



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 321 620**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/497 (2006.01)

A61K 31/663 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61K 38/09 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04768282 .8**

(96) Fecha de presentación : **02.09.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1663236**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

(54) Título: **Combinación que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y un bifosfonato.**

(30) Prioridad: **05.09.2003 GB 0320806**

(73) Titular/es: **AstraZeneca AB.
151 85 Södertälje, SE**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
09.06.2009

(72) Inventor/es: **Gallagher, Neil y
Curwen, Jon Owen**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
09.06.2009

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Combinación que comprende *N*-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y un bisfosfonato.

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)piridina-3-sulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en lo sucesivo “Compuesto (I)”, y un derivado de ácido difosfónico (en lo sucesivo bisfosfonato), y a una combinación que comprende el Compuesto (I), un análogo de hormona liberadora de la hormona luteinizante (en lo sucesivo análogo de LHRH) y un bisfosfonato.

Estas combinaciones son útiles para el tratamiento o la profilaxis del cáncer. La invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende dichas combinaciones y a su uso en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento o profilaxis del cáncer, en particular del cáncer de próstata.

El cáncer afecta a unos 10 millones de personas en el mundo. Esta cifra incluye incidencia, prevalencia y mortalidad. Más de 4,4 millones de casos de cáncer se presentan en Asia, incluyendo 2,5 millones de casos del Este de Asia, que tiene la tasa más alta de incidencia en el mundo. En comparación, Europa tiene 2 millones de casos, Norteamérica 1,4 millones de casos y África 627.000 casos.

En el Reino Unido y Estados Unidos, 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 EE.UU. representa aproximadamente 600.000 al año, aproximadamente una de cada cuatro muertes, sólo segunda después de la enfermedad cardiaca en porcentaje de todas las muertes, y segunda después de los accidentes como causa de muerte de niños de 1-14 años de edad. La incidencia del cáncer calculada en EE.UU. es ahora aproximadamente 1.380.000 casos nuevos al año, excluyendo aproximadamente 900.000 casos de cáncer de piel no melanótico (células basales y escamosas).

El cáncer también es una causa principal de morbosidad en el Reino Unido con casi 260.000 casos nuevos (excluyendo cáncer de piel de tipo no melanoma) registrados en 1997. El cáncer es una enfermedad que afecta principalmente a la gente mayor, ocurriendo el 65% de los casos en los mayores de 65. Puesto que la esperanza de vida en el Reino Unido casi se ha duplicado desde mediados del siglo diecinueve, ha aumentado la población con riesgo de cáncer. Las tasas de muerte por otras causas de muerte, tales como enfermedad cardiaca, han disminuido en los últimos años, mientras que las muertes por cáncer han permanecido relativamente estables. El resultado es que a 1 de cada 3 personas se les diagnosticará cáncer durante su vida y 1 de cada 4 personas morirá de cáncer. En las personas menores de 75 años, las muertes por cáncer exceden a las muertes por enfermedades del sistema circulatorio, incluyendo la enfermedad cardiaca isquémica y el accidente cerebrovascular. En 2000 hubo 151.200 muertes por cáncer. Aproximadamente una quinta parte (22 por ciento) de estas fueron por cáncer de pulmón, y una cuarta parte (26 por ciento) por cánceres del intestino grueso, pecho y próstata.

En el mundo, las tasas de incidencia y mortalidad de determinados tipos de cáncer (de estómago, pecho, próstata, piel y demás) tienen grandes diferencias geográficas que se atribuyen a influencias raciales, culturales y en especial medioambientales. Hay alrededor de 200 tipos diferentes de cáncer pero los cuatro tipos principales, pulmón, pecho, próstata y colorrectal, representan alrededor de la mitad de todos los casos diagnosticados en el Reino Unido y EE.UU. El cáncer de próstata es el cuarto tumor maligno más común entre los hombres en el mundo, con un cálculo de 400.000 casos nuevos diagnosticados cada año, que representan 3,9 por ciento de todos los casos nuevos de cáncer.

Las opciones actuales para tratar los cánceres incluyen la resección quirúrgica, terapia con haz de radiación externo y/o quimioterapia sistémica. Estas son parcialmente satisfactorias en algunas formas de cáncer, pero no son satisfactorias en otras. Existe una clara necesidad de nuevos tratamientos terapéuticos.

Recientemente, se han identificado antagonistas del receptor A de la endotelina como de valor potencial en el tratamiento del cáncer (*Cancer Research*, 56, 663-668, 15 de febrero, 1996 y *Nature Medicine*, Volumen 1, número 9, septiembre 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. Estas endotelinas se forman por escisión del enlace Trp²¹-Val²² de sus correspondientes proendotelinas por una enzima convertidora de endotelina. Las endotelinas están entre los vasoconstrictores conocidos más potentes. Presentan una amplia variedad de otras actividades incluyendo la estimulación de la proliferación celular y mitogénesis, inhibición de apoptosis, extravasación y quimiotáxis, y también interaccionan con una serie de otros agentes vasoactivos.

Las endotelinas son liberadas de una variedad de tejidos y fuentes celulares incluyendo el endotelio vascular, músculo liso vascular, riñón, hígado, útero, vías aéreas, intestino y leucocitos. La liberación puede estimularse por hipoxia, fuerza de cizallamiento, lesión física y una amplia variedad de hormonas y citoquinas. Se han encontrado niveles elevados de endotelina en una serie de estados patológicos en el hombre, incluyendo los cánceres.

La LHRH es un decapéptido que es segregado por el hipotálamo a la circulación portal hipofisaria en respuesta a estímulos neurales y/o químicos, que producen la biosíntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y la hormona

ES 2 321 620 T3

folículo estimulante (FSH) por la pituitaria. La LHRH también se conoce con otros nombres, hormona liberadora de gonadotripina (GnRH), gonadoliberina, hormona liberadora de FSH (FSH RH) y factor de liberación de LH/FSH (LH/FSH).

5 La función de los andrógenos gonadales en la propagación y mantenimiento del crecimiento del cáncer de próstata se ha reconocido desde hace tiempo (Huggins C., Hodges C.V., *Cancer Res.* 1941;1:293). La LHRH tiene una función importante en la regulación de la acción de la LH y FSH (por regulación de sus niveles), y por lo tanto tiene una función en la regulación de los niveles de esteroideos gonadales en ambos sexos, incluyendo las hormonas sexuales progesterona, estrógenos y andrógenos. Se puede encontrar más discusión de la LHRH en el documento
10 WO 97/14697.

La castración médica y quirúrgica se usan habitualmente para el tratamiento del cáncer de próstata y los análogos de LHRH se usan con frecuencia para inducir la castración médica para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata temprano o avanzado. Se ha demostrado que son eficaces en el tratamiento de determinadas afecciones
15 que requieren la inhibición de la liberación de LH/FSH. En particular, se ha probado que las terapias basadas en LHRH son eficaces en el tratamiento de la endometriosis, fibroides uterinos, enfermedad del ovario poliquístico, pubertad precoz y varias neoplasias dependientes de esteroideos gonadales, más en particular cánceres de próstata, pecho y ovario. Los análogos de LHRH también se han usado en diferentes técnicas de fertilización asistida y se han investigado como un potencial anticonceptivo tanto en hombres como en mujeres. También han mostrado una posible
20 utilidad en el tratamiento de adenomas hipofisarios, trastornos de sueño tales como apnea del sueño, síndrome del intestino irritable, síndrome premenstrual, hiperplasia prostática benigna, hirsutismo, como un adjunto a la terapia de la hormona de crecimiento en niños con deficiencia en la hormona del crecimiento, y en modelos murinos de lupus.

25 Los bisfosfonatos son derivados de ácido difosfónico que son capaces de regular el contenido de cationes metálicos (en especial el contenido de calcio) en seres humanos. En particular, tienen una acción reguladora pronunciada en el metabolismo del calcio de animales de sangre caliente. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el contenido y la circulación de estos cationes, en particular el retraso de la descalcificación ósea. Más en particular, realizan una inhibición notable de la resorción ósea en ratas, como puede demostrar el procedimiento
30 experimental descrito en el *Acta Endocrinol.* 78, 613-24 (1975).

El uso clínico de bisfosfonatos ha crecido espectacularmente en la última década. La indicación más común para estos compuestos es la osteoporosis, pero su uso en la enfermedad ósea osteolítica ha aumentado rápidamente. La FDA aprobó el pamidronato en 1995 para el tratamiento de pacientes normocalcémicos con mieloma. En 1996 emitieron
35 una nueva aprobación para pacientes con lesiones osteolíticas de cáncer de pecho metastásico, impulsando el uso extendido del pamidronato en pacientes con tumores que metastatizan al hueso. Aunque el efecto de los bisfosfonatos en la resorción ósea mediada por osteoclastos se conoce y está documentada desde hace muchos años, el mecanismo exacto de esta inhibición todavía no está completamente definido.

40 El documento WO03/015820 describe determinada combinación de fármacos caracterizada porque se combina un agonista de GnRH con un producto químico seleccionado de entre SERM, SARM, inhibidores de la síntesis de hormonas sexuales, inhibidores de receptor de tipo tirosina quinasa, reguladores del metabolismo óseo, fármacos para inmunoterapia, inhibidores de citoquina/quimioquina y antagonistas del receptor de endotelina. El documento US2003/092757 describe un método para modular favorablemente la calidad de vida relacionada con la salud y la calidad de vida relacionada con la salud ajustada con el progreso de la enfermedad respecto al tiempo, en un paciente que tiene cáncer de próstata, que comprende administrar una cantidad eficaz de un antagonista del receptor de endotelina. En el *European Journal Of Cancer*, Pergamon Press, Oxford, GB, vol. 38, noviembre 2002 (2002-11), página S102, se describe el compuesto ZD4054 como un antagonista específico del receptor A de endotelina con potencial utilidad en el cáncer de próstata y la enfermedad metastásica ósea.
45

50 Los autores de la presente invención han encontrado de forma inesperada que:

i) el uso en combinación del Compuesto (I) y bisfosfonatos; o

55 ii) el uso en combinación del Compuesto (I), análogos de LHRH y bisfosfonatos;

pueden tener un beneficio particular en el tratamiento del cáncer.

60 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto (I) y un bisfosfonato.

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

65 En esta memoria cuando se usa la expresión "análogo de LHRH" hay que entender que se refiere a cualquier compuesto químico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, incluyendo moléculas pequeñas y péptidos, que actúan como un agonista o antagonista en el receptor de LHRH, sea por una interacción con el sitio de unión de la

ES 2 321 620 T3

LHRH o por un mecanismo alostérico, es decir, actúa en una posición en el receptor de la LHRH diferente al sitio de unión de la LHRH. En otro aspecto de la invención, un “análogo de LHRH” se refiere a un antagonista de LHRH o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En un aspecto de la invención, un “análogo de LHRH” se refiere a un agonista de LHRH o una de sus sales farmacéuticamente aceptable. En un aspecto adicional de la invención, un “análogo de LHRH” se refiere a una combinación de un antagonista de LHRH o una de sus sales farmacéuticamente aceptable y un agonista de LHRH o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Un “bisfosfonato” es un compuesto, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, capaz de regular el contenido de cationes metálicos (en especial el contenido de calcio) en seres humanos y es un compuesto que contiene dos enlaces carbono-fósforo. Para una mayor explicación del término “bisfosfonato” se dirige la atención de los lectores a *Endocrine Reviews*, 1098, 19(1): 80-100.

En la presente memoria, cuando se usa el término “combinación”, debe entenderse que se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, “combinación” se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, “combinación” se refiere a la administración separada. En un aspecto adicional de la invención, “combinación” se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el beneficio del efecto sinérgico de la combinación.

En un aspecto, cuando se hace referencia a un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, se refiere solo al compuesto. En otro aspecto, esto se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

Cuando se hace referencia al cáncer, se refiere en particular a cáncer esofágico, mieloma, cáncer hepatocelular, pancreático, de cuello de útero, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de kaposi, cáncer de ovario, cáncer de pecho, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cerebral, cáncer renal, linfoma y leucemia. Más en particular, se refiere al cáncer de próstata. Además, más en particular, se refiere al CPCP, CPCNP, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de pecho. Además, más en particular se refiere a CPCP. Además, más en particular se refiere a CPCNP. Además, más en particular se refiere a cáncer colorrectal. Además, más en particular se refiere a cáncer de ovario. Además, más en particular se refiere a cáncer de pecho. Además, más en particular se refiere a cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, melanoma, cáncer de cuello de útero y/o cáncer renal. Además, se refiere a cáncer de endometrio, hígado, estómago, tiroides, rectal...y/o cerebral. En otro aspecto de la invención, el cáncer no es melanoma. En otra realización de la invención, en particular el cáncer está en un estado metastásico, y más en particular el cáncer produce metástasis ósea. En una realización adicional de la invención, en particular el cáncer está en un estado metastásico, y más en particular el cáncer produce metástasis en la piel. En una realización adicional de la invención, en particular el cáncer está en un estado metastásico, y más en particular el cáncer produce metástasis linfática. En una realización adicional de la invención, el cáncer está en un estado no metastásico.

Cuando se hace referencia al tratamiento del cáncer, en particular este es el tratamiento de tumores cancerosos que expresan endotelina A. Este tratamiento es en términos de uno o más de: la extensión de la respuesta, la tasa de respuesta, el tiempo de progreso de la enfermedad y la tasa de supervivencia. Se espera, además, que el uso combinado del Compuesto (I) y un bisfosfonato y análogos de LHRH particulares tengan un efecto beneficioso en la prevención de la aparición de cáncer en animales de sangre caliente, tales como el hombre.

Los compuestos particulares, o sus sales farmacéuticamente aceptables, que tienen actividad de análogo de LHRH incluyen Azalina B, A-198401, A-75998, A-76154, A-84861, abarelix, AN-152, AN-207, Antide, avorelina, cetrorelix, D-21775, D-23487, D-26344, D-63153, D-85108, degarelix, deslorelin, detirelix, FE 200486, ganirelix, Gonadimmune, goserelina, histrelina, leuprolida, leuprorelina, metarelina, nafarelina, NBI-42902 (Neurocrina), Org-30850, PH-45 (Pherin Corp), PTL-03001, ramorelix, RWJ-47428-021, SPD-424, surfagon, T-66 (Matrix Therapeutics Ltd), TAK-013, TAK-810, teverelix, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, vomeroferina o ZK-157348.

Los análogos de LHRH particulares son péptidos o derivados de péptidos.

Los ejemplos de agonistas de LHRH particulares incluyen, pero no se limitan a

- i) buserelina (Patente de EE.UU. 4.024.248)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu^t)⁶-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃
- ii) triptorelina (Patente de EE.UU. 4.010.125)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH₂
- iii) leuprorelina (Patente de EE.UU. 4.005.063)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHCH₂CH₃

ES 2 321 620 T3

- iv) goserelina (Patente de EE.UU. 4.100.274)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(Bu^t)⁶-Leu-Arg-Pro-(Azygly)NH₂
- 5 v) deslorelin (Patente de EE.UU. 4.659.695)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₂NH₂
- 10 vi) histerelina (Patente de EE.UU. 4.244.946)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(Bzl)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃
- 15 vii) avorelina (Patente de EE.UU. 5.668.254)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp(2-Me)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃
- 20 viii) nafarelina (Patente de EE.UU. 4.234.571)
(pyr)Glu-His-Trp-Ser-Tyr-D-Nal(2)-Leu-Arg-Pro-NH-CH₂-CH₃;
- lutrelina, cistorelina, gonadorelina o detirelix.

En particular, el agonista de LHRH se selecciona de leuprorelina, buserelina, triptorelina y goserelina. Más en particular el agonista de LHRH es goserelina.

Los ejemplos de antagonistas de LHRH adecuados incluyen, pero no se limitan a antide, abarelix, antarelix, cetrorelix, azalina, ganirelix y los descritos en las patentes de EE.UU. 5.470.947 (Folkers); 5.413.990 y 5.300.492 (Haviv); 5.371.070 (Koerber); S 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 (Roeske).

Otros ejemplos de antagonistas de LHRH adecuados incluyen, pero no se limitan a los compuestos descritos en los documentos WO 02/066477, WO 02/066478, WO 02/066459, WO 02/092565, PCT/GH03/003603 y PCT/GB03/003606; y los compuestos descritos en estas solicitudes, en particular los compuestos de la reivindicación 1 y los ejemplos nombrados.

Los bisfosfonatos particulares para usar en la presente invención se seleccionan de ácido tiludrónico, ácido ibandrónico, ácido incadrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido neridrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido minodrónico, ácido olpadrónico, TRK 530, CGP 47072, clodronato de calcio o EB 1053. Otros bisfosfonatos particulares para usar en la presente invención se seleccionan de ácido etidrónico, PNU-91638, NE-21650, NE-58025, NE-10790 o NE-10446.

Las combinaciones particulares de la presente invención incluyen:

- 45 • Compuesto (I) y ácido risedrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;
- Compuesto (I) y ácido zoledrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable;
- Compuesto (I) y ácido clodrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; y
- 50 • Compuesto (I) y ácido pamidrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
- Compuesto (I) y ácido alendrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen, por ejemplo, sales con metales alcalinos (tales como sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (tales como calcio o magnesio), sales de amonio y sales con bases orgánicas que dan cationes fisiológicamente aceptables, tales como sales con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina y morfolina. Además, para los compuestos que son suficientemente básicos, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables con haluros de hidrógeno, 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 ion híbrido.

60 Por lo tanto, según la presente invención, se proporciona una combinación, que comprende el Compuesto (I) y un bisfosfonato para usar como un medicamento.

65 Por lo tanto, según la presente invención, se proporciona una combinación, que comprende el Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bisfosfonato para usar como un medicamento.

ES 2 321 620 T3

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) y un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Para evitar dudas, cuando se indica tratamiento del cáncer, debe entenderse que esto también se refiere a la prevención de la metástasis y el tratamiento de la metástasis, es decir, la extensión del cáncer. Por lo tanto, la combinación de la presente invención podría usarse para tratar a un paciente que no tiene metástasis para detener el que ocurra, o para prolongar el periodo de tiempo antes de que ocurra, y a un paciente que ya tiene metástasis, para tratar la propia metástasis. Además, el tratamiento del cáncer también se refiere al tratamiento de un tumor o tumores primarios estabilizados y a tumor o tumores primarios en desarrollo. En un aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer, se refiere a la prevención de la metástasis. En otro aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer se refiere al tratamiento de la metástasis. En otro aspecto de la invención, el tratamiento del cáncer se refiere al tratamiento de un tumor o tumores primarios estabilizados y a tumor o tumores primarios en desarrollo. En la presente memoria, el tratamiento del cáncer también se refiere a la prevención del propio cáncer.

25 30 Además, el tratamiento del cáncer también se refiere a la producción de un efecto antiangiogénico en un animal de sangre caliente.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende el Compuesto (I) y un bisfosfonato; opcionalmente con instrucciones de uso.

40 45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende el Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bisfosfonato; opcionalmente con instrucciones de uso.

50 Un ejemplo de una unidad de dosificación para el Compuesto (I) puede ser un comprimido para formulación oral, véase el descrito a continuación en la presente memoria. Un ejemplo de una unidad de dosificación para un análogo de LHRH puede ser una formulación de liberación prolongada para un agonista de LHRH (véase a continuación en la presente memoria) o una formulación de liberación prolongada o una formulación de comprimido para un antagonista de LHRH (véase a continuación en la presente memoria).

55 59 De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 45 a) el Compuesto (I), en una primera forma de unidad de dosificación;
- b) un bisfosfonato; en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) medios de envase para contener dicha primera y segunda formas farmacéuticas; y opcionalmente
- d) con instrucciones de uso.

60 65 Un ejemplo de una unidad de dosificación para un bisfosfonato puede ser un comprimido para formulación oral, véase a continuación en la presente memoria.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 60 a) el Compuesto (I), en una primera forma de unidad de dosificación;
- b) un análogo de LHRH; en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) un bisfosfonato; en una tercera forma de unidad de dosificación; y
- d) medios de envase para contener dichas primera, segunda y tercera formas farmacéuticas; y opcionalmente
- e) con instrucciones de uso.

ES 2 321 620 T3

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un kit que comprende:

- a) el Compuesto (I), junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de unidad de dosificación;
- 5 b) un bisfosfonato, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) medios de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas; y opcionalmente
- 10 d) con instrucciones de uso.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) el Compuesto (I), junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de unidad de dosificación;
- 15 b) un análogo de LHRH, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) un bisfosfonato, en una tercera forma de unidad de dosificación; y
- 20 d) medios de envase para contener dichas primera, segunda y tercera formas farmacéuticas; y opcionalmente
- e) con instrucciones de uso.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I) y un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento del cáncer.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable y un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento del cáncer.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento del cáncer.

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el Compuesto (I), en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una composición farmacéutica que comprende un análogo de LHRH en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y un bisfosfonato en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento del cáncer.

45 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo, en forma de un comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) en forma de una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica en forma de una pomada o crema o para administración rectal en forma de un supositorio. En general las composiciones anteriores se pueden preparar de una forma convencional usando excipientes convencionales.

Por ejemplo, el Compuesto (I) se puede formular en forma de un comprimido usando los siguientes excipientes:

55 Compuesto (I);

Monohidrato de lactosa (carga);

Croscarmelosa sódica (disgregante);

Povidona (aglutinante);

Estearato de magnesio (lubricante);

Hipromelosa (componente de revestimiento de película);

60 Polietilenglicol 300 (componente de revestimiento de película); y

Dióxido de titanio (componente de revestimiento de película).

ES 2 321 620 T3

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un kit que comprende el Compuesto (I) y un bisfosfonato; opcionalmente con instrucciones de uso; para usar en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una kit que comprende el Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bisfosfonato; opcionalmente con instrucciones de uso; para usar en el tratamiento del cáncer.

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- 10 a) el Compuesto (I), en una primera forma de unidad de dosificación,
- b) un bisfosfonato, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) medios de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas; y opcionalmente
- 15 d) con instrucciones de uso;

para usar en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) el Compuesto (I), en una primera forma de unidad de dosificación;
- b) un análogo de LHRH, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) un bisfosfonato, en una tercera forma de unidad de dosificación; y
- d) medios de envase para contener dichas primera, segunda y tercera formas farmacéuticas; y opcionalmente
- 30 e) con instrucciones de uso;

para usar en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) el Compuesto (I), junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de unidad de dosificación;
- b) un bisfosfonato, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) medios de envase para contener dichas primera y segunda formas farmacéuticas; y opcionalmente
- 45 d) con instrucciones de uso;

para usar en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención se proporciona un kit que comprende:

- a) el Compuesto (I), junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en una primera forma de unidad de dosificación;
- b) un análogo de LHRH, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- c) un bisfosfonato, en una segunda forma de unidad de dosificación; y
- d) medios de envase para contener dichas primera, segunda y tercera formas farmacéuticas; y opcionalmente
- 60 e) con instrucciones de uso;

para usar en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I), en combinación con un bisfosfonato en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

ES 2 321 620 T3

De acuerdo con otra característica de la invención, se proporciona el uso del Compuesto (I), en combinación con un análogo de LHRH y un bisfosfonato en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento del cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

5 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto (I), y un bisfosfonato para usar en el tratamiento del cáncer.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación que comprende el Compuesto (I), un análogo de LHRH y un bisfosfonato para usar en el tratamiento del cáncer.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación para usar en un tratamiento que comprende la administración de una cantidad eficaz del Compuesto (I), opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad eficaz de un bisfosfonato opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento terapéutico, para usar en el tratamiento del cáncer.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una combinación para usar en un tratamiento que comprende la administración de una cantidad eficaz del Compuesto (I), opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, en combinación con una cantidad eficaz de un análogo de LHRH opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, y con una cantidad eficaz de un bisfosfonato opcionalmente junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, a un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que necesite dicho tratamiento terapéutico, para usar en el tratamiento del cáncer.

20 La cantidad de Compuesto (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, administrada debería ser suficiente para proporcionar el efecto farmacéutico deseado. Por ejemplo, el Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente por vía oral, con una dosis unitaria menor que 1 g diario pero mayor que 2,5 mg. En particular, el Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente, con una dosis unitaria menor que 250 mg diarios. En otro aspecto de la invención, el Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente, con una dosis unitaria menor que 130 mg diarios. En un aspecto adicional de la invención, el Compuesto (I) podría administrarse a un animal de sangre caliente, con una dosis unitaria menor que 50 mg diarios.

25 Los análogos de LHRH, en particular agonistas de LHRH, normalmente se administrarán en forma de una formulación de liberación prolongada con el fin de potenciar la eficacia terapéutica del fármaco. Se conocen varias formulaciones de liberación prolongada que contienen análogos de LHRH y se pueden conseguir administrando el fármaco en forma de una matriz polímera biodegradable que libera el fármaco a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Son polímeros biodegradables adecuados las polilactidas. El término "polilactida" se usa en un sentido genérico para incluir polímeros de ácido láctico solo, copolímeros de ácido láctico y glicólico, mezclas de dichos polímeros, mezclas de dichos copolímeros y mezclas de dichos polímeros y copolímeros, estando el ácido láctico en forma racémica u ópticamente activa.

30 40 Un procedimiento ha sido desarrollar formulaciones de micropartículas o microcápsulas que comprenden el polímero biodegradable, normalmente un copolímero de poli(lactida-co-glicólido), en el que está microencapsulado el análogo de LHRH.

45 El documento EP 839525 describe la preparación de microcápsulas que contienen análogos de LHRH, usando un procedimiento basado en emulsión, en el que se prepara una emulsión de agua en aceite que comprende una fase acuosa interior que contiene el análogo de LHRH y una fase de aceite exterior que comprende una solución de un polímero de ácido láctico en un disolvente orgánico. En general, los análogos de LHRH microencapsulados son adecuados para suministrar el análogo de LHRH durante hasta 3 meses.

50 55 60 El documento EP 058481 describe implantes monolíticos que comprenden un copolímero de poli(lactida-co-glicólido) biodegradable y un agonista de LHRH.

El documento WO 03/022297 describe implantes monolíticos preparados usando una combinación de un polímero de polilactida específico y un análogo de LHRH que libera de forma continua el análogo de LHRH a lo largo de un periodo de al menos seis meses, cuando se pone en un entorno acuoso de tipo fisiológico.

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

Como alternativa Eligard (un agonista de LHRH) se vende como una formulación polimérica fluida compuesta de poli(Dt-lactida) que está suspendida en un disolvente no acuoso, N-metil-2-pirrolidona.

Un antagonista de LHRH además de ser liberado por cualquiera de los métodos de liberación prolongada listados antes, podría también prepararse para la administración oral usando técnicas habituales y excipientes conocidos.

El análogo de LHRH normalmente se administrará a un animal de sangre caliente con una dosis unitaria, por ejemplo, de aproximadamente 3-4 mg al mes, o 10-11 mg cada 3 meses de principio activo. Cuando el análogo de

ES 2 321 620 T3

LHRH es goserelina, una formulación subcutánea de liberación sostenida suministra 3,6 mg al mes, o 10,6 mg cada 3 meses de principio activo. De forma conveniente, la dosis oral diaria de leuprorelina es 3,75 mg al mes o 11,25 mg cada 3 meses. Sin embargo, la dosis óptima la puede determinar el experto encargado que está tratando a un paciente particular.

5 El bisfosfonato normalmente se administrará a un animal de sangre caliente en una dosis unitaria, de una cantidad conocida para el experto encargado, como una dosis terapéuticamente eficaz. Para una sola forma de dosificación, los principios activos pueden formularse con una cantidad adecuada y conveniente de excipientes, que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas unitarias de dosificación contendrán en general de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 500 mg de cada principio activo. No obstante, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la vía de administración particular y de la intensidad de la enfermedad que se está tratando. Por consiguiente, la dosis óptima puede determinarla el experto encargado que está tratando a un paciente particular.

10 15 La dosificación de cada uno de los fármacos y sus proporciones deben buscarse de modo que se encuentren los mejores efectos de tratamiento posibles, como se define en las directrices nacionales e internacionales (que son revisadas y redefinidas periódicamente).

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una combinación, que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un bisfosfonato.
5
2. Una combinación según la reivindicación 1, que además comprende un análogo de LHRH.
3. Una combinación según la reivindicación 2, en la que el análogo de LHRH es un agonista de LHRH.
10
4. Una combinación según la reivindicación 3, en la que el agonista de LHRH se selecciona de leuprorelina, buserelina, triptorelina y goserelina.
15
5. Una combinación según las reivindicaciones 3 ó 4, en la que el agonista de LHRH es goserelina.
6. Una combinación según la reivindicación 2, en la que el análogo de LHRH es un antagonista de LHRH.
20
7. Una combinación según la reivindicación 6, en la que el antagonista de LHRH se selecciona de antide, abarelix, antarelix, cetrorelix, azalina o ganirelix.
8. Una combinación según las reivindicaciones 1-7, en la que el bisfosfonato se selecciona de ácido tiludrónico, ácido ibandrónico, ácido incadrónico, ácido risedrónico, ácido zoledrónico, ácido clodrónico, ácido neridrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido minodrónico, ácido olpadrónico, TRK 530, CGP 47072, clodronato de calcio o EB 1053.
25
9. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y ácido risedrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
30
10. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y ácido zoledrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
35
11. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y ácido clodrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
12. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y ácido pamidrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
40
13. Una combinación según la reivindicación 1, que comprende N-(3-metoxi-5-metilpirazin-2-il)-2-(4-[1,3,4-oxadiazol-2-il]fenil)piridina-3-sulfonamida y ácido alendrónico, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.
14. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar como un medicamento.
45
15. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar en el tratamiento de un cáncer.
16. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar en el tratamiento de un cáncer no metastásico.
50
17. Una combinación según la reivindicación 15, en la que el cáncer es un cáncer que produce metástasis ósea.
18. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para usar en el tratamiento de un cáncer en un paciente que no tiene metástasis para detener el que ocurra la metástasis, o para prolongar el periodo de tiempo antes de que ocurra la metástasis.
55
19. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 15-18, en la que el cáncer es cáncer de próstata.
20. Una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
60
21. Una composición farmacéutica que comprende una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para usar en el tratamiento del cáncer.
22. El uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
65
23. El uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer no metastásico, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.

ES 2 321 620 T3

24. El uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer que produce metástasis ósea, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre.
- 5 25. El uso de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, que no tiene metástasis para detener que ocurra la metástasis, o para prolongar el periodo de tiempo antes de que ocurra la metástasis.
- 10 26. El uso según una cualquiera de las reivindicaciones 22-25, en la que el cáncer es cáncer de próstata.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65