del mismo.



VI

en donde X es CH o N, y

R⁹ es H, alquilo inferior C₁₋₇, alcoxi inferior C₁₋₇-alquilo inferior C₁₋₇, 25 C₇, arilo C₅₋₁₀-alquilo inferior C₁₋₇, o cicloalquilo C₃₋₈.

De esta manera los ejemplos particulares de R⁹ como alquilo inferior C₁-C₇ son metilo, etilo, n-propilo o i-propilo se prefieren. Un ejemplo particular de R como alcoxi inferior C₁-C₇-alquilo inferior C₁-C₇ es metoxietilo. Un ejemplo particular de R como

5 arilo C₅-C₁₀-alquilo inferior C₁-C₇ es bencilo. Un ejemplo particular de R como cicloalquilo C₃-C₈ es ciclopentilo. Ejemplos de compuestos particulares de la fórmula VI son: N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-

10 carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4--bencil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-

15 ciclohexil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-

20 ciclohexil]-4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperidin-4-il)-benzamida.

El inhibidor de cat K más preferido para utilizarse en la invención es N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-

25 piperazin-1-il)-benzamida; o una sal farmacológicamente aceptable de

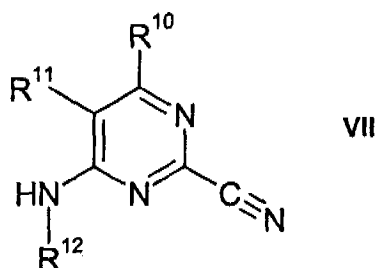
28
24

la misma, por ejemplo, sal de maleato de hidrógeno de la misma.

Todos los inhibidores de cat K mencionados arriba se conocen de la literatura. Esta incluye su producción (ver, por ejemplo, EU 6,353,017B1, pp. 15-17).

5 Una clase alternativa de compuestos de inhibidores de K para utilizarse en la invención comprende un compuesto de la fórmula VII, o un éster fisiológicamente aceptable y dividible o una sal del mismo

10



en donde

15 R^{10} es H, $-R^{14}$, $-OR^{14}$ o $NR^{13}R^{14}$;

en donde R^{13} es H, alquilo inferior o cicloalquilo C_3 a C_{10} , y

R^{14} es alquilo inferior o cicloalquilo C_3 a C_{10} , y

en donde R^{13} y R^{14} son independientemente, opcionalmente substituido por halo, hidroxí, alcoxi inferior, CN, NO_2 , u opcionalmente

20 mono- o di-alquilo inferior amino substituido;

R^{11} es $-CO-NR^{15}R^{16}$, $-NH-CO-R^{15}$, $-CH_2-NH-C(O)-R^{15}$, $-CO-R^{15}$, $-S(O)-R^{15}$, $-S(O)_2-R^{15}$, $-CH_2-CO-R^{15}$ o $-CH_2-NR^{15}R^{16}$,

en donde

R^{15} es arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo C_3 - C_{10} , cicloalquilo C_3 -

25 C_{10} -alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior,

27
25

R^{16} es H, arilo, aril-alquilo inferior, aril-alquenilo inferior, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} -alquilo inferior, heterociclilo o hetrociclil-alquilo inferior, o

en donde R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen
5 forman un grupo N-heterociclilo.

en donde N-heterociclilo denota una parte heterocíclica que contiene nitrógeno aromático o parcialmente no saturado, saturado unida a un átomo de nitrógeno del mismo que tiene de 3 a 8 átomos de anillo que contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N,
10 NR^{17} , O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, en donde R^{17} es H u opcionalmente substituido (alquilo inferior, carboxi, acilo (incluyendo tanto acilo de alquilo inferior, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo, o acilo de arilo, por ejemplo, benzoilo), amido, arilo, $S(O)$ o $S(O)_2$), y en donde N-heterociclilo se fusiona opcionalmente en una estructura bicíclica,
15 por ejemplo con un anillo de piridina o benceno, y en donde N-heterociclilo se enlaza opcionalmente en una estructura espiro con un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 3 a 8 miembros en donde el anillo heterocíclico tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, NR^{16} , O, S, $S(O)$, o $S(O)_2$ en donde
20 R^{16} es como se define arriba), y en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, NR^{17} , O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$ en donde R^{17} es como se define arriba), y en donde R^{15} y R^{16} son independientemente, opcionalmente substituido por uno o más grupos,
25 por ejemplo 1-3 grupos seleccionados de halo, hidroxí, oxi, alcoxi

inferior, CN o NO₂, u opcionalmente substituido (opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, alcoxi inferior, arilo, aril-alquilo inferior, N-heterociclilo o N-heterocicliil-alquilo inferior (en donde la substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes
5 seleccionados de halo, hidroxi, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, CN, NO₂, N-heterociclilo o N-heterocicliil-alquilo inferior, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido; R¹² es independientemente H, u opcionalmente substituido (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo C₃-
10 C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo inferior, heterociclilo o heterocicliil-alquilo inferior), y en donde R₂ es opcionalmente substituido por halo, hidroxi, oxo, alcoxi inferior, CN, NO₂, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido.

Halo o halógeno denota I, Br, Cl o F.

15 El término "inferior" referido arriba y de aquí en adelante en conexión con los radicales orgánicos o compuestos respectivamente se define tal como ramificado o no ramificado con hasta e incluyendo 7, preferentemente hasta e incluyendo 5 y ventajosamente uno, dos o tres átomos de carbono. Un grupo alquilo
20 inferior es ramificado o no ramificado y contiene 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente 1-5 átomos de carbono. Alquilo inferior representa: por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo de isopropilo, butilo terciario o nepentil (2,2-dimetilpropil).

Alquilo inferior halo-substituido es alquilo inferior C₁-C₇
25 substituido por hasta 6 átomos halo.

31
27

Un grupo alcoxi inferior es ramificado o no ramificado y contiene 1 a 7 átomos de carbono, preferentemente 1-4 átomos de carbono. Alcoxi inferior representa por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isopropoxi, isobutoxi o butoxi terciario.

5 Un grupo alqueno inferior, alquenilo o alqueniloxi es ramificado o no ramificado y contiene 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente 2-4 átomos de carbono y contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono. Alqueno inferior, alquenilo inferior o alqueniloxi inferior representa por ejemplo vinilo, prop-1-enilo, alilo,
10 butenilo, isopropenilo o isobutenilo y los equivalentes oxi de los mismos.

Un grupo alquino inferior, alquinilo o alquiloxi es ramificado o no ramificado y contiene 2 a 7 átomos de carbono, preferentemente 2-4 átomos de carbono y contiene al menos un
15 enlace triple de carbono-carbono. Alquino inferior o alquinilo representa por ejemplo etinilo, prop-1-inilo, propargilo, butinilo, isopropinilo o isobutinilo y los equivalentes oxi de los mismos.

En la presente descripción, los sustituyentes que contienen oxígeno, por ejemplo, alcoxi, alqueniloxi, alquiniloxi,
20 carbonilo, etc. comprende sus homólogos que contiene azufre; por ejemplo, tioalcoxi, tioalqueniloxi, tioalquiniloxi, tiocarbonilo, sulfona, sulfóxido, etc.

Arilo representa arilo heterocíclico o carbocíclico.

Arilo carbocíclico representa arilo monocíclico, bicíclico o
25 tricíclico, por ejemplo fenilo o fenilo mono-, di- o tri-sustituido por

uno, dos o tres radicales seleccionados de alquilo inferior, alcoxi inferior, arilo, hidroxilo, halógeno, ciano, trifluorometilo, alquilenodioxo inferior y oxo-alquilenos C_2-C_3 y otros sustituyentes, por ejemplo, como se describe en los ejemplos; o 1- o 2-naftilo; o 1- o 2-fenantrenilo. Alquilenodioxo inferior es un sustituyente divalente unido a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo, metilenodioxo o etilenodioxo. Oxo-alquilenos C_2-C_3 también es un sustituyente divalente unido a dos átomos de carbono adyacentes de fenilo, por ejemplo, oxietileno u oxipropileno. Un ejemplo para oxo-alquilenos C_2-C_3 -fenilo es 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo.

Preferido como arilo carbocíclico es naftilo, fenilo o fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, como se describe en los ejemplos, por ejemplo, mono- o disustituido por alcoxi inferior, fenilo, halógeno, alquilo inferior o trifluorometilo.

Arilo heterocíclico representa heteroarilo bicíclico o monocíclico, por ejemplo, piridilo, indolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, furanilo, pirrolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo o cualquier dicho radical sustituido, especialmente mono- o di-sustituido como se define arriba.

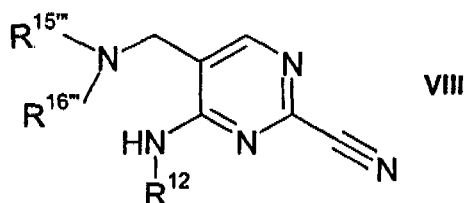
Preferentemente, arilo heterocíclico es piridilo, indolilo, quinolinilo, pirrolilo, tiazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tienilo o cualquier radical sustituido, especialmente mono- o di-sustituido como se define arriba.

33.
29

Cicloalquilo representa un hidrocarburo cíclico saturado
opcionalmente substituido por alquilo inferior que contiene 3 a 10
carbonos de anillo y es ventajosamente ciclopropilo, ciclopentilo,
ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo opcionalmente substituido por
5 alquilo inferior.

N-heterociclilo es como se define arriba. Los
substituyentes N-heterocíclicos preferidos son opcionalmente
substituido por pirrolidina, pirrola, diazola, triazola, tetrazola,
imidazola, oxazola, tiazola, piridina, pirimidina, triacina, piperidina,
10 piperazina, morfolina, eftalimida, hidantoina, oxazolidinona o 2,6-
dioxo-piperazina y, por ejemplo, como se describe de aquí en
adelante en los ejemplos.

En una modalidad adicional la invención proporciona un
compuesto de la fórmula VII o una sal farmacéuticamente aceptable o
15 éter de la misma



20 en donde R^{12} es como se define arriba y $R^{15'''}$ y $R^{16'''}$ son como se
define arriba para R^{15} y R^{16} respectivamente.

R^{12} es preferentemente $R^{12'}$ que es alquilo inferior, por
ejemplo, alquilo C_1 - C_6 de cadena recta o más preferentemente de
cadena ramificada, por ejemplo, especialmente 2-etilbutilo, isobutilo o
25 2,2-dimetilpropilo; o cicloalquilo C_3 - C_6 , especialmente ciclopropilo,

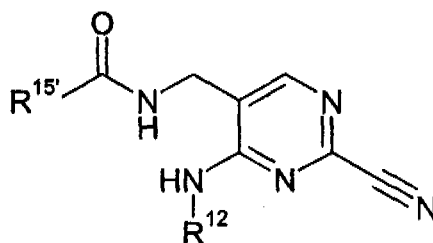
ciclopentilo ciclohexilo.

$R^{15''}$ y $R^{16''}$ pueden ser tales que $R^{15''}$ y $R^{16''}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo N-heterociclilo. $R^{15''}$ es preferentemente opcionalmente substituido (aril-alquilo inferior, heterociclil-arilo, N-heterociclil-arilo o aril-N-heterociclil (en donde N-heterociclil es como se define arriba). $R^{15''}$ es preferentemente opcionalmente substituido por de 1-4 substituyentes seleccionados de halo, hidroxí, nitro, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior. Por ejemplo $R^{15''}$ es 4-metoxi-bencilo, 3-metoxi-bencilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-bencilo, 4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-bencilo, 1-metil-1-fenil-etilo, 2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilo, 2-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-1,1-dimetil-etilo, 2-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1,1-dimetil-etilo, 2-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1,1-dimetil-etilo, 2-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-1,1-dimetil-etilo, 2-[3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-1,1-dimetil-etilo, 1,1-dimetil-2-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-etilo, 2-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-1,1-dimetil-etilo, 2-(4-metoxi-fenil)-etilo, 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-{4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-etilo, 2-(3-metoxi-fenil)-etilo, 2-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-etilo, 2-pirrol-1-il-etilo, 3-piperidin-1-il-propilo, 2-(4-metoxi-fenil)-2-metil-propilo, 2-metil-2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-2-metil-propilo, 2-{4-[4-(2-etoxi-etil)-

piperazin-1-il]-fenil}-2-metil-propil, 2-{4-[pirimidin-1-il]-fenil}-2-metil-propilo, 4-(3-metoxi-fenil)-piperazin-1-il-metilo, 4-(4-metoxi-fenil)-piperazin-1-il-metilo, 1-metil-1-(1-fenil-ciclopropil)-etilo. Por ejemplo, $R^{15'}$ y $R^{16'}$ junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un grupo N-heterociclilo es 4-(2-piridin-4-il-etil)-piperazin-1-ilo, [4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazin-1-ilo, 4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-ilo, 4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(2-Dietilamino-etil)-piperazin-1-ilo, 4-(3-Dietilamino-propil)-piperazin-1-ilo, 4-(1-metil-piperidin-4-il)-piperazin-1-ilo, 4-pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo, 4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-ilo.

En una modalidad preferida la invención proporciona un compuesto de la fórmula IX, o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma

15



en donde R^{12} es como se define arriba y $R^{15'}$ es como se define arriba para R^{15} .

R^{12} es preferentemente $R^{12'}$ que es alquilo inferior, por ejemplo alquilo C_1-C_6 de cadena recta o más preferentemente de cadena ramificada, por ejemplo, 2-etilbutilo, isobutilo, o 2,2-dimetilpropilo; o cicloalquilo C_3-C_6 , especialmente ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

26
32

R^{15'} es preferentemente opcionalmente substituido (aril-
alquilo inferior, heterociclil-arilo, N-heterociclil-arilo o aril-N-
heterociclil (en donde N-heterociclilo es como se define arriba). R^{15'}
es preferentemente opcionalmente substituido por de 1-4
5 substituyentes seleccionados de halo, nitro, ciano, alquilo inferior,
alcoxi inferior, alcoxi inferior-carbonilo o alcoxi inferior-alquilo
inferior. Por ejemplo, R^{15'} es 4-metoxi-fenilo, 4-(1-propil-piperidin-4-
il)-fenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-[1-(2-metoxi-etil)-
piperidin-4-il]-fenilo, 4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-[4-(4-metil-
10 piperazin-1-il)-fenil]-propionilo, 3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-
propionilo, 4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenilo, 4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-
fenilo, 4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil, 4-[4-(2-metoxi-etil)-
piperazin-1-il]-fenilo, 4-piperazin-1-il-fenilo, 4-[4-(éster de tert-butil
ácido carboxílico)piperazino-1-il]-fenilo, 3-[4-(éster de tert-butil ácido
15 carboxílico) piperazino-1-il]-fenilo, 3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilo. 3-
(4-etil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenilo, 3-[4-
(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenilo, 3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-
fenilo, 3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenilo, 3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-
metoxi-fenilo, 4-dimetilaminometil-fenilo, 4-(4-metil-piperazin-1-
20 ilmetil)-fenilo, 4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenilo, 4-metoxi-
3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenilo, 3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-
dimetil-propionilo, 3-[4-(4-propil-piperazin-1-il)-fenil]-propionilo, 3-(4-
pirrolidin-1-il-fenil)-propionilo, 3-[3-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-
dimetil-propionilo, 3-{3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-2,2-
25 dimetil-propionilo, 3-{3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-fenil}-2,2-

dimetil-propionilo, 3-(3-pirrolidin-1-il-fenil)-propionilo, 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-isobutilo, 2-(4-metoxi-fenil)-acetilo, 2-(3-metoxi-fenil)-acetilo, 2-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-acetilo, 2-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-acetilo, 2-[4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-fenil]-acetilo, 2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-acetilo, 2-[4-(2-dietilamino-etilamino)-fenil]-isobutilo, 2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-isobutilo.

Los compuestos particularmente preferidos son ejemplos como se describen en WO 03/020278A1, pp. 17-52, por ejemplo N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-piperazin-1-il-benzamida, 4-(4-{[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-

38
34

propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de
tert-butil de ácido carboxílico, 4-(3-{[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de
tert-butil de ácido carboxílico, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
5 poromidin-5-ilmetil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-
4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-
10 benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-
15 dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-dimetilaminometilo-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
20 4-metoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-
dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-
fenil]-2,2-dimetil-propionamida o sales farmacéuticamente aceptables
de los mismos.

Todos los inhibidores de cat K mencionados arriba como
25 una clase alternativa de los compuestos de K son conocidos de la

literatura. Esta incluye su producción (por ejemplo, WO 03/020278A1, pp. 9-12).

Las sales farmacológicamente aceptables de bisfosfonatos e inhibidores de cat K son preferentemente sales con bases, sales convenientemente de metal derivadas de grupos Ia, Ib, 5 IIa y IIb de la Tabla Periódica de los Elementos, incluyendo sales de metal álcali, por ejemplo, sales de potasio y especialmente de sodio, o sales de metal de tierra alcalina, preferentemente sales de magnesio o calcio, y también sales de amonio con aminas orgánicas o 10 amoniaco.

Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los inhibidores de catepsina K son sales de maleato, por ejemplo, maleato de N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida hidrógeno.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los N-bisfosfonatos son aquellos en donde uno, dos, tres o cuatro, en particular uno o dos, hidrógenos ácidos del ácido bisfosfónico se reemplazan por un catión farmacéuticamente aceptable, en particular, sodio, potasio o amonio, en primer caso 20 sodio.

Una combinación adecuada de la presente invención es un inhibidor de catepsina K con un N-bisfosfonato. Una combinación particularmente preferida es N-bisfosfonato como se describe en esta aplicación con un inhibidor de catepsina K como se describe en esta 25 aplicación. Más preferida es la combinación de cualquier inhibidor de

40
36

catepsina K con ácido zoledrónico o su sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular con ácido zolendrónico. Aún más preferida es la combinación de un inhibidor de catepsina K como se describe en esta solicitud por ejemplo, maleato de N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benxamida hidrógeno.

Administrando ambos agentes terapéuticos (es decir, inhibidor de catepsina K y N-bisfosfonato) produce un efecto que es mayor que aquel de N-bisfosfonato administrado solo. Esto es ventajoso en que permite que una cantidad más pequeña del N-bisfosfonato se administre para proporcionar un efecto terapéutico. Una ventaja adicional es que la terapia puede efectuarse para pacientes quienes, por ejemplo, no responden adecuadamente al uso del N-bisfosfonato o que podría considerarse una dosis resistente máxima.

De acuerdo a un aspecto de la presente invención, se proporciona un producto que comprende una primer composición farmacéuticamente aceptable que contiene un N-bisfosfonato y una segunda composición farmacéuticamente aceptable que contiene un inhibidor de catepsina K para utilizarse como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial para tratar enfermedades malignas, por ejemplo, inhibición de metástasis ósea, crecimiento celular de cáncer, inducción de apoptosis celular de cáncer y/o inhibición de pérdida ósea inducida por tumor en mamíferos, por ejemplo, humanos.

En una modalidad, N-bisfosfonato en la primer

composición es un N-bisfosfonato específico como se describe en esta aplicación. Preferentemente, N-bisfosfonato en la primer composición es ácido zoledrónico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los inhibidores de catepsina K en la segunda

5 composición puede ser un inhibidor de catepsina K como se define arriba. Preferentemente el inhibidor de catepsina K en la segunda composición se selecciona de los ejemplos como se describe en WO 03/020278A1 (páginas 17-52), por ejemplo N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida,

10 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-

15 pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-

20 pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-piperazin-1-il-

25 benzamida, 4-(4-[[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-

ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de tert-butil de ácido
carboxílico, 4-(3-[[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-
ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de tert-butil de ácido
carboxílico, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
5 3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida, N-
[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-isopropil-
piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-
10 Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(2-etoxi-etil)-
piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida, N-[2-
Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(2-
dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
15 propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-dimetilaminometil-benzamida, N-[2-
Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-
piperazin-1-ilmetil)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-benzamida,
N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-
20 (2-piperidin-1-il-etoxi)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-
dimetil-propionamida o sales farmacéuticamente acptables de las
mismas; o es N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-
piperidin-4-il)-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la
25 misma , por ejemplo, la sal de maleato de hidrógeno.

La presente invención proporciona para la administración de cada uno de los antagonistas por separado pero como parte del mismo programa de tratamiento terapéutico o régimen, y se contempla que la administración separada de cada compuesto, en diferentes
5 momentos y por diferentes vías, algunas veces se recomendará. De esta manera los dos componentes no necesitan administrarse esencialmente al mismo tiempo. En otra modalidad del N-bisfosfonato, por ejemplo, elácido zoledrónico, dará varios días antes del inicio del inhibidor de catepsina K ya sea diariamente,
10 mensualmente, cada 3 meses o anuales o "a solicitud". Si se co-administra por separado, también se prefiere que el componente de N-bisfosfonato en un inyectable y el inhibidor de catepsina K en una forma de dosis oral.

El producto puede comprender un equipo. El equipo
15 puede comprender un contenedor para contener las composiciones separadas tales como una botella dividida o un paquete de doblez dividido, en donde cada compartimiento contiene una pluralidad de formas de dosificación (por ejemplo, tabletas) que comprenden ya sea el antagonista alfa l-adrenoceptor o el antagonista muscarínico.

20 Alternativamente, en lugar de separar las formas de dosificación que contienen el ingrediente activo, el equipo puede contener compartimentos separados cada uno de los cuales contiene una dosificación total que comprende composiciones separadas. Un ejemplo de este tipo de equipo es un paquete de ampollitas, en
25 donde cada ampollita individual contiene las unidades de dosificación

de los dos medicamentos, por ejemplo, una botella comprende N-bisfosfonato liofilizado y una tabla que comprende el inhibidor de catepsina K.

Típicamente el equipo comprende direcciones para la
5 administración de los componentes separados. Tales instrucciones
cubrirían situaciones tales como:

- i) la forma de dosificación en la cual los componentes se administran (por ejemplo, oral y parenteral),
- ii) cuando las partes de componente del producto se
10 administran a diferentes intervalos de dosificación, o
- iii) cuando la concentración de los componentes individuales de la combinación se desea por el médico que prescribe.

Un ejemplo de tal equipo es paquete de ampollas así llamado. Los paquetes de ampollas se conocen bien en la industria
15 de empaquetado y se utilizan ampliamente para el empaquetado de formas de dosificación unitaria farmacéuticas tales como tabletas, cápsulas, botellas y lo similar. Los paquetes de ampollas generalmente consisten de una hoja de material relativamente inflexible cubierto con una hoja de un material plástico
20 preferentemente transparente. Durante los espacios del proceso de empaquetado se forman en la hoja de plástico. Los espacios tienen el tamaño y forma de las tabletas o cápsulas a empaquetarse. Después, las tabletas o botellas se colocan en los espacios y la hoja de material relativamente inflexible se sella contra la hoja de plástico en
25 la cara de la hoja que está opuesta de la dirección en la cual los

espacios entre la hoja de plástico y la hoja. Preferentemente, la resistencia de la hoja es tal que las tabletas o botellas pueden removerse del paquete de ampollas mediante aplicación manual de presión en los espacios mediante la cual se forma una abertura en la
5 hoja en el lugar del espacio. Las tabletas o botellas pueden removerse a través de dicha abertura.

Puede ser deseable proporcionar un auxiliar de memoria en el equipo, por ejemplo, en la forma de números próximos a las tabletas o cápsulas mediante los cuales los números corresponden
10 con los días del régimen durante el cual las tabletas o cápsulas así especificadas deben ingerirse. Otro ejemplo de tal auxiliar de memoria es un calendario impreso en el carro, por ejemplo, como sigue "Primer Semana, Lunes, Martes, ...etc....Segunda Semana, Lunes, Martes, ...". Otras variaciones de auxiliares de memoria
15 serán fácilmente aparentes. Una "dosis diaria" puede ser una cápsula o tableta única o varias píldoras o cápsulas a tomarse en un día dado. También una dosis diaria del primer compuesto puede consistir de una tableta o cápsula ,mientras que una dosis diaria del segundo compuesto puede consistir de varias tabletas o cápsulas y viceversa.
20 El auxiliar de memoria debe reflejar esto.

Las composiciones farmacéuticas de N-bisfosfonato pueden, por ejemplo, ser composiciones para administración entérica, tal como oral, rectal, inhalación por aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral tal como intravenosa o subcutánea, o
25 composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva

47
42

o yontoforética). Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de N-bisfosfonato se adaptan a administración parenteral (especialmente intravenosa, intra-arterial o transdérmica). La administración intravenosa se considera que es de particular importancia. Preferentemente, el ingrediente activo de N-bisfosfonato se encuentra en una forma parenteral, más preferentemente una forma intravenosa. Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de inhibidor de catepsina K se adaptan para administración oral.

10 Normalmente la dosificación es tal que una dosis única del ingrediente activo de bisfosfonato de 0.002-20.0 mg/kg, especialmente 0.01-10.0 mg/kg, se administra a un animal de sangre caliente que pesa aproximadamente 75 kg, por ejemplo las dosis preferidas para ácido zoledrónico son ya sea 4 mg o 5 mg una vez por
15 mes por humano adulto (pero puede alterarse dependiente de la clase y estado de la enfermedad). Si se desea, esta dosis también puede tomarse en varias dosis parciales, opcionalmente iguales.

"mg/kg" significa mg de medicamento por kg de peso corporal del mamífero, incluyendo hombre, a tratarse.

20 La dosis mencionada arriba - ya sea administrada como una dosis única (que se prefiere) o en varias dosis parciales, puede repetirse, por ejemplo, una vez al día, una vez a la semana, una vez cada mes, una vez cada tres meses, o una vez cada año. En otras palabras, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en
25 regímenes que varían de terapia diaria continua a terapia cíclica

intermitente.

Preferentemente, los N-bisfosfonatos se administran en dosis que se encuentran en el mismo orden de magnitud como aquellas utilizadas en el tratamiento de las enfermedades malignas clásicamente tratadas con derivados de ácido bisfosfónico, tal como hipercalcemia inducida por tumor o metástasis ósea de MM o cáncer de mama. En otras palabras, preferentemente los derivados de ácido N-bisfosfónico se administran en dosis que de otra manera sería terapéuticamente efectivas en el tratamiento de hipercalcemia inducida por tumor o metástasis ósea o cáncer de mama, es decir, preferentemente se administran en dosis que del mismo modo inhibirían efectivamente la resorción ósea o crecimiento e invasión de metástasis.

Las formulaciones en forma de unidad de dosis unitaria contienen preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, y las formulaciones que no están en forma de unidad de dosis unitaria contienen preferentemente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, del ingrediente activo. Las formas de unidad de dosis unitaria para administración oral tales como cápsulas, tabletas o grageas contienen, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas para administración entérica o parenteral son, por ejemplo, aquellas en formas de unidad de dosis, tales como grageas, tabletas o cápsulas y también

44

ampolletas. Se preparan en una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, confección, disolución o liofilización.

Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse al combinar el ingrediente activo con vehículos sólidos, donde la granulación apropiada de una mezcla resultante, y procesamiento de la mezcla o granulados, si se desea o necesario después de la adición de adyuvantes adecuados, en tabletas o núcleos de grageas. Los vehículos adecuados son especialmente rellenos, tales como azúcares, por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo, fosfato de tricalcio o fosfato de hidrógeno de calcio, y también aglutinantes, tales como pastas de almidón, utilizando, por ejemplo, maíz, trigo, arroz o almidón de papa, gelatina, tragacanto, metilcelulosa y/o polivinilpirrolidona y, si se desea, desintegradores, tales como almidones arriba mencionados, también almidón de carboximetilo, polivinilpirrolidona degradada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los adyuvantes son especialmente agentes que regulan el flujo y lubricantes, por ejemplo, ácido silícico, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tal como estearato de calcio o magnesio, y/o glicol de polietileno. Los núcleos de gragea se proporcionan con revestimientos adecuados que pueden ser resistentes a jugos gástricos, utilizándose, inter alia, soluciones de azúcar concentradas que contienen opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona,

45

glicol de polietileno y/o dióxido de titanio, o soluciones de laca en solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente o, para producir revestimientos que son resistentes a jugos gástricos, soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas, tal como eftalato de acetilcelulosa o eftalato de celulosa de hidroxipropilmetilo. Las sustancias de coloración o pigmentos pueden agregarse a revestimientos de grageas o tabletas, por ejemplo para el propósito de identificación o para indicar diferentes dosis de ingrediente activo. Otras preparaciones farmacéuticas oralmente administrables son cápsulas llenas en seco hechas de gelatina, y también cápsulas selladas suaves hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenas en seco pueden contener el ingrediente activo en la forma de un granulado, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizadores, tales como talco o estearato de magnesio, y, donde cuando es apropiado, estabilizadores. En cápsulas suaves el ingrediente activo se disuelve preferentemente o suspende en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, aceite de parafina o glicoles de polietileno líquidos, siendo posible también que se agreguen estabilizadores.

Las formulaciones parenterales son fluidos especialmente inyectables que son efectivos en varias maneras, tales como intravenosamente, intra-arterialmente, intramuscularmente, intreperitonealmente, intranasalmente, intradérmicamente, subcutáneamente, preferentemente intravenosamente. Tales fluidos

son suspensiones o soluciones acuosas preferentemente isotónicas que pueden prepararse antes de usarse, por ejemplo, de preparaciones liofilizadas que contienen el ingrediente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptables. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, por ejemplo, conservadores, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsificadores, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Las formas parenterales preferidas son soluciones de infusión intravenosa, preferentemente que contienen de aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 20 mg de sustancia activa por dosis unitaria; por ejemplo en un volumen de solución de infusión de desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 200 ml, por ejemplo, para infusión durante un periodo de desde aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 1 hora o más. Tales formas parenterales preferidas se administran típicamente en intervalos de desde aproximadamente una vez por semana hasta un año.

Las composiciones farmacéuticas de cat K de la invención pueden ser, por ejemplo, composiciones para administración entérica, tal como oral, rectal, inhalación por aerosol o nasal, composiciones para administración parenteral tal como intravenosa o subcutánea, o composiciones para administración transdérmica (por ejemplo, pasiva o yontoforética).

Preferentemente, las composiciones farmacéuticas de cat K de la invención se adaptan para administración oral o parenteral

52
AX

(especialmente oral). La administración intravenosa u oral, primera y última, se considera que es de particular importancia.

El modo particular de administración y la dosificación deben seleccionarse por el médico que atiende que toma en cuenta
5 las particularidades del paciente, especialmente la edad, peso, estilo de vida, nivel de actividad, y estado de la enfermedad según sea apropiado. Preferentemente, sin embargo, las composiciones farmacéuticas de cat K se administran oralmente en un régimen de dosis de dos veces o una vez al día.

10 La dosis de inhibidor de cat K de la invención administrada depende de la especie de animal de sangre completa (mamífero), el peso corporal, edad y condición individual, y en la forma de administración. Una dosificación unitaria para administración oral a un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg
15 puede contener entre aproximadamente 0.05 y 5000 mg, por ejemplo, de 0.5-500 mg, del ingrediente activo. Preferentemente la dosificación para administración oral una vez al día de N-[1-(Cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida es entre 5 y 50 mg.

20 Las formulaciones del inhibidor de cat K de la invención en forma de unidad de dosis única contienen preferentemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, y formulaciones que no están en forma de unidad de dosis única preferentemente de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 20%, del ingrediente
25 activo. Las formas de unidad de dosis única tales como cápsulas,

53
48

tabletas o grageas contiene, por ejemplo, de aproximadamente 0.05 mg a aproximadamente 5000 mg del ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas del inhibidor de cat K de la invención para administración parenteral o entérica son, por ejemplo, aquellas en las formas de unidad de dosis, tales como grageas, tabletas o cápsulas y también ampolletas. Se preparan de una manera conocida per se, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, confección, disolución o liofilización.

10 Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas para administración oral pueden obtenerse al combinar el ingrediente activo con vehículos sólidos, donde la granulación apropiada da una mezcla resultante, y el procesamiento de la mezcla o granulado, si se desea o sea necesario después de la adición de adyuvantes

15 adecuados, en tabletas o núcleos de grageas. Otras preparaciones farmacéuticas oralmente administrables son cápsulas llenas en seco hechas de gelatina, y también cápsulas selladas suaves hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas llenas en seco pueden contener el ingrediente activo en la forma de

20 un granulado, por ejemplo en mezcla con rellenos, tales como lactosa, aglutinantes, tales como almidones, y/o deslizadores, tales como talco o estearato de magnesio, y, donde cuando es apropiado, estabilizadores. En cápsulas suaves el ingrediente activo se disuelve preferentemente o suspende en líquidos adecuados, tales como

25 aceites grasos, aceite de parafina o glicoles de polietileno líquidos,

siendo posible también que se agreguen estabilizadores.

Las formulaciones parenterales son fluidos especialmente inyectables que son efectivos en varias maneras, tales como intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, intranasalmente, intradérmicamente o subcutáneamente. Tales fluidos son suspensiones o soluciones acuosas preferentemente isotónicas que pueden prepararse antes de usarse, por ejemplo de preparaciones liofilizadas que contienen el ingrediente activo solo o junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones farmacéuticas pueden esterilizarse y/o contener adyuvantes, por ejemplo, conservadores, estabilizadores, agentes humectantes y/o emulsificadores, solubilizadores, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores.

Los siguientes ejemplos se proponen para ilustrar la invención y no necesitan construirse como limitaciones en la misma.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Formulaciones

Preparación de formulaciones: N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida o su sal de maleato de hidrógeno se disuelve en una mezcla de 1-Metil-2pirrolidona (NMP) y glicol de polietileno 300 (PEG300) (1:10, vol:vol) (tanto Fluka Chemica, Buchs, Suiza). Ácido zoledrónico se disuelve en solución salina acuosa estéril al 0.9% (B. Braun Medical AG, Emmenbrücke, Suiza).

Ejemplo 2: Actividad osteolítica de combinaciones de un compuesto

85
50

inhibidor de cat K específico y un compuesto de bisfosfonato
específico en el análisis 4T1_{Luc2000}

Método

Inyección intra-tibial de células de carcinoma de mamífero de ratón

5 **4T1 luc200**

Los ratones hembra, pelones Balb/c atímicos (Spezialzuchten, Stein, Suiza) se anestesian por administración i.p. de 10 ml/kg queratom; una mezcla de 100mg/kg Ketalar® 50 (Parker, Davis, Zurich, Suiza) y 10 mg/kg xilacina (Rompun®, Bayer, Lyssach, Suiza). Utilizando una aguja de calibre 30 una suspensión celular de 1.25x10⁵ en 20 µl de HBSS (Invitrogen, Basel Suiza) se inyecta a través del cartílago articular y epifisis en la tibia. En total, 48 animales en 6 grupos, 8 animales cada uno, se utilizan en este estudio. Los compuestos de tratamiento y dosis son: ácido zoledrónico 100 µg/kg, s.c. dos veces a la semana y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida o su sal de maleato de hidrógeno 50 mg/kg, p.o., dos veces al día por 7 días. Grupo 1 es control 1: células de tumor/vehículo tratado. Grupo 2: ácido zolédronico. Grupo 3: N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida o su sal de maleato de hidrógeno. Grupo 4: combinación de ácido zoledrónico y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida o su sal de maleato de hidrógeno. Grupo 5 es control 3: células de tumor inactivadas por calor, sin tratamiento de compuesto. Grupo 6 es control 2: sin células de tumor.

56.
51

Formación de imágenes IVIS Xenogen, dos veces a la semana:

La solución de sal de potasio D-Luciferina de luciérnaga (1×10^5 células) (Xenogen Biosciences, Cranbury, NJ, USA) se inyecta en los animales (100 mg/kg, i.v. en PBS) 5 min antes de la anestesia por administración i.p. de 10 ml/kg queratom. La formación de
5 imágenes se realiza 5 min después de la administración de keratom.

Los parámetros de formación de imágenes son: 1 min exposición con contención de 8 por filtro/detenido/filtro abierto. El software LivingImage se utiliza para analizar las imágenes obtenidas.
10 *Tomografía computarizada cuantitativa periférica (pQCT), determinación del punto final:*

La masa ósea cancelosa, córtica y total y geometría se monitorean utilizando XCT-Research SA+ (Stratec-Norland, Pforzheim, Alemania) ajustado con un colimador de 0.5 mm. El
15 siguiente establecimiento se elige para las mediciones. Tamaño de voxel: 0.1 mm x 0.1 mm x 0.5 mm, velocidad de exploración: vista scout 10 mm/s, exploración final 2 mm/s, 1 bloque, modo de contorno 1, modo de pelado: 2, umbral cortical 350 mg/cm³, umbral interior 350 mg/cm³. Las partes ubicadas 2, 3, 4 y 5 mm distales del tubérculo
20 intercondilar en la metafisis de tibia próxima se analizan.

Mediciones MicroCT con VivaCT40 5 días antes, 1 semana después y 2 semanas del inicio post tratamiento

Los parámetros estructurales 3D de hueso canceloso se miden no invasivamente por microCT como se describe. Los ratones
25 se anestesian con Forene y su limbo posterior firmemente se fija en

57
5U

una bandeja de ratón para medición en vivaCT40 (SCANCO Medical, Bassersdorf, Suiza). Una región de 200 partes en una posición de 1 mm por debajo de la placa de crecimiento (spongiosa secundaria) que corresponde al sitio de inyección de las células 4T1luc2000 se mide en una resolución nominal de aproximadamente 15 μm (figura 3). Las mediciones proporcionará información directa en la actividad osteolítica de las células de tumor en parámetros estructurales como el volumen de óseo canceloso, número, espesor, separación así como también proporcionar información de conectividad (densidad de conectividad, índice de modelo de estructura). Además de las imágenes que muestra la progresión del crecimiento de tumor con el tiempo y los efectos terapéuticos de los compuestos están disponibles.

Absorptometría de rayos X por energía Dual (DEXA), determinación del punto final:

El contenido mineral de hueso tibial (BMC, mg) y densidad mineral del hueso (BMD, mg/cm^2) se miden *ex vivo* en necropsia utilizando un instrumento Hologic QDR-1000 (Hologic, Waltham, MA, USA) adaptado para medición de animales pequeños.

El modo de resolución ultraalto (espacio de línea 0.0254 cm, resolución 0.0127 cm) y colimador de 0.9 cm de diámetro se utilizan. Los hueso largos cortos se colocan en 70% de alcohol sobre una plataforma de resina proporcionada por Hologic para calibración de tejido suave. El total (L1-L3) y el tercer próximo (L1) de la tibia inyectada se miden.

58
53

Análisis estadístico

Todos los resultados de los estudios del hueso se expresan como promedio $\pm$ error estándar (SEM). Los atos se someterán a un análisis de un camino de varianza (ANOVA). La prueba F de Levene se utiliza para probar la igualdad de las varianzas y diferentes entre grups probados por prueba Dunnett (nivel de significado: $*p > 0.05$). Todas las pruebas estadísticas se hacen dos veces. Los grupos que comparten tumor, tratados con el compuesto se prueban para diferencias de animales que llevan el tumor, tratados con el vehículo.

Si se administra en combinación con ácido zoledrónico (100 ug/kg s.c. dos veces a la semana), N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida o su sal de maleato de hidrógeno (50 mg/kg p.o. dos veces al día) se espera que muestre una actividad anti-osteolítica aditiva que es superior al tratamiento único con ácido zoledrónico.

Ejemplo 3: Combinaciones de un compuesto inhibidor de cat K específico y un compuesto de bisfosfonato específico en el modelo de metástasis de hueso experimental de próstata PC-3M2AC6

20 *Estirpe de célula de cáncer de humano que expresa luciferaza, PC-3M2AC6:*

La estirpe de célula de cáncer de próstata de humano metastática, PC-3M (obtenida de Prf. J. I. Fidler, M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX) se transfiere con un vector de expresión de luciferaza de luciérnaga, pGL-3 (Promega) en los laboratorios de

69
54

Xenogen Corporation para producir un clon, designado PC-3M2AC6, que se selecciona en base a la salida de luz alta en la presencia de luciferina, y retención de sensibilidad *in vitro* a la actividad antiproliferativa de medicamentos citotóxicos. La estirpe de célula

5 PC-3M2AC6 se mantiene y expande para implementación en medio RPMI 1640 que contiene 10% de FBS inactivado por calor (ambos de Life Technologies, Gran Island, NY). Para inyección, las células se recolectan en 90% de confluencia por tripsinización breve con 0.25% de tripsina que contiene 1 mM EDTA (Life Technologies, Grand Island,

10 NY). Después de que la suspensión celular se recolecta, la tripsina se inactiva inmediatamente con HBSS que contiene 10% FBS. Las células se enjuagan una vez con HBSS, y se suspenden en HBSS a 30 millones células/mL para implante. La viabilidad de células en la suspensión celular única utilizada para inyección es >90% (por

15 exclusión de azul tripan).

Animales

Los ratones pelones atímicos macho (*nu/nu*) se compran de Charles River Laboratories, Wilmington, MA. Los ratones se identifican a través de marcas en la oreja y se alojan 4/caja bajo

20 condiciones libres de patógeno y se utilizan 6-8 semanas de edad. Doce ratones se utilizan por grupo de tratamiento en cada experimento.

Inyección intracardiaca de células PC-3M2AC6

La inyección intracardiaca de células PC-3M2AC6 resulta

25 en la colonización de huesos. La inyección de estas células en el

60
55

ventrículo cardiaco izquierdo requiere cirugía abdominal con objeto de exponer el corazón a través del diafragma. Antes de la cirugía los ratones se anestesian con una inyección intraperitoneal de una mezcla recientemente preparada de hidrocloreto de quetamina (Ketaset™, 150 mg/kg) y xilacina (Rompun™, 12 mg/kg). Se crea una incisión vertical media superior de 10 mm, y el hígado se retrae para visualizar la base del corazón a través del diafragma. Las suspensiones celulares de tumor (3×10^6 células en 100 μ L HBSS en los primeros dos experimentos, y 2×10^6 células en 100 μ L HBSS en el tercer experimento) se inyectan en el ventrículo izquierdo a través del diafragma utilizando una aguja 27G½ 28G½. Después de la inyección la incisión abdominal se cierra con 3-5 clips para herida de metal. Cada animal recibe una dosis única de 0.1 mg/kg de butorfenol (Torbugesic™) y se transfiere en un cojín de calentamiento (37°C-42°C) para recuperarse de la anestesia. Después de la recuperación todos los animales se transfieren a sus cajas. Un número total de 150 ratones por experimento se inyectan con células de tumor. Un porcentaje pequeño de animales (<5%) puede morir dentro de una semana después de la cirugía debido a complicaciones postquirúrgicas. Diez días (7 días en el tercer experimento) después de la inyección de la célula de tumor todos los animales supervivientes se forman en imágenes como se describe abajo y los ratones con tumores adecuados se seleccionan para dosificación y se clasifican en grupos de 12. El proceso de clasificación produce grupos equilibrados con respecto al promedio y rango de tumor cargado.

61
50

Formulaciones y dosificación

El compuesto (un inhibidor de cat K de la fórmula VII, por ejemplo, uno de los siguientes compuestos: N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida,

5 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-

10 pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-

15 pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-piperazin-1-il-

20 benzamida, 4-(4-{[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de tert-butil de ácido carboxílico, 4-(3-{[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de tert-butil de ácido carboxílico, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-poromidin-5-

25 ilmetil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-

62
57

propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-dimetilaminometilo-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-fenil]-2,2-dimetil-propionamida) se formula como una suspensión en 1% de celulosa de carboximetilo, y se dosifica oralmente, una vez al día, por 5 días/semana a 100 mg/kg. Ácido zoledrónico puede disolverse en 0.9% de solución salina acuosa estéril (B. Braun Medical AG, Emmenbrücke. Suiza) y puede dosificarse parenteralmente 100 ug/kg, s.c. dos veces por semana.

Cuantificación y detección no invasiva de metástasis ósea

Tumores PC-3M2AC6 que expresa luciferaza se visualizan utilizando un sistema de formación de imágenes IVIS no invasivo.

63
58

LivingImage™ v.2.11 se utiliza para cuantificar la salida de luz. Los ratones se forman en imágenes en grupos de 4. Primero, los animales se inyectan intravenosamente con 50 mg/kg de D-luciferina (sal de potasio) y se anestesian con una inyección intraperitoneal única de una mezcla recientemente preparada de hidrocloreto de quetamina (Ketaset™, 150 mg/kg) y xilacina (Rompun™, 12 mg/kg). Los ratones anestesiados se colocan en posición en la cámara de formación de imágenes, y una fotografía regular de los animales se toma primero. El registro de la emisión de luz inicia 15 minutos después de la inyección de D-luciferina. Todas las imágenes se adquieren por 1 minuto. Las imágenes se superimponen entonces en las fotografías regulares de los ratones para dar imágenes compuestas. Las imágenes se analizan subsecuentemente para salida de luz utilizando el software LivingImage™ v.2.11.

15 *Cálculo de resultados*

En los primeros dos experimentos los tumores en el área mandibular se cuantifican para cada imagen. En el tercer experimento los tumores en tibias y fémures (combinados) se utilizan para análisis. La actividad antitumor (%T/C) se expresa como $\% \Delta T / \Delta C$ (que compara conteos de fotón promedio de tumor Δ para el grupo de tratamiento con el grupo de control vehículo al final del experimento).

Ejemplo 4: Combinación de un compuesto inhibidor de cat K específico y un compuesto de bisfosfonato específico en un estudio clínico.

64
59

Objetivos del estudio

Uno de los objetivos es determinar el perfil de seguridad de incrementar la dosis de N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida en combinación con ácido zoledrónico 4 mg vs. ácido zoledrónico solo y contra N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida sola en pacientes con cáncer con metástasis ósea. Otro objetivo es valorar la eficacia de parámetros bioquímicos de resorción ósea y formación en pacientes con cáncer con metástasis ósea. Dentro de los parámetros de eficacia, NTX urinario (medido como proporción de creatinina urinaria/NTX) será la variable de eficacia primaria y NTX de suero y CTX serán las variables de eficacia secundaria. Además, los efectos en dolor (breve dolor inventario), y estado de desempeño (puntuación ECOG) se estudiará.

15 Diseño del estudio total

El estudio es una prueba de escala de dosis fija, multicentral, aleatoria, de etiqueta abierta de tres intensidades de dosis crecientes de tabletas orales o.d. de N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida (10 mg, 25 mg, 50 mg) en combinación con ácido zoledrónico 4 mg vs. ácido zoledrónico intravenoso 4 mg solo vs. N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida en las dosis o.d. de 25 mg y 50 mg en pacientes con cáncer con metástasis ósea documentada. Todos los pacientes recibirán complementación de vitamina D y calcio durante la prueba. Cada paciente se seguirá por

68
60

12 semanas. El tratamiento después de ese periodo de prueba es a la discreción del investigador (ácido zoledrónico 4 mg (=Zometa®, 4 mg) se aprueba para metástasis ósea de todos los tumores sólidos y lesiones óseas de mieloma múltiple).

5 En total, 102 pacientes se reclutarán para aleatorizar 17 pacientes para cada uno de los siguientes 6 brazos de tratamiento (todos los pacientes recibirán calcio oral y complemento de vitamina D):

- 10 1. ZOMETA 4 mg i.v. los días 0, 21, 42 y 63 y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida 10 mg p.o.. o.d. del día 0 al día 84
2. ZOMETA 4 mg i.v. los días 0, 21, 42 y 63 y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida 25 mg p.o.. o.d. del día 0 al día 84
- 15 3. ZOMETA 4 mg i.v. los días 0, 21, 42 y 63 y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida 50 mg p.o.. o.d. del día 0 al día 84
4. N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida 25 mg p.o.. o.d. del día 0 al día 84
- 20 5. N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida 50 mg p.o.. o.d. del día 0 al día 84
6. ZOMETA 4 mg i.v. los días 0, 21, 42 y 63 (brazo de control)

 17 pacientes se introducirán en cada nivel de grupo de dosificación que resulta en 15 pacientes evaluables por grupo que
25 permite 2 caídas por grupo. Cada grupo incluirá al menos 5 pacientes

66
61

con cáncer de mama, 5 pacientes con cáncer de próstata refractario de hormona y 7 pacientes con cualquier entidad de tumor.

ZOMETA 4 mg se dará como una infusión intravenosa durante al menos 15 min en un volumen de infusión final de no menos de 100 mL. ZOMETA no debe darse junto con solución que contiene Ca^{2+} u otros cationes divalentes. Ninguna restricción se hace considerando la toma oral de N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida, excepto que el tiempo de toma debe ser el mismo durante el periodo de tratamiento. Cada paciente se seguirá entonces por 12 semanas para recolectar los datos de seguridad y resorción ósea y formación de datos marcadores.

Diagrama de diseño esquemático

15

Periodo	Selección	Aleatorización y evaluación grupos (1) a (6)	Evaluación, grupos (1) a (6)
Visita	1	2	3, 4, 5, 6, 7
Semana	-2 semanas	0	1, 3, 6, 9, 12
Tratamiento	Ninguno	N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida***+Zmeta** (grupos 1-3) N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida (grupos 4-5) Zometa** sola grupo (6)	N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida (grupos 1-3) N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida sola (grupos 4-5) Zometa** sola (grupo 6)

* Todos los pacientes recibirán calcio oral y complemento de vitamina D (ver sección 3.4.2, complementos de calcio y vitamina)

**ZOMETA 4 mg se da cada 3 semanas (es decir, las visitas 2, 4, 5, 6) como una infusión única (100 ml) por no más de 15 minutos.

***Composición de placebo y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida que comprende cápsulas de gelatina dura (mg) se da una vez al día sin restricción al momento de

67
62

administración.

5

	Placebo	5 mg	25 mg	50 mg
Maleato de N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida hidrógeno	-	⁽¹⁾ 6.41	⁽²⁾ 32.05	⁽³⁾ 64.1
Lactosa	210.6	276.2	250.55	218.5
Almidón	144.0	-	-	-
Almidón pregelatinizado	-	72.0	72.0	72.0
Sílice anhidra coloidal	1.8	1.8	1.8	1.8
Estearato de magnesio	3.6	3.6	3.6	3.6
Peso total de relleno de cápsula	360.0	360.0	360.0	360.0

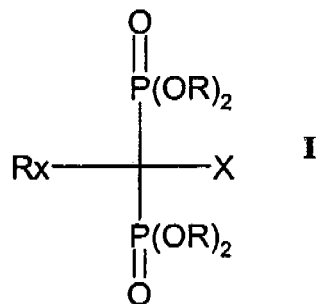
- 10 (1) correspondiente a 5 mg de base libre
- (2) correspondiente a 25 mg de base libre
- (3) correspondiente a 50 mg de base libre

63

REIVINDICACIONES

1. Una preparación farmacéutica que comprende en combinación un bisfosfonato de fórmula I, o un éster fisiológicamente aceptable y dividible o una sal del mismo

5



10

en donde

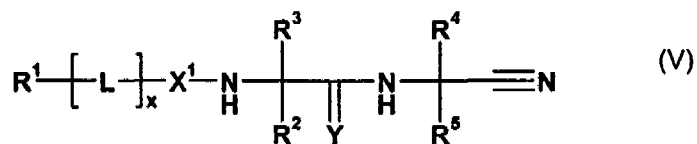
X es hidrógeno, hidroxilo, amino, alcanoilo, o un grupo amino substituido por alquilo C₁-C₄, o alcanoilo

R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄ y

15 Rx es una cadena lateral que contiene un grupo amino opcionalmente substituido, o un heterociclo que contiene nitrógeno (incluyendo heterociclos que contienen nitrógeno aromático),

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o cualquier hidrato de los mismos; y

20 a) un inhibidor de cat K de la fórmula V, o un éster fisiológicamente aceptable y dividible o una sal del mismo



25

89
64

en donde R^1 es opcionalmente sustituido (arilo, aril-alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior);

R^2 y R^3 juntos representan alquileno inferior, opcionalmente
5 interrumpido por O, S, o NR^6 , para formar un anillo con el átomo de carbono al cual se unen, y R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior;

R^4 y R^5 son independientemente H, u opcionalmente sustituido (alquilo inferior o aril-alquilo inferior), $-C(O)OR^7$, o $-C(O)NR^7R^8$, en
10 donde R^7 es opcionalmente sustituido (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, bicicloalquilo, bicicloalquilo o heterociclilo), y R^8 es H, u opcionalmente sustituido (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, bicicloalquilo, bicicloalquilo o heterociclilo); o

15 R^4 y R^5 juntos representan alquileno inferior, opcionalmente interrumpido por O, S o NR^6 , para formar un anillo con el átomo de carbono al cual se unen, y R^6 es hidrógeno, alquilo inferior o aril-alquilo inferior; o

R^4 es H o alquilo inferior opcionalmente sustituido, y R^5 es un
20 sustituyente de la fórmula $-X^2-(Y^1)_n-(Ar)_p-Q-Z$ en donde

Y^1 es O, S, SO, SO_2 , $N(R^6)SO_2$, $N-R^6$, SO_2NR^6 , $CONR^6$ o NR^6CO ;

N es cero o uno;

P es cero o uno;

X^2 es alquileno inferior; o cuando n es cero, X^2 es también alquileno

25 C_2-C_7 interrumpido por O, S, SO, SO_2 , NR^6 , SO_2NR^6 , $CONR^6$, o

70
65

NR^6CO , y R^6 es hidrógeno, alquilo inferior, o aril-alquilo inferior;

Ar es arileno;

Z es hidroxilo, aciloxi, carboxilo, carboxilo esterificado, carboxilo
amidado, aminosulfonilo, (alquilo inferior o aril-alquilo
5 inferior)aminosulfonilo, o (alquilo inferior o aril-alquilo
inferior)sulfonilaminocarbonilo; o Z es tetrazolilo, triazolilo o
imidazolilo;

Q es un enlace directo, alquileno inferior, Y^1 -alquileno inferior o
alquileno $\text{C}_2\text{-C}_7$ interrumpido por Y^1 ;

10 X^1 es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^6)-$, y R^6 es como se
define arriba;

Y es oxígeno o azufre;

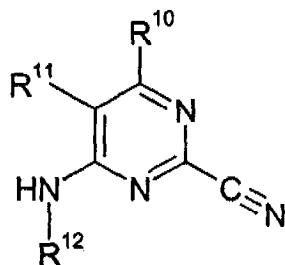
L es $-\text{Het}-$ opcionalmente substituido, $-\text{Het-CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{-Het}-$, y Het es
un hetero átomo seleccionado de O, N o S; y

15 X es cero o uno; y

arilo en las definiciones anteriores representa arilo heterocíclico o
carbocíclico; o alternatively

b) otra clase de inhibidores de cat K de fórmula VII, o un éster
fisiológicamente aceptable o dividible o una sal del mismo.

20



VII

25 en donde

71
66

R^{10} es H, $-R^{14}$, $-OR^{14}$ o $NR^{13}R^{14}$;

en donde R^{13} es H, alquilo inferior o cicloalquilo C_3 a C_{10} , y

R^{14} es alquilo inferior o cicloalquilo C_3 a C_{10} , y

en donde R^{13} y R^{14} son independientemente, opcionalmente
5 substituido por halo, hidroxilo, alcoxi inferior, CN, NO_2 , u opcionalmente
mono- o di-alquilo inferior amino substituido;

R^{11} es $-CO-NR^{15}R^{16}$, $-NH-CO-R^{15}$, $-CH_2-NH-C(O)-R^{15}$, $-CO-R^{15}$, $-S(O)-$
 R^{15} , $-S(O)_2-R^{15}$, $-CH_2-CO-R^{15}$ o $-CH_2-NR^{15}R^{16}$,

en donde

10 R^{15} es arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-
 C_{10} -alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior,

R^{16} es H, arilo, aril-alquilo inferior, aril-alquenilo inferior, cicloalquilo
 C_3-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} -alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-
alquilo inferior, o

15 en donde R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual se unen
forman un grupo N-heterociclilo.

en donde N-heterociclilo denota una parte heterocíclica que contiene
nitrógeno aromático o parcialmente no saturado, saturado unida a un
átomo de nitrógeno del mismo que tiene de 3 a 8 átomos de anillo que

20 contiene opcionalmente 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N,
 NR^{17} , O, S, $S(O)$ o $S(O)_2$, en donde R^{17} es H u opcionalmente
substituido (alquilo inferior, carboxi, acilo (incluyendo tanto acilo de
alquilo inferior, por ejemplo, formilo, acetilo o propionilo, o acilo de
arilo, por ejemplo, benozilo), amido, arilo, $S(O)$ o $S(O)_2$), y en donde

25 N-heterociclilo se fusiona opcionalmente en una estructura bicíclica,

72
67

por ejemplo con un anillo de piridina o benceno, y en donde N-heterociclilo se enlaza opcionalmente en una estructura espiro con un anillo heterocíclico o cicloalquilo de 3 a 8 miembros en donde el anillo heterocíclico tiene de 3 a 10 miembros de anillo y contiene de 1 a 3

5 heteroátomos seleccionados de N, NR^{16} , O, S, S(O), o S(O)₂ en donde R^{16} es como se define arriba), y en donde heterociclilo denota un anillo que tiene de 3 a 10 miembros de anillo y que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, NR^{17} , O, S, S(O) o S(O)₂ en donde R^{17} es como se define arriba), y en donde R^{15} y R^{16} son

10 independientemente, opcionalmente substituido por uno o más grupos, por ejemplo 1-3 grupos seleccionados de halo, hidroxí, oxi, alcoxi inferior, CN o NO₂, u opcionalmente substituido (opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido, alcoxi inferior, arilo, aril-alquilo inferior, N-heterociclilo o N-heterociclil-alquilo inferior (en donde la

15 substitución opcional comprende de 1 a 3 substituyentes seleccionados de halo, hidroxí, alcoxi inferior, alcoxi inferior-alquilo inferior, alcoxi inferior-carbonilo, CN, NO₂, N-heterociclilo o N-heterociclil-alquilo inferior, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino substituido;

20 R^{12} es independientemente H, u opcionalmente substituido (alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo C₃-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀-alquilo inferior, heterociclilo o heterociclil-alquilo inferior), y en donde R₂ es opcionalmente substituido por halo, hidroxí, oxo, alcoxi inferior, CN, NO₂, u opcionalmente mono- o di-alquilo inferior amino

25 substituido.

para uso simultáneo, secuencial o separado.

2. La preparación farmacéutica según la reivindicación 1, aunque su uso es para el tratamiento de enfermedades malignas, metástasis ósea, crecimiento celular de cáncer y/o pérdida ósea
5 inducida por terapia.

3. El uso de un inhibidor de catepsina K según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento, para utilizarse en combinación con un bisfosfonato de acuerdo a la reivindicación 1 para el tratamiento de una enfermedad maligna,
10 metástasis ósea, crecimiento celular de cáncer y/o pérdida ósea inducida por terapia de cáncer; o un método para tratar un paciente que padece de una enfermedad maligna, metástasis ósea, crecimiento celular de cáncer, y/o pérdida ósea inducida por terapia de cáncer que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un
15 bisfosfonato según la reivindicación 1 y una cantidad efectiva de un inhibidor de catepsina K según la reivindicación 1.

4. El uso de un inhibidor de catepsina K según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento, para utilizase en combinación con un bisfosfonato según la reivindicación 1
20 para el tratamiento de una enfermedad benigna, enfermedad de pérdida ósea, osteoporosis, osteoartritis; o un método para tratar un paciente que padece de una enfermedad benigna, enfermedad de pérdida ósea, osteoporosis, osteoartritis que comprende administrar al paciente una cantidad efectiva de un bisfosfonato según la
25 reivindicación 1 y una cantidad efectiva de un inhibidor de catepsina K

74
69

según la reivindicación 1.

5. Una composición farmacéutica que comprende ácido zoledrónico y un inhibidor de catepsina K para la inhibición de metástasis ósea, crecimiento celular de cáncer o/e inhibición de
5 pérdida ósea inducida por terapia de cáncer.

6. Una preparación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, un uso o un método según las reivindicaciones 3 o 4 o una composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la cual el inhibidor de catepsina K se selecciona del grupo de N-[1-
10 (Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(1-propil)-piperazin-1-il]-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-
15 ciclohexil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(4-bencil-piperazin-1-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-propil-piperidin-4-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-il]-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-isopropil-piperidin-4-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-ciclopentil-piperidin-4-il)-benzamida; N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(1-metil-piperidin-4-il)-benzamida; y N-[1-(Cianometil-carbamoil)-ciclohexil]-4-(piperidin-4-il)-benzamida,
20 N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(1-propil-

38
20

- piperidin-4-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-
(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-
piperidin-4-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
5 pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-propil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-
(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[4-(4-metil-
piperazin-1-il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-2,2-dimetil-3-[3-(4-metil-piperazin-1-
il)-fenil]-propionamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
10 pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-etil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-
(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-(4-isopropil-piperazin-1-
il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-
ilmetil]-4-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-
dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-
15 1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-
ilmetil]-4-piperazin-1-il-benzamida, 4-(4-{[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de
tert-butil de ácido carboxílico, 4-(3-{[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-carbamoil}-fenil)-piperazina-1-éster de
20 tert-butil de ácido carboxílico, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-
poromidin-5-ilmetil]-3-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-
4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-(4-etil-piperazin-1-il)-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
3-(4-isopropil-piperazin-1-il)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
25 propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-

26
71

benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
3-[4-(2-etoxi-etil)-piperazin-1-il]-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-metoxi-3-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
5 3-(2-dimetilamino-etoxi)-4-metoxi-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-
dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-dimetilaminometilo-
benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-
propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-4-[1-(2-metoxi-etil)-piperidin-4-ilmetil]-
10 benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-
4-metoxi-3-(2-piperidin-1-il-etoxi)-benzamida, N-[2-Ciano-4-(2,2-
dimetil-propilamino)-pirimidin-5-ilmetil]-3-[4-(4-etil-piperazin-1-il)-
fenil]-2,2-dimetil-propionamida o sal farmacéuticamente aceptable de
las mismas.

15 7. Una preparación farmacéutica según la
reivindicación 1 o 2, un uso o un método según la reivindicaciones 3 o
4 o una composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la
cual el inhibidor de cat K es N-[1-(cianometil-carbamoyl)-ciclohexil]-4-
(4-(1-propil)-piperazin-1-il)-benzamida o una sal farmacéuticamente
20 aceptable de la misma y el bisfosfonato es ácido 2-(imidazol-1il)-1-
hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido zoledrónico) o sales
farmacológicamente aceptables de las mismas.

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014006 A1

- (51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/663**, 31/451, 31/495, 31/505, 31/506, A61P 19/00, 19/10, 35/00, 35/04
- (74) Agent: **GRUBB, Philip**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: **PCT/EP2004/008107**
- (22) International Filing Date: **20 July 2004 (20.07.2004)**
- (25) Filing Language: **English**
- (26) Publication Language: **English**
- (30) Priority Data: **60/488,925** **21 July 2003 (21.07.2003)** **US**
- (71) Applicant (for all designated States except AT, US): **NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).**
- (71) Applicant (for AT only): **NOVARTIS PHARMA GMBH [AT/AT]; Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).**
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **ZIMMERMANN, Johann [DE/DE]; Oberdorfstrasse 8, 79424 Auggen (DE). GOESSL, Carsten [DE/US]; 11 Cattano Avenue, Apt.412, Morristown, NJ 07060 (US).**
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): **AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.**
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): **ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).**
- Published:**
— with international search report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: **COMBINATIONS OF A CATHEPSIN K INHIBITOR AND A BISPHOPHONATE IN THE TREATMENT OF BONE METASTASIS, TUMOR GROWTH AND TUMOR-INDUCED BONE LOSS**

(57) Abstract: This invention relates to pharmaceutical preparations comprising certain types of bisphosphonates and certain types of Cathepsin K inhibitors, in particular in the prevention and treatment of bone metastases, tumor-induced hypercalcemia, tumor growth, tumor-induced bone loss and bone loss diseases such as osteoporosis or cancer-therapy-induced bone loss.

WO 2005/014006 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ON/4 -33289A/USN	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2004/008107	International filing date (day/month/year) 20/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/07/2003
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box II).

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/008107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/663 A61K31/451 A61K31/495 A61K31/505 A61K31/506
A61P19/00 A61P19/10 A61P35/00 A61P35/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 468 559 B1 (CHEN FENG-JING ET AL) 22 October 2002 (2002-10-22) abstract column 6, line 54 - column 7, line 10	1-7
Y	WO 03/020278 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); ALTMAN EVA (CH); IWASAKI GENJ) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application abstract examples	1-7
Y	US 2001/016207 A1 (MISSBACH MARTIN) 23 August 2001 (2001-08-23) abstract claims	1-7
	----- -/-	

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2004

Date of mailing of the international search report

09/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008107

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/041649 A (MERCK FROSST CANADA INC ; BLACK CAMERON (CA); CRANE SHELDON N (CA); AX) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document -----	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008107

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3, 4, 6 and 7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008107

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
US 6468559	B1	22-10-2002	AU	5572801 A	12-11-2001
			WO	0182903 A1	08-11-2001
WO 03020278	A	13-03-2003	BR	0212141 A	24-08-2004
			CA	2456127 A1	13-03-2003
			WO	03020278 A1	13-03-2003
			EP	1423121 A1	02-06-2004
US 2001016207	A1	23-08-2001	AU	764334 B2	14-08-2003
			AU	4642601 A	20-08-2001
			BR	0108118 A	25-02-2003
			CA	2396158 A1	16-08-2001
			CN	1398260 T	19-02-2003
			CZ	20022721 A3	13-11-2002
			WO	0158886 A1	16-08-2001
			EP	1254124 A1	06-11-2002
			HU	0300148 A2	28-05-2003
			JP	2003522764 T	29-07-2003
			NO	20023780 A	09-08-2002
			NZ	519940 A	27-02-2004
			PL	357901 A1	26-07-2004
			SK	11462002 A3	09-01-2003
			TR	200201752 T2	21-10-2002
			US	2003203919 A1	30-10-2003
			ZA	200206218 A	05-08-2003
WO 03041649	A	22-05-2003	CA	2466115 A1	22-05-2003
			EP	1446115 A2	18-08-2004
			WO	03041649 A2	22-05-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/663 A61K31/451 A61K31/495 A61K31/505 A61K31/506
 A61P19/00 A61P19/10 A61P35/00 A61P35/04

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

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

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

EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, FSTA, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 468 559 B1 (CHEN FENG-JING ET AL) 22 October 2002 (2002-10-22) abstract column 6, line 54 - column 7, line 10	1-7
Y	WO 03/020278 A (NOVARTIS PHARMA GMBH ; NOVARTIS AG (CH); ALTMAN EVA (CH); IWASAKI GENJ) 13 March 2003 (2003-03-13) cited in the application abstract examples	1-7
Y	US 2001/016207 A1 (MISSBACH MARTIN) 23 August 2001 (2001-08-23) abstract claims	1-7
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 October 2004

Date of mailing of the international search report

09/11/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Skjöldebrand, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/008107

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/041649 A (MERCK FROSST CANADA INC ; BLACK CAMERON (CA); CRANE SHELDON N (CA); AX) 22 May 2003 (2003-05-22) the whole document	1-7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2004/008107

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 3, 4, 6 and 7 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/008107

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6468559	B1	22-10-2002	AU 5572801 A WO 0182903 A1	12-11-2001 08-11-2001
WO 03020278	A	13-03-2003	BR 0212141 A CA 2456127 A1 WO 03020278 A1 EP 1423121 A1	24-08-2004 13-03-2003 13-03-2003 02-06-2004
US 2001016207	A1	23-08-2001	AU 764334 B2 AU 4642601 A BR 0108118 A CA 2396158 A1 CN 1398260 T CZ 20022721 A3 WO 0158886 A1 EP 1254124 A1 HU 0300148 A2 JP 2003522764 T NO 20023780 A NZ 519940 A PL 357901 A1 SK 11462002 A3 TR 200201752 T2 US 2003203919 A1 ZA 200206218 A	14-08-2003 20-08-2001 25-02-2003 16-08-2001 19-02-2003 13-11-2002 16-08-2001 06-11-2002 28-05-2003 29-07-2003 09-08-2002 27-02-2004 26-07-2004 09-01-2003 21-10-2002 30-10-2003 05-08-2003
WO 03041649	A	22-05-2003	CA 2466115 A1 EP 1446115 A2 WO 03041649 A2	22-05-2003 18-08-2004 22-05-2003

Folios 95 y 96 PARA TARJETERO 2006.06.28

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 06 - 016980

Fecha: 21 DE FEBRERO DE 2.006

Se certifica que:

Desde fecha 16 de abril de 1997,

del folio 90.643 al folio 90.650 del libro de

Protocolo N° 311, obra el poder N° 17.398

conferido por NOVARTIS AG (NOVARTISSA)

(NOVARTIS INC.) domiciliado(a) en Basilea - Suiza al

doctor JIMENA ESCOBAR URIBE y/o IGNACIO

ESCOBAR URIBE.

Representante en Bogotá D.C. : Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir: SI.

Revisado iramos.

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

8781



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL
TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
-Descripción de la invención.	()	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable: _____

Fecha: _____