

QT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21 EXPEDIENTE No

06-20457

54 TITULO

COMBINACION QUE COMPRENDE N-(3-METOXI-5-METILPIRAZIN-2-IL)-2-

(4-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)PIRIDIN-3-SULFONAMIDA Y UN ANALOGO

DEL LHRH Y/O UN BIFOSFONATO

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/497, 31/663, 31/675, 38/09, A61P35/00
C07D405/00

71 SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74 APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22 SANTAFE DE BOGOTA, D C

OK

PETITORIO

AS 100 563

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y FINANZAS
Dirección: Bogotá, D.C. 11001
Fecha: 02-03-2006
Trámite: 011 PCT-PATENTIA YAFABE 001 411 PRESENTAL
Deposito: 020 RECIBO DE PAGOS OPERACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 05-04-2006

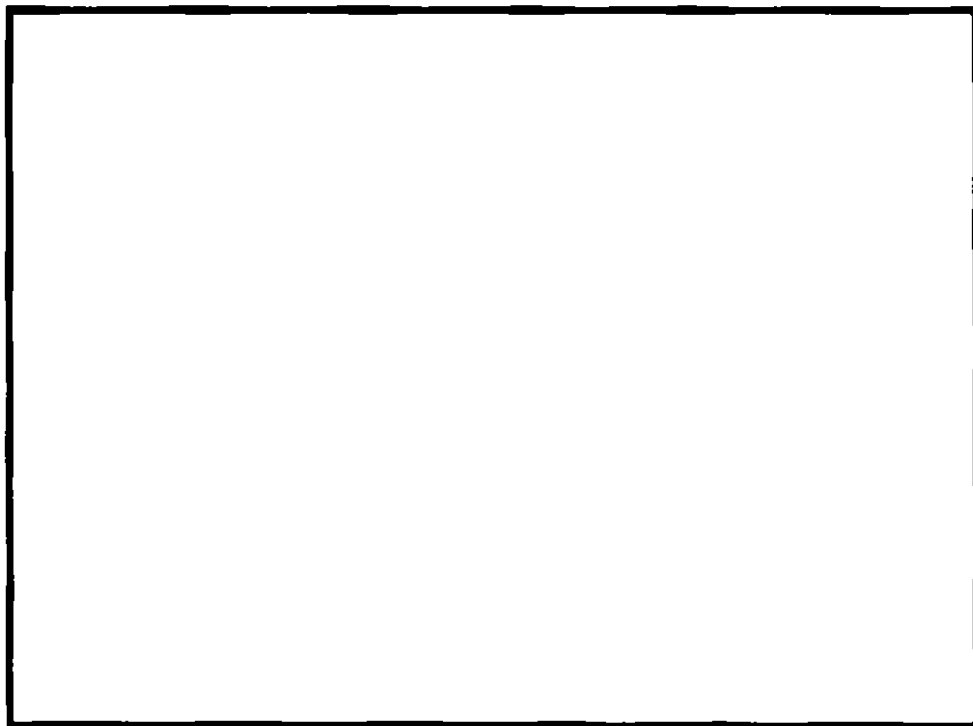
1 SOLICITUD DE			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I		☐ Capítulo II	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: <u>ASTRAZENECA AB</u> Dirección: <u>S 1-51 85 Soderström, Suecia</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>Suecia</u> Lugar de Constitución: <u>Suecia</u> Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: <u>JUAN PABLO CADENA SARMIENTO</u> Dirección: <u>Cra 7 No. 16-56 Piso 9</u> Teléfono: <u>380-2203</u> Fax: <u>380-2700</u> E-mail: _____		IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual: _____ Número: <u>80.410.337 TP 57492</u>
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: <u>Neil Gallagher</u> Dirección: <u>AstraZeneca R & D Alderley Park, Macclesfield Cheshire SK10 4TG, Reino Unido</u> Nacionalidad o Domicilio: <u>Reino Unido</u>		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/GB2004/003733</u> Fecha: <u>02-09-2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/023284 A1</u> Fecha: <u>17-03-2005</u>			
Título (54): <u>COMBINACIÓN QUE COMPRENDE N-(3-METOXI-5-METILPIRAZIN-2-IL)-2-(4-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)-FENIL)PIRIDIN-3-SULFONAMIDA Y UN ANALOGO DE LHRH Y/O UN SIFOSFONATO</u>			
7 Clasificación Internacional (51): <u>A61K31/497, 31/663, 31/675, 38/09, A61P35/00</u> <u>C03D4-05100</u>			
8 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	<u>GB</u>	<u>05-08-2003</u>	<u>0320806.3</u>
9 Comprobante de pago No. <u>09 11 538</u> Fecha <u>01-03-2006</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario ver reverso de esta página			

10

ANEXOS

N

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud \$463.000
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia Autenticada
- ☒ 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 efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ 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
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios
Extracto para publicación y Tarjeta de Archivo Temático



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE. JUAN PABLO CADENA SARMIENTOFIRMA. *Juan Pablo Cadena*

C.C. 88410.337 de Usaquén T P 57492 del C.S.J

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 000174789-2

Superintendencia de Industria y Comercio
Radica en : Oficina 7 Macondo
Fecha Origen : 2006-03-01 16:17:16
Tramite : 011 PC1-001-01 370 FASE 0001 411 Presente
Presidencia del Consejo de Ministros

RECIBO DE CASH DE CAJA : 06 - 11,538
FECHA : FEBRERO 10 DE 2006

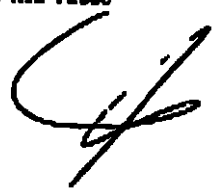
CONSOLIDACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CLETA	No. PAGO	FECHA PAGO	Br. PAGO
BERNARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	45025021	10/02/2006	36,630,000.00

CONCEPTO

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. E PATENTE DE INVENTO	463,000.00
	TOTAL	463,000.00

SON: CUATRO MIL CINCO CIENTOS Y TRES MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXFOLIO AL _____

RETIRO FOLIOS 4 Y 5 PARA TARJETERO,
PARA PUBLICAR RETIRO FOLIO(6) 6

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
17 March 2005 (17.03.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/023264 A1

(81) International Patent Classification: A61K 31/497
A61K 31/63, 31/675, 35/09, A61P 35/00

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY &
INNOVATION AB, S 151 85 Södertälje (SE)

(21) International Application Number:
PCT/GB2004/013733

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AU, AI, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GR, GU, HK, IL, IN, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, UG, UA, UK, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW

(22) International Filing Date:
2 September 2004 (02.09.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Date:
05.09.2003 5 September 2003 (05.09.2003)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ANIPO (BW, CH,
CM, 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, UK, UA, CZ, CL, CM, DA, DN, GR,
CY, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR, UK, UA, CZ, CL, CM, DA, DN, GR,

(71) Applicant (for all designated States except AU, US): AN
TRAZIKNECA AB (SE/SE) S 151 85 Södertälje (SE)

(71) Applicant (for AU only): ANTRAZIKNECA UK LIM
ITRD (GB/GB) 15 Stanhope Close, London Greater Lon
don W1K 1LN (GB)

Published:
— with international search report

(72) Inventor: and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GALLAGHER Neil
[GB/GB] AstraZeneca R & D Alderley Alderley Park
Macclesfield Cheshire SK10 4TY (GB)

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: COMBINATION COMPRISING N-(3-METHOXY-5-METHYLPYRAZIN-2-YL)-2-(1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)PHENYL)PYRIDINE-3-SULPHONAMIDE AND AN LHRH ANALOGUE AND/OR A BISPHOSPHONATE

(57) Abstract: A combination comprising N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenylpyridine-3-sulphonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an LHRH analogue and/or a bisphosphonate is described.

WO 2005/023264 A1

COMBINATION COMPRISING N-(3-METHOXY-5-METHYLPYRAZIN-2-YL)-2-(4-(1,3,4-OXADIAZOL-2-YL)PHENYL)PYRIDINE-3-SULPHONAMIDE AND AN LHRH ANALOGUE AND/OR A BISPHOSPHONATE

The present invention relates to a combination comprising N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, hereafter "Compound (I)", and a luteinizing hormone releasing hormone analogue (hereafter LHRH analogue). The present invention further relates to a combination comprising Compound (I) and a diphosphonic acid derivative (hereafter bisphosphonate) and a combination comprising Compound (I), an LHRH analogue and a bisphosphonate

These combinations are useful for the treatment or prophylaxis of cancer. The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising such combinations and to the use thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment or prophylaxis of cancer, in particular prostate cancer.

Cancer affects an estimated 10 million people worldwide. This figure includes incidence, prevalence and mortality. More than 4.4 million cancer cases are reported from Asia, including 2.5 million cases from Eastern Asia, which has the highest rate of incidence in the world. By comparison, Europe has 2.8 million cases, North America 1.4 million cases, and Africa 627,000 cases.

In the UK and US, for example, more than one in three people will develop cancer at some point in their life. Cancer mortality in the U.S. is estimated to account for about 600,000 a year, about one in every four deaths, second only to heart disease in percent of all deaths, and second to accidents as a cause of death of children 1-14 years of age. The estimated cancer incidence in the U.S. is now about 1,380,000 new cases annually, exclusive of about 900,000 cases of non-melanotic (basal and squamous cell) skin cancer.

Cancer is also a major cause of morbidity in the UK, with nearly 260,000 new cases (excluding non-melanoma skin cancer) registered in 1997. Cancer is a disease that affects mainly older people, with 65% of cases occurring in those over 65. Since the average life expectancy in the UK has almost doubled since the mid nineteenth century, the population at risk of cancer has grown. Death rates from other causes of death, such as heart disease, have fallen in recent years while deaths from cancer have remained relatively stable. The result is that 1 in 3 people will be diagnosed with cancer during their lifetime and 1 in 4 people will die from cancer. In people under the age of 75, deaths from cancer outnumber deaths from diseases of the circulatory system, including ischaemic heart disease and stroke. In 2000,

there were 151,200 deaths from cancer. Over one fifth (22 per cent) of these were from lung cancer, and a quarter (26 per cent) from cancers of the large bowel, breast and prostate.

Worldwide, the incidence and mortality rates of certain types of cancer (of stomach, breast, prostate, skin and so on) have wide geographical differences which are attributed to racial, cultural and especially environmental influences. There are over 200 different types of cancer but the four major types, lung, breast, prostate and colorectal, account for over half of all cases diagnosed in the UK and US. Prostate cancer is the fourth most common malignancy among men worldwide, with an estimated 400,000 new cases diagnosed annually, accounting for 3.9 percent of all new cancer cases.

Current options for treating cancers include surgical resection, external beam radiation therapy and / or systemic chemotherapy. These are partially successful in some forms of cancer, but are not successful in others. There is a clear need for new therapeutic treatments.

Recently, endothelin A receptor antagonists have been identified as potentially of value in the treatment of cancer (Cancer Research, 56, 663-668 February 15th, 1996 and Nature Medicine, Volume 1 Number 9 September 1999, 944-949).

The endothelins are a family of endogenous 21 amino acid peptides comprising three isoforms, endothelin-1, endothelin-2 and endothelin-3. The endothelins are formed by cleavage of the Tyr²¹-Val²¹ bond of their corresponding proendothelins by an endothelin converting enzyme. The endothelins are among the most potent vasoconstrictors known. They exhibit a wide range of other activities including stimulation of cell proliferation and mitogenesis, inhibition of apoptosis, extravasation and chemotaxis, and also interact with a number of other vasoactive agents.

The endothelins are released from a range of tissue and cell sources including vascular endothelium, vascular smooth muscle, kidney, liver, uterus, airways, intestine and leukocytes. Release can be stimulated by hypoxia, shear stress, physical injury and a wide range of hormones and cytokines. Elevated endothelin levels have been found in a number of disease states in man including cancers.

LHRH is a decapeptide that is secreted by the hypothalamus into the hypophyseal portal circulation in response to neural and/or chemical stimuli, causing the biosynthesis and release of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) by the pituitary. LHRH is also known by other names, Gonadotropin releasing hormone (GnRH), gonadoliberin, FSH releasing hormone (FSH RH) and LH/FSH releasing factor (LH/FSH RF).

The role of gonadal androgens in propagating and maintaining the growth of prostate cancer has long been recognized (Huggins C, Hodges CV *Cancer Res* 1941 1 293). LHRH plays an important role in regulating the action of LH and FSH (by regulation of their levels) and thus has a role in regulating the levels of gonadal steroids in both sexes, including the sex hormones progesterone, oestrogens and androgens. More discussion of LHRH can be found in WO 97/14697 the disclosure of which is incorporated herein by reference.

Medical and surgical castration are commonly used for the treatment of prostate cancer and LHRH analogues are frequently used to induce medical castration for the management of patients with early and advanced prostate cancer. They have proven effective in the treatment of certain conditions which require inhibition of LH/FSH release. In particular LHRH-based therapies have proven effective in the treatment of endometriosis, uterine fibroids, polycystic ovarian disease, precocious puberty and several gonadal steroid-dependent neoplasia, most notably cancers of the prostate, breast and ovary. LHRH analogues have also been utilized in various assisted fertilization techniques and have been investigated as a potential contraceptive in both men and women. They have also shown possible utility in the treatment of pituitary gonadotrophic adenomas, sleep disorders such as sleep apnea, urinary bowel syndrome, premenstrual syndrome, benign prostatic hyperplasia, hirsutism, as an adjunct to growth hormone therapy in growth hormone deficient children, and in murine models of lupus.

Bisphosphonates are diphosphonic acid derivatives that are capable of regulating metal cations content (especially calcium content) in humans. In particular they have a pronounced regulatory action on the calcium metabolism of warm-blooded animals. They are thus useful in the treatment of diseases connected with content and excretion of these cations, particularly the retardation of bone decalcification. Most particularly they effect a marked inhibition of bone resorption in rats, as can be demonstrated in the experimental procedure described in *Acta Endocrinol* 78, 613-24 (1975).

The clinical use of bisphosphonates has increased dramatically in the past decade. The most common indication for these compounds is osteoporosis, but their use in osteolytic bone disease has increased rapidly. The FDA approved pamidronate in 1993 for the treatment of normocalcemic patients with myeloma. In 1996 they issued a new approval for patients with osteolytic lesions of metastatic breast cancer prompting the widespread use of pamidronate in patients with tumors that metastasize to bone. Although the effect of bisphosphonates on

osteoclast-mediated bone resorption has been known and well documented for many years, the exact mechanism of that inhibition is still not completely defined

The present inventors have unexpectedly found that

i) the combination use of Compound (I) and LHRH analogues, or
5 ii) the combination use of Compound (I) and bisphosphonates, or
iii) the combination use of Compound (I) LHRH analogues and bisphosphonates;
can have a particular benefit in the treatment of cancer

Therefore according to the present invention, there is provided a combination, comprising Compound (I), and an LHRH analogue.

10 According to a further aspect of the present invention, there is provided a combination, comprising Compound (I) and a bisphosphonate

According to a further aspect of the present invention, there is provided a combination, comprising Compound (I), an LHRH analogue and a bisphosphonate

15 Herein where the term "LHRH analogue" is used it is to be understood that this refers to any chemical compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof including small molecules and peptides, which acts as an agonist or antagonist at the LHRH receptor, whether by an interaction with the LHRH binding site or by an allosteric mechanism, i.e. acts at a position on the LHRH receptor different to the LHRH binding site. In one aspect of the invention an "LHRH analogue" refers to an LHRH antagonist or a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof. In one aspect of the invention an "LHRH analogue" refers to an LHRH agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In a further aspect of the invention an "LHRH analogue" refers to a combination of an LHRH antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof and an LHRH agonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof

25 A "bisphosphonate" is a compound, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, capable of regulating metal cations content (especially calcium content) in humans and is a compound containing two carbon phosphorous bonds. For further explanation of the term "bisphosphonate" the readers attention is drawn to Endocrine Reviews, 1998, 19(1) 80-100, the content of which is incorporated herein by reference

30 Herein, where the term "combination" is used it is to be understood that this refers to simultaneous, separate or sequential administration. In one aspect of the invention "combination" refers to simultaneous administration. In another aspect of the invention "combination" refers to separate administration. In a further aspect of the invention

combination" refers to sequential administration. Where the administration is sequential or separate, the delay in administering the second component should not be such as to lose the benefit of the synergistic effect of the combination.

In one aspect, where a compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is referred to this refers to the compound only. In another aspect this refers to a pharmaceutically acceptable salt of the compound.

Where cancer is referred to, particularly it refers to oesophageal cancer, myeloma, hepatocellular, pancreatic, cervical cancer, ewings tumour, neuroblastoma, kaposi sarcoma, ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer, prostate cancer, bladder cancer, melanoma, lung cancer - non small cell lung cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC), gastric cancer, head and neck cancer, brain cancer, renal cancer, lymphoma and leukaemia. More particularly it refers to prostate cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC, NSCLC, colorectal cancer, ovarian cancer and / or breast cancer. In addition, more particularly it refers to SCLC. In addition, more particularly it refers to NSCLC. In addition, more particularly it refers to colorectal cancer. In addition, more particularly it refers to ovarian cancer. In addition, more particularly it refers to breast cancer. Furthermore, more particularly it refers to bladder cancer, oesophageal cancer, gastric cancer, melanoma, cervical cancer and / or renal cancer. In addition it refers to endometrial, liver, stomach, thyroid, rectal and / or brain cancer. In another aspect of the invention, the cancer is not melanoma. In another embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state and more particularly the cancer produces metastases to the bone. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state and more particularly the cancer produces skin metastases. In a further embodiment of the invention, particularly the cancer is in a metastatic state, and more particularly the cancer produces lymphatic metastases. In a further embodiment of the invention, the cancer is in a non-metastatic state.

Where the treatment of cancer is referred to particularly this is the treatment of cancerous tumours expressing endothelin A. This treatment is in terms of one or more of the extent of the response, the response rate, the time to disease progression and the survival rate. It is further expected that the combination use of Compound (I) and particular LHRH analogues will have a beneficial effect in preventing the onset of cancer in warm-blooded animals, such as man.

Particular compounds, or pharmaceutically acceptable salts thereof possessing LHRH analogue activity include Azaline B, A-198401, A 75998, A 76154, A-84861, abarelix,

AN 152 AN-207 Antide avorelin, cetorelix, D-21775, D-23487, D-26344 D-63153,
 D-85108 degarelix, deslorelin, detirelix, FE 200486, ganirelix, gonadimmune goserelin,
 histrelin, leuprolide, leuporelin, metarelin, nafarelin, NBI-42902 (Neurocrine), Org 30850,
 PH-45 (Pherin Corp), PTL-03001, ramorelix, RWJ-47428-021, SPD-424, surifagon, T-66
 5 (Matrix Therapeutics Ltd), IAK 013, TAK-810, toverelix, triptorelin acetate, triptorelin
 pamoate, vomeropherin or ZK-157348

Particular LHRH analogues are peptides or peptide derivatives.

Examples of particular LHRH agonists include, but are not limited to

- i) busarelin (US Patent 4 024 248)
 10 (pyr)Glu His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu)⁴-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃
- ii) triptorelin (US Patent 4 010 125)
 (pyr)Glu-His Trp-Ser-Tyr-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
- iii) leuporelin (US Patent 4 005 063)
 (pyr)Glu His-Trp-Ser-Tyr D-Leu-Leu Arg-Pro-NHCH₂CH₃
- 15 iv) goserelin (US Patent 4 100 274)
 (pyr)Glu-His Trp-Ser-Tyr- D-Ser(Bu)⁴ Leu-Arg Pro-(Azygly)NH₂
- v) deslorelin (US Patent 4 659 695)
 (pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D Trp-Leu Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-NH₂
- vi) histrelin (US Patent 4 244 946)
 20 (pyr)Glu His Trp- Ser-Tyr-D-His(Bzl)-Leu-Arg Pro-NH-CH₂-CH₃
- vii) avorelin (US 5 668 254)
 (pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp(2-Me)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃
- viii) nafarelin (US Patent 4 234 571)
 (pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Nal(2)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃
- 25 lutrelin, cystorelin gonadorelin or detirelix.

Particularly the LHRH agonist is selected from leuporelin, busarelin, triptorelin and
 goserelin. More particularly the LHRH agonist is goserelin.

- Examples of suitable LHRH antagonists include, but are not limited to, antide,
 abarelix, antarelix, cetorelix, ezalme, ganirelix and those disclosed in US Patents 5 470 947
 30 (Folkers), 5 413 990 and 5 300 492 (Haviv), 5 371 070 (Koerber), 5 296 468 (Hoeger), 5 171
 635 (Janaky), 5 003 011 and 4 431 635 (Coy), 4 992 421 (De), 4 801 577 (Nestor), and 4 851
 385, 4 689 396 and 5 843 901 (Rooske).

Further examples of suitable LHRH antagonists include, but are not limited to the compounds described in WO 02/066477, WO 02/066478, WO 02/066459 WO 02/092565 PCT/GB03/003603 and PCT/GB03/003606 and the compounds described in these applications, particularly the compounds of claim 1 and the named examples are incorporated herein by reference

Particular bisphosphonates for use in the present invention are selected from tiludronic acid, ibandronic acid, incadronic acid, risedronic acid, zoledronic acid, clodronic acid, neridronic acid, pamidronic acid, alendronic acid, minodronic acid, olpadronic acid, TRK 530, CGP 47072, calcium clodronate or EB 1053. Further particular bisphosphonates for use in the present invention are selected from etidronic acid, PNU-91638, NE-21650, NE-58025, NE-10790 or NE 10446

Particular combinations of the present invention include:

- Compound (I) and leuporelin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and goserelin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and abarelix, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and oestrerelix, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and risedronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and zoledronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and clodronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and
- Compound (I) and pamidronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- Compound (I) and alendronic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof

Suitable pharmaceutically-acceptable salts include, for example, salts with alkali metal (such as sodium, potassium or lithium), alkaline earth metals (such as calcium or magnesium), ammonium salts, and salts with organic bases affording physiologically acceptable cations, such as salts with methylamine, dimethylamine, trimethylamine, piperidine and morpholine. In addition, for those compounds which are sufficiently basic, suitable pharmaceutically-acceptable salts include, pharmaceutically acceptable acid-addition salts with hydrogen halides, sulphuric acid, phosphoric acid and with organic acids such as citric acid, maleic acid, methanesulphonic acid and p-toluenesulphonic acid. Alternatively the compounds may exist in zwitterionic form.

Therefore according to the present invention, there is provided a combination, comprising Compound (I) and an LHRH analogue for use as a medicament.

Therefore according to the present invention, there is provided a combination, comprising Compound (I) and a bisphosphonate for use as a medicament.

Therefore according to the present invention, there is provided a combination, comprising Compound (I), an LHRH analogue and a bisphosphonate for use as a
5 medicament.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) and an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
10 composition which comprises Compound (I) and a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I), an LHRH analogue and a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
15 composition which comprises Compound (I), in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
20 composition which comprises Compound (I), in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical
25 composition which comprises Compound (I), in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier and a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or
30 carrier

Therefore according to the present invention, there is provided a method of treating cancer, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises

Xp

administering to said animal an effective amount of Compound (I) in combination with an effective amount of an LHRH analogue

Therefore according to the present invention, there is provided a method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) in combination with an effective amount of a bisphosphonate

Therefore according to the present invention, there is provided a method of treating cancer in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of Compound (I) in combination with an effective amount of an LHRH analogue and an effective amount of a bisphosphonate

For the avoidance of doubt, where the treatment of cancer is indicated, it is to be understood that this also refers to the prevention of metastases and the treatment of metastases, i.e. cancer spread. Therefore the combination of the present invention could be used to treat a patient who has no metastases to stop them occurring, or to lengthen the time period before they occur, and to a patient who already has metastases to treat the metastases themselves. Furthermore the treatment of cancer also refers to treatment of an established primary tumour or tumours and developing primary tumour or tumours. In one aspect of the invention the treatment of cancer relates to the prevention of metastases. In another aspect of the invention the treatment of cancer relates to the treatment of metastases. In another aspect of the invention the treatment of cancer relates to treatment of an established primary tumour or tumours or developing primary tumour or tumours. Herein, the treatment of cancer also refers to the prevention of cancer *per se*

In addition the treatment of cancer also refers to the production of an anti-angiogenic effect in a warm blooded animal

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising Compound (I) and an LHRH analogue, optionally with instructions for use

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising Compound (I), and a bisphosphonate; optionally with instructions for use.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising Compound (I) an LHRH analogue and a bisphosphonate, optionally with instructions for use

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

14

- 10 -

- a) Compound (I), in a first unit dosage form,
- b) an LHRH analogue in a second unit dosage form and
- c) container means for containing said first and second dosage forms and optionally
- d) with instructions for use

5 An example of a unit dosage form for Compound (I) might be a tablet for oral formulation, see that described herein below. An example of a unit dosage form for an LHRH analogue might be a prolonged release formulation for an LHRH agonist (see herein below) or a prolonged release formulation or a tablet formulation for an LHRH antagonist (see herein below).

10 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I) in a first unit dosage form,
- b) a bisphosphonate, in a second unit dosage form, and
- c) container means for containing said first and second dosage forms and optionally
- 15 d) with instructions for use.

 An example of a unit dosage form for a bisphosphonate might be a tablet for oral formulation, see herein below

 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- 20 a) Compound (I), in a first unit dosage form,
- b) an LHRH analogue, in a second unit dosage form and
- c) a bisphosphonate, in a third unit dosage form, and
- d) container means for containing said first, second and third dosage forms; and optionally
- e) with instructions for use.

25 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I), together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form
- b) an LHRH analogue, in a second unit dosage form, and
- 30 c) container means for containing said first and second dosage forms; and optionally
- d) with instructions for use.

 According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I) together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form,
b) a bisphosphonate, in a second unit dosage form, and
c) container means for containing said first and second dosage forms, and optionally
5 d) with instructions for use.

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I), together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form,
10 b) an LHRH analogue, in a second unit dosage form, and
c) a bisphosphonate in a third unit dosage form, and
d) container means for containing said first, second and third dosage forms; and optionally
e) with instructions for use.

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) and an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) and a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

20 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I), an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier and a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I), in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier in combination with a pharmaceutical composition which comprises an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

30 According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I) in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier in combination with a pharmaceutical composition which comprises a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition which comprises Compound (I), in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with a pharmaceutical composition which comprises an LHRH analogue in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier and a bisphosphonate in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

The pharmaceutical compositions may be in a form suitable for oral administration for example as a tablet or capsule, for parenteral injection (including intravenous subcutaneous, intramuscular intravascular or infusion) as a sterile solution, suspension or emulsion for topical administration as an ointment or cream or for rectal administration as a suppository. In general the above compositions may be prepared in a conventional manner using conventional excipients

For example Compound (I) can be formulated as a tablet using the following excipients

Compound (I);
Lactose monohydrate (filler);
Croscarmellose sodium (disintegrant);
Povidone (binder);
Magnesium stearate (lubricant);
Hypromellose (film coat component)
Polyethylene glycol 300 (film coat component) and
Titanium dioxide (film coat component).

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising Compound (I) and an LHRH analogue optionally with instructions for use, for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising Compound (I), and a bisphosphonate; optionally with instructions for use, for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising Compound (I), an LHRH analogue and a bisphosphonate, optionally with instructions for use for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I), in a first unit dosage form
b) an LHRH analogue in a second unit dosage form, and
c) container means for containing said first and second dosage forms, and optionally
d) with instructions for use
5 for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I), in a first unit dosage form
b) a bisphosphonate in a second unit dosage form, and
10 c) container means for containing said first and second dosage forms, and optionally
d) with instructions for use,
for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising:

- 15 a) Compound (I) in a first unit dosage form
b) an LHRH analogue in a second unit dosage form; and
c) a bisphosphonate in a third unit dosage form; and
d) container means for containing said first, second and third dosage forms, and optionally
e) with instructions for use
20 for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- a) Compound (I), together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier in a first unit dosage form
25 b) an LHRH analogue in a second unit dosage form; and
c) container means for containing said first and second dosage forms, and optionally
d) with instructions for use
for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit comprising

- 30 a) Compound (I), together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form
b) a bisphosphonate in a second unit dosage form; and

- c) container means for containing said first and second dosage forms, and optionally
d) with instructions for use,
for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a kit
5 comprising

- a) Compound (I) together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in a first unit dosage form,
b) an LHRH analogue in a second unit dosage form, and
c) a bisphosphonate in a second unit dosage form and

10 d) container means for containing said first, second and third dosage forms, and optionally
e) with instructions for use
for use in the treatment of cancer

According to another feature of the invention there is provided the use of Compound
(I), in combination with an LHRH analogue in the manufacture of a medicament for use in the
15 treatment of cancer, in a warm-blooded animal, such as man

According to another feature of the invention there is provided the use of Compound
(I) in combination with a bisphosphonate in the manufacture of a medicament for use in the
treatment of cancer in a warm-blooded animal, such as man

According to another feature of the invention there is provided the use of Compound
20 (I), in combination with an LHRH analogue and a bisphosphonate in the manufacture of a
medicament for use in the treatment of cancer, in a warm blooded animal such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of Compound
(I), in combination with an LHRH analogue in the treatment of cancer in a warm-blooded
animal such as man.

25 According to another feature of the invention there is provided the use of Compound
(I), in combination with a bisphosphonate in the treatment of cancer, in a warm-blooded
animal, such as man.

According to another feature of the invention there is provided the use of Compound
(I), in combination with an LHRH analogue and a bisphosphonate in the treatment of cancer,
30 in a warm-blooded animal, such as man

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination
comprising Compound (I) and an LHRH analogue for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination comprising Compound (I), and a bisphosphonate for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination comprising Compound (I), an LHRH analogue and a bisphosphonate for use in the treatment
5 of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of Compound (I) optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier, in combination with an effective amount of an LHRH analogue optionally together with a pharmaceutically
10 acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal such as man in need of such therapeutic treatment for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of Compound (I), optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier in combination with an
15 effective amount of a bisphosphonate optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal such as man in need of such therapeutic treatment for use in the treatment of cancer

According to a further aspect of the present invention there is provided a combination treatment comprising the administration of an effective amount of Compound (I), optionally
20 together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier in combination with an effective amount of an LHRH analogue optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier and an effective amount of a bisphosphonate optionally together with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier to a warm-blooded animal, such as man in need of such therapeutic treatment for use in the treatment of cancer

The amount of Compound (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
25 administered would be that sufficient to provide the desired pharmaceutical effect. For instance, Compound (I) could be administered to a warm-blooded animal orally at a unit dose less than 1g daily but more than 2.5mg. Particularly Compound (I) could be administered to a warm-blooded animal, at a unit dose of less than 250 mg per day. In another aspect of the
30 invention, Compound (I) could be administered to a warm-blooded animal, at a unit dose of less than 130 mg per day. In a further aspect of the invention, Compound (I) could be administered to a warm-blooded animal, at a unit dose of less than 50 mg per day

20

- 16 -

LHRH analogues, particularly LHRH agonists would normally be administered as a prolonged release formulation in order to enhance the therapeutic effectiveness of the drug. A number of prolonged release formulations containing LHRH analogues are known and can be achieved by administering the drug in the form of a biodegradable polymer matrix which releases the drug over a prolonged period. Suitable biodegradable polymers are polylactides. The term 'polylactide' is used in a generic sense to include polymers of lactic acid alone, copolymers of lactic and glycolic acid, mixtures of such polymers, mixtures of such copolymers and mixtures of such polymers and copolymers, the lactic acid being either in racemic or optically active form

One approach has been to develop microparticle or microcapsule formulations comprising the biodegradable polymer typically a poly(lactide-co-glycolide) co-polymer, in which the LHRH analogue is microencapsulated.

EP 839 525 describes the preparation of microcapsules containing LHRH analogues using an emulsion based process wherein a water-in-oil emulsion is prepared comprising an inner aqueous phase containing the LHRH analogue and an outer oil phase comprising a solution of a polymer of lactic acid in an organic solvent. Generally, microencapsulated LHRH analogues are suitable for delivering the LHRH analogue for up to 3 months.

EP 058 481 describes monolithic implants comprising a biodegradable poly(lactide-co-glycolide) co-polymer and an LHRH agonist.

WO 03/022297 describes monolithic implants prepared using a combination of a specific polylactide polymer and a LHRH analogue which continuously releases the LHRH analogue over a period of at least six months when placed in an aqueous physiological-type environment.

WO 03/022243 describes the sustained release of microcrystalline peptide suspensions containing LHRH agonists.

As an alternative Eligard (an LHRH agonist) is sold as a flowable polymeric formulation composed of poly (DL-lactide) which is suspended in a non-aqueous solvent N-methyl 2-pyrrolidone.

An LHRH antagonist as well as being delivered by any of the prolonged release methods listed above could also be prepared for oral administration using standard techniques and known excipients.

The LHRH analogue will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose, for example, from about 3-4mg per month, or 10-11mg every 3 months, of active

ingredient. When the LHRH analogue is goserelin a sustained release subcutaneous formulation containing 3.6mg per month, or 10.6mg every 3 months, of active ingredient. Conveniently the daily oral dose of leuprorelin is 3.75mg per month, or 11.25mg every 3 months. The optimum dosage however, may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The bisphosphonate will normally be administered to a warm-blooded animal at a unit dose, of an amount known to the skilled practitioner as a therapeutically effective dose. For a single dosage form, the active ingredients may be compounded with an appropriate and convenient amount of excipients which may vary from about 5 to about 98 percent by weight of the total composition. Dosage unit forms will generally contain about 20 mg to about 500 mg of each active ingredient. However the daily dose will necessarily be varied depending upon the host treated, the particular route of administration, and the severity of the illness being treated. Accordingly the optimum dosage may be determined by the practitioner who is treating any particular patient.

The dosage of each of the drugs and their proportions have to be composed so that the best possible treatment effects, as defined by national and international guidelines (which are periodically reviewed and re-defined), will be met.

Claims

1 A combination, comprising N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and an LHRH analogue.

2 A combination, comprising N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a bisphosphonate.

3 A combination, comprising N-(3-methoxy-5-methylpyrazin-2-yl)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-yl]phenyl)pyridine-3-sulphonamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, an LHRH analogue and a bisphosphonate.

4 A combination according to claims 1 or 3 wherein the LHRH analogue is an LHRH agonist.

5 A combination according to claim 4 wherein the LHRH agonist is selected from leuprorelin, busarelin, triptorelin and goserelin.

6 A combination according to claims 4 or 5 wherein the LHRH agonist is goserelin.

7 A combination according to claims 1 or 3 wherein the LHRH analogue is an LHRH antagonist.

8 A combination according to claim 7 wherein the LHRH antagonist is selected from antide, abarelix, antarelix, cetorelix, azaline or ganirelix.

9 A combination according to claims 2-8 wherein the bisphosphonate is selected from tiludronic acid, ibandronic acid, mecadronic acid, risedronic acid, zoledronic acid, clodronic acid, neridronic acid, pamidronic acid, alendronic acid, minodronic acid, olpadronic acid, TRK 530, CGP 47072, calcium clodronate or EB 1053.

19 -

JP

10 A combination as claimed in any one of claims 1-9 for use as a medicament.

11 A pharmaceutical composition as claimed in any one of claims 1-9 in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier

5

12 A method of treating cancer, in a warm-blooded animal, such as man, in need of such treatment which comprises administering to said animal an effective amount of a combination as claimed in any one of claims 1-9

10 13 A pharmaceutical composition which comprises a combination as claimed in any one of claims 1-9 in association with a pharmaceutically acceptable diluent or carrier for use in the treatment of cancer

15 14 The use of a combination as claimed in any one of claims 1-9 in the manufacture of a medicament for use in the treatment of cancer in a warm-blooded animal such as man.

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

PCT/GB2004/003733

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/497 A61K31/663 A61K31/675 A61K38/09 A61P35/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Magnetic databases searched (classification system followed by classification symbols)

IPL 7 A61K A61P

Documentation searched other than magnetic (specification to the extent that such documents are included in the fields searched)

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

EPO-Internal WPI Data, PAJ EMBASE, BIOSIS, 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	DATABASE WPI Section Ch, Week 200329 Derwent Publications Ltd, London GB, Class B05 AN 2003-300573 XP002309704 & WO 03/015820 A1 (TAKEDA CHEM IND LTD) 27 February 2003 (2003-02-27) abstract	1-14
P, Y	& EP 1 424 080 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 2 June 2004 (2004-06-02) page 17, line 44 paragraph 12 - page 19, line 55 claims 21 22, 31-33	1-14
Y	US 2003/092757 A1 (SINGH ANITABH ET AL) 15 May 2003 (2003-05-15) paragraphs 0024' '0173' claim 1 -/-	1-14

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

Special categories of cited documents:

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

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

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

O* document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

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

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.

A* document number of the same patent family

Date of the actual execution of the international search

9 December 2004

Date of mailing of the international search report

30/12/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P. B. 5518 Patenzentrum 2
NL - 2260 HP Rijswijk
Tel: (+31-78) 340-3040, Tx. 31 651 900 nl,
Fax: (+31-78) 340-3016

Authorized officer

Blott, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/GB2004/003733

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	"ZD4054 a specific endothelin A receptor antagonist with potential utility in prostate cancer and metastatic bone disease" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER PERGAMON PRESS, OXFORD GB vol 38, November 2002 (2002-11), page S102 XP004403782 ISSN 0959-8049 the whole document	1-14
Y	WO 02/087555 A (NOVARTIS ERFIND VERMALT GMBH, NOVARTIS AG (CH), SEAMAN JOHN J (US)) 7 November 2002 (2002-11-07) page 14 lines 9-15	1-14
A	MORRIS MICHAEL J ET AL "Clinical approaches to osseous metastases in prostate cancer" THE ONCOLOGIST 2003 vol 8, no 2, 2003, pages 161-173, XP002309703 ISSN 1083-7159 page 164, column 2 page 168 column 2, table 3	1-14
P, X	WO 2004/035057 A (HANCOX URSULA JOY, TONGE DAVID WILLIAM (GB), CURWEN JON OWEN (GB), JO) 29 April 2004 (2004-04-29) page 8 line 11 - page 10 line 13, claims 4, 12	1-14
P X	WO 2004/032922 A (CURWEN JON OWEN, JOHNSTONE DONNA (GB) ASTRAZENECA UK LTD (GB) HUGHE) 22 April 2004 (2004-04-22) page 8, line 18 - page 10, line 21 claims 11, 14 17	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

PCT/GB2004/003733

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03015820	A1	27-02-2003	CA	2458452 A1	27-02-2003
			EP	1424080 A1	02-06-2004
			JP	2003137814 A	14-05-2003
EP 1424080	A	02-06-2004	CA	2458452 A1	27-02-2003
			EP	1424080 A1	02-06-2004
			WO	03015820 A1	27-02-2003
			JP	2003137814 A	14-05-2003
US 2003092757	A1	15-05-2003	NONE		
WO 02087555	A	07-11-2002	BR	0209365 A	08-06-2004
			CA	2443625 A1	07-11-2002
			CZ	20032950 A3	16-06-2004
			WO	02087555 A2	07-11-2002
			EP	1418897 A2	19-05-2004
			HU	0400096 A2	28-04-2004
			JP	2004528340 T	16-09-2004
			NO	20034877 A	19-12-2003
			SK	13512003 A3	03-08-2004
			US	2004157799 A1	12-08-2004
			ZA	200307666 A	05-05-2004
WO 2004035057	A	29-04-2004	WO	2004035057 A1	29-04-2004
WO 2004032922	A	22-04-2004	WO	2004032922 A1	22-04-2004

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

(18) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de Marzo de 2005 (17.03.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT
WO 2005/023264 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes¹
31/063 31/075 38/09 A61P 36/00

A61K 31/487

(74) Agente: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje (SE)

(21) No. Solicitud Internacional: PCT/GB2004/008733

(51) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible) AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE EG ES FI GB GO 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

(22) Fecha de Presentación Internacional:
2 de septiembre de 2004 (02.09.2004)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Datos relativos a la Prioridad
0320806.3 6 de septiembre de 2003 (06.09.2003) GB

(54) Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección disponible) ARIPO (BW GH GM KE LS MW MZ NA SD SL SZ TZ UG ZM ZW) Eurasia (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM) Europea (AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR) OAPI (BF BJ CF CG CI CM GA GN GO GW ML MR NE SN TD TG)

(71) Solicitante (para todos los países designados con excepción de MG, US) ASTRAZENECA AB (SE/SE)
SE 151 85 Södertälje (SE)

(71) Solicitante (para US únicamente) ASTRAZENECA UK LIMITED (GB/GB) 16 Stashope Gate London, Greater London W1K 1LN (GB).

Publicado
— con Informe Internacional de búsqueda

(72) Inventores a
(75) Inventores/Solicitantes (para US únicamente):
GALLAGHER Neil (IE/GB) AstraZeneca R & D
Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10
4TG (GB).

Para códigos de notación y otras abreviaturas, remítase a las "Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada edición regular del Boletín Oficial PCT.

(54) Título: COMBINACIÓN QUE COMPRENDE N-(3-METOXI-5-METILPIRAZIN-2-IL)-2-(4-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)FENIL)PIRIDIN-3-SULFONAMIDA Y UN ANÁLOGO DE LHRH Y/O UN BIFOSFONATO

(57) Extracto: Se describe una combinación que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)piridin-3-sulfonamida o su sal farmacéuticamente aceptable y un análogo de LHRH y/o un bifosfonato.

WO 2005/023264 A1

COMBINACION QUE COMPRENDE N-(3-METOXI-5-METILPIRAZIN-2-IL)-2-(4-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL) FENIL)PIRIDIN-3-SULFONAMIDA Y UN ANALOGO DE LHRH Y/O UN BIFOSFONATO

La presente invención se refiere a una combinación que comprende *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida, o su sal farmacéuticamente aceptable a partir de ahora, "Compuesto (I)", y un analogo de luliberina (a partir de ahora, analogo de LHRH). La presente invención se relaciona además con una combinación que comprende Compuesto (I) y un derivado de ácido difosfónico (a partir de ahora, bitostonato) y una combinación que comprende Compuesto (I), un analogo de LHRH y un bifosfonato.

Estas combinaciones son útiles para el tratamiento o profilaxis del cáncer. La invención concierne además a una composición farmacéutica, que comprende tales combinaciones, y al empleo de la misma en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento o profilaxis de cancer, en particular cáncer de próstata.

El cáncer afecta a un número de personas calculado en 10 millones. Esta cifra incluye incidencia, prevalencia y mortalidad. Mas de 4,4 millones de casos de cáncer se reportan de Asia, incluidos 2,5 millones de casos de Asia del Este, que cuenta con la tasa más alta de incidencia en el mundo. Por comparación, Europa tiene 2,8 millones de casos, América del Norte 1,4 millones de casos y África 627 000 casos.

En el Reino Unido y en los Estados Unidos de América por ejemplo más de una de cada tres personas desarrollará cáncer en algún momento de su vida. Se calcula que la mortalidad por cáncer en los Estados Unidos asciende a una cifra cercana a 600 000 al año, casi una de cada cuatro muertes, segunda únicamente frente a las cardiopatías en porcentaje de todas las muertes y segunda respecto a los accidentes como

causa de muerte de niños de 1-14 años de edad. La incidencia calculada del cáncer en los Estados Unidos es ahora de alrededor de 1.380 000 casos nuevos anualmente, fuera de alrededor de 900 000 casos de cáncer de piel no melanico (carcinoma basocelular o carcinoma espinocelular)

Además, el cáncer es una causa importante de morbilidad en el Reino Unido con cerca de 260 000 casos nuevos (excluyendo el cáncer de piel no melánico) registrados en 1997. El cáncer es una enfermedad que afecta principalmente a los ancianos, con una ocurrencia del 65% de los casos en aquellas personas que pasan de los 65 años. Puesto que la expectativa promedio de vida en el Reino Unido se ha más que doblado desde mediados del siglo XIX, la población en riesgo de sufrir cáncer ha crecido. Los porcentajes de otras causas de muerte, tales como cardiopatías, han descendido en años recientes mientras las muertes por cáncer han permanecido relativamente estable. El resultado es que a 1 de cada 3 personas se le diagnosticará cáncer en el transcurso de su vida y 1 de cada 4 personas morirá de cáncer. En personas por debajo de los 75 años, las muertes por cáncer superan en número las muertes por enfermedades del sistema circulatorio, incluidas cardiopatía isquémica y apoplejía. En el año 2000, hubo 151 200 muertes por cáncer. Más de una quinta parte (22 por ciento) de éstas se debieron a cáncer de pulmón, y una cuarta parte (26 por ciento) por neoplasias malignas del intestino grueso, mama y próstata.

A nivel mundial, los porcentajes de incidencia y mortalidad de ciertos tipos de cáncer (estómago, mama, próstata, piel, etc.) acusan grandes diferencias geográficas atribuidas a influencias raciales, culturales y, especialmente, ambientales. Existen más de 200 diferentes tipos de cáncer, pero los cuatro principales tipos, cáncer de pulmón, mama, próstata y colorrectal, representan más de la mitad de todos los casos diagnosticados en el Reino Unido y en los Estados Unidos. El cáncer de próstata, la cuarta neoplasia maligna más común entre los hombres en todo el mundo, con una cifra calculada de 400 000 casos nuevos diagnosticados anualmente, que representan 3.9 por ciento de todos los casos nuevos de cáncer.

Las opciones actuales para tratar las neoplasias malignas incluyen resección quirúrgica, terapia de radiación externa y/o quimioterapia sistémica. Estas son parcialmente exitosas en algunas formas de cáncer, pero no en otras. Existe una clara necesidad de nuevos tratamientos terapéuticos.

Recientemente se han identificado los antagonistas de receptor de endotelina A como potencialmente valiosos en el tratamiento de cancer (Cáncer Research, 56, 663-668, February 15th, 1996 and Nature Medicine Volume 1, Number 9, September 1999, 944-949)

Las endotelinas son una familia de péptidos de 21 aminoácidos endógenos, que comprenden tres isoformas, endotelina-1, endotelina-2 y endotelina-3. Las endotelinas se forman por segmentación del enlace Trp²¹-Val²² de sus correspondientes proendotelinas por una enzima convertidora de endotelina. Las endotelinas se encuentran entre los más potentes vasoconstrictores conocidos. Estas exhiben una amplia gama de otras actividades, incluida la estimulación de la proliferación celular y la mitogénesis, la inhibición de apoptosis, la extravasación y la quimiotaxis, e interactúan, además, con un número de otros agentes vasoactivos.

Las endotelinas son liberadas de una gama de fuentes tisulares y celulares incluidos el endotelio vascular, el músculo liso vascular, riñón, hígado, útero, vías respiratorias, intestino y leucocitos. La liberación puede estimularse por hipoxia, esfuerzo cortante, lesión física y una amplia gama de hormonas y citocinas. Se han descubierto niveles elevados de endotelina en estados patológicos en el hombre incluidas las neoplasias malignas.

La LHRH es un decapeptido que se secreta por el hipotálamo en la circulación portal hipofisaria, en respuesta a estímulos neuronales y/o químicos causando la biosíntesis y liberación de la lutropina (LH) y la folitropina (FSH) por la pituitaria. La LHRH se conoce también por otros nombres, gonadoliberina (GnRH), foliberina (FSH RI) y luliberina/foliberina (LH/FSH RF).

El papel de los andrógenos gonadales en propagar y mantener el crecimiento del cáncer de próstata ha sido reconocido durante mucho

tiempo (Huggins C, Hodges CV *Cáncer Res* 1941, 1 293) La LHRH desempeña un papel importante en regular la acción de LH y FSH (mediante la regulación de sus niveles) y, por consiguiente, tiene un papel en regular los niveles de los esteroides gonadales en ambos sexos, incluidas las hormonas sexuales progesterona, los estrógenos y los andrógenos. Puede hallarse una discusión más amplia de la LHRH en WO 97/14697, cuya divulgación se incorpora aquí por referencia.

Comunmente se utilizan la castración médica y quirúrgica para el tratamiento del cáncer de próstata y, con frecuencia, se emplean análogos de LHRH para inducir la castración médica para el manejo de pacientes con cáncer de próstata precoz y avanzado. Éstos han demostrado su efectividad en el tratamiento de ciertas enfermedades que requieren la inhibición de la liberación de LH/FSH. En particular, terapias a base de LHRH han demostrado su efectividad en el tratamiento de endometriosis, fibroides uterinos, poliquistosis ovárica, pubertad precoz y varias neoplasias dependientes de esteroides gonadales, muy notablemente las neoplasias malignas de la próstata, mama y ovario. Igualmente se han utilizado los análogos de LHRH en diferentes técnicas de fertilización asistida y se han investigado como un anticonceptivo potencial tanto en hombres como mujeres. Asimismo han mostrado una posible utilidad en el tratamiento de adenomas gonadotrofos de la pituitaria, trastornos del sueño y apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome pre-menstrual, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, como complemento a la terapia con somatotropina en niños con deficiencia de somatotropina, y en modelos murinos de lupus.

Los bifosfonatos son derivados del ácido difosfónico que son capaces de regular el contenido de metales catiónicos (especialmente el contenido de calcio) en humanos. En particular, poseen una pronunciada acción reguladora en el metabolismo del calcio de los animales de sangre caliente. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades conectadas con el contenido y circulación de estos cationes, particularmente el retardo de la descalcificación ósea. Muy particularmente, realizan una

132
21

marcada inhibición de la reabsorción ósea en ratas como puede demostrarse en el procedimiento experimental descrito en Acta Endocrinol 78, 613-24 (1975).

El uso clínico de bifosfonatos se incrementó en forma dramática en la última década. La indicación más común para estos compuestos es la osteoporosis, pero su empleo en la enfermedad ósea osteolítica ha aumentado rápidamente. La FDA aprobó el pamidronato en 1995 para el tratamiento de pacientes con niveles normales de calcio, afectados por mieloma. En 1996 la FDA expidió una nueva aprobación para pacientes con lesiones osteolíticas de cáncer de mama metastásico estimulando el uso generalizado del pamidronato en pacientes con tumores que hacen metástasis a los huesos. Aunque el efecto de los bifosfonatos en la reabsorción ósea mediada por osteoclastos se ha conocido y ha sido bien documentado durante muchos años, el mecanismo exacto de esa inhibición no está todavía completamente definido.

Los presentes inventores han descubierto inesperadamente que:

- i) el uso combinado de Compuesto (I) y análogos de LHRH, o
- ii) el uso combinado de Compuesto (I) y bifosfonatos, o
- iii) el uso combinado de Compuesto (I) análogos de LHRH y bifosfonatos pueden tener un beneficio particular en el tratamiento de cáncer.

Por lo tanto de acuerdo con la presente invención se provee una combinación, que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se provee una combinación que comprende Compuesto (I) y un bifosfonato.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se provee una combinación, que comprende Compuesto (I) un análogo de LHRH y un bifosfonato.

Aquí donde se utilice el término "análogo de LHRH" hay que entender que este se refiere a cualquier compuesto químico o su sal farmacéuticamente aceptable, incluidas pequeñas moléculas y péptidos, que actúa como un agonista o antagonista en el receptor de LHRH, ya sea por interacción con el sitio de unión de LHRH o ya sea mediante un mecanismo

26 33

alostérico es decir que actúa en una posición en el receptor de LHRH receptor diferente del sitio de unión de LHRH. En un aspecto de la invención un "análogo de LHRH" se refiere a un antagonista LHRH o su sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención un "análogo de LHRH" se refiere a un agonista LHRH o su sal farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional de la invención, un "análogo de LHRH" se refiere a una combinación de un antagonista LHRH, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un agonista LHRH o su sal farmacéuticamente aceptable.

Un "bifosfonato" es un compuesto, o su sal farmacéuticamente aceptable, capaz de regular el contenido de cationes metálicos (especialmente el contenido de calcio) en humanos y es un compuesto que contiene dos enlaces carbono fósforo. Para una explicación adicional del término "bifosfonato", se llama la atención del lector a Endocrine Reviews, 1998, 19(1) 80-100, cuyo contenido se incorpora aquí por referencia.

Aquí, en donde se utiliza el término "combinación", hay que entender que este se refiere a la administración simultánea, separada o consecutiva. En un aspecto de la invención "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención "combinación" se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención "combinación" se refiere a administración consecutiva. Donde la administración es consecutiva o separada, el espacio de tiempo en administrar el segundo componente no debe ser tal que se pierda el beneficio del esfuerzo sinérgico de la combinación.

En un aspecto, donde se menciona un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable, esto se refiere únicamente al compuesto. En otro aspecto esto se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Donde se menciona el cáncer, éste se refiere particularmente a cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer ovárico, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de la vejiga,

3X 34

melanoma carcinoma pulmonar amicrocítico (NSCLC), y carcinoma microcítico (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del cerebro, cáncer renal, linfoma y leucemia. Mas particularmente, se refiere a cancer de próstata. Además, mas particularmente, se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cancer ovárico y/o cancer de mama. Además, mas particularmente se refiere a SCLC. Además, más particularmente se refiere a NSCLC. Además, más particularmente, se refiere a cáncer colorrectal. Además, mas particularmente, se refiere a cáncer ovarico. Además, mas particularmente se refiere a cáncer de mama. Más aún, más particularmente, se refiere a cancer de la vejiga, cancer esofágico, cáncer gástrico, melanoma, cáncer cervical y/o cáncer renal. Adicionalmente, se refiere a cáncer endometrial hepático, gástrico, tiroideo, rectal y/o cerebral. En otro aspecto de la invención, el cáncer no es melanoma. En otra incorporación de la invención, particularmente, el cáncer se encuentra en un estado metastático y, más particularmente el cancer produce metástasis a los huesos. En una incorporación adicional de la invención, particularmente el cáncer se encuentra en un estado metastático y, mas particularmente, el cáncer produce metástasis cutáneas. En una incorporación adicional de la invención, particularmente el cáncer se encuentra en un estado metastático y, más particularmente, el cáncer produce metástasis linfática. En una incorporación adicional de la invención, el cáncer se encuentra en un estado no metastático.

Donde se menciona el tratamiento del cáncer, en particular éste es el tratamiento de tumores cáncerosos que expresan la endotelina A. Este tratamiento es en términos de una o más de la magnitud de la respuesta, la velocidad de respuesta, el tiempo a la evolución de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Se espera más bien que el uso combinado de Compuesto (I) y análogos particulares de LHRH tendrá un efecto benéfico en prevenir la aparición del cáncer en animales de sangre caliente, tales como el hombre.

Compuestos particulares o sus sales farmacéuticamente aceptables que poseen actividad de analogo de LHRH incluyen Azaline B, A-198401,

26-35

A-75998, A-76154, A-84861, abarelix AN-152, AN-207, Antide avorelin, cetrorelix, D-21775, D-23487, D-26344, D-63153, D-85108, degarelix deslorelina, detirelix, FE 200486, ganirelix, gonadimmune, goserelina, histrelina, leuprolida, leuprorelina, metarelina, nafarelina, NBI-42902 (Neurocrine), Org-30850, PH-45 (Pharm Corp) P1L-03001 ramorelix, RWJ-47428-021, SPD-424, surfagon, T-66 (Matrix Therapeutics Ltd), TAK-013, TAK-810, teverelix, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, vomeroferrina o ZK-157348

Análogos particulares de LHRH son péptidos o derivados peptídicos

Ejemplos de agonistas particulares de LHRH incluyen, pero se limitan a

- i) buserelina (Patente de los Estados Unidos 4 024 248)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-1 yr-D-Ser(Bu)⁶-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃
- ii) triptorelina (Patente de los Estados Unidos 4 010 125)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-1rp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
- iii) leuprorelina (Patente de los Estados Unidos 4 005 063)
(pyr)Glu-His-1rp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃
- iv) goserelina (Patente de los Estados Unidos 4 100 274)
(pyr)Glu-His-1rp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu)⁶-Leu-Arg-Pro-(Azygly)NH₂
- v) deslorelina (Patente de los Estados Unidos 4 659 695)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-1 yr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂-NH₂
- vi) histrelina (Patente de los Estados Unidos 4 244 946)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(Bzl)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃
- vii) avorelina (US 5 668 254)
(pyr)Glu-His-1rp-Ser-Tyr-D-Trp(2-Me)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃
- viii) nafarelina (Patente de los Estados Unidos 4 234 571)
(pyr)Glu-His-1rp-Ser-Tyr-D-Nal(2)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃

lutrelina, cistorelina, gonadorelina o detirelix

Particularmente, el agonista de LHRH se selecciona de leuprorelina, buserelina, triptorelina y goserelina. Más particularmente, el agonista de LHRH es goserelina.

36

Ejemplos de antagonistas apropiados de LHRH incluyen, pero no se limitan a, antide, abarelix, antarelix, cetorelix, azaline, gantrelax y aquellos divulgados en las Patentes de los Estados Unidos 5 470 947 (Tolkers), 5 413 990 y 5 300 492 (Haviv), 5 371 070 (Koerber), 5 296 468 (Hoeger), 5 171 635 (Janaky), 5 003 011 y 4 431 635 (Coy), 4 992 421 (De), 4 801 577 (Nestor) y 4 851 385, 4 689 396 y 5 843 901 (Roetke).

Otros ejemplos de antagonistas de LHRH apropiados incluyen, pero no se limitan a, los compuestos descritos en WO 02/066477, WO 02/066478, WO 02/066459, WO 02/092565, PCT/GB03/003603 y PCT/GB03/003606, y los compuestos descritos en estas solicitudes, particularmente los compuestos de la reivindicación 1 y los ejemplos mencionados se incorporan aquí por referencia.

Bitostonatos particulares para uso en la presente invención se seleccionan de ácido tiludronico, ácido ibandronico, incadronico, ácido risedronico, ácido zoledronico, ácido clodronico, ácido neridronico, ácido pamidronico, ácido alendronico, minodronico, ácido elpadronico, FRK 530, CGP 47072, clodronato de calcio o PB 1053. Otros bitostonatos particulares para uso en la presente invención se seleccionan de ácido etidronico, PNU 91638, NE-21650, NE-58025, NE-10790 o NE-10446.

Combinaciones particulares de la presente invención incluyen

- Compuesto (I) y leuprorelina, o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Compuesto (I) y goserelina, o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Compuesto (I) y abarelix, o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Compuesto (I) y cetorelix, o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Compuesto (I) y ácido risedronico, o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Compuesto (I) y ácido zoledronico, o su sal farmacéuticamente aceptable,
- Compuesto (I) y ácido clodronico, o su sal farmacéuticamente aceptable,

37
V80

- y Compuesto (I) y ácido pamidróico o su sal farmacéuticamente aceptable;
- Compuesto (I) y ácido alendronico, o su sal farmacéuticamente aceptable.

Salas farmacéuticamente apropiadas incluyen, por ejemplo, sales con metal alcalino (tales como sodio, potasio o litio) metales alcalinotérreos (tales como calcio o magnesio), sales de amonio, y sales con bases orgánicas que proporcionan cationes fisiológicamente aceptables, tales como sales con metilamina dimetilamina trimetilamina, piperidina y morfina. Adicionalmente, para aquellos compuestos que son suficientemente básicos, sales apropiadas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con haluros de hidrogeno ácido sulfúrico, ácido fosfórico y con ácidos orgánicos tales como ácido cítrico, ácido maleico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Alternativamente, los compuestos pueden existir en forma de doble ión dipolo ("*in zwitterionic form*")

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se provee una combinación, que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH para uso como un medicamento

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se provee una combinación que comprende Compuesto (I) y un bifosfonato para uso como un medicamento

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se provee una combinación que comprende Compuesto (I) un análogo de LHRH y un bifosfonato para uso como un medicamento

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

4/38

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I) y un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I) en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se provee un método de tratar cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de Compuesto (I) en combinación con una cantidad efectiva de un análogo de LHRH

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se provee un método de tratar cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a

42-39

dicho animal una cantidad efectiva de Compuesto (I) en combinación con una cantidad efectiva de un bifosfonato

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención, se provee un método de tratar cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de Compuesto (I) en combinación con una cantidad efectiva de un análogo de LHRH y una cantidad efectiva de un bifosfonato

Para evitar dudas, donde se indica el tratamiento de cáncer, hay que entender que éste también se refiere a la prevención de metástasis y al tratamiento de metástasis, es decir, difusión del cáncer. Por lo tanto la combinación de la presente invención podría usarse para tratar un paciente que no tiene que contrarrestar metástasis que lo afecten, o para prolongar el periodo antes de su ocurrencia, y a un paciente que ya las tiene para tratar las metástasis en sí. Mas aun, el tratamiento del cáncer se refiere igualmente al tratamiento de un tumor primario establecido o tumores y a un tumor primario en evolución o tumores. En un aspecto de la invención, el tratamiento del cancer se refiere a la prevención de metástasis. En otro aspecto de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de metástasis. En otro aspecto de la invención el tratamiento del cancer se relaciona con el tratamiento de un tumor primario establecido o tumores, o tumor primario en evolucion o tumores. Aqui el tratamiento de cancer se refiere también a la prevención del cancer *per se*

Además, el tratamiento del cancer se refiere a la producción de un efecto anti-angiogénico en un animal de sangre caliente. De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se provee un estuche ("a kit") que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH, de manera opcional, con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende Compuesto (I), y un bifosfonato, de manera opcional con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bifosfonato, de manera opcional, con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I) en una primera presentación farmacéutica unitaria,
- b) un análogo de LHRH, en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y de manera opcional,
- d) con instrucciones de empleo

Un ejemplo de una presentación farmacéutica unitaria para Compuesto (I) podría ser una tableta para formulación oral, véase la descrita aquí más adelante. Un ejemplo de una presentación unitaria para un análogo de LHRH podría ser una formulación de liberación prolongada para un agonista de LHRH (véase aquí, más adelante) o una formulación de liberación prolongada o una formulación de tableta para un antagonista de LHRH (véase aquí más adelante)

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), en una primera presentación farmacéutica unitaria,
- b) un bifosfonato, en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y, de manera opcional,
- d) con instrucciones de empleo

Un ejemplo de una presentación farmacéutica unitaria para un bifosfonato podría ser una tableta para formulación oral, véase aquí, mas adelante

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), en una primera presentación farmacéutica unitaria,

41

- b) un análogo de LHRH, en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
- c) un bifosfonato, en una tercera presentación farmacéutica unitaria, y
- d) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera, segunda y tercera, y, de manera opcional,
- e) con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria,
- b) un análogo de LHRH, en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y, de manera opcional,
- d) con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria,
- b) un bifosfonato, en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda y de manera opcional,
- d) con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria,
- b) un análogo de LHRH, en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
- c) un bifosfonato, en una tercera presentación farmacéutica unitaria, y

- d) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera, segunda y tercera, y, de manera opcional,
- e) con instrucciones de empleo

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I) y un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se provee una composición farmacéutica que comprende Compuesto (I), en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en combinación con una composición farmacéutica que comprende un análogo de LHRH en

43

asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un bifosfonato en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma apropiada para administración oral, por ejemplo como una tableta o capsula, para inyección parenteral (incluida intravenosa subcutánea intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, suspensión o emulsión, para administración tópica como un ungüento o crema o para administración rectal como un supositorio. En general las composiciones anteriores pueden prepararse en una forma convencional, utilizando excipientes convencionales.

Por ejemplo, Compuesto (I) puede formularse como una tableta, usando los siguientes excipientes

Compuesto (I),

Monohidrato de lactosa (relleno),

Croscarmelosa sódica (desagregante),

Povidona (aglutinante),

Estearato de magnesio (lubrificante),

Hipromelosa (componente de recubrimiento de película)

Poliétilen glicol 300 (componente de recubrimiento de película)

y

Dióxido de titanio (componente de recubrimiento de película)

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH de manera opcional, con instrucciones de empleo, para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende Compuesto (I), y un bifosfonato de manera opcional, con instrucciones de empleo para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende Compuesto (I), un análogo de LHRH y

44

un bifosfonato, de manera opcional con instrucciones de empleo para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), en una primera presentación farmacéutica unitaria,
- b) un análogo de LHRH en una segunda presentación farmacéutica unitaria,
- y
- c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y, de manera opcional,
- d) con instrucciones de empleo, para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), en una primera presentación farmacéutica unitaria,
 - b) un bifosfonato en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
 - c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y, de manera opcional,
 - d) con instrucciones de empleo,
- para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), en una primera presentación farmacéutica unitaria,
 - b) un análogo de LHRH en una segunda presentación farmacéutica unitaria,
 - y
 - c) un bifosfonato en una tercera presentación farmacéutica unitaria, y
 - d) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera, segunda y tercera, y, de manera opcional,
 - e) con instrucciones de empleo,
- para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- H/45
- a) Compuesto (I) junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria,
 - b) un análogo de LHRH en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
 - c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y, de manera opcional,
 - d) con instrucciones de empleo,
- para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I) junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria,
 - b) un bifosfonato en una segunda presentación farmacéutica unitaria, y
 - c) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera y segunda, y, de manera opcional,
 - d) con instrucciones de empleo,
- para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un estuche que comprende

- a) Compuesto (I), junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una primera presentación farmacéutica unitaria,
 - b) un análogo de LHRH en una segunda presentación farmacéutica unitaria y
 - c) un bifosfonato en una segunda presentación farmacéutica unitaria y
 - d) medios de envase para contener dichas presentaciones farmacéuticas primera, segunda y tercera, y, de manera opcional,
 - e) con instrucciones de empleo,
- para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de Compuesto (I), en combinación con un análogo de LHRH en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre

49 46

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de Compuesto (I), en combinación con un bifosfonato en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente tal como el hombre

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de Compuesto (I), en combinación con un análogo de LHRH y un bifosfonato en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de Compuesto (I), en combinación con un análogo de LHRH en el tratamiento de cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de Compuesto (I), en combinación con un bifosfonato en el tratamiento de cáncer en un animal de sangre caliente, tal como el hombre

De acuerdo con otra característica de la invención se provee el uso de Compuesto (I), en combinación con un análogo de LHRH y un bifosfonato en el tratamiento de cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee una combinación que comprende Compuesto (I) y un análogo de LHRH para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee una combinación que comprende Compuesto (I), y un bifosfonato para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee una combinación que comprende Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bifosfonato para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de Compuesto (I), de manera opcional, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de un análogo de LHRH de manera opcional, junto

47

con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como un hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico para uso en el tratamiento de cáncer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de Compuesto (I) de manera opcional, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable en combinación con una cantidad efectiva de un bifosfonato de manera opcional, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como un hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico para uso en el tratamiento de cancer

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se provee un tratamiento de combinación que comprende la administración de una cantidad efectiva de Compuesto (I), de manera opcional, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad efectiva de un análogo de LHRH, de manera opcional, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad efectiva de un bifosfonato, de manera opcional, junto con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable a un animal de sangre caliente, tal como un hombre necesitado de dicho tratamiento terapéutico para uso en el tratamiento de cáncer

La cantidad de Compuesto (I) administrado, o su sal farmacéuticamente aceptable, será suficiente para proporcionar el efecto farmacéutico deseado. Por ejemplo Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente por vía oral, en una dosis unitaria menor de 1g al día, pero mas de 2.5mg. Particularmente, Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente, en una dosis unitaria de menos de 250 mg al día. En otro aspecto de la invención, Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente, en una dosis unitaria de menos de 130 mg al día. En un aspecto adicional de la invención Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente, en una dosis unitaria de menos de 50 mg al día.

5/48

Análogos de LHRH, particularmente agonistas de LHRH, se administrarian normalmente como una formulacion de liberación prolongada con el fin de aumentar la efectividad terapeutica del medicamento. Se conoce un numero de formulaciones de liberacion prolongada, que contienen analogos de LHRH, y pueden lograrse administrando el farmaco en la forma de una matriz polimerica biodegradable que libera el medicamento durante un periodo prolongado. Polimeros biodegradables apropiados son los polilactidos. El termino 'poliláctido' se utiliza en un sentido genérico para incluir polimeros de acido lactico solo, copolimeros y ácido glicolico mezclas de tales polimeros, mezclas de tales copolimeros y mezclas de tales polimeros y copolimeros, estando el ácido láctico en forma racémica o en forma ópticamente activa.

Un enfoque ha sido desarrollar formulaciones de micropartícula o microcapsula, que comprenden el polimero biodegradable, típicamente un poli(láctido-co-glicólido) co-polimero, en el cual se microencapsula el analogo de LHRH.

EP 839 525 describe la preparacion de microcapsulas que contienen analogos de LHRH usando un proceso a base de emulsion en donde se prepara una emulsion agua-en-aceite que comprende una fase acuosa interna que contiene un análogo de LHRH, y la fase externa de aceite comprende una solucion de un polimero de acido lactico en un disolvente organico. Generalmente, los analogos de LHRH microencapsulados son apropiados para dispensar el analogo de LHRH durante hasta 3 meses.

EP 058 481 describe implantes monolíticos que comprenden un poli(láctido-co-glicólido) co-polimero y un agonista de LHRH.

WO 03/022297 describe implantes monolíticos preparados usando una combinacion de un polimero de poliláctido específico y un análogo de LHRH que libera continuamente el análogo de LHRH durante un periodo de por lo menos seis meses cuando se pone en un ambiente acuoso de tipo fisiológico.

WO 03/022243 describe la liberación sostenida de suspensiones de peptidos microcristalinas que contienen agonistas de LHRH.

2049

Como alternativa, Eligard (un agonista de LHRH) se vende como una formulación polimérica, con capacidad de flujo compuesta de poli (DL-láctido) que se suspende en un disolvente no acuoso, N-metil-2-pirrolidona.

Un antagonista de LHRH administrado asimismo por uno cualquiera de los métodos de liberación sostenida ya enumerados, podría prepararse igualmente para administración oral usando técnicas estándar y excipientes conocidos.

El análogo de LHRH se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria, por ejemplo, desde alrededor de 3-4mg al mes, o 10-11mg cada 3 meses, de ingrediente activo. Cuando el análogo de LHRH es goserelina, una formulación subcutánea de liberación sostenida que contenga 3.6mg al mes, o 10.6mg cada 3 meses, de ingrediente activo. Convenientemente, la dosis oral diaria de leuprorrelina es 3.75mg al mes, o 11.25mg cada 3 meses. No obstante, la posología óptima puede determinarse por el facultativo que esté tratando a algún paciente particular.

El bifosfonato se administrará normalmente a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria de una cantidad conocida por el médico como una dosis terapéuticamente efectiva. Para una presentación farmacéutica única, los ingredientes activos pueden componerse con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes, los cuales pueden variar desde alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento en peso de la composición total. Las presentaciones farmacéuticas unitarias contendrán generalmente alrededor de 20 mg a alrededor de 500 mg de cada ingrediente activo. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del animal tratado, la vía particular de administración y la gravedad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la posología óptima puede determinarse por el facultativo que esté tratando a cualquier paciente particular.

La posología de cada uno de los medicamentos y sus proporciones tienen que componerse de tal manera que se satisfagan los mejores efectos.

posibles de tratamiento, tal como se define por las pautas nacionales e internacionales (las cuales se revisan y redefinen con periodicidad)

27-10

27/5

Reivindicaciones

- 1 Una combinación que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un análogo de LHRH
- 2 Una combinación que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un bifosfonato
- 3 Una combinación que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridin-3-sulfonamida, o su sal farmacéuticamente aceptable, un análogo de LHRH y un bifosfonato
- 4 Una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 3, en donde el análogo de LHRH es un agonista de LHRH
- 5 Una combinación de acuerdo con la reivindicación 4 en donde el agonista de LHRH se selecciona de leuprorelina, buserelina, triptorelina y goserelina
- 6 Una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, en donde el agonista de LHRH es goserelina
- 7 Una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 3, en donde el análogo de LHRH es un antagonista de LHRH
- 8 Una combinación de acuerdo con las reivindicación 7, en donde el antagonista de LHRH se selecciona de antide, abarelix, antarelix, cetrorelix, azaline o ganirelix

9 Una combinación de acuerdo con las reivindicaciones 2-8 en donde el bifosfonato se selecciona de ácido tiludrónico, ácido ibandrónico, ácido incadrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido neridrónico, ácido pamidronico, ácido alendrónico, ácido minodrónico, ácido olpadrónico, TRK 530, CGP 47072 clodronato de calcio o EB 1053

10 Una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso como un medicamento

11 Una composición farmacéutica como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable

12 Un método de tratar cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, necesitado de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva de una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9

13 Una composición farmacéutica que comprende una combinación, como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en asociación con un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de cáncer

14 El uso de una combinación como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la manufactura de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer, en un animal de sangre caliente tal como el hombre

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and PCT International Application	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3 50 (Build 0002 162)
0-6	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United Kingdom Patent Office (RO/GB)
0-7	Applicant's or agent's file reference	101213-1 WO
I	Title of invention	THERAPEUTIC TREATMENT
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	AP: (BW GN GM KE LS MW ME SD SL SZ TE UG ZM ZW); EA: (AM AE BY KG KE MD RU TJ TM); EP: (AT BE BG CH LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PL PT RO SE SI SK TR), OA (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BW BY BZ CA CH LI 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 MK MN MW MX ME 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 UZ VC VN YU ZA ZM ZW
II-4	Name	ASTRAZENECA AB
II-5	Address	SE-151 85 Södertälje Sweden
II-6	State of nationality	SE
II-7	State of residence	SE
II-8	Telephone No.	+46 8 553 260 00
II-9	Facsimile No.	+46 8 553 288 20

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

27 54

II-1	Applicant and/or inventor	
II-1-1	This person is	applicant only
II-1-2	Applicant for	MG
II-1-4	Name	ASTRAZENECA UK LIMITED
II-1-5	Address	15 Stanhope Gate London Greater London W1K 1LN United Kingdom
II-1-6	State of nationality	GB
II-1-7	State of residence	GB
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST First)	GALLAGHER, Neil
III-2-5	Address	AstraZeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield Cheshire SK10 4TG United Kingdom
III-2-6	State of nationality	IE
III-2-7	State of residence	GB
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authority as:	agent
IV-1-1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
IV-1-2	Address	AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Sweden
IV-1-3	Telephone No.	+46 8 553 260 00
IV-1-4	Facsimile No.	+46 8 553 288 20
IV-1-5	e-mail	patents@astrazeneca.com
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.8(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	05 September 2003 (05 09 2003)	
VI-1-2	Number	0320806 3	
VI-1-3	Country	GB	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	17	-
IX-3	Claims	2	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	24	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. ASAB/MAY04/002	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. ASOE/MAY04/002	-
IX-13	Priority document(s)	Item(s) VI-1	-
IX-17	PCT SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	

56

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

X-1	Signature of applicant, agent or common representative	
X-1 1	Name	GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY
X-1-2	Name of signatory	Philip French
X-1-3	Capacity	Agent

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2 2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11 1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

JP 57

ASSIGNMENT

TRASPASO

The undersigned,

ahajo firmado

GALLAGHER, Neil

domiciled in

domiciliado en

Astex Technology 436 Cambridge Science Park Milton Road, Cambridge CB4 0QA formerly of AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park Macclesfield, Cheshire, SK10 4TG United Kingdom

hereby state under oath to be the sole and true inventor of

decla bajo juramento ser único y verdadero inventor de

COMBINATION COMPRISING N-(3-METHOXY-5-METHYLPYRAZIN 2-YL)-2-(4 (1,3 4-OXADIAZOL-2 YL)PHENYL) PYRIDINE-3-SULPHONAMIDE AND AN LHRH ANALOGUE AND/OR A BISPHOSPHONATE

state as well that assign, without reservations or limitation, in favor of

Declar asimismo que con y transf sin reserva ni limitación, a favor de la sociedad

AstraZeneca AB

a corporation organized and existing under the laws of Sweden

organizada y existente de conformidad con la leyes de

domiciled in

domiciliada en

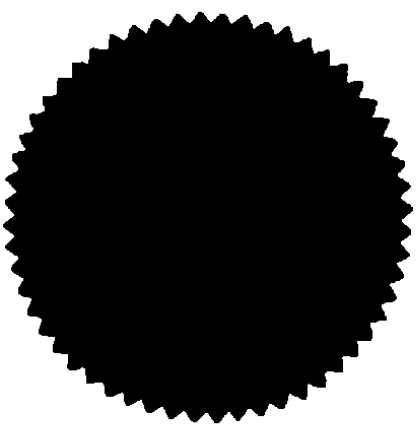
SE 151 85 Södervälje Sweden

all rights inherent to said invention, and that the above mentioned corporation hereby is enabled to apply in its name, for the corresponding patent in the Republic of Colombia.

Todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada sociedad queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en la Republica de Colombia


GALLAGHER, Neil

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Court Of Liege In Surrey
This 16th Day of July 2001
KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNFENGATE AND FREEMAN



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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by / A été signé par Kenneth Greenwood

- 3 Acting in the capacity of / Agissant en qualité de Notary Public

- 4 Bears the seal/stamp of / The said Notary Public
est revêtu du sceau/stamp de

- 5 at London/à Londres Certified-Accusé
6. the/le 07 February 2006

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

8. Notation/No G925266

- 9 Stamp:
timbres

10. Signature J. Thorby



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

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

61 58

TRADUCCION AL ESPAÑOL del Documento de Cesión a AstraZeneca AB
firmado por los cedentes y el cesionario

En el documento de cesión hay un sello que dice

EJECUCION

Certificada verificada y autenticada

en el pueblo de Egham en Surrey

Este 6º día de febrero de 2006

(Firma)

KENNETH GREENWOOD

NOTARIO PUBLICO

HORNE ENGALL Y FREEMAN

El reverso del documento de cesión hay un anexo que dice

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

- | | | |
|---|---|------------------------------|
| 1 | País Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte | |
| | Este documento publico | |
| 2 | ha sido firmado por | Kenneth Greenwood |
| 3 | Actuando en capacidad de | Notario Publico |
| 4 | lleva el sello/timbre de | Dicho Notario Publico |

Certificado

- | | | | |
|---|--|----|---------------------------------|
| 5 | en Londres | 6 | el 07 de febrero de 2006 |
| 7 | por el Secretario Pncipal de Estado de Su Majestad para Relaciones Extranjeras y de la Mancomunidad | | |
| 8 | No G925266 | | |
| 9 | Sello/Timbre | 10 | Firma J Thethy |

Por el Secretario de Estado

Si este documento ha de ser utilizado en un país el cual no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe ser presentado ante la sección consular de la misión que representa ese país. Una apostilla o certificado de legalización solo confirma que la firma sello o timbre en el documento es genuino. No significa que los contenidos del documento estén correctos o que la Oficina Extranjera y de la Mancomunidad apruebe sus contenidos.

Brigard & Castro

BOGOTA COLOMBIA

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nuestros)

I (We) ASTRAZENECA AB

domiciado(s) en

domiciled in SR-191-Södertälje, Sweden

Nosotros (nosotros) a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S

Hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S

de Bogotá Colombia apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recibir de las oficinas y autoridades colombianas administrativas judiciales y de policía en cualquier instancia o recurso la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, derechos de nombres comerciales y enseñas, registros de dominios de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtención de variedades vegetales así como sus correspondientes anotaciones de traspaso, cambio de nombre y/o domicilio, elaborar transfer y registrar contratos de licencia y licencias de cualquier clase, intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, comisaría, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas, acciones de caducidad, cancelación y nulidad, acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de marcas acciones de competencia desleal, acciones por daños y perjuicios, acciones de indemnización de perjuicios, acciones de responsabilidad de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad en el ámbito de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

of Bogotá Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative judicial and police offices and authorities in any instance privileges of patents or invention registration of trademarks industrial designs and utility models registration of copyright and contracts related thereto certificates of obtainment of vegetables varieties, as well as extensions renewals and records of assignments and changes of name and domains related to the above to prepare programs and register cases of any kind to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse and before any judge corporation, public official or authority in judicial administrative and police actions such as opposition to the registration of trademarks caducity cancellation and nullity actions, claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses action of unfair competition; penal demands, actions of indemnities for damages claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models in the exercise of preventive measures and in other actions or similar proceedings.

A este efecto otó (otorgamos) para celebrar solicitudes, formular descripciones, emendas, protestas, declaraciones, oposiciones, acciones, nulidades, acciones y recursos, pagar impuestos, costas y gravámenes prescritos por la ley renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo y en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeron conducentes al resguardo de mis (nuestros) intereses con todas las demás facultades legales necesarias.

To this effect they are hereby empowered to file applications formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, actions and claims, to pay taxes, expenses and assessments prescribed by law renounce or waive the rights granted or in the process of granting to receive all kind of documents and values giving the respective receipt of receipt and in general to take before said authorities the necessary steps to such effect and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mí (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir transigir comprometer y la de sustitución en todo o en parte y revocar sustituciones. Asistimos nombrados a RAMIRO CASTRO DUQUE y/o JUAN PABLO CADENA SARMIENTO y/o BEATRIZ JARAMILLO S.

This power includes the faculty to ratify or confirm, settle and compromise on my (our) behalf and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I (we) hereby appoint RAMIRO CASTRO DUQUE and/or JUAN PABLO CADENA SARMIENTO and/or BEATRIZ JARAMILLO S.

domiciados en la Carrera 7 No 18-56 Piso 9 en Bogotá Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

domiciled in Carrera 7 No 18-56 Piso 9 my (our) attorneys in fact with powers to receive notifications and to designate judicial and extra-judicial attorneys.

Otorgado y firmado en

Granted and signed in Macclesfield Cheshire,

hoy día

England

de 2003

day

27th 2003

Firma

Signature

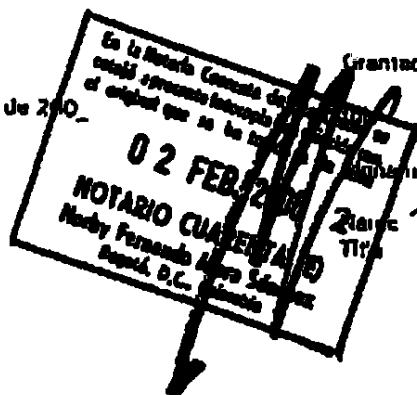
Nombre

Name

Cargo

Title

KEVIN BILL
Director of Services



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de personalmente compareció ante mí

a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior con tanto debidamente juramentado declaró yajo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado que el declarante está autorizado por dicha compañía para conferir este poder que el sello estampado por él al pie de tal poder en nombre y representación de la expresada compañía es el sello oficial de ella y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la existencia de la sociedad

Estado de en fecha

y que quien confiere el presente poder es el representante

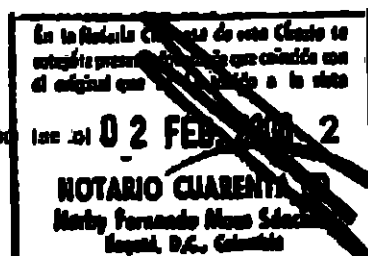
Notario Público (Seal)

CERTIFICADO NOTARIAL PERSONA NATURAL

Hoy de de compareció ante mí

a quien así conozco y me consta que es (son) la(s) persona(s) firmante(s) del documento que precede y a quien(s) declaré que otorga el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan

Notario Público (Seal)



LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 18th day of July 2003 of personally appeared before me

who is known and known to me to be the person who signed the foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and say that he is the

of

Which is legally constituted for a term not yet expired that the deponent is authorized by said Company to confer this Power of Attorney that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof and that purpose for which this instrument is granted included within the corporate purpose of company

The undersigned Notary Public attests that he has seen the documents that prove the existence of the company

State of Sweden under date of 1st January 2003

and that the person who grants the present power of attorney is its Representative.

Notary Public (Seal)

NOTARIAL CERTIFICATE NATURAL PERSON

On this day of personally appeared before me

who is/are known to me and who I attest executed the foregoing document and he (they) declared he (they) granted the document for the uses and purposes therein expressed

Notary Public (Seal)

LEGALIZATION BY APOSTILLE IS REQUIRED.

67 60

APOSTILLE

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

This public document is authentic, public

2. Has been signed by: J B Hodgson
a été signé par

3. Acting in the capacity of: Notary Public
agissant en qualité de

4. Has been authenticated by: The said Notary Public
a été authentifié par

at London/Londres

Certified/Ascert
à date 1^{er} February 2004

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

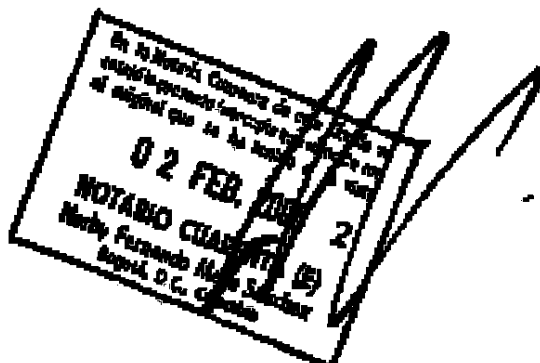
8. Registration No: C348987

9. Stamp: 10. Signature: L. Ireland
Signature



For the Secretary of State / Le Secrétaire d'Etat

This document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
Il devrait être présenté au Consulat (section of the mission) representing that country



1

46 bl

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL de la Apostilla que vienen junto con el Certificado Notarial (Sociedad) y el Poder concedido por ASTRAZENECA AB domiciliada en SE 151 Sodertälje, Suecia a Ramiro Castro Duque y/o Juan Pablo Cadena Sarmiento y/o Beatriz Jaramillo S domiciliados en la Carrera 7 #16-56 P 9 Bogotá D C Colombia

AUTENTICACIÓN

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

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

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

2. Este documento público

ha sido firmado por

J B Hodgson

3. actuando en capacidad de

Notario Público

4 lleva el sello de

Dicho Notario Público

CERTIFICADO

5 en Londres

6 el 17 de Febrero de 2004

7 por El secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad

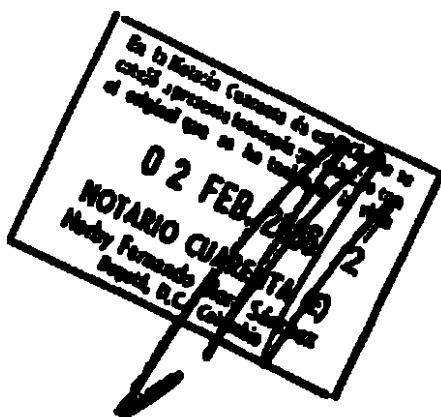
8 No. G348987

9 Sello

10 Firma

J Ireland (Firma)

Si este documento va a ser utilizado en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961 debe ser presentado a la sección consular de la misión que representa a ese país.





GAVIRI A

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo 5562241
Serial

Datos de la oficina de registro									
Clase de documento	Registratura	Naturia	X	Cantado	Corregimiento	Ins. de Policía	Código	9795	
País: COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C. NOTARIA 32									

Datos del fallecido	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Cédula y número)	Sexo (en Letras)
C.C. No. 170342 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción	
Lugar de la Defunción País: Dep. cundinamarca Municipio: Corregimiento de Inspección de Policía	
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.	

Fecha de la defunción				Hora		Número de certificado de defunción	
Año	2	0	0	4	May	1	0
Dis	3	0	04.10 PM	A- 2094375			
Lugar de la defunción				Prevención de muerte			
Lugar de la defunción				Fecha de la defunción			
Documento de identidad				Nombre y cargo del testigo			
Aut. local (jefe)				R. M. No. 79982662			

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO H.	
Documento de identificación (Cédula y número)	Fecha
C.C. No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	17/04/09

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Cédula y número)	
Fecha	

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	
Documento de identificación (Cédula y número)	
Fecha	

Fecha de inscripción				Notario	
Año	2	0	0	4	11
Dis	0	2	BLANCA DEL CARMEN RESTrepo		

PADRES		ESPACIO PARA NOTAS	
ALFON SO CASTRO			
MARCEDES DUQUE			

AGUAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

62
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

Germán Eleazar Moreno L.
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número 56224
que expide en la ciudad de Bogotá D.C. hoy 05 NOV 2004

SECRETARIO DELEGADO

SECRETARIO DELEGADO



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

6663
RECEPCION 05/05/16 08:00:00
Fecha (tel) 2016-03-01 08:17:16
Folio: 02
Trámite 001 PDI-PDI 1 376 FASE NÚM 001 MENOR
Presidencia 2016 07/10/16 DE JESUS CRESPO

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

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

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicacion 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 ()

Indicacion 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

64

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 50

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CADERA SARMIENTO JUAN PABLO
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAENECA AR

REFERENCIA	Radicación No	06 20457
	Solicitud internacional	GS2004/003733
	Fecha inicio fase nacional	05/04/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No	395
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT) el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cumplase
Dado en Bogotá DC

21 ABR 2006

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

1ranco

AS 100.563

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06 020457 -00001-0000
Fec 2006-11-07 16:38:10 Dep 2006 NUECREACIONES
Tia 11 PATENTEYII
Eve 378 FASENACIONAL
Act 588 PETICION Folios 2

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E S D

REF Expediente No 06 020 457 Solicitud de Patente FASE NACIONAL
Corresp a la Solicitud Internacional PCT/GB2004/003733
A favor de **ASTRAZENECA AB**

Titulada **COMBINACION QUE COMPRENDE N-(3-METOXI-5-METILPIRAZIN-2-IL)-2-(4-(1,3,4-OXADIAZOL-2-IL)-FENIL)PIRIDIN-3-SULFONAMIDA Y UN ANALOGO DE LHRH Y/O UN BIFOSFONATO**

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO vecino de Bogotá portador de la tarjeta Profesional No 57492 del Consejo Superior de la Judicatura obrando como apoderado de la Sociedad **ASTRAZENECA AB** según documento de poder presentado en esa División de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 488 de la Comisión de la Comunidad Andina me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable

De acuerdo con lo anterior me permito allegar el recibo oficial de caja No 06-68 228 por valor de \$388.000.

De la Señora Jefe atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
T.P. No. 57492 del C.S.J.
Carrera 7 No. 71-21 Torre B Piso 4

Bogotá 7 de noviembre de 2006

CHP MEV:yb

100563 566
K

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
FORM 06-020457-00001-0000
Fec 2008-11-07 18:33:10 Dep 2020 NUEVECEACIONES
Tm 11 PATENT&TM
Eva:370 FASENACIONALI
Ad:650 PETICION Folio: 2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Nº 0001 0007-2

RECIBO OFICIAL DE PAGO L 06 - 10,220
FECHA SEP DICIEMBRE 5 DE 2008

CONSIDERACIONES

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
BRIQUET & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	090 00110-4	500942501	05/09/2008	4,570,000.00

CONCEPTOS

CANT	DESCRIPCION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
500940-01-01	SOLICITUDES	8. EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	398,000.00
		TOTAL	398,000.00

DCM TRECECIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE: _____