

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 478 289**

51 Int. Cl.:

C07F 9/6561 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 487/02 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.09.2009** **E 09815379 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014** **EP 2344503**

54 Título: **Bisfosfonatos de 5-azaindol**

30 Prioridad:

22.09.2008 US 99082 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.07.2014

73 Titular/es:

ISIS INNOVATION LTD (100.0%)
Ewert House, Ewert Place Summertown
Oxford, Oxfordshire OX2 7SG, GB

72 Inventor/es:

EBETINO, FRANK, HALLOCK;
MAZUR, ADAM;
LUNDY, MARK, WALDEN y
RUSSELL, ROBERT, GRAHAM, GOODWIN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 478 289 T3

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

Bisfosfonatos de 5-azaindol

Campo de la memoria

- 5 Se dan a conocer nuevos compuestos de bisfosfonato, así como su actividad como agentes anti-resorción y para el tratamiento y la prevención de trastornos asociados con el metabolismo óseo, el metabolismo anormal de calcio y fosfato, y otros trastornos. Igualmente, se describen procedimientos para preparar los nuevos compuestos de bisfosfonato, así como métodos para su uso y composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes

- 10 Los bisfosfonatos se desarrollaron originalmente para formar complejos con el calcio en las aguas duras y mejorar el rendimiento de los detergentes. Desde entonces, se ha encontrado que los bisfosfonatos son útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades o trastornos relacionados con el metabolismo anormal de calcio y fosfato. Dichos trastornos se pueden dividir en dos grandes categorías: trastornos que se distinguen por una movilización anormal de calcio y fosfato y que dan lugar a una pérdida general o específica de tejido óseo, o niveles excesivamente altos de calcio y fosfato en los fluidos corporales. En ocasiones, estos trastornos se designan como desmineralización
- 15 patológica de tejidos duros; y trastornos que causan o son consecuencia del depósito anormal de calcio y fosfato en el organismo. En ocasiones, estos últimos trastornos se designan como calcificaciones patológicas.

- 20 La primera categoría incluye osteoporosis, un trastorno en el que se pierde de forma desproporcionada tejido óseo duro con respecto al desarrollo de nuevo tejido duro, lo que, en último término, provoca fracturas. Se pierden cantidades esenciales de hueso esponjoso y cortical y aumenta el tamaño de la médula y los espacios óseos, con el resultado de un descenso de la resistencia del hueso. El tejido óseo también pierde densidad y se torna frágil. La osteoporosis se puede sub-clasificar como genética, senil, inducida por medicamentos (por ejemplo, adrenocorticosteroides, como puede suceder en la terapia con esteroides), inducida por enfermedades (por ejemplo, artritis y tumores), etc., aunque sus manifestaciones son similares. Otro trastorno incluido en la primera categoría es la enfermedad de Paget (osteítis deformante). En esta enfermedad, se produce disolución del tejido óseo normal que,
- 25 seguidamente, es sustituido de manera anárquica por tejido blando, escasamente mineralizado, de modo que el hueso se deforma a consecuencia de las presiones causadas por el peso, en particular sobre la tibia y el fémur. Otros trastornos también incluidos en la primera categoría son hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna y metástasis ósea osteolítica.

- 30 La segunda categoría, que comprende trastornos que se manifiestan por depósitos anormales de calcio y fosfato, incluye miositis osificante progresiva, calcinosis universal, y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis y otros trastornos inflamatorios que predisponen al tejido afectado al depósito de fosfatos de calcio.

- 35 En el tratamiento y la profilaxis de trastornos que implican un metabolismo anormal de calcio y fosfato se ha propuesto el uso de una variedad de derivados del ácido polifosfónico. Por ejemplo, difosfonatos tales como ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico (EHDP), ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico (APD) y ácido diclorometano difosfónico (Cl2MDP), han sido objeto de considerables esfuerzos de investigación en este campo. La enfermedad de Paget y la osificación heterotópica se han tratado con EHDP. De forma similar, se han utilizado risedronato y alendronato para tratar trastornos óseos, y la Patente de EE.UU. N° 4.990.503 describe derivados del ácido bisfosfónico heterocíclico y su uso como inhibidores de la resorción ósea.

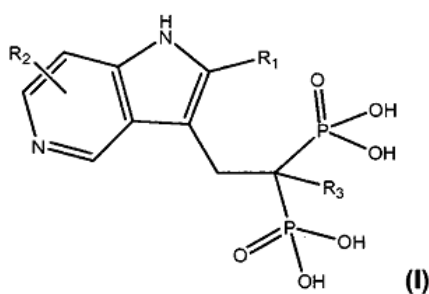
- 40 Los bisfosfonatos tienden a inhibir la resorción del tejido óseo, lo cual es beneficioso en pacientes que sufren una pérdida excesiva de hueso. Sin embargo, muchos de los primeros bisfosfonatos tales como EHDP, APD y Cl2MDP muestran mayor propensión a inhibir la mineralización ósea a dosis altas, un fenómeno que es especialmente problemático en el transcurso de tratamientos a largo plazo. La mineralización ósea resulta esencial para el tratamiento de trastornos como la osteoporosis. El tejido óseo que no está adecuadamente mineralizado es blando y flexible y no contribuye a la resistencia ósea o sustentación esquelética. En consecuencia, la inhibición prolongada de la mineralización podría tener como resultado efectos secundarios perjudiciales tales como un mayor riesgo de fracturas, raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto. Incluso con el desarrollo de bisfosfonatos más potentes, que permiten la administración de dosificaciones más bajas, sigue existiendo la posibilidad de defectos de la mineralización ósea.
- 45

- 50 La farnesil pirofosfato sintasa (FPPS) es una enzima reguladora clave en la vía del mevalonato. Esta vía, que está presente en todas las células de mamíferos, proporciona moléculas lipídicas esenciales tales como colesterol e isoprenoides, en donde estos últimos son necesarios para la prenilación postraslacional de pequeñas GTPasas. El bloqueo de esta vía es un concepto que ha encontrado un extenso uso clínico, con las estatinas como medicamentos que inhiben la hidroximetilglutaril-CoA reductasa y reducen la biosíntesis de colesterol, y los bisfosfonatos que contienen nitrógeno (N-BPs) como medicamentos para la terapia de la osteoporosis que tiene
- 55 como diana la FPPS e inhiben la prenilación de proteínas. En el caso de los N-BPs, las propiedades farmacocinéticas únicas de estos compuestos, dirigidas hacia el tejido óseo, provocan la inhibición selectiva de

FPPS y la pérdida de proteínas preniladas en los osteoclastos, inhibiendo de este modo la función destructora de hueso de estas células.

Los derivados de bisfosfonato de 5-azaindol descritos en este documento son útiles en el tratamiento y/o la prevención de trastornos asociados con el metabolismo anormal de calcio y fosfato, incluidos trastornos óseos y articulares tales como osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Paget, pérdida de tejido óseo alveolar asociada a menudo con la enfermedad periodontal, y la terapia del cáncer relacionado con el tejido óseo. Los compuestos descritos en este documento tienen la capacidad de inhibir la resorción del tejido óseo y son inhibidores de la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS). Además, y de manera correspondiente, estos compuestos tienen usos ortopédicos (que incluyen, sin limitaciones, reparación de fracturas y fijación de implantes; y prevención del aflojamiento de prótesis, y osteonecrosis de diversos huesos). Usos adicionales incluyen la inmunomodulación y efectos antiinflamatorios, y uso en diferentes trastornos parasitarios (por ejemplo, malaria, leishmaniasis, enfermedades por tripanosomas, infecciones de Entamoeba, Giardia y Cryptosporidium).

Por lo tanto, un aspecto de la presente memoria comprende compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto tiene una estructura según la fórmula general I



en la que R1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxi, o F; R2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, o F; y R3 es F, Cl o hidrógeno;

En realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 y R2 pueden ser, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo o F.

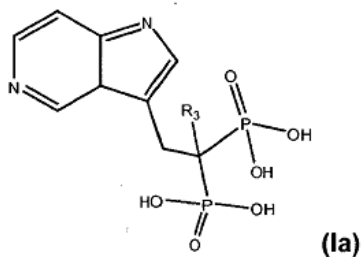
En algunas realizaciones de la memoria, R1 puede ser hidrógeno o un alquilo inferior, y R2 puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

En otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 puede ser hidrógeno, etilo o t-butilo, y R2 puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F. En algunas realizaciones, R3 puede ser hidrógeno o F.

En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 puede ser hidrógeno, R2 puede ser hidrógeno o metilo, y R3 puede ser hidrógeno o F.

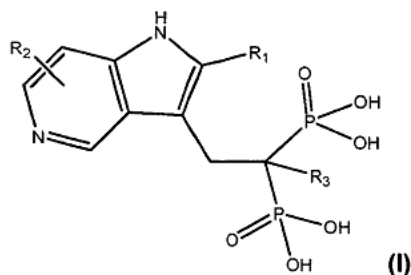
En algunas otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 es etilo o t-butilo, y R2 es hidrógeno y R3 es hidrógeno o F.

Realizaciones de este aspecto de la memoria pueden ser, sin limitaciones, compuestos en los que el compuesto tiene una estructura según la Fórmula Ia:



En una realización del mismo, R3 es hidrógeno y el compuesto es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico. En otra realización del mismo, R3 es F y el compuesto es ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico.

Otro aspecto de la memoria incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una estructura según la Fórmula I



- 5 en la que R1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxi, o F; R2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, o F; y R3 es F, Cl o hidrógeno, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 y R2 pueden ser, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo o F.

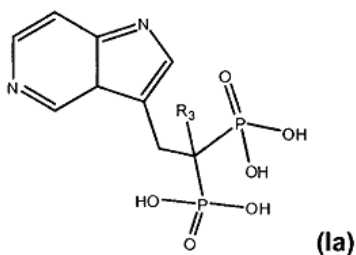
En algunas realizaciones de la memoria, R1 puede ser hidrógeno o un alquilo inferior, y R2 puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F.

- 10 En otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 puede ser hidrógeno, etilo o t-butilo, y R2 puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo o F. En algunas realizaciones, R3 puede ser hidrógeno o F.

En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 puede ser hidrógeno, R2 puede ser hidrógeno o metilo, y R3 puede ser hidrógeno o F.

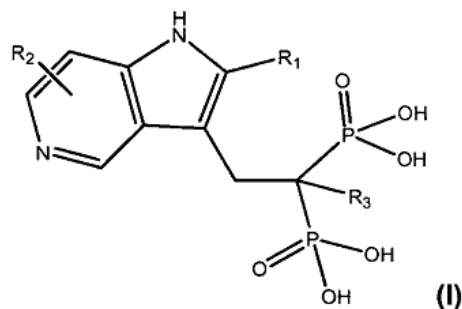
- 15 En algunas otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 es etilo o t-butilo, y R2 es hidrógeno y R3 es hidrógeno o F.

En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria el compuesto puede tener una estructura según la Fórmula Ia:



- 20 En una de estas realizaciones, R3 puede ser hidrógeno y el compuesto es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico. En otra realización, R3 es F y el compuesto es ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico.

Todavía otro aspecto de la memoria incluye métodos para modular el metabolismo de calcio o fosfato en un sujeto animal o humano, en donde el método comprende administrar al sujeto animal o humano una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura según la Fórmula I:



en la que R1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxi, o F; R2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, o F; y R3 es F, Cl o hidrógeno, tras lo cual se modifica el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano.

5 En realizaciones de los métodos de este aspecto de la memoria, el metabolismo de calcio o fosfato del sujeto animal o humano, antes de que se le administre el compuesto, puede ser anormal y estar asociado con un trastorno esquelético. En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, el trastorno esquelético se puede seleccionar del grupo que consiste en, sin limitaciones, osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Paget, pérdida de hueso alveolar, un cáncer relacionado con el tejido óseo, y un trastorno ortopédico.

10 En otras realizaciones, el trastorno puede ser un trastorno no esquelético tal como, sin limitaciones, un cáncer no óseo, un trastorno de inmunomodulación, un trastorno inflamatorio, o un trastorno parasitario. En estas realizaciones, el trastorno parasitario puede ser, sin limitaciones, malaria, leishmaniasis, una enfermedad causada por tripanosoma, una infección de Entamoeba, una infección de Giardia y una infección de Cryptosporidium.

En las realizaciones de los métodos de este aspecto de la memoria, el compuesto administrado al sujeto animal o humano puede modificar la actividad de la farnesil pirofosfato sintasa en el sujeto animal o humano.

15 En las realizaciones de los métodos de este aspecto de la memoria, el compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico o ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico.

Breve descripción de los dibujos

Aspectos adicionales de la presente memoria resultarán más fácilmente apreciables tras analizar la descripción detallada de sus diversas realizaciones, que se describen más adelante, cuando se les considera junto con los dibujos adjuntos.

Fig. 1 ilustra esquemáticamente el Esquema 1 como un procedimiento para producir compuestos de Fórmula I.

Fig. 2 ilustra esquemáticamente las estructuras de los productos: 3-bromo-5-azaindol; N-BOC-3-bromo-5-azaindol; 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfonato de tetraetilo; ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico de las reacciones descritas en los Ejemplos 1 a 4, respectivamente.

25 En la memoria y ejemplos siguientes, los dibujos se describen de forma más detallada.

En la siguiente memoria se exponen los detalles de algunas realizaciones que ejemplifican los métodos y sistemas de la presente memoria. Para el experto en la técnica resultarán evidentes otras características, objetos y ventajas de la memoria tras examinar la memoria, dibujos, ejemplos y reivindicaciones siguientes. Se pretende que todos los citados sistemas, métodos, características y ventajas adicionales estén incluidos en esta memoria, estén comprendidos dentro del alcance de la presente memoria, y estén protegidos por las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada

Antes de describir de manera más detallada la presente memoria, se deberá entender que esta memoria no está limitada a las realizaciones particulares descritas y, por supuesto, que como tal puede variar. Igualmente, se deberá entender que la terminología usada en este documento tiene el único objetivo de describir realizaciones particulares y no pretende imponer limitaciones, puesto que el alcance de la presente memoria estará limitado sólo por las reivindicaciones adjuntas.

40 Cuando se ofrece un intervalo de valores, se entenderá que cada uno de los valores mencionados, hasta la décima parte de la unidad del límite inferior, excepto que el contexto indique claramente lo contrario, entre los límites superior e inferior de dicho intervalo y cualquier otro valor declarado o mencionado en el citado intervalo, se encuentra incluido en la memoria. Los límites superior e inferior de estos intervalos menores pueden estar incluidos

de forma independiente en los intervalos menores y están comprendidos también en la memoria, sujetos a cualquier límite específicamente excluido en el intervalo declarado. Cuando el intervalo mencionado incluye uno o ambos límites, la memoria incluye también los intervalos que excluyen uno o los dos de esos límites incluidos.

5 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos que se usan en este documento tienen los mismos significados que les asigna habitualmente el experto en la técnica a la que pertenece esta memoria. Aun cuando en la práctica o prueba de la presente memoria se puede usar cualquier método y material similares o equivalentes a los que se describen en este documento, los métodos y materiales preferidos son los que se describen a continuación.

10 Como resultará evidente para los expertos en la técnica después de leer esta memoria, cada una de las realizaciones individuales descritas e ilustradas en este documento tiene componentes y características discretas que se pueden separar fácilmente, o combinar con las características de cualquiera de las otras varias realizaciones, sin apartarse del alcance o espíritu de la presente memoria. Cualquier método indicado puede llevarse a cabo en el orden de acontecimientos citado o cualquier otro que resulte lógicamente posible.

15 A menos que se indique lo contrario, las realizaciones de la presente memoria usarán técnicas de medicina, química orgánica, bioquímica, biología molecular, farmacología y similares que se encuentran dentro de la experiencia de la técnica. Estas técnicas están exhaustivamente explicadas en la bibliografía.

20 Es necesario señalar que, tal como se usa en la especificación y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen los equivalentes en plural, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. De esta forma, por ejemplo, la referencia a “un soporte” incluye una pluralidad de soportes. En esta especificación y las reivindicaciones posteriores, se hará referencia a una serie de términos que se definirán para que tengan los significados siguiente, excepto que resulte manifiesto que se pretende lo contrario.

25 Como se usa en este documento, los términos siguientes tienen los significados asignados a ellos, salvo que se especifique lo contrario. En esta memoria, “comprende”, “que comprende”, “que contiene” y “que tiene” y similares pueden tener los significados que les han sido asignados en la ley de Patentes de EE.UU. y pueden significar “incluye”, “que incluye” y similares; “consistente esencialmente en” o “consiste esencialmente” o similares, cuando se aplican a métodos y composiciones comprendidas por la presente memoria hacen referencia a composiciones similares a la descritas en este documento, pero que pueden contener grupos estructurales, componentes de la composición o etapas de método adicionales (o análogos o derivados de los mismos, tal como se ha señalado anteriormente). Sin embargo, estos grupos estructurales, componentes de composición o etapas de método, etc.
30 adicionales no afectan materialmente a la o las características básicas y nuevas de las composiciones o métodos, en comparación con las correspondientes composiciones o métodos descritos en este documento. “Que consiste esencialmente en” o “consiste esencialmente” o similares, cuando se aplican a métodos y composiciones comprendidas por la presente memoria, tienen el significado asignado en la ley de Patentes de EE.UU. y las expresiones son de extremo abierto, permitiendo la presencia de más de lo que se menciona, con la condición de
35 que las características básicas o nuevas de lo que se cita no cambien por la presencia de más de lo que se menciona, pero excluye realizaciones de la técnica anterior.

Antes de describir las diversas realizaciones, se ofrecen las definiciones siguientes, que se deben usar a menos que se indique lo contrario.

Abreviaturas

40 EHDP, ácido etano-1-hidroxi-1,1-difosfónico; ADP, ácido propano-3-amino-1-hidroxi-1,1-difosfónico; Cl2MDP, ácido diclorometano difosfónico; FPPS, farnesil pirofosfato sintasa; N-BP, bisfosfonato que contiene nitrógeno.

Definiciones

45 La expresión “alquilo inferior”, como se usa en este documento, hace referencia a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Grupos alquilo-(C1-C4) representativos incluyen, sin limitaciones, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo y terc-butilo. De forma similar, “alquilo-(C1-C4)”, como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, opcionalmente sustituido como se ha descrito anteriormente, que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. El número de carbonos, como se usa en este documento, se refiere a la estructura central y a los carbonos de ramificación, pero no incluye los átomos de carbono de los sustituyentes tales como sustituciones con alcoxi y similares.

50 Los términos “administrar”, “que se administra” o “administración”, como se usan en este documento, se refieren a administrar directamente un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o una composición a un animal, o administrar un derivado o análogo en forma de profármaco del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o composición al animal, que puede formar una cantidad equivalente del compuesto en el organismo del animal.

El término “sujeto”, como se usa en este documento, incluye sin limitaciones un humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, mono, chimpancé, babuino o mono Rhesus. En una realización, el animal es un mamífero.

La expresión “condiciones eficaces para”, como se usa en este documento, hace referencia a condiciones de reacción de síntesis que resultarán evidentes para el experto en la técnica de química orgánica de síntesis.

- 5 La expresión “cantidad eficaz”, como se usa en este documento, se refiere a una cantidad de un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto que, cuando se administra a un animal, es eficaz para prevenir, al menos aliviar parcialmente, o curar un trastorno que sufre o se sospecha que padece el animal.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, hace referencia a sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos de un compuesto descrito en este documento. Ejemplos de sales incluyen, sin limitaciones, sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, hidrocloreto, bromuro, hidrobromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, canforsulfonato, naftalenosulfonato, propionato, succinato, fumarato, maleato, malonato, mandelato, malato, ftalato y pamoato. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, se refiere también a una sal de un compuesto descrito en este documento que posee un grupo funcional ácido tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base. Ejemplos de bases incluyen, sin limitaciones, hidróxidos de metales alcalinos incluidos sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalino-térreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales tales como aluminio y cinc; amoníaco, aminas orgánicas tales como mono-, di- o tri-alquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitohexilamina; tributil amina; piridina; N-metil-, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-OH-alquil-(C1-C6)-amina) tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)-amina o tri-(2-hidroxietil)-amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” incluye también hidratos de un compuesto descrito en este documento.

25 La expresión “portador farmacéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra una sonda heterodímera de la memoria y que está aceptado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado, o que se cita en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida, para ser utilizado en animales y, más particularmente, en seres humanos. Estos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos tales como agua y aceites, incluidos los derivados del petróleo, y los de origen animal, vegetal o sintético tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos pueden ser una solución salina, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Cuando se administran a un paciente, las sondas heterodímeras y los portadores farmacéuticamente aceptables deberán ser, preferiblemente, estériles. El agua es un portador útil cuando la sonda heterodímera se administra por vía intravenosa. También se pueden usar soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como portadores líquidos, en especial para soluciones inyectables. Portadores farmacéuticos adecuados pueden incluir también excipientes tales como glucosa, lactosa, sacarosa, monoestearato de glicerol, cloruro sódico, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, pueden contener también cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH. De manera ventajosa, las presentes composiciones también pueden adoptar la forma de soluciones, emulsiones, formulaciones de liberación sostenida, o cualquier otra forma apropiada para el uso.

La expresión “fisiológicamente aceptable”, como se usa en este documento, se refiere a una composición que, en contacto con una célula, aislada de una fuente natural o en cultivo, o un tejido de un hospedador, carece de efecto tóxico sobre la célula o el tejido.

45 **Compuestos**

Los compuestos que se describen en este documento muestran afinidad mineral reducida en comparación con muchos compuestos de bisfosfonato conocidos, que se utilizan actualmente en el tratamiento de la osteoporosis y otros trastornos óseos (por ejemplo, minodronato, risedronato, alendronato, zoledronato, ibandronato). Se cree que la presencia de flúor, cloro o hidrógeno en el átomo de carbono portador del fosfonato (es decir, R3 en los compuestos descritos en este documento) tiene como resultado una afinidad mineral reducida. En los compuestos de bisfosfonato conocidos, este átomo de carbono porta un resto hidroxilo que, junto con los dos restos fosfonato, se estima que contribuye a generar una afinidad elevada por el mineral óseo. Estudios anteriores han demostrado que, en otras clases de bisfosfonatos tales como bisfosfonatos de piridil alquilo y los análogos fosfono-carboxilato geminales de bisfosfonatos, la sustitución del resto hidroxilo con estos tipos de restos reduce la afinidad por el mineral óseo y puede reducir la afinidad por el sitio de la diana enzimática de FPPS (por ejemplo, halógeno o hidrógeno) y reduce de forma significativa la potencia celular. (Marma et al., J. Med. Chem., 50:5967-5975).

Los compuestos de bisfosfonato de piridil-imidazoil-alquilo que se describen en este documento, sin embargo, exhiben un alto grado de potencia celular, a pesar de la sustitución en el átomo de carbono adyacente a los grupos fosfonato, y la reducción de afinidad mineral asociada. Este resultado es inesperado, puesto que cabe esperar que la reducción de la afinidad mineral dé lugar a una marcada reducción de la potencia in vivo. Además, la mayor potencia celular (inhibición de la enzima FPPS) proporciona in vivo un efecto anti-resorción más potente que muchos compuestos de bisfosfonato anteriores.

La afinidad mineral reducida de los compuestos de bisfosfonato descritos en este documento ofrece un mayor control de dosificación, dado que los efectos del compuesto sobre el metabolismo óseo se disiparán más rápidamente que con los compuestos de bisfosfonato tradicionales, que poseen mayor afinidad mineral. La afinidad mineral reducida proporciona asimismo una liberación más rápida desde el tejido óseo y puede ser de mayor utilidad para pacientes jóvenes, pacientes en edad fértil y para aquellos que puedan requerir una combinación o la dosificación secuencial de otros agentes terapéuticos para el tejido óseo, en particular en comparación con los compuestos de bisfosfonato conocidos, actualmente aprobados para el tratamiento de trastornos óseos. Se cree que estas propiedades de menor afinidad mineral pueden conferir una distribución más uniforme a lo largo de los distintos tipos de hueso y sitios del esqueleto. De manera alternativa, estas características pueden proporcionar efectos mejorados sobre células cercanas que son menos accesibles para los análogos de mayor afinidad.

Una liberación más rápida desde el tejido óseo, subsiguiente a la administración, permite hacer un uso más flexible de los compuestos de bisfosfonato que se describen en este documento, comparados con los compuestos de bisfosfonato conocidos en la técnica. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el compuesto descrito en este documento se puede utilizar durante períodos de tiempo definidos que permitirá interrumpir la terapia debido a actividades contraindicadas o el uso posterior de medicamentos alternativos o adicionales. Por ejemplo, la disminución del ciclo metabólico óseo puede reducir la actividad de las terapias anabólicas. De forma similar, la menor afinidad ósea que muestran los compuestos descritos en este documento da como resultado una menor captación esquelética global, una menor reducción total del ciclo metabólico óseo y un menor efecto sobre el modelado/remodelado esquelético, lo que permite un funcionamiento más normal de los procesos regenerativos del tejido óseo. La consecuencia de esto puede ser un hueso de mejor calidad gracias a que se mantiene un ciclo metabólico óseo más normal mientras se aportan los típicos beneficios anti-fractura de los medicamentos de bisfosfonato. En consecuencia, el tratamiento está disponible para pacientes más jóvenes que desean evitar los efectos de los bisfosfonatos tradicionales (por ejemplo, reducción del ciclo metabólico óseo y los consiguientes efectos perjudiciales) durante períodos más largos de tiempo. Además, está previsto que los compuestos descritos en este documento ofrezcan beneficios contra la resorción o las fracturas, manteniendo al mismo tiempo una mejor calidad del tejido óseo, en contraste con los análogos con mayor afinidad mineral que inducen una reducción menos fisiológica y extrema del ciclo metabólico óseo.

Otras ventajas de la baja afinidad mineral de los compuestos descritos en este documento incluyen una mayor propensión a la interacción profunda en el interior del tejido óseo y proporcionar, de este modo, los efectos beneficiosos de los bisfosfonatos a los osteocitos situados en regiones profundas del hueso. Adicionalmente, los compuestos con menor afinidad mineral tienen mayor probabilidad de producir concentraciones más altas en el líquido sinovial, así como niveles extracelulares más elevados del compuesto de bisfosfonato (por ejemplo, alrededor de los osteoclastos, macrófagos, condrocitos y células tumorales), lo que facilita una administración diaria, semanal o mensual más eficaz. Los compuestos que se describen en este documento exhiben una menor reducción del ciclo metabólico total del esqueleto, así como una terapia más definida como consecuencia de una liberación más rápida después de interrumpir el tratamiento. Por lo tanto, esta característica puede ofrecer beneficios adicionales durante el tratamiento de múltiples trastornos asociados con pérdida ósea tales como erosiones óseas asociadas con articulaciones artríticas, y la iniciación y crecimientos tumorales relacionados con metástasis óseas.

En una realización, los compuestos de bisfosfonato descritos en este documento se administran como adyuvantes con uno o múltiples compuestos antiinflamatorios. El uso de compuestos de bisfosfonato de mayor afinidad, conocidos en la técnica, con compuestos antiinflamatorios es limitado debido a problemas de toxicidad relacionada con la combinación de estos compuestos. De manera particular, cuando se co-administran con compuestos conocidos de bisfosfonato, se requieren dosificaciones más altas de los compuestos antiinflamatorios para proteger el tejido óseo. Sin embargo, a causa de estas dosificaciones más altas, aparecen rápidamente efectos secundarios y otros efectos de carácter tóxico y se debe interrumpir la co-administración. Sin embargo, debido a que los compuestos descritos en este documento tienen una menor afinidad por el hueso, se les puede usar eficazmente para proteger el tejido óseo en combinación con agentes antiinflamatorios o inmunomoduladores a niveles de dosificación que son lo suficientemente bajos como para no desencadenar efectos tóxicos. Por consiguiente, los compuestos descritos en este documento proporcionan una mejor protección contra la erosión del hueso, ofreciendo al mismo tiempo una mejor conservación de las articulaciones, en tanto en cuanto inducen una reducción del ciclo metabólico total del esqueleto menor que los bisfosfonatos tradicionales. En una realización, los compuestos descritos en este documento son útiles para inhibir la erosión ósea. En otra realización, los compuestos que se describen en este documento son útiles para inhibir tanto la inflamación como la erosión del hueso. Por ejemplo, estas propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antierosivas se logran, en algunas realizaciones, cuando los compuestos de bisfosfonato descritos en este documento se co-administran con un agente antiinflamatorio o

inmunomodulador. En estas realizaciones, el agente antiinflamatorio o inmunomodulador se puede administrar a dosis más bajas que cuando se administra por sí solo. De esta forma, en algunas realizaciones, el compuesto de bisfosfonato se administra en combinación o de manera secuencial con uno o múltiples compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores. Ejemplos de compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores incluyen, sin limitaciones, compuestos antiinflamatorios o inmunomoduladores biológicos tales como antagonistas del factor de necrosis tumoral, AINEs, glucocorticosteroides y metotrexato.

La sinergia entre los compuestos de bisfosfonato descritos en este documento también es beneficiosa para el tratamiento de la osteoartritis. En la osteoartritis, es sabido que las articulaciones afectadas exhiben un ciclo metabólico más alto del tejido óseo. El tratamiento con uno o múltiples de los compuestos de bisfosfonato descritos en este documento y un compuesto antiinflamatorio o inmunomodulador puede normalizar el ciclo metabólico en estos puntos, sin producir un ciclo metabólico excesivo en el resto del esqueleto. Adicionalmente, la co-administración incrementa al máximo cualquier efecto antiapoptótico potencial sobre los condrocitos que son conducidos a esa articulación por la acción de estos análogos de bisfosfonatos de menor afinidad. Los compuestos descritos en este documento son útiles para mejorar la función articular.

De manera similar, los compuestos descritos en este documento se pueden co-administrar con compuestos anabólicos. Con los compuestos de bisfosfonato conocidos en la técnica, es necesaria una fase de eliminación cuando se tratan pacientes a los que se han administrado previamente compuestos anabólicos tales como hormona paratiroidea y prostaglandinas. No obstante, la menor afinidad ósea de los compuestos que se describen en este documento produce menor interferencia con estos agentes anabólicos. En consecuencia, los compuestos descritos en este documento se pueden administrar a pacientes tratados con agentes anabólicos con un período de eliminación reducido o nulo. En una realización, los compuestos descritos en este documento se co-administran con uno o múltiples compuestos anabólicos. Un ejemplo de compuesto anabólico es un compuesto basado en hormonas paratiroideas (PTH) tal como PTH 1-34 (FORTEO®). A menudo, se prescribe una terapia anabólica a pacientes con una osteoporosis muy grave y/o a los que no responden a la terapia con bisfosfonatos. Por lo tanto, los compuestos de bisfosfonato que se describen en este documento son útiles para tratar la enfermedad osteoporótica, así como a sujetos con escasa respuesta a la terapia con bisfosfonatos.

Procedimientos de síntesis

Los compuestos y sales farmacéuticamente aceptables que se describen en este documento se pueden preparar usando una diversidad de métodos a partir de compuestos disponibles en el comercio, compuestos conocidos, o compuestos preparados por métodos conocidos. En los esquemas siguientes se incluyen vías de síntesis general para muchos de los compuestos descritos en este documento. El experto en la técnica deberá entender que para estas síntesis pueden ser necesarias etapas de protección y desprotección que no se muestran en los Esquemas, y que el orden de las etapas puede variar para adaptarlo a la funcionalidad de la molécula diana. La necesidad de protección y desprotección, y la selección de grupos protectores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en Greene y Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 2ª edición, John Wiley & Sons (1991), que se incorpora como referencia en su totalidad.

En los esquemas que se describen en este documento, disolventes polares adecuados incluyen, sin limitaciones, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol y etanol. Agentes adecuados de fijación de ácidos incluyen, sin limitaciones, bases orgánicas terciarias tales como, por ejemplo, trietilamina, trietanolamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y diisopropiletilamina (DIPEA); y carbonatos metálicos alcalinos tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y carbonatos sódicos. Agentes reductores apropiados incluyen, sin limitaciones, ciano-borohidruro sódico y triacetoxi-borohidruro sódico.

El Esquema 1, como se muestra en Fig. 1, ilustra un procedimiento para preparar compuestos de Fórmula I, en la que R1, R2 y R3 son como se han definido en este documento. Como se muestra en el Esquema 1, para la preparación de compuestos de Fórmula I, se hace reaccionar el compuesto 1 de 5-azaindol bajo condiciones eficaces para producir el compuesto 2, que contiene un grupo saliente en la posición 3 del anillo de 5 miembros. Ejemplos de reactivos incluyen, sin limitaciones, CuBr₂. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo, acetonitrilo. El compuesto 2 se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para agregar un grupo protector al nitrógeno del anillo de 5 miembros, lo que resulta en la formación del compuesto 3. Ejemplos de grupos protectores incluyen, sin limitaciones, terc-butiloxycarbonilo (es decir, boc). Por ejemplo, en una realización, el compuesto 2 se hace reaccionar con dicarbonato de di-terc-butilo (es decir, BOC₂O). La reacción se lleva a cabo en disolventes apropiados tales como DMAP y tetrahidrofurano. El compuesto 3 se hace reaccionar con fosfonato de vinilo 3a bajo condiciones eficaces para producir una mezcla de isómeros 4 y 5. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de n-butil-litio a temperatura reducida, por ejemplo 78°C. La reacción se lleva a cabo en disolventes apropiados, por ejemplo tetrahidrofurano.

Cuando R3 es diferente de hidrógeno (es decir, un halógeno tal como F o Cl), la mezcla de compuestos 4 y 5 se hace reaccionar con un compuesto halogenante, por ejemplo SELECTFLUOR® (Air Products, Inc.) bajo condiciones catalíticas, por ejemplo, en presencia de una cantidad adecuada de un reactivo catalítico, por ejemplo 18-corona-6,

para producir una mezcla de compuestos 6 y 7. La reacción se lleva a cabo en disolventes apropiados, por ejemplo hidruro de potasio y tetrahidrofurano, a temperatura reducida, por ejemplo 0°C.

En función de la identidad de R3, la mezcla de compuestos 4 y 5 (cuando R3 es hidrógeno) o la mezcla de compuestos 6 y 7 (cuando R3 es diferente de hidrógeno) se hacen reaccionar bajo condiciones eficaces para retirar el grupo protector. En una realización no limitante, la desprotección se lleva a cabo en presencia de TFA en acetonitrilo y agua. El producto de 5-azaindol deseado, compuesto 6, se aísla entonces de la mezcla isómera por medio de un procedimiento adecuado de aislamiento/purificación tal como HPLC preparativa. A continuación, el producto 6 se hace reaccionar bajo condiciones eficaces para convertir los grupos etoxi en grupos hidroxilo, produciendo de este modo un compuesto de Fórmula I. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo en presencia de sililbromuro de trimetilo.

Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en este documento son útiles también para fabricar medicamentos para tratar o prevenir trastornos asociados con el metabolismo anormal de calcio y fosfato en un mamífero.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos terapéuticos que se describen en este documento se pueden incorporar en composiciones farmacéuticas. Tales composiciones incluyen típicamente el ingrediente activo y un portador farmacéuticamente aceptable. Como se usa en este documento, la expresión "portador farmacéuticamente aceptable" incluye una solución salina, disolventes, dispersantes, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción, y similares, compatibles con la administración farmacéutica. En las composiciones se pueden incorporar también compuestos activos adicionales.

La composición farmacéutica se formula para hacerla compatible con su vía de administración prevista. Ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, por ejemplo intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, inhalación), transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones usadas para la administración parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiamino-tetraacético; soluciones tampón tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases tales como ácido clorhídrico o hidróxido sódico. La preparación parenteral puede estar envasada en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis de vidrio o plástico.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones (en caso de ser hidrosolubles) o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados pueden incluir, sin limitaciones, solución salina fisiológica, agua bacteriostática o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que sea factible su administración mediante jeringuilla. Debe ser estable a las condiciones de fabricación y conservación, y debe estar protegida contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio dispersante que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas apropiadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido, en el caso de una dispersión, y por medio del uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro sódico.

Es posible lograr la absorción prolongada de las composiciones inyectables por la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado, con uno o una combinación de los ingredientes anteriormente indicados, según las necesidades, seguido de esterilización por filtración. Por lo general, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los restantes ingredientes necesarios, seleccionados entre los indicados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la liofilización, que proporcionan un polvo del ingrediente activo, más cualquier ingrediente adicional deseado, obtenido de una solución previamente esterilizada por filtración del mismo.

Las composiciones orales incluyen, por lo general, un diluyente inerte o un portador comestible. A los efectos de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con los excipientes y ser usado en forma

- de comprimidos, trociscos o cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un portador líquido para usar como colutorio. Como parte de la composición, se pueden incluir aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los ingredientes siguientes, o compuestos de naturaleza similar:
- 5 un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un desintegrante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de sílice coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un aromatizante tal como menta piperita, salicilato metílico o aroma de naranja.
- 10 Para la administración por inhalación, los compuestos se pueden suministrar en forma de un vaporizador en aerosol a partir de un envase o dispensador a presión que contiene un propelente adecuado, por ejemplo un gas tal como dióxido de carbono, o un nebulizador. Estos métodos incluyen los que se describen en la Patente de EE.UU. N° 6.468.798. Las composiciones para inhalación pueden incluir también propelentes, tensioactivos y otros aditivos, por ejemplo para mejorar la dispersión, flujo y biodisponibilidad.
- 15 La administración sistémica también se puede llevar a cabo por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica se usan en la formulación penetrantes acordes con la barrera que se debe atravesar. Estos penetrantes son conocidos generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico. La administración transmucosa se puede efectuar mediante el uso de nebulizadores nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan como ungüentos, pomadas, geles o cremas, tal como se conoce
- 20 generalmente en la técnica.
- Por lo tanto, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente memoria pueden comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. La expresión "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, significa cualquier material fisiológicamente inerte y farmacológicamente inactivo conocido por el experto en la técnica, que sea compatible con las características físicas y químicas del isómero de este documento.
- 25 Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, sin limitaciones, polímeros, resinas, plastificantes, cargas, lubricantes, diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, disolventes, co-disolventes, tensioactivos, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, tintes o pigmentos de grado farmacéutico y agentes reguladores de la viscosidad.
- Entre los agentes aromatizantes y tintes y pigmentos útiles en este documento se incluyen los descritos en el Handbook of Pharmaceutical Excipients (4ª ed., Pharmaceutical Press, 2003).
- 30 Co-disolventes adecuados incluyen, sin limitaciones, etanol, isopropanol y acetona.
- Tensioactivos adecuados incluyen, sin limitaciones, ésteres de ácidos grasos de polioxietileno sorbitan, éteres monoalquílicos de polioxietileno, monoésteres de sacarosa, laurilsulfato sódico, Tween 80® y ésteres y éteres de lanolina.
- 35 Conservantes adecuados incluyen, sin limitaciones, fenol, ésteres alquílicos de ácido parahidroxibenzoico, ácido benzoico y sus sales, ácido bórico y sus sales, ácido sórbico y sus sales, clorobutanol, alcohol bencílico, timerosal, acetato y nitrato fenilmercúricos, nitromersol, cloruro de benzalconio, cloruro de cetilpiridinio, metilparabeno y propilparabeno.
- Cargas adecuadas incluyen, sin limitaciones, almidón, lactosa, sacarosa, maltodextrina y celulosa microcristalina.
- 40 Plastificantes adecuados incluyen, sin limitaciones, citrato trietilico, polietilenglicol, propilenglicol, ftalato dibutílico, aceite de ricino, monoglicéridos acetilados y triacetina.
- Polímeros adecuados incluyen, sin limitaciones, etilcelulosa, acetato trimelitato de celulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo.
- Lubricantes adecuados incluyen, sin limitaciones, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco.
- 45 Las composiciones farmacéuticas que se describen en este documento pueden comprender, en algunas realizaciones, un agente quelante. La expresión "agente quelante", como se usa en este documento, significa una molécula que contiene dos o más átomos dadores de electrones que pueden formar enlaces coordinados con un ion metálico simple. Se entiende que la expresión "agente quelante" incluye tanto el agente quelante como sus sales. Por ejemplo, la expresión "agente quelante" incluye tanto ácido cítrico como sus formas salinas.
- 50 Los agentes quelantes más frecuentes y extensamente utilizados forman complejos de coordinación con átomos metálicos a través de átomos dadores de oxígeno o nitrógeno, o de ambos. Otros agentes quelantes menos frecuentes forman complejos de coordinación a través de azufre en forma de grupos -SH (tiol o mercapto). Después de que se haya formado el primer enlace coordinado, cada átomo dador sucesivo que se une crea un anillo que contiene el átomo metálico. Un agente quelante puede ser bidentado, tridentado, tetradentado, etc., dependiendo de

si contiene dos, tres, cuatro o más átomos dadores capaces de unirse con el átomo metálico. Véase Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology (4ª edición, 2001).

Agentes quelantes adecuados para usar en las composiciones que se describen en este documento incluyen cualquier agente quelante farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de agentes quelantes adecuados para usar en la presente memoria incluyen EDTA, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido aspártico, ácido glutámico, lisina, hexametáfosfato sódico y sus combinaciones.

Es posible usar un agente complejante monodentado en lugar de un agente quelante polidentado. Agentes complejantes monodentados adecuados incluyen, sin limitaciones, fosfatos (por ejemplo, fosfato sódico, fosfato de sodio y aluminio, fosfato ácido de sodio, fosfato dipotásico, fosfato disódico, monobásico), y ácidos carboxílicos (por ejemplo, ácido fumárico, ácido acético). En una realización, el agente complejante monodentado es ácido acético

La cantidad de agente quelante presente en la forma de dosificación oral de la presente memoria dependerá del agente quelante particular seleccionado y de la cantidad del compuesto de bisfosfonato presente en la forma de dosificación oral. Por lo general, las formas de dosificación oral de la presente memoria contendrán una cantidad segura y efectiva de un agente quelante, adecuada para lograr el efecto quelante deseado. En una realización, la forma de dosificación oral contiene desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 1.000 mg de agente quelante por dosis unitaria. En otra realización, las formas de dosificación oral contienen desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg de un agente quelante por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es EDTA, el intervalo preferido es desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 500 mg, preferiblemente desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 250 mg por dosis unitaria. Cuando el agente quelante es ácido cítrico o cualquier otro agente quelante, el intervalo preferido es desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 500 mg por dosis unitaria.

Estas composiciones farmacéuticas se preparan, por ejemplo, usando un método que incluye mezclar el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La mezcladura se consigue empleando métodos bien conocidos para mezclar un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, y un excipiente fisiológicamente aceptable. El experto en la técnica conoce ejemplos de tales excipientes, que se preparan según procedimientos farmacéuticos aceptables tales como, por ejemplo, los que se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, Comp. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que se incorpora como referencia a este documento en su totalidad. Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos aquellos que son compatibles con los restantes ingredientes de la formulación y que son biológicamente aceptables.

Las presentes composiciones pueden estar en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, granulados, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, nebulizadores, suspensiones o cualquier otra forma apropiada para el uso. En una realización, la composición está en forma de cápsula.

Los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en este documento se pueden administrar por vía oral o parenteral, solos o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales tal como se ha descrito anteriormente. Igualmente, los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en este documento se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por vía oral, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, oral, rectal, vaginal, y mucosa intestinal, etc.), y se pueden administrar junto con otro agente terapéutico.

Debe entenderse que la dosificación, régimen y modo de administración de estos compuestos variarán en función de la enfermedad y del individuo sometido a tratamiento, y estarán sujetos al criterio del médico que interviene. En algunas realizaciones, la administración de uno o múltiples de los compuestos o las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en este documento comienza con una dosis baja que se incrementa hasta alcanzar los efectos deseados.

La cantidad que se administra del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, es una cantidad que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno del metabolismo óseo. Además, opcionalmente se pueden usar ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar los intervalos óptimos de dosificación. La dosis exacta que se debe usar dependerá también de la vía de administración, la enfermedad, la gravedad de la enfermedad tratada, así como de diversos factores físicos relacionados con el individuo en tratamiento, y se deberá decidir de acuerdo con el criterio del profesional sanitario. El número y frecuencia de las dosificaciones correspondientes a un ciclo de terapia completo se determinarán según el criterio de un profesional sanitario.

La cantidad del compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, que es eficaz para tratar o prevenir un trastorno óseo estará comprendida típicamente dentro del intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a

aproximadamente 1 g/kg de peso corporal al día; en una realización, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 600 mg/kg de peso corporal al día; en una realización, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg de peso corporal al día; en otra realización, desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 400 mg/kg de peso corporal al día; en otra realización, desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal al día; en otra realización, desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; en una realización, desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg de peso corporal al día; en otra realización, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; en otra realización, desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día; en otra realización, desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día; y en otra realización, desde aproximadamente 0,001 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal al día.

Una composición farmacéutica según la memoria puede estar en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto; la forma de dosificación unitaria puede estar en forma de composiciones envasadas, por ejemplo, polvos, viales, ampollas, jeringuillas precargadas o sobres que contienen líquidos, todos ellos envasados. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido por sí mismos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de tales composiciones en forma envasada. Estas formas de dosificación unitaria pueden contener desde aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg; en una realización, desde aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg; en otra realización, desde aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, y se pueden administrar en una sola dosis o en dos o más dosis divididas. Se producirán necesariamente variaciones de la dosificación dependiendo de la especie, peso y estado general del paciente tratado, y de la respuesta individual del paciente al medicamento.

En una realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg. En otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg; en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg; y en otra realización, la forma de dosificación unitaria es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg.

En la práctica de la presente memoria se puede usar cualquier recubrimiento entérico que sea insoluble a un pH menor que 5,5 (es decir, el que se encuentra habitualmente en la boca, faringe, esófago y estómago), pero soluble a pH 5,5 o mayor (es decir, el que existe en el intestino delgado y el intestino grueso). Por consiguiente, cuando se desea administrar el bisfosfonato y el agente quelante en el intestino delgado, resulta adecuado cualquier recubrimiento entérico que sea total o parcialmente insoluble a un pH menor que 5,5 y soluble a pH 5,5 o mayor.

El recubrimiento entérico se debe aplicar al comprimido formado, a la cápsula (por ejemplo, de gelatina, almidón o hidroxipropil-metilcelulosa) y/o a las perlas, partículas o gránulos de ingrediente activo en un grosor suficiente, de manera que la totalidad del recubrimiento no se disuelva en los líquidos gastrointestinales a un pH menor que 5,5, pero que sí lo haga a un pH de 5,5 o superior. La disolución o desintegración del recubrimiento de excipiente no se produce, por lo general, hasta que la forma de dosificación recubierta llega al intestino delgado.

En la práctica de la presente memoria, se prevé que se pueda utilizar cualquier polímero aniónico que exhiba el perfil requerido de solubilidad dependiente del pH como recubrimiento entérico para lograr la administración del bisfosfonato y del agente quelante a la porción inferior del tracto GI. El recubrimiento seleccionado debe ser compatible con el ingrediente activo particular de bisfosfonato seleccionado. Polímeros preferidos para usar en la presente memoria son los polímeros carboxílicos aniónicos. En especial, se prefiere que los polímeros sean acrílicos, más preferiblemente polímeros de ácido metacrílico parcialmente esterificados con metilo, en los que la proporción de grupos carboxilo aniónicos libres a grupos éster es de aproximadamente 1:1.

El recubrimiento puede contener - y habitualmente, lo hará - un plastificante y, posiblemente, otros excipientes de recubrimiento tales como agentes de coloración, tensioactivo, talco y/o estearato de magnesio, muchos de los cuales son bien conocidos en la técnica del recubrimiento. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos contendrán 10-25% en peso de un plastificante, especialmente citrato trietilico, citrato tributílico, citrato acetil-trietílico, ftalato dibutílico, ftalato dietílico, polietilenglicol, monoglicéridos acetilados, propilenglicol y triacetina. Para la aplicación del recubrimiento se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por lecho fluidizado o en bombo. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación se mantenga esencialmente intacta hasta alcanzar la zona de liberación deseada en el tracto GI inferior.

La forma de dosificación oral sólida puede estar en forma de comprimido formado recubierto que contiene partículas o gránulos del ingrediente activo de bisfosfonato y el agente quelante, o como una cápsula blanda o dura (por

ejemplo, gelatina, almidón o hidroxipropil-metilcelulosa), recubierta o no recubierta, que contiene perlas o partículas del ingrediente activo de bisfosfonato y el agente quelante, que están provistas de un recubrimiento entérico en sí mismas.

- 5 Para la liberación sostenida del bisfosfonato y el agente quelante se requiere un polímero de liberación sostenida que controle la velocidad de disolución del bisfosfonato y el agente quelante desde la forma de dosificación. Si tanto el bisfosfonato como el agente quelante son solubles (que se define como 33 mg/ml o más en agua), son necesarios niveles altos de polímeros de liberación sostenida. Los polímeros de liberación sostenida incluyen, sin limitaciones, hidroxipropil-metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carbómero.

Métodos de uso

- 10 La presente memoria se refiere además a un método para tratar, prevenir o mejorar trastornos del metabolismo óseo tales como los que se distinguen por un metabolismo anormal de calcio y fosfato. Estos métodos incluyen la etapa de administrar a un ser humano u otro mamífero que la necesite una cantidad segura y eficaz de una composición farmacéutica, que se administra a dicho ser humano u otro mamífero por medio de las formas de dosificación oral que se describen en este documento.
- 15 Las enfermedades que se caracterizan por un metabolismo anormal de calcio y fosfato incluyen, sin limitaciones, osteoporosis, osteoporosis secundaria, osteoporosis secundaria procedente de la osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget (osteítis deformante), hiperparatiroidismo, hipercalcemia maligna, metástasis ósea osteolítica, miositis osificante progresiva, calcinosis universal y afecciones tales como artritis, neuritis, bursitis, tendinitis, dolor óseo y otras enfermedades inflamatorias que predisponen al tejido afectado a la pérdida o depósito de fosfatos de calcio. Los compuestos que se describen en este documento son útiles también para otras enfermedades y
- 20 trastornos óseos tales como, sin limitaciones, reparación de fracturas, integración de prótesis y osteonecrosis (por ejemplo, de cadera o rodilla). Los compuestos descritos en este documento son útiles también para la prevención y el tratamiento de acontecimientos de tipo esquelético asociados con el cáncer tales como metástasis, crecimiento de tumores, dolor óseo, fracturas y afecciones tales como artritis (incluidas la enfermedad ósea y la función articular en la osteoartritis). Además, los compuestos descritos en este documento son útiles, igualmente, para el tratamiento y
- 25 la prevención de acontecimientos de tipo esquelético adicionales inducidos durante el tratamiento del cáncer tales como la terapia de ablación hormonal, terapia de inhibición de la aromatasa, y terapia de ablación androgénica, especialmente en pacientes con cáncer de mama o próstata.
- 30 Los compuestos que se describen en este documento son útiles asimismo para la prevención y el tratamiento de trastornos parasitarios tales como la malaria y la enfermedad de Chagas, y trastornos del tracto gastrointestinal tales como parásitos intestinales; y enfermedad del intestino irritable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son, en algunas realizaciones, útiles para inhibir o tratar infecciones parasitarias tales como infecciones protozoarias y enfermedades que incluyen malaria, leishmaniasis, enfermedades provocadas por tripanosoma, Entamoeba, Giardia y Cryptosporidium.
- 35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar o prevenir trastornos inflamatorios. Estos trastornos incluyen, sin limitaciones, artritis reumatoide y enfermedad del intestino irritable. En algunas realizaciones, cuando se les usa para tratar o prevenir trastornos inflamatorios, los compuestos que se describen en este documento se pueden usar en combinación con uno o múltiples compuestos antiinflamatorios.
- 40 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratar, prevenir o mejorar trastornos dentales. Ejemplos de estos trastornos incluyen, sin limitaciones, caries y enfermedad periodontal. En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en este documento son útiles para tratamientos relacionados con procedimientos quirúrgicos dentales tales como implante de piezas dentales.
- 45 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles para tratamientos relacionados con implantes ortopédicos de articulaciones, por ejemplo, para mejorar la fijación de articulaciones artificiales o prevenir el aflojamiento de articulaciones implantadas. En realizaciones adicionales, los compuestos que se describen en este documento tienen usos ortopédicos tales como estimular o facilitar la reparación de fracturas y la regeneración ósea, ya sea cuando se utilizan solos o en combinación con otras terapias ortopédicas farmacéuticas o no farmacéuticas.
- 50 En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento son de utilidad ortopédica en los resultados de intervenciones de cadera, rodillas u otras partes del esqueleto, en poblaciones tanto pediátricas como adultas.
- Las formas de dosificación oral descritas en este documento son adecuadas para la administración a pacientes pediátricos o adultos que necesitan este tratamiento.
- 55 En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en este documento son útiles como parte de la terapia de ablación hormonal, por ejemplo en pacientes que sufren cáncer de mama o cáncer de próstata. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento son útiles como parte de una terapia de inhibición de la

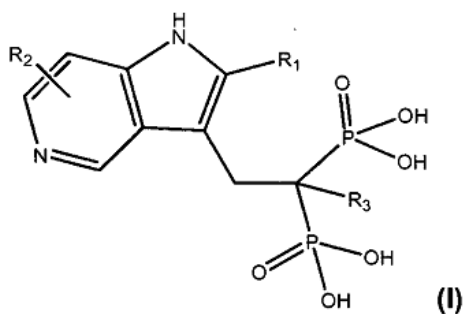
aromatasa, por ejemplo en pacientes que sufren cáncer. En algunas realizaciones, los compuestos que se describen en este documento son útiles como parte de la terapia de ablación androgénica, por ejemplo en pacientes que sufren cáncer de próstata u otras enfermedades.

- 5 Las formas de dosificación oral de la presente memoria son apropiadas para administrar a un paciente de acuerdo con un intervalo de dosificación continua diario, semanal, tres veces al mes, dos veces al mes y mensual.

- 10 Cuando se administra para el tratamiento o inhibición de un estado patológico o trastorno particulares, se entenderá que la dosificación eficaz puede variar en función del compuesto particular o la sal farmacéuticamente aceptable del compuesto utilizado, el modo de administración, la situación y gravedad de la enfermedad que se trata, así como de los diversos factores físicos relacionados con el paciente bajo tratamiento. En la aplicación terapéutica, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento se suministran a un paciente que ya sufre una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o, al menos, mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. La cantidad adecuada para lograr este objetivo se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". El médico responsable del tratamiento deberá determinar de manera subjetiva la dosificación que se debe usar en el tratamiento de un caso específico. Las variables que se
- 15 deben considerar incluyen el estado específico y el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente.

Los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que se describen en este documento son útiles también en la fabricación de medicamentos para tratar un trastorno del metabolismo óseo en un mamífero. De forma similar, los compuestos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento son útiles en la fabricación de medicamentos para tratar un trastorno del metabolismo óseo.

- 20 Por lo tanto, un aspecto de la presente memoria comprende compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde el compuesto tiene una estructura según la Fórmula I



en la que R₁ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxi, o F; R₂ es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, o F; y R₃ es hidrógeno o halógeno.

- 25 En realizaciones de este aspecto de la memoria, R₁ y R₂ pueden ser, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo, o F.

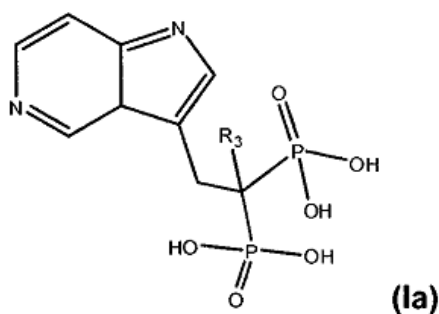
En algunas realizaciones de la memoria, R₁ puede ser hidrógeno o un alquilo inferior, y R₂ puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo, o F.

- 30 En otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R₁ puede ser hidrógeno, etilo o t-butilo, y R₂ puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo, o F. En algunas realizaciones R₃ puede ser hidrógeno o F.

En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, R₁ puede ser hidrógeno, R₂ puede ser hidrógeno o metilo, y R₃ puede ser hidrógeno o F.

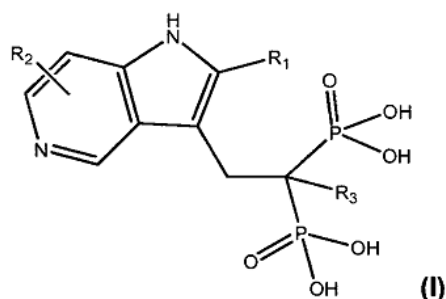
En algunas otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R₁ es etilo o t-butilo, R₂ es hidrógeno, y R₃ es hidrógeno o F.

- 35 Realizaciones de este aspecto de la memoria pueden ser, sin limitaciones, compuestos en los que el compuesto tiene una estructura según la Fórmula la:



En una realización de la misma, R3 es hidrógeno y el compuesto es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico. En otra realización de la misma, R3 es F y el compuesto es ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico.

- 5 Otro aspecto de la memoria incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto tiene una estructura según la Fórmula I:



en la que R1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxi, o F; R2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, o F; y R3 es F, Cl o hidrógeno, y un portador farmacéuticamente aceptable.

- 10 En realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 y R2 pueden ser, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo, o F.

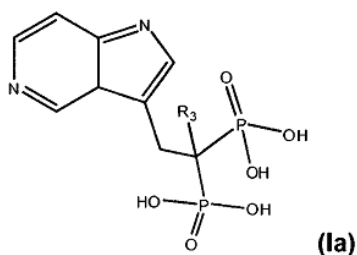
En algunas realizaciones de la memoria, R1 puede ser hidrógeno o un alquilo inferior, y R2 puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo, o F.

En otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 puede ser hidrógeno, etilo o t-butilo, y R2 puede ser hidrógeno, hidroxilo, metilo, o F. En algunas realizaciones R3 puede ser hidrógeno o F.

- 15 En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 puede ser hidrógeno, R2 puede ser hidrógeno o metilo, y R3 puede ser hidrógeno o F.

En algunas otras realizaciones de este aspecto de la memoria, R1 es etilo o t-butilo, R2 es hidrógeno, y R3 es hidrógeno o F.

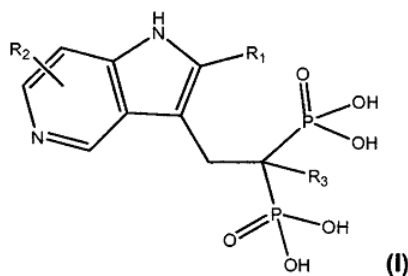
- 20 En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, el compuesto puede tener una estructura según la Fórmula Ia:



En una de estas realizaciones, R3 puede ser hidrógeno y el compuesto es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico. En otra realización, R3 es F y el compuesto es ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico.

En otras realizaciones de este aspecto de la memoria, la composición puede comprender, además, al menos un ingrediente farmacéuticamente activo diferente de un ácido bisfosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En estas realizaciones, el al menos un ingrediente activo farmacéuticamente activo se puede seleccionar del grupo que consiste en, sin limitaciones, un antiinflamatorio, un inmunomodulador, un agente quelante, un agente anabólico muscular-esquelético y una combinación de los mismos.

Un aspecto todavía adicional de la memoria comprende métodos para modular el metabolismo de calcio o fosfato en un sujeto animal o humano, en donde el método comprende administrar al sujeto animal o humano una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura según la Fórmula I



en la que R1 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, metoxi, o F; R2 es hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, o F; y R3 es F, Cl o hidrógeno, tras lo cual se modifica el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano.

En realizaciones de los métodos de este aspecto de la memoria, el metabolismo de calcio o fosfato en el sujeto animal o humano, antes de que se le administre el compuesto, puede ser anormal y estar asociado con un trastorno esquelético. En algunas realizaciones de este aspecto de la memoria, el trastorno esquelético se puede seleccionar del grupo que consiste, sin limitaciones, en osteoporosis, artritis reumatoide, osteoartritis, enfermedad de Paget, pérdida de tejido óseo alveolar, un cáncer relacionado con el tejido óseo, y un trastorno ortopédico.

En otras realizaciones, el trastorno puede ser de carácter no esquelético tal como, sin limitaciones, un cáncer no óseo, un trastorno inflamatorio o de inmunomodulación, y un trastorno parasitario. En estas realizaciones, el trastorno parasitario puede ser, sin limitaciones, malaria, leishmaniasis, una enfermedad causada por tripanosoma, una infección de Entamoeba, una infección de Giardia y una infección de Cryptosporidium.

En las realizaciones de los métodos de este aspecto de la memoria, el compuesto que se administra al sujeto animal o humano puede modificar la actividad de la farnesil pirofosfato sintasa en el sujeto animal o humano.

En las realizaciones de los métodos de este aspecto de la memoria, el compuesto, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico o ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico.

Es necesario destacar que las proporciones, concentraciones, cantidades y otros datos numéricos pueden expresarse en este documento en un formato de intervalos. Se deberá entender que dicho formato de intervalos se utiliza con fines de comodidad y brevedad y que, por lo tanto, deberá ser interpretado de forma flexible para incluir no solo los valores numéricos indicados explícitamente como los límites del intervalo, sino para incluir también todos los valores o sub-intervalos numéricos individuales comprendidos dentro de ese intervalo, como si cada valor y sub-intervalo numérico estuviera citado explícitamente. Como ilustración, un intervalo de concentración de "aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5%" se deberá interpretar como que incluye no solo la concentración explícitamente indicada de aproximadamente 0,1% en peso hasta aproximadamente 5% en peso, sino que incluye concentraciones individuales (por ejemplo, 1%, 2%, 3% y 4%) y los sub-intervalos (por ejemplo, 0,5%, 1,1%, 2,2%, 3,3% y 4,4%) dentro del intervalo indicado. El término "aproximadamente" puede incluir $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 3\%$, $\pm 4\%$, $\pm 5\%$, $\pm 6\%$, $\pm 7\%$, $\pm 8\%$, $\pm 9\%$ o $\pm 10\%$, o más del o de los valores numéricos que se modifican

Los siguientes ejemplos ilustran la producción de los compuestos representativos que se describen en este documento.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 3-bromo-5-azaindol

En relación ahora con el Esquema 1 que se muestra en Fig. 1, en un matraz de fondo redondo de 250 ml y tres cuellos, equipado con un agitador magnético, termopar, purga de nitrógeno y baño de hielo refrigerante, se depositó una solución de 3,0128 g (25,51 mmol) de 5-azaindol (Atlantic SciTech Group) en 50 ml de acetonitrilo. Se agregó al matraz, a 17°C en 10 min, un total de 17,10 g (76,53 mmol, 3 eq.) de CuBr₂ sólido en porciones. La suspensión verde resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que no se pudo detectar material de partida por TLC (aproximadamente 1-2 horas, R_f = 0,23 para 5-azaindol y 0,49 para 3-bromo-5-azaindol en EtOAc/MeOH = 9:1). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C y, seguidamente, se extinguió lentamente mediante la adición de amoníaco 7 N en solución de metanol (110 ml).

La solución azul resultante se concentró en un evaporador rotatorio a temperatura ambiente, y el residuo se extrajo con acetato etílico (3 x 80 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un volumen residual de aproximadamente 50 ml. La temperatura del residuo se llevó a reflujo con el resultado de la disolución de todos los sólidos y, a continuación, se agregó hexano a la mezcla caliente hasta que se produjo la cristalización. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo, se filtró el producto, se lavó con EtOAc/hexano = 1:3 frío y, después, con hexano, y se secó. El 3-bromo-5-azaindol fue un sólido de color blancuzco, con un rendimiento de 3,52 g (rendimiento de 70%).

Ejemplo 2

N-BOC-3-bromo-5-azaindol

En relación ahora con el Esquema 1 que se muestra en Fig. 1, en un matraz de fondo redondo de 250 ml y tres cuellos, equipado con un agitador magnético, termopar, purga de nitrógeno y baño de hielo refrigerante, se depositó una solución de 3,5601 g (18,06 mmol) de 3-bromo-5-azaindol (2) y 0,4651 g (3,8 mmol, 21% en moles) de dimetilaminopiridina (DMAP) en 80 ml de THF. Se agregó al matraz a 17°C un total de 4,7769 g (21,88 mmol, 1,2 eq.) de BOC₂O y la mezcla resultante se agitó hasta la desaparición del 3-bromo-5-azaindol de partida, según la monitorización por TLC (por lo general, agitación durante la noche a temperatura ambiente). La solución amarilla resultante se concentró en un evaporador rotatorio, se lavó con 100 ml de bicarbonato sódico saturado y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en el evaporador rotatorio para dar 6,57 g de un sólido de color anaranjado. Este material crudo se purificó en CombiFlash usando hexano/acetato etílico como eluyente para dar 5,25 g (rendimiento de 97%) de n-boc-3-bromo-5-azaindol (3) como un sólido de color blanco.

Ejemplo 3

35 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfonato de tetraetilo

En relación ahora con el Esquema 1 que se muestra en Fig. 1, en un matraz de fondo redondo de 250 ml y tres cuellos, equipado con un agitador magnético, termopar, purga de nitrógeno y baño refrigerante de hielo seco/acetona, se depositó una solución de 2,9138 g (9,805 mmol) de N-boc-3-bromo-5-azaindol en 50 ml de THF anhidro. Se agregó lentamente a N-boc-3-bromo-5-azaindol un total de 4,3 ml (10,75 mmol, 1,1 eq.) de una solución 2,5 N de n-butil litio en hexano, con una velocidad que permitió mantener la temperatura de reacción por debajo de -73°C. La solución de color anaranjado resultante se agitó a -73°C durante 30 min, y se agregó lentamente un total de 2,9485 g (9,82 mmol, 1 eq.) de bisfosfonato de vinilo, etano-1,1-bisfosfonato de tetraetilo (preparado según el procedimiento indicado en J. Org. Chem. 1986, 51, 3488-3490, que se incorpora como referencia a este documento en su totalidad) y, después de agitar a -73°C durante 20 min, la mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se extinguió con 100 ml de agua fría, y los productos se extrajeron con acetato etílico (3 x 50 ml).

La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y, entonces, se concentró en un evaporador rotatorio para dar 5,67 g de un aceite rojo. Este material crudo se purificó en CombiFlash usando acetato etílico/metanol como eluyente para dar 3,6 g (rendimiento de 71%) de una mezcla (80:20 por RMN) de dos isómeros, n-boc-(5-azaindol-3-il)-etil-bisfosfonato de tetraetilo y n-boc-(5-azaindol-2-il)-etil-bisfosfonato de tetraetilo. Los isómeros fueron inseparables por cromatografía, que fracasó a causa de valores de R_f próximos (R_f = 0,17 en EtOAc/MeOH = 9:1).

Para lograr una separación aceptable, la mezcla obtenida de isómeros (3,6 g) se agitó durante dos días con 5 ml de TFA en una mezcla de 50 ml de acetonitrilo que contuvo 0,1% de TFA y 20 ml de agua, que contuvieron 0,1% de

TFA (fases móviles para HPLC). Después de dos días, se observó por HPLC una desprotección completa. Se redujo el volumen de la mezcla de reacción a 50 ml por concentración en un evaporador rotatorio, y la solución transparente se purificó por HPLC preparativa (cuatro ciclos) para separar el azaindol-2-ilo del azaindol-3-ilo. La pureza de las fracciones obtenidas se monitorizó por RMN 31P. Se combinaron las fracciones puras, se concentraron en un evaporador rotatorio y el aceite transparente obtenido se lavó con 50 ml de bicarbonato sódico saturado. El material orgánico se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron en el evaporador rotatorio para dar 1,14 g (rendimiento de 39%) de 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfonato de tetraetilo como un sólido blanco.

Ejemplo 4

Ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico

En relación ahora con el Esquema 1 que se muestra en Fig. 1, en un matraz de fondo redondo de 25 ml y tres cuellos, equipado con un agitador magnético, termopar, condensador, manta calefactora y purga de nitrógeno, se depositó una solución de n-boc-(5-azaindol-3-il)-etil-bisfosfonato de tetraetilo (0,54 g, 1,29 mmol) en 15 ml de cloroformo anhidro. A esta solución se agregó a temperatura ambiente TMSBr puro (1,75 g, 11,43 mmol, aproximadamente 9 eq.) y la solución resultante se agitó a 50°C hasta que se observó solamente la masa M-1 = 305 en LC-MS en modo negativo (aproximadamente 22 horas). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró en un evaporador rotatorio, se diluyó con 10 ml de diclorometano anhidro y se filtró a través de un filtro de membrana de Teflón 0,45 m.

En relación ahora con el Esquema 1 que se muestra en Fig. 1, se agregó lentamente a la solución un total de 4 ml de agua, y se filtró el sólido blanco que precipitó y, a continuación, se lavó con agua (3 x 5 ml), metanol (2 x 5 ml) y éter (2 x 15 ml), y luego se secó a alto vacío a 40°C hasta alcanzar un peso constante. Se obtuvo ácido (5-azaindol-3-il)-etil-bisfosfónico (146 mg, rendimiento de aislamiento de 37%) como un sólido blanco. Análisis elemental (%) calculado para C₉H₁₂N₂O₆P₂·O.2H₂O (309,75): C 34,90, H 4,03, N 9,04. Hallado C 34,81, H 3,78, N 8,83.

RMN 1H (400 MHz, D₂O+KOD, ppm): 2,27 (m, 1H, J = 21,6 Hz, 6 Hz), 3,29 (m, 2H, J = 15,2 Hz, 6,4 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,41 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,10 (d, 1H, J = 6 Hz), 8,96 (s, 1H).

RMN 13C APT (Prueba de protón enlazado) (100 MHz, D₂O+KOD, ppm): 22,06 (s, arriba), 40,97 (t, J = 113 Hz, abajo), 107,14 (s, abajo), 116,7 (d, J = 8 Hz, arriba), 124,31 (s, arriba), 124,72 (s, abajo), 138,77 (s, abajo), 140,06 (s, arriba), 141,66 (s, abajo).

RMN 31P (162 MHz, D₂O+KOD, ppm): 19,82 (s)

Ejemplo 5

Afinidad por HAP

La afinidad mineral por la hidroxiapatita se evaluó estableciendo el perfil cromatográfico de los nuevos compuestos de bisfosfonato. En una columna de vidrio (Omnifil®) de 0,66 x 6,5 cm se empacaron esferas cerámicas de hidroxiapatita (HAP) (diámetro 20 µm, BioRad). Las columnas de HAP se enlazaron a un Sistema Avanzado de Purificación de Proteínas (FPLC) Waters 650E (Millipore) en un tampón circulante de KPO₃ 1 mM a pH 6,8. Cada compuesto se preparó en tampón de KPO₃ 1 mM a pH 6,8 y se inyectaron 400 µmoles en el sistema FPLC. Los compuestos de bisfosfonato se eluyeron en un gradiente de tampón fosfato, en el que la concentración aumentó desde 1 mM hasta 1000 mM, y se detectaron con un detector de absorbancia Waters 484 UV (Millipore) a su longitud de onda óptima. La Tabla 1 muestra los perfiles de retención de HAP de cada compuesto (determinado por triplicado para análisis estadístico). Tiempos de retención más prolongados (minutos) se corresponden con una mayor afinidad por la esfera de HAP y, en consecuencia, con una mayor afinidad mineral.

Tabla 1: Afinidad por HAP

Ejemplo	Tiempo de retención (min)
Ácido (5-azaindol-3-il)-etil-bisfosfónico	6,3
Minodronato	10,33
Risedronato	9,97
Alendronato	17,5
Zoledronato	12,53

Ejemplo 6

Inhibición de FPPS

En los compuestos se evaluó in vitro la inhibición de la farnesil pirofosfato sintasa (FPPS) humana, la principal diana molecular de los compuestos de bisfosfonato que contiene nitrógeno. La inhibición de FPPS se correlaciona con la inhibición de la resorción ósea in vivo. Por lo tanto, la inhibición de FPPS es un indicador de la potencia de los compuestos de bisfosfonato. Este método se describe en Dunford, J.E. et al., J. Med. Chem., 51, 2187-2195 (2008) y Dunford, J.E., et al., J Pharmacol Exp Ther., 296, 235-242 (2001), cuyas descripciones se incorporan como referencia a este documento.

Se expresó y purificó FPPS recombinante humana de la forma descrita en Dunford, J.E. et al., J. Med. Chem., 51, 2187-2195 (2008). Para el análisis cinético, se ensayaron 40 ng (1 pmol) de FPP sintasa pura en un volumen final de 100 µl de tampón que contuvo Tris 50 mM, pH 7,7, MgCl₂ 2 mM, TCEP 0,5 mM y 20 µg/ml de BSA.

Las concentraciones de sustratos, GPP e IPP (14C-IPP, 400 KBq/µmol) fueron de sendos 10 µM en la reacción estándar. Las reacciones contuvieron, asimismo, la concentración adecuada del compuesto de bisfosfonato apropiado. Las reacciones se iniciaron con la adición de enzima a 2 µg/ml en tampón de dilución de enzima (HEPES 10 mM, pH 7,5, NaCl 500 mM, 5% de glicerol, TCEP 2 mM, 20 µg/ml de BSA) y se dejaron continuar durante un período de tiempo adecuado a 37°C. A continuación, se extrajeron las mezclas de reacción con 0,4 ml de ligroína para separar los productos de reacción del sustrato no utilizado y, tras mezclar exhaustivamente, se combinaron 0,2 ml de la fase superior de ligroína con 4 ml de un agente de centelleo de uso general. Se calcularon la constante de inhibición final (K_i) y el valor CI₅₀, que se muestra en la Tabla 2, de la forma descrita en la bibliografía.

Estos datos demuestran que la actividad de inhibición enzimática de los compuestos de bisfosfonato descritos en este documento es consistente con la actividad inhibitoria de compuestos de bisfosfonatos eficaces conocidos, a pesar de la afinidad reducida por el mineral óseo que se muestra en el Ejemplo 5 anterior.

Tabla 2. Inhibición de FPPS

Ejemplo	CI ₅₀ nM ¹	K _i
Ácido (5-azaindol-3-il)-etil-bisfosfónico	6,6	0,6
Minodronato	1,9	0,0005
Risedronato	5,7	0,36
Alendronato	330,4	57

¹ Después de la pre-incubación

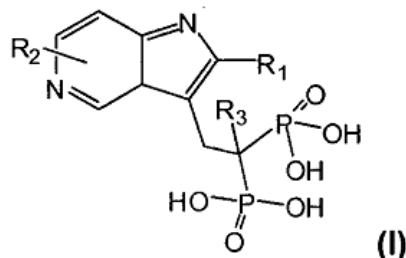
Ejemplo 7

Análisis in vivo

También se pueden llevar a cabo ensayos in vivo para demostrar las propiedades de los compuestos de la invención. Estos modelos incluyen el Modelo de Schenk para evaluar in vivo la inhibición de la resorción ósea y la inhibición de la mineralización en un sistema de modelo animal. Los principios generales de este sistema de modelo están descritos en Shinoda et al., Calcif. Tissue Int. 35: 87-99 (1983); y en Schenk et al., Calcif. Tissue Res. 11: 196-214 (1973), cuyas descripciones se incorporan como referencia a este documento en su totalidad. El modelo de artritis inducida por colágeno (CIA) en la rata es un modelo in vivo que ofrece una evaluación de la inhibición de la inflamación, así como la inhibición de la erosión ósea. El método está descrito en Bendele et al., Arthritis & Rheumatism, 43: 2648-2659 (2000), que se incorpora como referencia a este documento en su totalidad. Por último, la evaluación de la potencia de inhibición de la resorción ósea in vivo en un sistema de modelo animal conocido se puede llevar a cabo por medio del modelo de rata tiroparatiroidectomizada (TPTX). Los principios generales de este sistema de modelo se describen en Russell et al., Calcif. Tissue Res., 6: 183-196 (1970) y en Muhlbaue & Fleisch, Mineral Electrolyte Metab., 5, 296-303 (1981). Las descripciones de estas citas bibliográficas se incorporan como referencia a este documento en su totalidad.

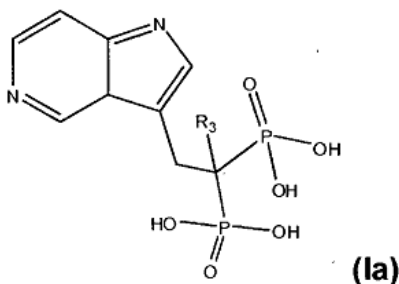
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una estructura según la Fórmula I



en la que:

- 5 R1 es hidrógeno, hidroxilo, un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono en la estructura central de carbono o ramificación de carbono, metoxi, o F;
- R2 es hidrógeno, hidroxilo, un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono en la estructura central de carbono o ramificación de carbono, o F; y
- R3 es hidrógeno o un halógeno.
- 10 2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R1 y R2 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, metilo, etilo, t-butilo, o F.
3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R1 es hidrógeno o un hidrocarburo saturado, lineal o ramificado, con 1 a 4 átomos de carbono en la estructura central de carbono o la ramificación de carbono, y R2 es hidrógeno, hidroxilo, metilo, o F.
- 15 4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R1 es hidrógeno, etilo o t-butilo, y R2 es hidrógeno, hidroxilo, metilo, o F.
5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R3 es hidrógeno o F.
6. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R1 es hidrógeno, R2 es hidrógeno o metilo, y R3 es hidrógeno o F.
- 20 7. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R1 es etilo o t-butilo, R2 es hidrógeno, y R3 es hidrógeno o F.
8. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene una estructura según la Fórmula Ia:



en la que R3 es hidrógeno y el compuesto es ácido 5-azaindol-3-il-etil-bisfosfónico, o R3 es F y el compuesto es ácido 1-fluoro-(5-azaindol)-3-il-etil-bisfosfónico

- 25 9. Una composición farmacéutica que comprende:
- un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
10. La composición según la reivindicación 9, en donde el compuesto comprende, además, al menos un ingrediente farmacéuticamente activo diferente de un ácido bisfosfónico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. La composición según la reivindicación 10, en donde el al menos un ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en: un antiinflamatorio, un inmunomodulador, un agente quelante, un agente anabólico musculoesquelético, y una combinación de los mismos.

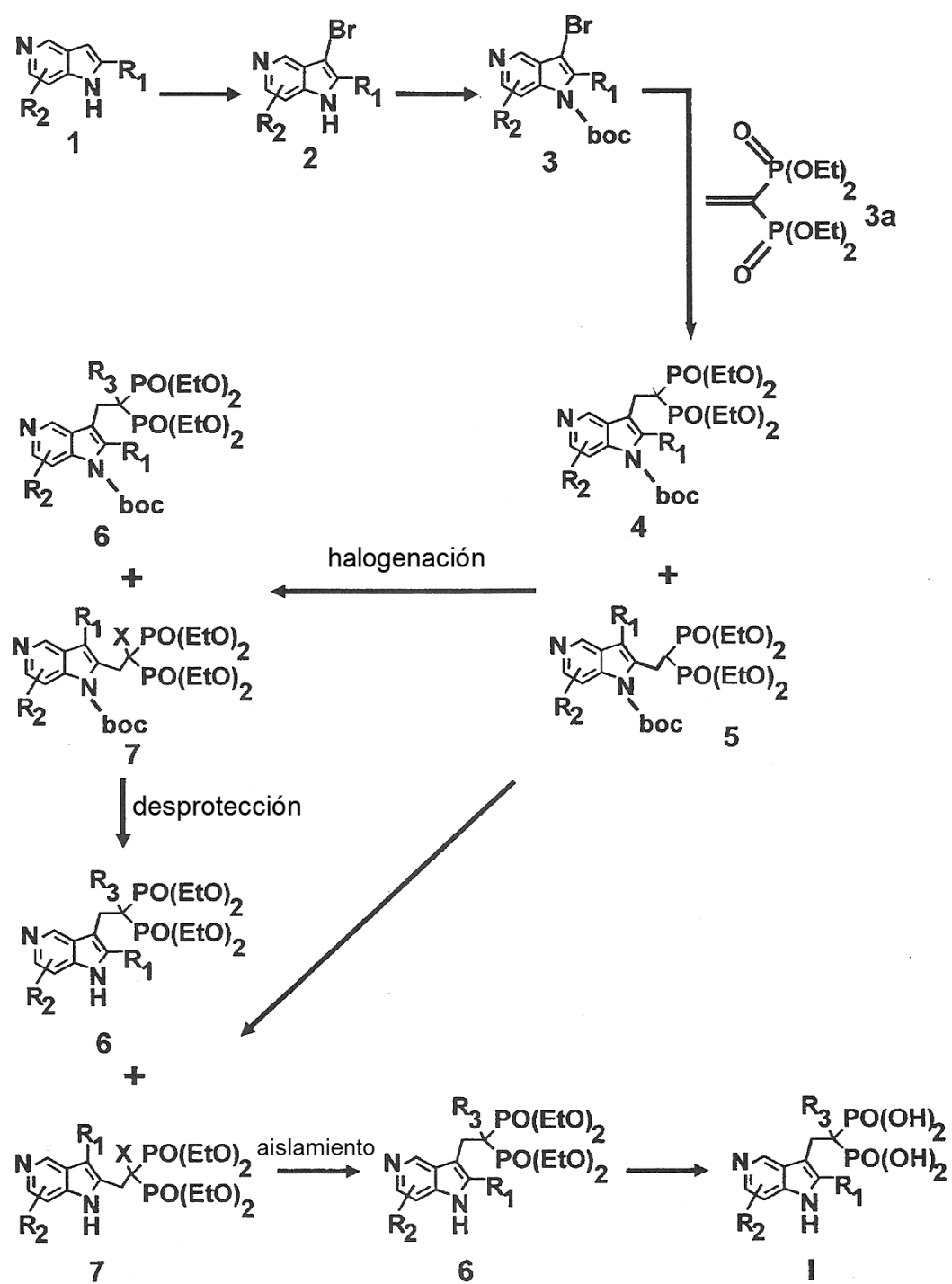


Fig. 1

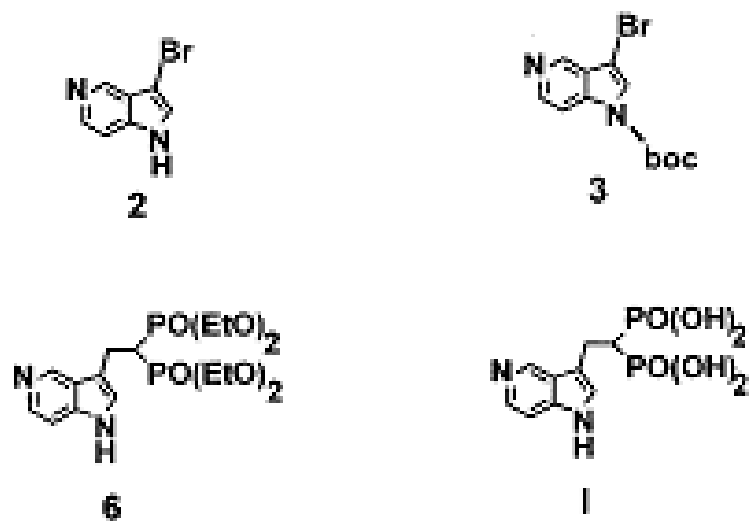


Fig. 2