

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 494**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/275 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/592 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2006 E 06844077 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.07.2014 EP 1855674**

54 Título: **Composición para la inhibición de la catepsina K**

30 Prioridad:

02.03.2005 US 657982 P

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

21.10.2014

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (50.0%)
126 East Lincoln Avenue
Rahway, NJ 07065-0907, US y
MERCK CANADA INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DAIFOTIS, ANASTASIA;
STOCH, SELWYN AUBREY;
INCE, BASIL AVERY y
BLACK, CAMERON**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 510 494 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

Composición para la inhibición de la catepsina K.

5 **Antecedentes de la invención**

Varios trastornos en seres humanos y otros mamíferos implican o están asociados con una resorción ósea anormal. Dichos trastornos incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, fracturas óseas, artritis reumatoide, artrosis, osteolisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, hipercalcemia cancerosa, mieloma múltiple y enfermedad metastásica ósea. Uno de los más habituales de estos trastornos es la osteoporosis, que en su manifestación más frecuente se produce en mujeres postmenopáusicas. La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, con un consiguiente aumento en la fragilidad ósea y en la susceptibilidad a las fracturas. Las fracturas osteoporóticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población anciana. Tanto como el 50 % de las mujeres y un tercio de los hombres experimentará una fractura osteoporótica. Un gran segmento de la población anciana ya tiene una baja densidad ósea y un elevado riesgo de fracturas. Existe una significativa necesidad tanto de prevenir como de tratar la osteoporosis y otras afecciones asociadas con la resorción ósea. Debido a que la osteoporosis, así como otros trastornos asociados con la pérdida ósea, son generalmente afecciones crónicas, se cree de una terapia apropiada requerirá normalmente un tratamiento crónico.

Se sabe que inhibidores de la proteasa de cisteína tales como E-64 (trans-epoxisuccinil-L-leucilamida-(4-guanidino)butano) son eficaces en la inhibición de la resorción ósea. Véase Delaisse, JM y col., 1987, Bone 8: 305 - 313. Recientemente se ha clonado la catepsina K y se ha averiguado que se expresa específicamente en osteoclastos. Véase Tezuka, K y col., 1994, J Biol Chem 269: 1106 - 1109; Shi, GP y col., 1995, FEBS Lett 357: 129 - 134; Bromme, D y Okamoto, K, 1995, Biol Chem Hoppe Seyler 376: 379 - 384; Bromme, D y col., 1996, J Biol Chem 271: 2126 - 2132; Drake, FH y col., 1996, J Biol Chem 271: 12511 - 12516. Simultáneamente a la clonación, se mapeó la picnodisostosis, un trastorno autosómico recesivo caracterizado por un fenotipo osteopetrótico con una disminución en la resorción ósea, para comprobar las mutaciones presentes en el gen de la catepsina K. Hasta la fecha, se sabe que todas las mutaciones identificadas en el gen de la catepsina K eliminan la actividad de la colagenasa. Véase Gelb, BD y col., 1996, Science 273: 1236 - 1238; Johnson, MR y col., 1996, Genome Res 6: 1050 - 1055; Hou, W - S y col., 1999 J. Clin. Invest. 103, 731 - 738. Por lo tanto, parece que la catepsina K está implicada en la resorción ósea mediada por los osteoclastos. El colágeno humano de tipo I, el principal colágeno del hueso, es un buen sustrato para la catepsina K. Véase Kafienah, W, y col., 1998, Biochem J 331: 727 - 732. Los experimentos *in vitro* mediante el uso de oligonucleótidos antisentido contra la catepsina K, han demostrado una disminución de la resorción ósea *in vitro*, lo que probablemente es debido a una reducción en la traducción del ARNm de la catepsina K. Véase Inui, T, y col., 1997, J Biol Chem 272: 8109 - 8112.

Se ha resuelto la estructura cristalina de la catepsina K. Véase McGrath, ME, y col., 1997, Nat Struct Biol 4: 105 - 109; Zhao, B, y col., 1997, Nat Struct Biol 4: 109 - 111. También se han desarrollado inhibidores de la catepsina K basados en péptidos selectivos. Véase Bromme, D, y col., 1996, Biochem J 315: 85 - 89; Thompson, SK, y col., 1997, Proc Natl Acad Sci EE.UU. 94: 14249 - 14254. Consecuentemente, los inhibidores de la catepsina K pueden reducir la resorción ósea. Dichos inhibidores serían útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con la resorción ósea, tales como la osteoporosis.

El documento US-A-20040235728 (Merck & Co., Inc.) desvela inhibidores de la catepsina K en general junto con otras clases de medicamentos útiles para el tratamiento de enfermedades óseas. Se desvelan varios regímenes de dosificación potenciales, incluyendo la dosificación semanal.

Unas composiciones semanales y mensuales de un inhibidor de la catepsina K proporcionarían ventajas terapéuticas sobre otras terapias, y mejorarían la conveniencia, el cumplimiento por parte del paciente y la satisfacción del paciente.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención se refiere al uso de 50 mg de N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida para la preparación de un medicamento que es una dosis unitaria oral para la inhibición de la resorción ósea en un mamífero que lo necesita de acuerdo con un programa continuo con un intervalo de dosificación de una vez por semana.

La presente invención también se refiere a 50 mg de N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonil)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida en una dosis unitaria oral para su uso en la inhibición de la resorción ósea en un mamífero que lo necesita de acuerdo con un programa continuo con un intervalo de dosificación continuo de una vez por semana.

65

Descripción detallada de la invención

En una forma de realización de la invención, se identifica que el mamífero, específicamente un ser humano, padece o es susceptible de padecer trastornos gastrointestinales superiores. En una clase de la forma de realización, el trastorno gastrointestinal superior es enfermedad por reflujo gastrointestinal (GERD), esofagitis, dispepsia (ardor de estómago) o úlceras.

Los métodos de preparación del anterior compuesto se describen en la Publicación Internacional WO 03/075836 (Merck Frosst Canada & Co. y Axys Pharmaceuticals, Inc.), que fue publicada el 18 de septiembre de 2003. Este documento no desvela programas de dosificación.

En una forma de realización, la presente invención se refiere al uso de la invención y al compuesto para el uso de la invención, en los que el medicamento comprende adicionalmente otro agente elegido de entre el grupo que consiste en un bisfosfonato orgánico; un modulador del receptor de estrógenos; un modulador del receptor de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa protónica de los osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrinas; un agente anabólico de los osteoblastos; calcio; Vitamina D; un análogo sintético de la Vitamina D; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2; un inhibidor de la interleucina-1 beta; un inhibidor de la LOX / COX; un inhibidor del RANKL; y las sales y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. En una clase de la forma de realización, el agente es la Vitamina D. En una subclase de la forma de realización, la cantidad de Vitamina D es de 2.800 UI, de 5.600 UI, de 7.000 UI, de 8.400 UI, de 11.200 UI, de 14.000 UI, de 16.800 UI o de 19.600 UI. En una subclase adicional de la forma de realización, la cantidad de Vitamina D que se va a dosificar semanalmente es de 2.800 UI, de 5.600 UI, de 7.000 UI, de 8.400 UI o de 11.200 UI. En una subclase adicional de la forma de realización, la cantidad de Vitamina D que se va a dosificar mensualmente es de 11.200 UI, de 14.000 UI, de 15.400 UI, de 16.800 UI o de 19.600 UI.

El inhibidor de la catepsina K descrito en este documento puede ser administrado en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación prolongada), píldoras, polvos, gránulos, líquidos, elixires, suspensiones, jarabes y emulsiones.

El compuesto de esta invención puede ser administrado a mamíferos, preferiblemente a seres humanos, tanto solo como, preferiblemente, junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con coadyuvantes conocidos, tales como alumbre, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. El compuesto puede ser administrado por vía oral.

En el caso de los comprimidos para uso oral, los portadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz, y habitualmente se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsulas, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Para el uso oral de un compuesto terapéutico de acuerdo con esta invención, el compuesto seleccionado puede ser administrado, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o como una disolución o una suspensión acuosa. Para su administración oral en forma de un comprimido o de una cápsula, el componente farmacológico activo puede estar combinado con una sustancia portadora inerte oral no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metil celulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares; Para su administración oral en forma líquida, los componentes farmacológicos orales pueden estar combinados con cualquier portador inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua, polietilenglicol, y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, en la mezcla también pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Algunos aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetil celulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Algunos disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, goma de agar, bentonita, goma xántica y similares. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y suspensores. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes. Para un uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, habitualmente se preparan disoluciones estériles del principio activo, y el pH de las disoluciones debe ser ajustado y tamponado adecuadamente. Para su uso intravenoso, la concentración total de solutos debería estar controlada con objeto de hacer la preparación isotónica.

El inhibidor de la catepsina K descrito en este documento también puede ser administrado en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como pequeñas vesículas unilaminares, grandes vesículas unilaminares y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden estar formados a partir de varios fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

El inhibidor de la catepsina K descrito en este documento también puede ser administrado mediante el uso de anticuerpos monoclonales como portadores individuales, a los que se acoplan las moléculas del compuesto. El inhibidor de la catepsina K descrito en este documento también puede ser acoplado a polímeros solubles tales como portadores dirigibles de fármacos. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano,

polihidroxi propilmetacrilamida-fenol, polihidroxi etilspartamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Adicionalmente, el inhibidor de la catepsina K descrito en este documento también puede ser acoplado a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y ácido poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxi butírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

La utilidad de los inhibidores de la catepsina K en la inhibición de la resorción ósea es conocida en la bibliografía, véase Stroup, GB Lark, MW, Veber, DF., Bhattacharyya, A, Blake, S, Dare, LC, Erhard, KF, Hoffman, SJ, James, IE, Marquis, RW, Ru, Y, Vasko-Moser, JA, Smith, BR, Tomaszek, T y Gowen, M, "Potent and selective inhibition of human cathepsin K leads to inhibition of bone resorption *in vivo* in a nonhuman primate", J. Bone Miner. Res., 16: 1739 - 1746; 2001; y Votta, BJ, Levy, MA, Badger, A, Dodds, RA, James, IE, Thompson, S, Bossard, MJ, Carr, T, Connor, JR, Tomaszek, TA, Szewezuk, L, Drake, FH, Veber, D, y Gowen, M, "Peptide aldehyde inhibitors of cathepsin K inhibit bone resorption both *in vivo* and *in vitro*", J. Bone Miner. Res. 12: 1396 - 1406; 1997.

La utilidad de los inhibidores de la catepsina K en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis es conocida en la bibliografía, véase Saftig, P, Hunziker, Wehmeyer, O, Jones, S, Boyde, A, Rommerskirch, W, Moritz, JD, Schu, P, y Vonfigura, K, "Impaired osteoclast bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin K-deficient mice", Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 95: 13453 - 13458; 1998. En la bibliografía se conoce que la destrucción progresiva del hueso periarticular es una importante causa de disfunción articular y de discapacidad en pacientes con artritis reumatoide (RA), véase Goldring SR, "Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis", Curr. Opin. Rheumatol. 2002; 14: 406 - 10. El análisis de los tejidos articulares de pacientes con RA ha proporcionado pruebas de que los osteoclastos positivos en catepsina K son los tipos celulares que median en la resorción ósea focal asociada a la lesión sinovial reumatoide, véase Hou, W-S, Li, W, Keyszer, G, Weber, E, Levy, R, Klein, MJ, Gravallesse, EM, Goldring, SR, Bromme, D, "Comparison of Cathepsin K and S expression within the Rheumatoid and Osteoarthritic Synovium", Arthritis Rheumatism 2002; 46: 663 - 74. Además, la pérdida ósea generalizada es la principal causa de morbilidad asociada con la RA grave. La frecuencia de las fracturas de cadera y espinales está sustancialmente aumentada en los pacientes con RA crónica, véase Gould A, Sambrook, P, Devlin J y col., "Osteoclastic activation is the principal mechanism leading to secondary osteoporosis in rheumatoid arthritis", J. Rheumatol. 1998; 25: 1282 - 9. La utilidad de los inhibidores de la catepsina K en el tratamiento o la prevención de la resorción en el hueso subarticular de la pérdida ósea generalizada representa una metodología racional para la intervención farmacológica en la progresión de la artritis reumatoide.

En la bibliografía se conoce que la artrosis (OA) está acompañada por cambios bien definidos en las articulaciones, incluyendo la erosión de las superficies del cartílago articular, la osificación / osteofitosis endocondrial periarticular y la esclerosis ósea subcondrial y la formación de quistes, véase Oettmeier R, Abendroth, K, "Osteoarthritis and bone: osteologic types of osteoarthritis of the hip", Skeletal Radiol. 1989; 18: 165 - 74. Recientemente se ha sugerido la potencial contribución de la esclerosis ósea subcondrial en el inicio en la progresión de la OA. Un hueso subcondrial rígido, como la respuesta articular a una carga impulsiva repetitiva, es menos capaz de atenuar y de distribuir las fuerzas a través de la articulación, sometiéndola a un mayor estrés mecánico a través de la superficie del cartílago articular. Esto a su vez acelera el desgaste y el fibrilado del cartílago, véase Radin, EL y Rose RM, "Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage", Clin. Orthop. 1986; 213: 34 - 40. La inhibición de la excesiva resorción ósea subarticular mediante un agente antirresortivo tal como un inhibidor de la catepsina K, conducirá a la inhibición del recambio óseo subcondrial, por lo que puede tener un impacto favorable sobre la progresión de la OA.

Además de la hipótesis anterior, recientemente se identificó la expresión de la proteína catepsina K en los fibroblastos sinoviales, en las células de tipo macrófagos y en los condriocitos de muestras de sinovio y cartílago articular procedentes de pacientes con OA, véase Hou, W-S, Li, W, Keyszer, G, Weber, E, Levy, R, Klein, MJ, Gravallesse, EM, Goldring, SR, Bromme, D, "Comparison of Cathepsin K and S expression within the Rheumatoid and Osteoarthritic Synovium", Arthritis Rheumatism 2002; 46: 663 - 74; y Dodd, RA, Connor, JR, Drake, FH, Gowen, M, "Expression of Cathepsin K messenger RNA in giant cells and their precursors in human osteoarthritic synovial tissues", Arthritis Rheumatism 1999; 42: 1588 - 93; y Kontinen, YT, Mandelin, J, Li, T-F, Salo, J, Lassus, J y col., "Acidic cysteine endoprotease cathepsin K in the degeneration of the superficial articular hyaline cartilage in osteoarthritis", Arthritis Rheumatism 2002; 46: 953 - 60. Estos estudios recientes implicaron por tanto el papel de la catepsina K en la destrucción del colágeno de tipo II en el cartílago articular asociada a la progresión de la artrosis. La utilidad de los inhibidores de la catepsina K en el tratamiento o la prevención de la artrosis, según se describe en esta invención, comprende por lo tanto dos mecanismos diferentes, uno es sobre la inhibición recambio óseo subcondrial dirigido por los osteoclastos, y el segundo es sobre la inhibición directa de la degeneración del colágeno de tipo de II en el sinovio y el cartílago de los pacientes con OA.

En la bibliografía se conoce que la catepsina K es expresada en el carcinoma de mama humano, en el cáncer de próstata y en el cordoma, y tiene capacidades de la degradación de la matriz, véase Littlewood-Evans AJ, Bilbe G, Bowler WB, Farley D, Wlodarski B, Kokubo T, Inaoka T, Sloane J, Evans DB, Gallagher JA, "The osteoclast-associated protease cathepsin K is expressed in human breast carcinoma", Cancer Res 1997 Dec 1; 57 (23): 5386 - 90; Brubaker KD, Vessella RL, True LD, Thomas R, Corey E "Cathepsin K mRNA and protein expression in prostate

cancer progression", J Bone Miner Res 2003 18, 222 - 30; y Haeckel C, Krueger S, Kuester D, Ostertag H, Samii M, Buehling F, Broemme D, Czerniak B, Roessner A, "Expression of cathepsin K in chordoma", Hum Pathol de julio de 2000; 31 (7): 834 - 40.

5 En la bibliografía se conoce que la catepsina es expresada en el ateroma humano y tiene una significativa actividad de elastasa, véase Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P, "Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells", J Clin Invest de agosto de 1998, 102, 576 - 83.

10 En la bibliografía se conoce que el ARNm de la catepsina K está aumentado en el tejido adiposo en varios modelos de obesidad en ratón. En seres humanos varones tanto delgados como obesos se observó una significativa correlación entre la expresión del gen de la catepsina K en el tejido adiposo y el índice de masa corporal, véase Chiellini C, Costa M, Novelli SE, Amri EZ, Benzi L, Bertacca A, Cohen P, Del Prato S, Friedman JM, Maffei M, "Identification of cathepsin K as a novel marker of adiposity in white adipose tissue", Cell Physiol 2003, 195, 309 - 21.
15 Estos datos demuestran que existe una correlación entre la catepsina K y la adipogénesis y la obesidad.

En la bibliografía se conoce que la catepsina K desempeña un papel en la fibrosis pulmonar, véase Buehling, F, y col., "Pivotal role of cathepsin K in lung fibrosis", Am J Pathol. 2004 Jun; 164 (6): 2203 - 16.

20 En la bibliografía se conoce que las catepsinas de los mamíferos están relacionadas con las proteasas de cisteína de tipo papaína, un importante papel en el ciclo de vida de estos parásitos. Dichos parásitos están implicados en las enfermedades de malaria, tripanosomiasis americana, tripanosomiasis africana, leishmaniosis, giardiosis, tricomoniasis, amebiasis, esquistosomiasis, fascioliasis, paragonimiasis y gusanos intestinales redondos, véase Lecaille F, Kaleta J, Bromme D, "Human and parasitic papain-like cysteine proteases: their role in physiology and
25 pathology and recent developments in inhibitor design", Chem Rev 2002 102, 4459 - 88.

En la bibliografía se conoce que los osteoclastos son responsables de la resorción ósea, y que la destrucción ósea y la hipercalcemia inducida por tumores metastásicos son llevadas a cabo por los osteoclastos. Consecuentemente, la inhibición de los osteoclastos puede evitar la destrucción ósea y la metástasis ósea, véase Miyamoto, T y Suda, T, "Differentiation and function of osteoclasts", Keio J Med, de marzo de 2003; 52 (1): 1 - 7.
30

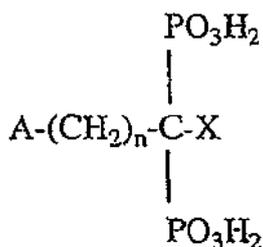
En la bibliografía se conoce que la actividad de la catepsina S está asociada con los anteriores estados patológicos, véase Munger JS, Haass C, Lemere CA, Shi GP, Wong WS, Teplow DB, Selkoe DJ, Chapman HA, "Lysosomal processing of amyloid precursor protein to A beta peptides: a distinct role for cathepsin S", Biochem J 1995 311, 299
35 - 305; Sukhova GK, Zhang Y, Pan JH, Wada Y, Yamamoto T, Naito M, Kodama T, Tsimikas S, Witztum JL, Lu ML, Sakara Y, Chin MT, Libby P, Shi GP, "Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice", J Clin Invest 2003 111, 897 - 906; Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese RJ Jr, Chapman HA Jr, Shapiro SD, Elias JA, "Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema", Clin Invest 2000 106, 1081 - 93; Shi GP, Sukhova GK, Kuzuya M, Ye Q, Du J, Zhang Y, Pan JH, Lu ML, Cheng XW, Iguchi A, Perrey S, Lee AM, Chapman HA, Libby P, "Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth", Circ Res 2003 92, 493 - 500; y Nakagawa TY, Brissette WH, Lira PD, Griffiths RJ, Petrushova N, Stock J, McNeish JD, Eastman SE, Howard ED, Clarke SR, Rosloniec EF, Elliott EA, Rudensky AY, "Impaired invariant chain degradation and antigen presentation and diminished collagen-induced
40 arthritis in cathepsin S null mice", Immunity 1999 10, 207 - 17.

45 El inhibidor de la catepsina K descrito en este documento puede usarse junto con otros agentes útiles para el tratamiento de afecciones mediadas por la catepsina, que incluyen, pero no se limitan a, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, aumento anormal del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, fracturas óseas, artritis reumatoide, artrosis, osteolisis periprotética, osteogénesis imperfecta, obesidad, aterosclerosis, trastorno pulmonar obstructivo crónico, hipercalcemia cancerosa o mieloma múltiple. Los
50 componentes individuales de dichas combinaciones pueden ser administrados por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia, o simultáneamente en formas de combinación, divididas o individuales. Se entiende por tanto que la presente invención engloba a todos esos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante, y el término "administración" debe ser interpretado consecuentemente. Se entenderá que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para el tratamiento de
55 afecciones mediadas por la catepsina incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

60 El ámbito de la invención engloba por lo tanto el uso del inhibidor de la catepsina K descrito en este documento junto con un segundo agente elegido de entre: un bisfosfonato orgánico; un modulador del receptor de estrógenos; un modulador del receptor de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa protónica de los osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrinas; un agente anabólico de los osteoblastos, tal como la PTH; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2; un inhibidor de la interleucina-1 beta; un inhibidor de la LOX / COX; un inhibidor del RANKL, y las sales y mezclas de los mismos
65 farmacéuticamente aceptables.

El actual compuesto también es útil junto con agentes conocidos útiles para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis, de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, de la enfermedad de Paget, del aumento anormal del recambio óseo, de la enfermedad periodontal, de la pérdida de dientes, de las fracturas óseas, de la artritis reumatoide, de la artrosis, de la osteolisis periprotésica, de la osteogénesis imperfecta, de la aterosclerosis, de la obesidad, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, de la enfermedad metastásica ósea, de la hipercalcemia cancerosa o del mieloma múltiple. El uso que implica las combinaciones del actualmente el desvelado inhibidor de la catepsina K con otros agentes útiles para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis o de otros trastornos óseos están en el ámbito de la invención. Una persona experta habitual en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y de la enfermedad implicada. Dichos agentes incluyen los siguientes: un bisfosfonato orgánico; un modulador del receptor de estrógenos; un modulador del receptor de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa protónica de los osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrinas; un agente anabólico de los osteoblastos, tal como la PTH; calcio; Vitamina D o un análogo sintético de la Vitamina D; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2; un inhibidor de la interleucina-1 beta; un inhibidor de la LOX / COX; un inhibidor del RANKL, y las sales y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. Una combinación preferida es el compuesto de la presente invención y un bisfosfonato orgánico. Otra combinación preferida es el compuesto de la presente invención y un modulador del receptor de estrógenos. Otra combinación preferida es el compuesto de la presente invención y un modulador del receptor de andrógenos. Otra combinación preferida es el compuesto de la presente invención y un agente anabólico de los osteoblastos.

Un "bisfosfonato orgánico" incluye, pero no se limita a, los compuestos de la fórmula química



en la que n es un número entero de 0 a 7 y en la que A y X se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en H, OH, halógeno, NH₂, SH, fenilo, alquilo C₁-C₃₀, C₃-C₃₀ ramificado o cicloalquilo, una estructura anular bicíclica que contiene dos o tres N, alquilo C₁-C₃₀ sustituido, NH₂ sustituido con alquilo C₁-C₁₀, C₃-C₁₀ ramificado o NH₂ sustituido con cicloalquilo, NH₂ sustituido con dialquilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, tio sustituido con alquilo C₁-C₁₀, tiofenilo, halofeniltio, alquilfenilo C₁-C₁₀ sustituido, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo y bencilo, de forma que tanto A como X no se eligen de entre H ni OH cuando n es 0; o A y X se toman junto con el átomo o átomos de carbono al que están unidos para formar un anillo C₃-C₁₀.

En la fórmula química anterior, los grupos alquilo pueden ser lineales como ramificados o cíclicos, siempre que se elijan átomos suficientes para la fórmula química. Los alquilos C₁-C₃₀ sustituidos pueden incluir una gran diversidad de sustituyentes, algunos ejemplos no limitantes de los cuales incluyen aquellos elegidos de entre el grupo que consiste en fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazonilo, NH₂, alquilo C₁-C₁₀ o NH₂ sustituido con dialquilo, OH, 5H y alcoxi C₁-C₁₀.

La fórmula química anterior también pretende englobar estructuras complejas carbocíclicas, aromáticas y con heteroátomos para los sustituyentes A y/o X, algunos ejemplos no limitantes de las cuales incluyen naftilo, quinolilo, isoquinolilo, adamantilo y clorofeniltio.

Las sales y los derivados farmacéuticamente aceptables de los bisfosfonatos también son útiles en este documento. Algunos ejemplos no limitantes de sales incluyen aquellas elegidas de entre el grupo que consiste en metales alcalinos, metales alcalinos, amonio y amonio mono-, di-, tri- o tetraalquil C₁-C₁₀ sustituido. Las sales preferidas se eligen de entre el grupo que consiste en sales de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio y de amonio. Las sales más preferidas son las sales de sodio. Algunos ejemplos no limitantes de derivados incluyen aquellos elegidos de entre el grupo que consiste en ésteres, hidratos y amidas.

Debería apreciarse que los términos "bisfosfonato" y "bisfosfonatos", según se usan en este documento en referencia a los agentes terapéuticos de la presente invención, se entiende que también engloban los difosfonatos, los ácidos bifosfónicos y los ácidos difosfónicos, así como las sales y los derivados de estos materiales. El uso de una nomenclatura no específica en referencia al bisfosfonato o los bisfosfonatos no pretende limitar el ámbito de la presente invención, salvo que se indique específicamente. Debido a la nomenclatura mixta usada actualmente por los expertos habituales en la técnica, la referencia a un peso específico o porcentaje de un compuesto de bisfosfonato en la presente invención es sobre la base en peso del ácido activo, salvo que se indique de otro modo en este documento. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 5 mg de un bisfosfonato inhibidor de la resorción ósea

elegido de entre el grupo que consiste en alendronato, sales farmacéuticamente aceptables del mismo y mezclas del mismo, sobre una base en peso del ácido alendrónico activo" significa que la cantidad del compuesto bisfosfonato tejidos se calcula basándose en 5 mg de ácido alendrónico.

5 Algunos ejemplos no limitantes de bisfosfonatos útiles en este documento incluyen los siguientes:

El alendronato, que también se conoce como ácido alendrónico, ácido 4-amino-1-hidroxitilideno-1,1-bisfosfónico, alendronato de sodio o alendronato monosódico trihidratado, ácido 4-amino-1-hidroxitilideno-1,1-bisfosfónico monosódico trihidratado.

10 El alendronato se describe en las Patentes de EE.UU. 4.922.007, a favor de Kieczykowski y col., publicada el 1 de mayo de 1990; 5.019.651, a favor de Kieczykowski y col., publicada el 28 de mayo de 1991; 5.510.517, a favor de Dauer y col., publicada el 23 de abril de 1996; 5.648.491, a favor de Dauer y col., publicada el 15 de julio de 1997.

15 El ácido cicloheptilaminometileno-1,1-bisfosfónico, YM 175, Yamanouchi (incadronato, anteriormente conocido como cimadronato), según se describe en la patente de EE.UU. 4.970.335, a favor de Isomura y col., publicada el 13 de noviembre de 1990.

20 El ácido 1,1-diclorometileno-1,1-difosfónico (ácido clodrónico), la sal disódica (clodronato, Procter and Gamble), se describen en la Patente Belga 672.205 (1966) y en J. Org. Chem 32, 4111 (1967).

El ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno-1,1-bisfosfónico (EB-1053).

25 El ácido 1-hidroxi-2-(1-pirrolidinil)-etilideno-1,1-bisfosfónico (ácido etidronato).

El ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino) propilideno-1,1-bisfosfónico, también conocido como BM-210955, Boehringer-Mannheim (ibandronato), se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.927.814, publicada el 22 de mayo de 1990.

30 El 1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a) piridin-3-ietilideno (minodronato).

El ácido 6-amino-1-hidroxi-1-hexilideno-1,1-bisfosfónico (neridronato).

35 El ácido 3-(dimetilamino)-1-hidroxi-1-propilideno-1,1-bisfosfónico (olpadronato).

El ácido 3-amino-1-hidroxi-1-propilideno-1,1-bisfosfónico (pamidronato).

El ácido [2-(2-piridinil)etilideno]-1,1-bisfosfónico (piridronato) se describe en la Patente de EE.UU. N° 4.761.406.

40 El ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etilideno-1,1-bisfosfónico (risedronato).

El ácido (4-clorofenil) tiometano-1,1-disfosfónico (tiludronato) según se describe en la Patente de EE.UU. 4.876.248, a favor de Breliere y col., 24 de octubre de 1989.

45 El ácido 1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il) etilideno-1,1-bisfosfónico (zoledronato).

Algunos ejemplos no limitantes de bisfosfonatos incluyen alendronato, cimadronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato, y zolendronato, y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Un bisfosfonato particularmente preferido es el alendronato, especialmente una sal de sodio, de potasio, de calcio, de magnesio o de amonio del ácido alendrónico. Un ejemplo del bisfosfonato preferido es una sal de sodio del ácido alendrónico, especialmente una sal de sodio hidratada del ácido alendrónico. La sal puede estar hidratada con un número completo de moles de agua o con unas cifras no completas de moles de agua. Un ejemplo adicional del bisfosfonato preferido es una sal sódica hidratada del ácido alendrónico, especialmente cuando la sal hidratada es el alendronato monosódico trihidratado.

55 Se reconoce que pueden utilizarse mezclas de dos o más de los bisfosfonatos activos.

60 La dosis precisa del bisfosfonato orgánico variará según el programa de dosificación, el bisfosfonato en particular elegido, la edad, el tamaño, el sexo y el estado del mamífero o del ser humano, la naturaleza y la gravedad del trastorno que se va a tratar, y otros factores médicos y físicos y pertinentes. Por lo tanto, no puede especificarse una cantidad farmacéuticamente eficaz precisa por anticipado y puede ser fácilmente determinada por el cuidador o el médico. Las cantidades apropiadas pueden determinarse mediante experimentación rutinaria en modelos animales y en estudios clínicos con seres humanos. Generalmente, se elige una cantidad apropiada del bisfosfonato para obtener un efecto inhibidor de la resorción ósea, es decir, se administra una cantidad mínima inhibidora de la resorción ósea del bisfosfonato. En seres humanos, una dosis oral eficaz del bisfosfonato es normalmente de desde

1,5 hasta 6.000 mg/kg de peso corporal, y preferiblemente de entre 10 y 2.000 mg/kg de peso corporal. Para el alendronato monosódico trihidratado, las dosis que se administran habitualmente en seres humanos están generalmente en el intervalo de entre 2 mg/día y 40 mg/día, preferiblemente entre 5 mg/día y 40 mg/día. En los EE.UU., las dosis actualmente aprobadas para el alendronato monosódico trihidratado son de 5 mg/día para la prevención de la osteoporosis, de 10 mg/día para el tratamiento de la osteoporosis y de 40 mg/día el tratamiento de la enfermedad de Paget.

En regímenes de dosificación alternativos, el bisfosfonato puede ser administrado en unos intervalos distintos a una administración diaria, por ejemplo, una dosificación de una vez por semana, una dosificación de dos veces por semana, una dosificación bisemanal, y una dosificación de dos veces dos veces al mes. En un régimen de dosificación de una vez por semana, el alendronato monosódico trihidratado se administraría a unas dosis de 35 mg/semana o de 70 mg/semana.

Los "moduladores selectivos del receptor de estrógenos" se refieren a compuestos que interfieren o inhiben la unión del estrógeno al receptor, independientemente del mecanismo. Algunos ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, pero no se limitan a, estrógeno, progestágeno, estradiol, droloxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, tamoxifeno, idoxifeno, LY353381, LY117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona, y SH646.

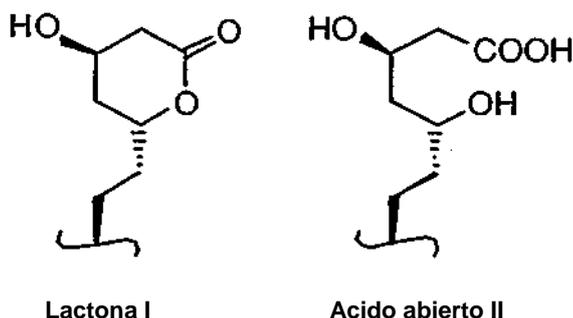
Un "modulador del receptor de estrógenos beta" es un compuesto que agoniza o antagoniza selectivamente el receptor de estrógenos beta (ER β). El agonismo del ER β aumenta la transcripción del gen de la hidroxilasa de triptófano (TPH, la enzima clave en la síntesis de serotonina) través de un acontecimiento mediado por el ER β . Algunos ejemplos de agonistas del receptor de estrógenos beta pueden encontrarse en la publicación internacional WO 01/82923, que se publicó el 8 de noviembre de 2001, y en el documento WO 02/41835, que se publicó el 20 de mayo de 2002.

Los "moduladores del receptor de andrógenos" se refieren a compuestos que interfieren o inhiben la unión de los andrógenos al receptor, independientemente del mecanismo. Algunos ejemplos de moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Un inhibidor de la ATPasa protónica de osteoclastos" se refiere a un inhibidor de la ATPasa protónica, que se encuentra en la membrana apical de los osteoclastos, y del que se ha informado que juega un papel significativo en el proceso de resorción ósea. Esta bomba de protones representa un objetivo atractivo para el diseño de inhibidores de la resorción ósea que sean potencialmente útiles para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis y de las enfermedades metabólicas relacionadas. Véase Farina, C y col., "Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents", DDT, 4: 163 - 172 (1999).

Un "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa pueden ser fácilmente identificados mediante el uso de ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, véanse los ensayos descritos o citados en la patente de EE.UU. 4.231.938 en la col. 6, y en el documento WO 84/02131 en las páginas 30 - 33. Los términos "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" e "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" tienen el mismo significado cuando se usan en este documento.

Algunos ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse incluyen, pero no se limitan, a lovastatina (MEVACOR®; véanse las Patentes de EE.UU. N^{os} 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las Patentes de EE.UU. N^{os} 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las Patentes de EE.UU. N^{os} 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las Patentes de EE.UU. N^{os} 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse las Patentes de EE.UU. N^{os} 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la Patente de EE.UU. N^o 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos y de otros inhibidores adicionales de la HMG-CoA reductasa que pueden usarse en los métodos actuales se describen en la página 87 de M, Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, páginas 85 - 89 (5 de febrero de 1996) y en las Patentes de EE.UU. N^{os} 4.782.084 y 4.885.314. El término inhibidor de la HMG-CoA reductasa según se usa en este documento incluye todas las formas farmacéuticamente aceptables de lactona y de ácido abierto (es decir, en las que el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre), así como las formas de sal y de éster de los compuestos que tienen una actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa, y por lo tanto el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácido abierto y lactona están incluidos en el ámbito de esta invención. Una ilustración de la porción de lactona y de su correspondiente forma de ácido abierto se muestra a continuación como las estructuras I y II.



5 En los inhibidores de la HMG-CoA en los que puede existir una forma de ácido abierto, las formas de sal y de éster pueden formarse preferiblemente a partir del ácido abierto, y todas dichas formas están incluidas en el significado del término "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" según se usa en este documento. Preferiblemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se elige de entre lovastatina y simvastatina, y lo más preferiblemente simvastatina. En este documento, el término "sales farmacéuticamente aceptables" con respecto al inhibidor de la HMG-CoA reductasa debe significar sales no tóxicas de los compuestos empleados en esta invención, que generalmente se preparan mediante la reacción del ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada, particularmente aquellas formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, cinc y tetrametilamonio, así como aquellas sales formadas a partir de aminas tales como amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibencilenodiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-p-clorobencil-2-pirrolidina-1'-il-metilbencimidazol, dietilamina, piperacina y tris(hidroximetil) aminometano. Algunos ejemplos adicionales de formas salinas de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden incluir, pero no se limitan a, acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaphoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamaoto, palmitato, pantotenato, fosfato / difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietoduro y valerato.

25 Los derivados de éster de los compuestos inhibidores de la HMG-CoA reductasa descritos pueden actuar como profármacos que, cuando son absorbidos en el torrente sanguíneo de un animal de sangre caliente, pueden escindirse de una forma tal que liberan la forma del fármaco y permitan al fármaco alcanzar una eficacia terapéutica mejorada.

30 Como se han usado anteriormente, los "antagonistas del receptor de integrinas" se refieren a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico a la integrina $\alpha_v\beta_3$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico tanto a la integrina $\alpha_v\beta_3$ como a la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de una(s) integrina(s) en particular expresada(s) en las células endoteliales capilares. El término también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. El término también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. H.N. Lode y sus colaboradores en PNAS USA 96: 1591 - 1596 (1999) han observado efectos sinérgicos entre un antiangiogénico antagonista de la integrina α_v y una proteína de fusión específica tumoral anticuerpo-citocina (interleucina-2) en la erradicación de metástasis tumorales espontáneas. Sus resultados sugieren que esta combinación tiene un potencial en el tratamiento de cáncer y del crecimiento tumoral metastásico. Los antagonistas del receptor de la integrina $\alpha_v\beta_3$ inhiben la resorción ósea a través de un nuevo mecanismo distinto al de todos los fármacos disponibles actualmente. Las integrinas son receptores de adhesión heterodiméricos transmembranales que median en las interacciones entre célula y célula y entre célula y matriz. Las subunidades α y β de la integrina interactúan no covalentemente y se unen a ligandos extracelulares de la matriz de una forma dependiente de cationes divalentes. La integrina más abundante en los osteoclastos es la $\alpha_v\beta_3$ ($> 10^7$ /osteoclasto), que parece jugar un papel limitante de la velocidad en la organización del citoesqueleto, importante para la migración y la polarización celulares. El efecto antagonizante de $\alpha_v\beta_3$ se elige de entre la inhibición de la resorción ósea, la inhibición de la reestenosis, la inhibición de la degeneración macular, la inhibición de la artritis y la inhibición del cáncer y del crecimiento metastásico.

50 "Un agente anabólico de osteoblastos" se refiere a agentes que crean hueso, tales como la PTH. Se ha demostrado que la administración intermitente de hormona paratiroidea (PTH) o de sus fragmentos amino-terminales y análogos evita, detiene, invierte parcialmente la pérdida ósea y estimula la formación ósea en animales y en seres humanos. Para un análisis, véase Dempster, DW y col., "Anabolic actions of parathyroid hormone on bone", *Endocr Rev* 14: 690 - 709 (1993). Algunos estudios han demostrado los beneficios clínicos de la hormona paratiroidea en la estimulación de la formación de hueso y, por lo tanto, en el aumento de la masa y la resistencia ósea. Los resultados fueron comunicados por Neer, RM y col., *New Eng J Med* 344, 1434 - 1441 (2001).

Además, fragmentos o análogos de proteínas relacionadas con la hormona paratiroidea, tales como PTHrP-(1-36) han mostrado potentes efectos anticálcicos [véase Syed MA y col., "Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium re-absorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy", JCEM 86: 1525 - 1531 (2001)] y también pueden ser potenciales agentes anabólicos para el tratamiento de la osteoporosis.

La "Vitamina D" incluye, pero no se limita a, la vitamina D₃ (colecalfiferol) y la vitamina D₂ (ergocalciferol), que son precursores naturales biológicamente inactivos de los metabolitos hidroxilados biológicamente activos de la vitamina D: 1 α -hidroxi vitamina D; 25-hidroxi vitamina D y 1 α ,25-dihidroxi vitamina D. La vitamina D₂ y la vitamina D₃ tienen la misma eficacia biológica en seres humanos. Cuando la vitamina D₂ o la D₃ entra en la circulación, es hidroxilada por la hidroxilasa de la vitamina D-25 del citocromo P450 para dar 25-hidroxi vitamina D. El metabolito de la 25-hidroxi vitamina D es biológicamente inerte y es hidroxilado adicionalmente en el riñón por la monooxigenasa del citocromo P450, 25 (OH) D-1 α -hidroxilasa, para dar la 1,25-dihidroxi vitamina D. Cuando el calcio sérico disminuye, se produce un aumento en la producción de hormona paratiroidea (PTH), que regula la homeostasis del calcio y aumenta los niveles plasmáticos de calcio mediante el aumento en la conversión de la 25-hidroxi vitamina D en 1,25-dihidroxi vitamina D.

Se cree que la 1,25-dihidroxi vitamina D es responsable de los efectos de la vitamina D sobre el calcio y el metabolismo óseo. El metabolito 1,25-dihidroxi es la hormona activa requerida para mantener la absorción del calcio y la integridad del esqueleto. La homeostasis del calcio es mantenida por la 1,25 dihidroxi vitamina D mediante la inducción de las células madre monocíticas para que se diferencien en osteoclastos y mediante el mantenimiento del calcio en el intervalo normal, lo que da como resultado una mineralización ósea mediante la deposición de hidroxiapatito de calcio en la superficie del hueso, véase Holick, MF, "Vitamin D photobiology, metabolism, and clinical applications", en: DeGroot L, Besser H, Burger HG, y col., eds. Endocrinology, 3^a ed., 990 - 1013 (1995). Sin embargo, unos niveles elevados de la 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ pueden dar como resultado un aumento en la concentración sanguínea de calcio y un control anormal de la concentración de calcio por parte del metabolismo óseo, dando como resultado una hipercalcemia. La 1 α ,25-dihidroxi vitamina D₃ también regula indirectamente la actividad osteoclástica el metabolismo óseo y puede esperarse que unos niveles elevados aumenten la excesiva resorción ósea en la osteoporosis.

En las formas de realización de la presente invención, se elige una cantidad apropiada del compuesto de vitamina D para proporcionar una nutrición adecuada de vitamina D durante el intervalo de dosificación sin interferir con la capacidad del inhibidor de la catepsina K para obtener un efecto inhibitorio de la resorción ósea. Para las composiciones orales de la presente invención que comprenden un inhibidor de la catepsina K y un compuesto de vitamina D, una cantidad del compuesto de vitamina D comprende desde 100 UI hasta 60.000 UI. Algunos ejemplos no limitantes de una cantidad oral del compuesto de vitamina D en las formas de realización de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, unas dosis de 2.800 UI, de 5.600 UI, de 7.000 UI, de 8.400 UI, de 11.200 UI, de 14.000 UI, de 16.800 UI o de 19.600 UI Algunos ejemplos no limitantes de una cantidad oral de vitamina D para una dosificación semanal son 2.800 UI, 5.600 UI, 7.000 UI, 8.400 UI y 11.200 UI Algunos ejemplos no limitantes de una cantidad oral de vitamina D para una dosificación mensual son 11.200 UI, 14.000 UI, 15.400 UI, 16.800 UI y 19.600 UI.

Los "análogos sintéticos de la vitamina D" incluyen compuestos naturales que actúan como la vitamina D.

"Calcio" incluye, pero no se limita a, carbonato de calcio, citrato de calcio o cualquier otro compuesto que contenga calcio elemental. El calcio es esencial para la salud humana y es necesario para la integridad estructural del esqueleto. La fracción ionizada del calcio sanguíneo es fisiológicamente importante y es firmemente mantenida por la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25 dihidroxi Vitamina D. Como tal, una disminución del calcio sanguíneo (o la mera insuficiencia del calcio dietético) puede afectar fácilmente a los niveles de PTH y de 1,25 dihidroxi Vitamina D en una forma tal que afecten negativamente a la salud del esqueleto. La provisión de calcio complementario tiende consecuentemente a disminuir los niveles de la PTH, a disminuir la eliminación de calcio desde los depósitos esqueléticos, y al hacerlo, a beneficiar a la salud del esqueleto. Algunos ejemplos no limitantes de una cantidad oral de calcio en las formas de realización de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, unas dosis de 1.200-1.500 mg de calcio elemental al día en dosis divididas.

Los "fármacos antiinflamatorios no esteroideos" o AINES, inhiben el metabolismo del ácido araquidónico hacia prostaglandinas proinflamatorias a través de la ciclooxigenasa (COX)-1 y COX-2. Algunos ejemplos no limitantes de AINES incluyen: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, etodolaco, fenoporfeno, flubiprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, nabumetona, oxaprozina, piroxicam, sulindac, tolmetina, diflunisal, meclofenoamato y fenilbutazona.

Un "inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2" o inhibidor de la COX-2, se refiere a un tipo de fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), que inhibe la coenzima COX-2, que contribuye al dolor y la inflamación en el cuerpo. Algunos ejemplos no limitantes de inhibidores de la COX-2 incluyen: celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib, valdecoxib y lumiracoxib.

Un "inhibidor de la interleucina-1 beta" o IL-1 β se refiere a inhibidores de la IL-1, que es un factor soluble producido por los monocitos, los macrófagos y otras células, que activa los linfocitos T y potencia su respuesta frente a mitógenos o antígenos. Algunos ejemplos no limitantes de inhibidores de la IL-1B incluyen diacercina y reina.

5 Un "inhibidor de la LOX / COX " se refiere a un inhibidor o a las tres enzimas principales implicadas en la vía del ácido araquidónico - a saber, 5-LOX, COX-1 y COX-2. Un ejemplo no limitante de un inhibidor de la LOX / COX es licofelona.

10 Un "inhibidor del RANKL" se refiere a un inhibidor del ligando del receptor activador para el NF-kB (RANKL), que previamente se ha denominado factor de diferenciación de osteoclastos (ODF), ligando de osteoprotegerina (OPGL) y citocina inducida por activación relacionada con el TNF (TRANCE). El RANKL es un estimulador clave de la formación y la maduración de los osteoclastos. Un ejemplo no limitante de un inhibidor del RANKL es AMG-162.

15 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención en el intervalo de dosificación descrito anteriormente, y el (los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) en su intervalo de dosificación aprobado. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden usarse secuencialmente con agente(s) farmacéuticamente aceptable(s) conocido(s) cuando una formulación de combinación es inapropiada.

20 El término "AUC" o "Área Bajo la Curva" se refiere al área definida por la curva de concentración plasmática-tiempo durante un periodo de tiempo dado, y representa la exposición total del plasma al fármaco durante un periodo de tiempo dado. El AUC₀₋₂₄ se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo para las primeras 24 horas después de la administración de un compuesto. El AUC₀₋₁₆₈ se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo para las primeras 168 horas (una semana) después de la administración de un fármaco.

25 El término "C_{min}" se refiere a la menor concentración circulante en plasma del fármaco durante un periodo de tiempo dado. El tiempo de la concentración mínima es generalmente inmediatamente antes de la administración de otra dosis del fármaco.

30 Los términos "una vez por semana" y "dosificación de una vez por semana", según se usa en este documento, significan que una dosis unitaria, por ejemplo, una dosis unitaria del inhibidor de la catepsina K, se administra una vez por semana, es decir, una vez durante un periodo de siete días, preferiblemente el mismo día de cada semana. En el régimen de dosificación de una vez por semana, la dosis unitaria se administra generalmente aproximadamente cada siete días. Un ejemplo no limitante de un régimen de dosificación de una vez por semana implicaría la administración de una dosis unitaria del inhibidor de la catepsina K cada domingo. Habitualmente se recomienda que no se administre una dosis unitaria durante una administración de una vez por semana en días consecutivos, pero el régimen de dosificación de una vez por semana puede incluir un régimen de dosificación en el que las dosis unitarias se administren en dos días consecutivos que estén en dos periodos semanales diferentes.

40 El término "trastornos gastrointestinales superiores" se refiere a trastornos relacionados con el tracto gastrointestinal superior (GI), que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad por reflujo gastrointestinal (GERD), esofagitis, dispepsia (ardor de estómago) y úlceras.

45 El término "administración" y las variantes del mismo (por ejemplo, "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa la introducción del compuesto o de un profármaco del compuesto en el sistema del animal en necesidad de tratamiento. Cuando se proporciona un compuesto de la invención o un profármaco del mismo junto con uno o más de otros agentes activos (por ejemplo, un agente citotóxico, etc.), se entiende que la "administración" y sus variantes incluyen cada una la introducción simultánea y secuencial del compuesto o del profármaco del mismo y de otros agentes.

50 Según se usa en este documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

55 El término "dosis unitaria" según se usa en este documento describe una dosis unitaria individual que es administrada completamente de una vez.

60 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" según se usa en este documento significa una cantidad de compuesto activo o de agente farmacéutico que desencadena la respuesta biológica o medicinal en un tejido, un sistema, un animal o un ser humano esperada por un investigador, veterinario, médico u otro profesional clínico.

65 Los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad, según se usan en este documento, incluyen: la prevención de la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no ha experimentado o no muestra síntomas de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o de sus síntomas clínicos; o aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad o de sus síntomas

clínicos.

El término "resorción ósea," según se usa en este documento, se refiere al proceso mediante el cual los osteoclastos degradan el hueso.

5 Estos y otros aspectos de la invención serán apreciables a partir de las enseñanzas contenidas en este documento.

Los siguientes ejemplos se proporcionan con el fin de ilustrar la presente invención y no deben ser interpretados como limitaciones del ámbito de la invención.

10 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

Para las siguientes composiciones farmacéuticas, se usa la N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil)-L-leucinamida como el inhibidor de la catepsina K.

15 COMPOSICIÓN 1

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje en el comprimido</u>
Inhibidor de la catepsina K	0,5 - 25 %
Lactosa	30 - 50 %
Celulosa microcristalina	30 - 50 %
Croscarmelosa sódica	3 - 5 %
Hidroxipropil cellosa	2 - 4 %
Estearato de magnesio	0,3 - 0,7 %

20 COMPOSICIÓN 2

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje en el comprimido</u>
Inhibidor de la catepsina K	0,5 - 25 %
Lactosa	20 - 60 %
Celulosa microcristalina	20 - 60 %
Croscarmelosa sódica	2 - 6 %
Hidroxipropil cellosa	1 - 5 %
Estearato de magnesio	0,2 - 0,8 %

COMPOSICIÓN 3

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje en el comprimido</u>
Inhibidor de la catepsina K	0,1 - 40 %
Lactosa	10 - 70 %
Celulosa microcristalina	10 - 70 %
Croscarmelosa sódica	1 - 7 %
Hidroxipropil cellosa	1 - 6 %
Estearato de magnesio	0,1 - 1 %

25 COMPOSICIÓN 4

<u>Ingrediente</u>	<u>Porcentaje en el comprimido</u>
Inhibidor de la catepsina K	0,5 - 25 %
Lactosa	33,55 - 45,8 %
Celulosa microcristalina	33,55 - 45,8 %
Croscarmelosa sódica	4,0 %
Hidroxipropil cellosa	3,0 %
Estearato de magnesio	0,5 %

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de 50 mg de N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida para la preparación de un medicamento que es una dosis unitaria oral para la inhibición de la resorción ósea en un mamífero que lo necesita de acuerdo con un programa continuo con un intervalo de dosificación de una vez por semana.
- 10 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en el que el medicamento comprende adicionalmente un agente elegido de entre un bisfosfonato orgánico; un modulador del receptor de estrógenos; un modulador del receptor de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa protónica de osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrinas; un agente anabólico de osteoblastos; calcio; Vitamina D; un análogo sintético de la Vitamina D; un fármaco antiinflamatorio no esteroideo; un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2; un inhibidor de la interleucina-1 beta; un inhibidor de la LOX / COX; un inhibidor del RANKL; y las sales y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.
- 15 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 en el que el agente es Vitamina D.
4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3 en el que la Vitamina D es colecalciferol.
- 20 5. El uso de acuerdo con las reivindicaciones 3 o 4 en el que la cantidad de Vitamina D es desde 100 UI hasta 60.000 UI.
6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5 en el que la cantidad de Vitamina D es de 5.600 o de 11.200 UI.
- 25 7. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que la dosis unitaria oral es un comprimido.
8. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la dosis unitaria oral es una cápsula.
- 30 9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que la dosis unitaria oral es un líquido.
10. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el mamífero es un ser humano.
- 35 11. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que se identifica que el mamífero padece o es susceptible de padecer trastornos gastrointestinales superiores.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 en el que el trastorno gastrointestinal superior es enfermedad por reflujo gastrointestinal, esofagitis, dispepsia o úlceras.
- 40 13. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el medicamento es para el tratamiento de la osteoporosis.
- 45 14. 50 mg de N¹-(1-cianociclopropil)-4-fluoro-N²-{(1S)-2,2,2-trifluoro-1-[4'-(metilsulfonyl)-1,1'-bifenil-4-il]etil}-L-leucinamida en una dosis unitaria oral para su uso en la inhibición de la resorción ósea en un mamífero que lo necesita, de acuerdo con un programa continuo con un intervalo de dosificación de una vez por semana según se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.