



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012130936/04, 22.12.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.12.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
23.12.2009 GB 0922513.7

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2014 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 10.09.2015 Бюл. № 25

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: GB 2314773A, 14.01.1998. WO 1999009005A1, 25.02.1999. G.J.Atkins et al, Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by gamma-carboxylation-dependent and -independent mechanisms. American Journal of Physiology, 2009, 297(6), C1358-C1367. E. Davioud-Charvet et al, A Prodrug Form of a (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 23.07.2012

(86) Заявка РСТ:
GB 2010/052195 (22.12.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/077159 (30.06.2011)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ХОДЖЕС Стивен (GB),
СОПЕР Робин (GB)

(73) Патентообладатель(и):

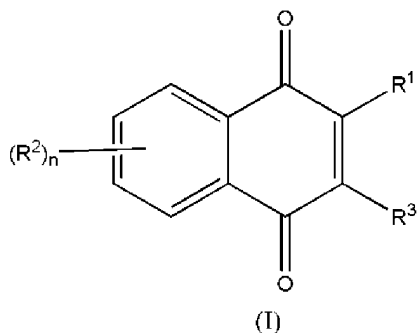
ХАОМАМЕДИКА ЛИМИТЕД (GB)

(54) ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, или его N-ацильного производного, или его основания Манниха для лечения остеопороза и/или остеопении, а также к фармацевтической композиции, фармацевтическому препарату, комбинированному продукту и вариантам

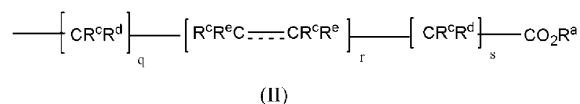
набора, включающим соединение формулы (I). Кроме того, изобретение относится к применению соединения формулы (I) или содержащей его фармацевтической композиции для приготовления лекарственного средства, а также к способу лечения остеопороза и/или остеопении.



В формуле (I) R¹ представляет собой алкильную группу, включающую алкильные группы с неразветвленной или разветвленной

цепью, содержащие от 1 до 9 атомов углерода;

R² представляет собой водород; R³ представлен следующей формулой (II):



где неприсоединенная связь представляет собой точку присоединения структурного фрагмента формулы (II) к остатку соединения формулы (I). R^a, R^c, R^d, R^e, r, s, ---- и n имеют значения, указанные в формуле изобретения. 8 н. и 14 з.п. ф-лы, 20 ил., 4 пр.

(56) (продолжение):

Plasmodium faicparum Glutathione Reductase Inhibitor Conjugated with a 4-Anilinoquinoline. Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 44(24), 4268-4276. WO 2008006607A2, 17.01.2008 . EP 01230920B1, 19.07.2006 . SU 1822549A3, 20.08.1996 . S.M.Plaza et al, Vitamin K2 in Bone Metabolism and Osteoporosis. Alternative Medicine Review, 2005, 10(1), 24-35



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07C 66/00 (2006.01)*C07C 69/95* (2006.01)*A61K 31/122* (2006.01)*A61K 31/216* (2006.01)*A61P 19/10* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2012130936/04, 22.12.2010**(24) Effective date for property rights:
22.12.2010

Priority:

(30) Convention priority:
23.12.2009 GB 0922513.7(43) Application published: **27.01.2014** Bull. № 3(45) Date of publication: **10.09.2015** Bull. № 25(85) Commencement of national phase: **23.07.2012**(86) PCT application:
GB 2010/052195 (22.12.2010)(87) PCT publication:
WO 2011/077159 (30.06.2011)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**KhODZhES Stiven (GB),
SOPER Robin (GB)**

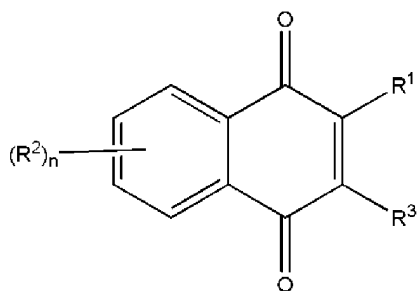
(73) Proprietor(s):

KhAOMAMEDIKA LIMITED (GB)(54) **TREATMENT OF OSTEOPOROSIS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

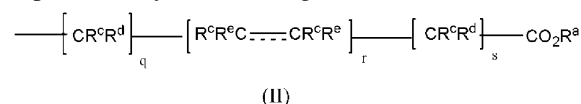
SUBSTANCE: claimed invention relates to application of formula



(I)

compound, or its pharmaceutically acceptable salt, or its N-acyl derivative, or its Mannich base for treatment of osteoporosis and/or osteopenia, as well as to pharmaceutical composition, pharmaceutical preparation, combined product and versions of set, including formula (I) compound. In addition invention

relates to application of formula (I) compound or pharmaceutical composition which contains it for preparation of medication, as well as to method of treating osteoporosis and/or osteopenia. In formula (I) R^1 represents alkyl group, including alkyl group with non-branched or branched chain, containing from 1 to 9 carbon atoms; R^2 represents hydrogen; R^3 is represented by the following formula (II):



where unconnected bond represents point of binding of structural fragment of formula (II) to residue of for formula (I) compound. R^a , R^c , R^d , R^e , r , s , q , r , s and n have values, given in invention formula.

EFFECT: obtaining compounds for treatment of osteoporosis and/or osteopenia.

22 cl, 20 dwg, 4 ex

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям для применения при лечении остеопороза и остеопении и к включающим указанные соединения композициям.

Остеопороз является заболеванием костей, которое приводит к увеличению риска перелома. При остеопорозе уменьшается плотность минерализации костной ткани (BMD), нарушается микроархитектура костной ткани и изменяется количество и разнообразие неколлагеновых белков в кости. Всемирная организация здравоохранения определяет остеопороз (у женщин) как плотность минерализации костной ткани на 2,5 стандартных отклонения ниже максимальной костной массы (среднего значения у 30-летних здоровых женщин). Остеопороз чаще всего встречается у женщин после менопаузы, в этом случае он называется постклимактерическим остеопорозом, но он может также развиваться у мужчин и может возникнуть у любого при наличии специфических гормональных нарушений и других хронических заболеваний или в результате применения лекарственных средств, особенно глюкокортикоидов, в этом случае заболевание называется индуцированным стероидами или глюкокортикоидами остеопорозом, и в результате состояний дефицита питательных веществ или других метаболических нарушений, включающих, но без ограничения, гипонатриемию, или как вторичный результат рака. Принимая во внимание его влияние на риск остеопоротического перелома, остеопороз может оказывать значительное влияние на среднюю продолжительность жизни и качество жизни.

Остеопения является состоянием, при котором плотность минерализации костной ткани ниже нормальной. Многие врачи считают, что она является предвестником остеопороза. Конкретнее, остеопению определяют как Т-индекс плотности минерализации костной ткани между -1,0 и -2,5. Кроме того, остеопения может вызываться в необычных условиях, таких как длительный постельный режим или проведение длительного времени в условиях невесомости, например, на околоземной орбите или в космическом полете.

Лежащим в основе механизмом во всех случаях остеопороза является дисбаланс между резорбцией костной ткани и образованием костной ткани. В нормальной кости существует постоянное ремоделирование матрикса кости; вплоть до 10% всей костной массы может подвергаться ремоделированию в любой момент времени. Резорбцию костной ткани осуществляют остеокласты (которые происходят из клеток-предшественников костного мозга). В процессе ремоделирования остеобласты откладывают новую костную ткань.

Тремя основными механизмами, по которым развивается остеопороз, являются недостаточная максимальная костная масса (в костной системе развивается недостаточная масса и крепость во время роста), чрезмерная резорбция костной ткани и недостаточное образование новой костной ткани во время ремоделирования. Взаимодействие этих трех механизмов лежит в основе развития хрупкой костной ткани. Гормональные факторы в большой степени определяют степень резорбции костной ткани; отсутствие эстрогена (например, в результате менопаузы) увеличивает резорбцию костной ткани, а также уменьшает отложение новой костной ткани, которое обычно имеет место в костях, несущих весовую нагрузку. α -Форма рецептора эстрогена, по-видимому, является самой важной в регулировании обновления костной ткани. Помимо эстрогена, метаболизм кальция играет значительную роль в обновлении костной ткани, и недостаток кальция и витамина D приводит к уменьшению отложения костной ткани; кроме того, паращитовидные железы реагируют на низкие уровни кальция секрецией паратгормона, который увеличивает резорбцию костной ткани для обеспечения

достаточного уровня кальция в крови.

Степень развития остеопороза можно ограничить с помощью изменений образа жизни и лекарственного средства; у людей с остеопорозом лечение может включать и то, и другое. Изменение образа жизни включает соответствующее сбалансированное питание, недопущение падений и физической нагрузки. Существующее лекарственное средство включает кальций, витамин D, витамин K, бисфосфонаты, Кальцитонин, Терипаратид, Стронция ранелат, замещение гормонов и селективные модуляторы рецепторов эстрогена.

При подтвержденном остеопорозе лекарственные средства в виде бисфосфонатов часто являются терапией первой линии. Чаще всего прописываемыми бисфосфонатами в настоящее время являются натрия алендронат (FosamaxTM) для перорального применения, ризедронат (ActonelTM) для перорального применения или этидронат (DidronelTM) для перорального применения, или ибандронат (BonivaTM) для перорального применения ежедневно или один раз в месяц, или золендронат (ZometaTM) для внутривенного введения ежемесячно или ежегодно, или Памидронат (ArediaTM) для внутривенного введения ежемесячно или раз в 3-6 месяцев. Бисфосфонаты для перорального применения относительно плохо всасываются и должны поэтому приниматься на пустой желудок, за по меньшей мере 30 минут до принятия пищи/питья. Их прием также сопровождается воспалением пищевода, и поэтому они являются плохо переносимыми; прием раз в неделю или месяц уменьшает вероятность воспаления пищевода. Однако перемежающееся введение доз препаратов для внутривенного введения, таких как золендронат, подразумевается в случае редкого, но неприятного заболевания, называемого остеоонекрозом челюсти.

Терипаратид имеет ограниченный в отношении эффективности применения для лечения остеопороза период действия, но во многих странах только он разрешен для лечения, если бисфосфонаты были неуспешными в лечении или являются противопоказанными; и молодые пациенты или пациенты, подвергнутые ранее лучевой терапии, или пациенты с болезнью Педжета должны избегать этого лекарственного средства.

Стронция ранелат для перорального применения является альтернативной пероральной терапией, которая, как полагают, стимулирует пролиферацию остеобластов, а также ингибирует пролиферацию остеокластов. Однако он увеличивает риск венозной тромбоэмболии, поэтому он является менее подходящим для пациентов, подверженных риску тромбоза по различным причинам. Также стронций не должен приниматься с пищей или кальцийсодержащими препаратами, поскольку кальций конкурирует со стронцием во время поглощения. Однако важно, что кальций, магний и витамин D в терапевтических количествах должны приниматься ежедневно, но не в то же время, когда принимается стронций.

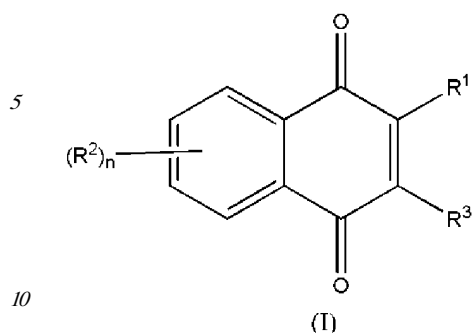
Эстрогензаместительная терапия остается хорошим лечением для предупреждения остеопороза, но в настоящее время она не является универсально рекомендуемой, кроме случаев, когда существуют также другие показания для ее применения. Существует неопределенность и спор в отношении того, следует ли рекомендовать эстроген женщинам в первое десятилетие после менопаузы.

Поэтому существует потребность в новом лечении для остеопороза и остеопении, которое преодолит недостатки ранее доступных лечений.

Как ни удивительно, в настоящий момент установлено, что некоторые нафтохиноновые соединения способны ингибировать потерю костной массы и могут

обеспечить благоприятное лечение остеопороза и/или остеопении.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



где R^1 представляет собой водород, галоген, циано, трифторметил, нитро, $-OR^a$, SR^a , SOR^a , $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$ или углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода, или гетероциклическую группу, содержащую вплоть до 18 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом;

R^2 представляет собой, независимо в каждом случае, водород или, более предпочтительно, галоген, циано, трифторметил, нитро, $-OR^a$, SR^a , SOR^a , $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$ или углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода, или гетероциклическую группу, содержащую вплоть до 18 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом

(например, R^1 или R^2 представляет собой водород, галоген, циано, трифторметил, нитро, $-OR^a$, SR^a , SOR^a , $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NR^aR^b$, $-NR^aCOR^b$, $-NR^aCO_2R^b$, $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONR^aR^b$ или углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода, или гетероциклическую группу, содержащую вплоть до 18 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом);

R^3 представляет собой углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода, и замещенную по меньшей мере одним остатком, включающим заместитель $-CO_2R^a$;

где R^a и R^b представляют собой независимо, в каждом случае, водород или углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода, или гетероциклическую группу, содержащую вплоть до 18 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом

(например, где R^a и R^b независимо представляют собой водород или углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода, или гетероциклическую группу, содержащую вплоть до 18 атомов углерода и по меньшей мере один гетероатом)

мере один гетероатом);

n равняется 0 или, более предпочтительно, 1, 2, 3 или 4;

или их фармацевтически приемлемой соли или пролекарству;

предназначенным для получения лекарственного средства для лечения остеопороза или для лечения остеопороза и/или остеопении.

Здесь считается, что ссылка на применение при остеопорозе включает ссылку на остеопению, если не указано или не очевидно противное.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечиваются фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) с фармацевтически приемлемым носителем. В еще одном аспекте настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель для нее, для лечения остеопороза и/или остеопении и для применения в комбинациях, описываемых здесь.

Термин «композиция», например, фармацевтическая композиция, как предполагается, охватывает продукт, включающий активный ингредиент(ы) и инертный ингредиент(ы) (фармацевтически приемлемые наполнители), который является частью носителя, а также любой продукт, который является следствием, прямым или косвенным, объединения, комплексования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или более ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения охватывают любую композицию, изготовленную посредством смешивания соединения формулы (I), дополнительного активного ингредиента(ов) и фармацевтически приемлемых наполнителей.

Термин «композиция», например, фармацевтическая композиция, как предполагается, охватывает продукт, включающий активный ингредиент(ы) и инертный ингредиент(ы) (фармацевтически приемлемые наполнители), который является частью носителя, а также любой продукт, который является следствием, прямым или косвенным, объединения, комплексования или агрегации любых двух или более ингредиентов, или диссоциации одного или более ингредиентов, или других типов реакций или взаимодействий одного или более ингредиентов. Соответственно, фармацевтические композиции настоящего изобретения охватывают любую композицию, изготовленную посредством смешивания соединения формулы (I), дополнительного активного ингредиента(ов) и фармацевтически приемлемых наполнителей. Подходящие фармацевтические композиции можно найти, например, в Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19th ed., Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania (1995). В случае парентерального введения может использоваться приемлемый для парентерального введения водный раствор, который не содержит пирогенов и имеет необходимый pH, изотоничность и стабильность. Квалифицированному специалисту будут хорошо известны подходящие растворы, вместе с многочисленными способами, описываемыми в литературе. Краткий обзор способов доставки лекарственных средств можно также найти, например, в Langer, Science (1990) 249, 1527.

Здесь считается, что ссылка на соединение формулы (I) включает ссылку на все фармацевтически приемлемые соли, пролекарства или таутомеры, если только из контекста не является очевидным противное. Соответственно в самом широком аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемой соли, пролекарству или таутомеру для применения при лечении, и для производства лекарственных средств для лечения, остеопороза и/или остеопении.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к солям, приготовленным

из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включающих неорганические основания и органические основания (например, если имеется замещающая группа $-\text{CO}_2\text{R}^a$, присутствующая в R^3), или солям, приготовленным из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические кислоты и органические кислоты (например, в случае, когда основная замещающая группа присутствует в любом из R^1 и R^2).

Соли, получаемые из неорганических оснований, включают соли алюминия, аммонийные соли, соли кальция, меди, железа, лития, магния, калия, натрия, цинка и т.п. Соли, получаемые из фармацевтически приемлемых нетоксичных органических оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенные амины, включающие встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, изопропиламин, лизин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминные смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин и т.п.

Соли, получаемые из кислот, включают соли уксусной, бензолсульфоновой, бензойной, камфорсульфоновой, лимонной, этансульфоновой, фумаровой, глютаминовой, бромистоводородной, соляной, изэтионовой, молочной, малеиновой, миндальной, метансульфоновой, азотной, памоевой, пантотеновой, фосфорной, янтарной, серной, винной, пара-толуолсульфоновой кислоты и т.п.

Как указано выше, формулой I также охватываются любые сольваты соединений и их солей. Предпочтительными сольватами являются сольваты, образованные в результате включения в структуру в твердом состоянии (например, кристаллическую структуру) соединений настоящего изобретения молекул нетоксичного фармацевтически приемлемого растворителя (называемого ниже сольватирующим растворителем). Примеры таких растворителей включают воду, спирты (такие как этанол, изопропанол и бутанол) и диметилсульфоксид. Сольваты можно приготовить посредством рекристаллизации соединений настоящего изобретения с использованием растворителя или смеси растворителей, содержащих сольватирующий растворитель. Образовался ли сольват в любом конкретном случае, можно определить посредством подвергания кристаллов соединения анализу, используя хорошо известные и стандартные методы, такие как термогравиметрический анализ (TGE), дифференциальная сканирующая калориметрия (DSC) и рентгеновская кристаллография.

Сольваты могут быть сольватами со стехиометрическим или нестехиометрическим числом сольватации. Особенно предпочтительными сольватами являются гидраты, и примеры гидратов включают полугидраты, моногидраты и дигидраты.

Ради более подробного обсуждения сольватов и способов, используемых для их приготовления и получения их характеристик, смотрите Bryn et al., *Solid-State Chemistry of Drugs*, Second Edition, опубликованный SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.

В объем настоящего изобретения также включено применение пролекарств соединений формулы (I). Обычно такие пролекарства являются функциональными производными соединений формулы (I), которые могут легко превращаться *in vivo* в требуемое соединение. Традиционные процедуры выбора и приготовления подходящих, являющихся пролекарствами производных хорошо известны в данной области техники.

Термин «пролекарство» соответствующего соединения формулы I включает любое соединение, которое, после введения (например, перорального или парентерального введения), метаболизируется *in vivo* с образованием этого соединения в могущем быть обнаруженным экспериментально количестве и в пределах заданного периода времени (например, в интервале между введениями доз, составляющем от 6 до 24 часов (т.е. от одного до четырех раз в день)).

Пролекарства соединений формулы I можно приготовить посредством модифицирования функциональных групп, присутствующих в соединении, таким образом, чтобы модификации расщеплялись *in vivo*, когда такое пролекарство вводят являющемуся млекопитающим субъекту. Модификации обычно успешно выполняют посредством синтеза исходного соединения с замещающей группой пролекарства. Пролекарства включают соединения формулы I, в которых гидроксильная группа, аминогруппа, сульфгидрильная, карбоксильная или карбонильная группа в соединении формулы I связана с любой группой, которая может расщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, аминогруппы, сульфгидрильной, карбоксильной или карбонильной группы, соответственно.

Примеры пролекарств включают, но без ограничения, сложные эфиры и карбаматы, в образовании которых участвуют гидроксильные функциональные группы, сложные эфиры, в образовании которых участвуют карбоксильные функциональные группы, N-ацильные производные и N-манниховы основания. Общие сведения о пролекарствах можно найти, например, в Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

В одном аспекте пролекарством не является витамин К. Кроме особо оговоренных случаев, используемый здесь термин «витамин К» относится к витамину К₁ и витамину К₂ вместе и не относится к искусственным аналогам витамина К.

Соединения формулы I могут содержать двойные связи и могут, таким образом, существовать в виде геометрических E- (entgegen) и Z- (zusammen) изомеров, различающихся расположением относительно плоскости каждой отдельной двойной связи. Все такие изомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы I могут существовать в виде региоизомеров и могут также проявлять таутомерию. Все таутомерные формы и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы I могут содержать один или более асимметрических атомов углерода и могут, таким образом, проявлять оптическую изомерию и/или диастереоизомерию. Диастереоизомеры можно разделить, используя традиционные методы, например, хроматографию или фракционную кристаллизацию. Различные стереоизомеры можно выделить посредством разделения рацемической или другой смеси соединений, используя традиционные методы, например, фракционную кристаллизацию или ВЭЖХ. Альтернативно, желаемые оптические изомеры можно создать в результате реакции соответствующих оптически активных исходных материалов в условиях, которые не будут приводить к рацемизации или эпимеризации (т.е. методом синтеза в рамках хирального пула), в результате реакции соответствующего исходного материала с хиральным вспомогательным элементом, который можно впоследствии удалить на подходящей стадии, в результате получения производных (т.е. разрешения, включающего динамическое разрешение), например, с использованием гомохиральной кислоты с последующим разделением производных диастереоизомерных форм с помощью традиционного способа, такого как хроматография, или в результате реакции с соответствующим хиральным реагентом или с использованием хирального

катализатора, каждая в условиях, известных квалифицированному специалисту. Все стереоизомеры и их смеси включены в объем настоящего изобретения.

Соединение формулы (I) или фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I), для применения, указанного в вышеотмеченных аспектах настоящего изобретения, можно использовать в способе терапевтического лечения. Таким образом, в соответствии с дальнейшими аспектами настоящего изобретения, обеспечивается способ лечения или предупреждения остеопороза и/или остеопении, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Раскрываемое здесь лечение остеопороза/osteопении включает предотвращение потери костной массы или уменьшение потери костной массы, или стимуляцию роста костной массы, или увеличение плотности кости, а также включает дисфункциональный остеопороз, например, пациентов, подвергающихся длительному постельному режиму, пациентов в условиях пониженной гравитации и пациентов, страдающих параличом нижних конечностей (например, раскрываемое здесь лечение остеопороза/osteопении включает предотвращение потери костной массы, или уменьшение потери костной массы, или стимуляцию роста костной массы, или увеличение плотности кости. Оно включает дисфункциональный остеопороз, например, пациентов, подвергающихся длительному постельному режиму, пациентов в условиях пониженной гравитации и пациентов, страдающих параличом нижних конечностей.)

Таким образом, другой аспект настоящего изобретения относится к следующему.

(а) Соединение формулы (I), определенной выше, или фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), для применения для предотвращения потери костной массы, уменьшения потери костной массы, стимуляции роста костной массы, для вызова увеличения плотности кости и для лечения или предупреждения дисфункционального остеопороза (например, пациентов, подвергающихся длительному постельному режиму, пациентов в условиях пониженной гравитации и пациентов, страдающих параличом нижних конечностей).

(b) Применение соединения формулы (I), определенного выше, или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), для приготовления лекарственного средства для предотвращения потери костной массы, уменьшения потери костной массы, стимуляции роста костной массы, для вызова увеличения плотности кости и для лечения или предупреждения дисфункционального остеопороза (например, пациентов, подвергающихся длительному постельному режиму, пациентов в условиях пониженной гравитации и пациентов, страдающих параличом нижних конечностей).

(с) Способ предотвращения потери костной массы, уменьшения потери костной массы, стимуляции роста костной массы, вызова увеличения плотности кости и лечения или предупреждения дисфункционального остеопороза (например, пациентов, подвергающихся длительному постельному режиму, пациентов в условиях пониженной гравитации и пациентов, страдающих параличом нижних конечностей), включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), для лечения остеопороза, в том числе применению для предотвращения уменьшению плотности кости, применению для приготовления лекарственных средств для таких лечений и к

терапевтическим лечением, при которых соединение настоящего изобретения вводят индивидууму, нуждающемуся в таком лечении.

В одном аспекте соединение формулы (I) или фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I), используют для предупреждения остеопороза посредством предотвращения уменьшения плотности кости и используют при установке профилактических мер. Может также осуществляться лечение пациентов, уже страдающих остеопорозом, для предотвращения любому уменьшению плотности кости или его сокращения.

Таким образом, еще один аспект настоящего изобретения относится к следующему.

(А) Соединение формулы (I), определенное выше, или фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I), для применения для предупреждения или лечения остеопороза и/или остеопении у пациента посредством:

(a) предотвращения уменьшения плотности кости у пациента, способного к развитию остеопороза и/или остеопении; или

(b) предотвращения любому уменьшению плотности кости или его сокращения у пациента, страдающего остеопорозом и/или остеопенией.

(В) Применение соединения формулы (I), определенного выше, или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), для приготовления лекарственного средства для предупреждения или лечения остеопороза и/или остеопении у пациента посредством:

(a) предотвращения уменьшения плотности кости у пациента, способного к развитию остеопороза и/или остеопении; или

(b) предотвращения любому уменьшению плотности кости или его сокращения у пациента, страдающего остеопорозом и/или остеопенией.

(С) Способ предупреждения или лечения остеопороза и/или остеопении у пациента посредством:

(a) предотвращения уменьшения плотности кости у пациента, способного к развитию остеопороза и/или остеопении; или

(b) предотвращения любому уменьшению плотности кости или его сокращения у пациента, страдающего остеопорозом и/или остеопенией,

включающий введение эффективного количества соединения формулы (I) или фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I), пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

В одном аспекте применение соединения настоящего изобретения предназначено для индивидуумов, которые имеют пониженные уровни стероидных гормонов, например, пониженные уровни эстрогена у женщин, или пониженные уровни тестостерона у мужчин, или пониженные уровни дегидроэпиандростерона [DHEA], по сравнению с теми, у которых сохраняется нормальная плотность кости. В одном аспекте это женщины в постклимактерический период. В одном аспекте это взрослые старше 50, 55, 60, 65 или старше 70 лет.

Таким образом, используемый здесь термин «пациент, способный к развитию остеопороза и/или остеопении», может относиться к:

(i) пациентам, которые имеют пониженные уровни стероидных гормонов, например, пониженные уровни эстрогена у женщин, или пониженные уровни тестостерона у мужчин, или пониженные уровни дегидроэпиандростерона [DHEA], по сравнению с теми, у которых сохраняется нормальная плотность кости

(ii) являющимся женщинами пациентам в постклимактерический период;

(iii) взрослым пациентам старше 50, 55, 60, 65 или старше 70 лет; и/или

(iv) пациентам, подвергающимся длительному постельному режиму, пациентам в условиях пониженной гравитации и/или пациентам, страдающим параличом нижних конечностей.

Во избежание неясности, в контексте настоящего изобретения термин «лечение» включает ссылки на терапевтическое или паллиативное лечение пациентов, нуждающихся в таком лечении, а также на профилактическое лечение и/или диагностирование пациентов, которые способны к развитию соответствующих болезненных состояний.

Термины «пациент» и «пациенты» включают ссылки на являющихся млекопитающими (например, людьми) пациентов.

Термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, которое вызывает терапевтический эффект у подвергаемого лечению пациента (например, достаточному для лечения или предупреждения заболевания). Эффект может быть объективным (т.е. поддающимся измерению с помощью какого-нибудь анализа или маркера) или субъективным (т.е. субъект указывает на эффект или чувствует его).

Используемый здесь термин «галоген» включает фтор, хлор, бром и йод (например, бром или, особенно, хлор или фтор).

Используемый здесь термин «углеводород» применительно к любому из R^1 , R^2 , R^3 , R^a и R^b включает алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, алкил, арил, арил-алкил, арил-алкенил и арил-алкинил.

Подходящие алкильные группы включают алкильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 18 атомов углерода или более предпочтительно от 1 до 9 атомов углерода. Например, типичные примеры могут включать метил или этил, или пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил или т.п. с неразветвленной или разветвленной цепью.

Подходящие алкенильные группы включают алкенильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью, содержащие от 2 до 18 атомов углерода, и могут включать составляющие в виде винила, аллила или изопрена, 2-, 3- или 4-пентенил, или 2-, 3- или 4-гексенил или т.п. и их изомерные формы. Алкенильные группы, присутствующие в соединениях настоящего изобретения, могут включать одну или более степеней ненасыщенности.

Подходящие алкинильные группы включают алкинильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью, содержащие от 2 до 18 атомов углерода. Например, типичные примеры могут включать этинильные и пропинильные группы.

Подходящие циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 7 атомов углерода, например, циклопропил или циклогексил.

Подходящие арильные группы могут включать ароматические углеводородные системы, имеющие один цикл или два или более конденсированных циклов, такие как фенил или нафтил. Особенно подходящей арильной группой может быть фенил.

Подходящие гетероциклические группы могут включать циклические системы, имеющие 5 или 6 атомов в цикле, из которых по меньшей мере одним атомом в цикле является кислород, сера или азот. Циклические системы могут быть ароматическими или неароматическими. Примеры могут включать пиперазинил, морфолинил, пирролил, имидазолил, тиенил, фуранил или другие известные гетероциклические системы.

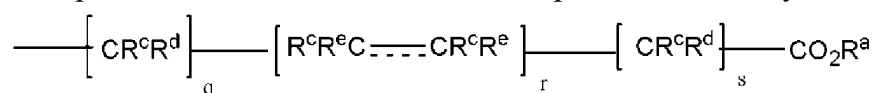
В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения R^1 представляет собой углеводородную группу, включающую группу с неразветвленной цепью, разветвленную или циклическую группу, каждая из которых содержит вплоть до 18 атомов углерода. Более предпочтительно, когда R^1 представляет

собой алкильную группу, включающую алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 18 атомов углерода или более предпочтительно от 1 до 9 атомов углерода (например, от 1 до 6 атомов углерода, например, от 1 до 5 атомов углерода). Особенно предпочтительно, когда R¹ представляет собой метил.

В соответствии с дальнейшим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения n равно 0, или, альтернативно, n равно 4, а R², в каждом случае, представляет собой водород (например, R² представляет собой водород, а n равно 4).

В соответствии с опять же дальнейшим предпочтительным вариантом осуществления настоящего изобретения R³ представляет собой углеводородную группу, включающую углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую вплоть до 18 атомов углерода, предпочтительно соответствующую алкильную или алкенильную группу, замещенную по меньшей мере одним остатком, включающим заместитель -CO₂R^a. Более предпочтительно, когда R³ представляет собой C₁₋₉ алкил или C₂₋₉ алкенил, который может иметь неразветвленную или разветвленную цепь, и замещен по меньшей мере одним остатком, включающим заместитель -CO₂R^a, где R^a является по существу определенным выше. Предпочтительно применительно к R³, R^a представляет собой водород или углеводородную группу, включающую углеводородную группу с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащую вплоть до 18 атомов углерода, предпочтительно вплоть до 9 атомов углерода и даже более предпочтительно вплоть до 6 атомов углерода. Предпочтительно R^a представляет собой водород или C₁₋₆ алкил с неразветвленной или разветвленной цепью, в частности, метил.

Предпочтительно R³ может быть представлен следующей формулой (II)



(II)

где неприсоединенная связь представляет собой точку присоединения структурного фрагмента формулы (II) к остатку соединения формулы (I);

R^a определен выше;

где R^c, R^d и R^e независимо выбирают из водорода или C₁₋₆ алкила (с неразветвленной или разветвленной цепью);

q равно 1, 2, 3 или 4;

r и s независимо выбирают из 0, 1, 2, 3 или 4;

----- представляет собой одинарную или двойную связь, и, когда она является двойной связью, R^e не присутствует в вышеприведенной формуле (II).

Предпочтительно формула (II) представляет собой C₄₋₈ алкильную группу с неразветвленной или разветвленной цепью или C₄₋₈ алкенильную группу с

неразветвленной или разветвленной цепью, замещенную -CO₂R^a, где предпочтительно R^a представляет собой водород или C₁₋₆ алкил с неразветвленной или разветвленной цепью, в частности, метил (например, R^a, в случае присоединения к R³, представляет

сбой Н или CH_3).

Особенно предпочтительные группы, представленные формулой (II), включают:
 $-(\text{CH}_2)_7\text{CO}_2\text{H}$;

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$; и

$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$.

В частности, настоящим изобретением обеспечивается одно или более из следующих соединений:

(i) 2,3-диметокси-1,4-нафтохинон (XVI);

(ii) менадион (III);

(iii) KCAT-5C-Me (XIX);

(iv) Na-Хинат-Ме (VII);

(v) (4E)-6-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота (VIII);

(vi) (2E)-4-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-2-метилбут-2-еновая кислота (XIV); и

(vii) 8-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)октановая кислота (XV),
 предназначенным для получения лекарственного средства для лечения остеопороза и/или остеопении или для лечения остеопороза и/или остеопении.

Во избежание неясности, если существует противоречие между конкретным химическим названием и химической структурой, господствует химическая структура.

Особенно предпочтительной для применения в терапии в соответствии с настоящим изобретением, по существу описанного выше, является (4E)-6-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота (VIII).

Настоящим изобретением также обеспечиваются новые соединения для применения в терапии в соответствии с настоящим изобретением, по существу описанного выше. В частности, этими новыми соединениями являются (2E)-4-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-2-метилбут-2-еновая кислота (XIV) и 8-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)октановая кислота (XV).

В одном аспекте применение соединения настоящего изобретения может быть в виде части комбинированной терапии вместе с другим терапевтическим средством. В дальнейшем аспекте применение соединения настоящего изобретения в терапии остеопороза и/или остеопении может быть в виде части комбинированной терапии вместе с другим терапевтическим средством.

Соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с лекарственным средством в виде бисфосфонатов, терипаратидом, стронция ранелатом или эстрогензаместительной терапией, витаминами, минералами или коагулянтами.

Другим терапевтическим средством может быть коагулянт. Он может использоваться особенно, когда соединение настоящего изобретения обладает антикоагулянтной активностью.

Другим терапевтическим средством может быть природный или синтетический витамин К (например, витамин K_3 или, более предпочтительно, витамин K_1 , K_2 , K_4 или K_5). Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения формулы I с коагулянтом, таким как витамин К (например, витамин K_3 или, более предпочтительно, витамин K_1 , K_2 , K_4 или K_5). Настоящим изобретением также обеспечивается способ приготовления комбинированной терапии для остеопороза и/или остеопении, в котором соединение формулы I комбинируют с коагулянтом, таким как витамин К (например,

витамин K₃ или, более предпочтительно, витамин K₁, K₂, K₄ или K₅), и необязательно с фармацевтическим наполнителем, носителем или разбавителем.

В другом аспекте другим терапевтическим средством может быть витамин D, в одном аспекте в виде форм либо витамина D₃, либо витамина D₂.

В другом аспекте другим терапевтическим средством может быть витамин B₁ или B₂, или B₆, или другие витамины в следовых количествах, или витаминоподобные соединения, такие как фолиевая кислота или пантотеновая кислота.

В другом аспекте другим терапевтическим средством может быть витамин C или витамин A.

В другом аспекте другим терапевтическим средством может быть минерал, такой как кальций и магний (например, магний).

В другом аспекте другим терапевтическим средством может быть лекарственное средство в виде бисфосфонатов, терипаратид, стронция ранелат или эстрогензаместительная терапия (т.е. эстроген).

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы I или комбинации соединения формулы I с коагулянтом (например, витамином K₁, K₂, K₄ или K₅), в комбинации с одним или более соединений, выбираемых из списка, состоящего из кальция, магния, лекарственного средства в виде бисфосфонатов, терипаратида, стронция ранелата или эстрогензаместительной терапии, или, более предпочтительно, витамина D, витаминов B₁, B₂, B₆ или других витаминоподобных соединений, таких как, но без ограничения, пантотеновая кислота или фолиевая кислота, или их комбинаций.

В еще одном аспекте соединения настоящего изобретения используют вместе с витамином K (например, витамином K₁, K₂, K₄ или K₅) и одним или более других витаминов или витаминоподобных соединений, таких как витамин B₁ или B₂, или B₆, или другие витамины в следовых количествах или витаминоподобные соединения, такие как фолиевая кислота или пантотеновая кислота.

Соединения могут использоваться вместе в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии для остеопороза и/или остеопении. Например, соединение формулы (I) может доставляться перорально, а коагулянт может доставляться внутривенно.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу приготовления комбинированного лекарственного препарата, включающему комбинирование коагулянта, например, витамина K, с соединением формулы (I).

В соответствии с настоящим изобретением соединения формулы (I) могут назначаться отдельно (т.е. в виде монотерапии, такой как монотерапия для предупреждения или лечения остеопороза и/или остеопении). Однако в альтернативных вариантах осуществления настоящего изобретения соединения формулы (I) могут назначаться в комбинации с другим терапевтическим средством.

Таким образом, дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к комбинированному продукту, включающему:

(А) соединение формулы (I), определенное выше, и

(В) другое терапевтическое средство (например, витамин C, витамин A или, более предпочтительно, кальций, магний, лекарственное средство в виде бисфосфонатов, терипаратид, стронция ранелат, эстрогензаместительную терапию, коагулянт (такой как витамин K₁, K₂, K₄ или K₅), витамин D (такой как витамин D₃ или витамин D₂), витамин B₁ или B₂, или B₆, или другие витамины в следовых количествах или

витаминоподобные соединения, такие как фолиевая кислота или пантотеновая кислота), причем каждый из компонентов (А) и (В) готовят в виде лекарственного средства в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

5 При использовании здесь термин «другое терапевтическое средство» включает ссылки на одно или более (например, одно, два или три) терапевтических средств (например, одно или два терапевтических средства), выбираемых из минерала, лекарственного средства в виде бисфосфонатов, терипаратида, стронция ранелата, эстрогензаместительной терапии или, более предпочтительно, коагулянта или витамина.

10 Конкретные другие терапевтические средства, которые можно привести, включают, например, кальций, магний, лекарственное средство в виде бисфосфонатов, терипаратид, стронция ранелат, эстрогензаместительную терапию или, более предпочтительно, коагулянт, витамин К (такой как витамин К₁, К₂, К₄ или К₅) и витамины, такие как витамин С, витамин А, или, более предпочтительно, витамин D (такой как витамин D₃
15 или витамин D₂), витамин В₁ или В₂, или В₆, или другие витамины в следовых количествах, или витаминоподобные соединения, такие как фолиевая кислота или пантотеновая кислота.

Таким образом, дополнительные аспекты настоящего изобретения относятся к комбинированному продукту, включающему:

20 (I) соединение формулы (I), определенное выше,
(II) коагулянт (например, витамин К₁, К₂, К₄ или К₅), и
(III) один или более (например, три, два или, более предпочтительно, один) средств, выбираемых из витамина С, витамина А или, более предпочтительно, кальция, магния,
25 лекарственного средства в виде бисфосфонатов, терипаратида, стронция ранелата, эстрогена, витамина D (такого как витамин D₃ или витамин D₂), витамина В₁ или В₂, или В₆, или других витаминов в следовых количествах, или витаминоподобных соединений, таких как фолиевая кислота или пантотеновая кислота

причем каждый из компонентов (I), (II) и (III) готовят в виде лекарственного средства в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем
30 или носителем.

Конкретный комбинированный продукт, который можно здесь привести, включает:

(AA) соединение формулы (I), определенное выше,
(BB) витамин К (например, витамин К₁, К₂, К₄ или К₅),
35 (CC) кальций и
(DD) витамин D,

причем каждый из компонентов (AA), (BB), (CC) и (DD) готовят в виде лекарственного средства в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем.
40

При использовании здесь термин «вводимые последовательно, одновременно или сопутствующим образом» включает ссылки на:

введение отдельных фармацевтических препаратов (одного, содержащего соединение формулы I, и одного или более других препаратов, содержащих одно или более других терапевтических средств); и
45

введение одного фармацевтического препарата, содержащего соединение формулы I и другое терапевтическое средство(а).

Описанный выше комбинированный продукт предусматривает введение соединения (А) в сочетании с компонентом (В) и, таким образом, либо может быть представлен в

виде отдельных препаратов, причем по меньшей мере один из этих препаратов включает соединение (А), и по меньшей мере один препарат включает компонент (В), либо может быть представлен (т.е. приготовлен в виде лекарственного средства) в виде комбинированного препарата (т.е. представлен в виде одного препарата, включающего компонент (А) и компонент (В)). Продукты комбинирования, содержащие более двух компонентов (например, продукты, содержащие компоненты (I), (II) и (III) или (AA), (BB), (CC) и (DD)), описанные выше, можно представить по аналогии.

Таким образом, кроме того, обеспечивается:

(I) фармацевтический препарат, включающий соединение формулы I, определенное выше, и другое терапевтическое средство в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем (препарат, называемый в дальнейшем «комбинированным препаратом»); и

(II) набор, состоящий из частей, включающий компоненты:

(i) фармацевтический препарат, включающий соединение формулы I, определенное выше, в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем; и

(ii) фармацевтический препарат, включающий другое терапевтическое средство, в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем,

в котором каждый из компонентов (i) и (ii) предоставлен в форме, которая подходит для введения в сочетании с другим компонентом.

Таким образом, компонентом (i) набора, состоящего из частей, является компонент (А) в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем. Подобно, компонентом (ii) является компонент (В) в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем. По аналогии можно сослаться на другие комбинации (например, комбинации из трех или четырех компонентов).

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу приготовления комбинированного лекарственного препарата, включающему комбинирование коагулянта, например, витамина К (витамина К₁, К₂, К₄ или К₅), с соединением формулы (I).

Необязательно комбинированный лекарственный препарат можно затем объединить с любым фармацевтически приемлемым наполнителем, разбавителем или носителем для образования фармацевтической композиции.

Необязательно комбинированный лекарственный препарат или фармацевтическую композицию можно приготовить в форме таблетки для пероральной доставки.

Настоящее изобретение также относится к применению раскрытой выше комбинации в медицине, в частности, для лечения остеопороза, и применению комбинации для приготовления лекарственного средства для лечения остеопороза и/или остеопении.

В другом аспекте настоящего изобретения обеспечивается способ лечения или предупреждения остеопороза и/или остеопении, который включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединений или комбинаций настоящего изобретения.

Величина профилактической или терапевтической дозы соединения формулы (I) будет, конечно, варьировать в зависимости от природы и тяжести состояния, подвергаемого лечению, и в зависимости от конкретного соединения формулы I и его пути введения. Она также будет варьировать в соответствии с рядом факторов, включающих возраст, вес, общее состояние здоровья, пол, пищевой рацион, время

введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и ответную реакцию отдельного пациента. Как правило, суточная доза составляет от приблизительно 0,001 мг до приблизительно 1000 мг (например, от 0,001 мг до приблизительно 100 мг) на кг веса тела млекопитающего, предпочтительно от 0,01 мг до приблизительно 10 мг на кг. С другой стороны, может быть необходимым применение доз, находящихся вне этих пределов, в некоторых случаях.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами носителя для создания формы однократной дозы, будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Например, препарат, предназначенный для перорального применения для людей, может содержать от 0,05 мг до 5 г активного агента, соединенного с соответствующим и подходящим количеством материала носителя, которое может варьировать от приблизительно 5 до приблизительно 99,95 процента от веса всей композиции. Формы единицы дозирования будут, как правило, содержать от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,4 г активного ингредиента, обычно 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг или 400 мг. В любом случае практикующий врач, или другой квалифицированный специалист, сможет запросто определить фактическую дозу, которая будет самой подходящей для индивидуального пациента.

Количество активного ингредиента, которое можно объединить с материалами носителя для создания формы однократной дозы, будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Например, препарат, предназначенный для перорального применения для людей, может содержать от 0,05 мг до 5 г активного агента, соединенного с соответствующим и подходящим количеством материала носителя, которое может варьировать от приблизительно 5 до приблизительно 99,95 процента от веса всей композиции. Формы единицы дозирования будут, как правило, содержать от приблизительно 0,1 мг до приблизительно 0,4 г активного ингредиента, обычно 0,5 мг, 1 мг, 2 мг, 5 мг, 10 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг или 400 мг.

Предпочтительными дозами соединения формулы (I) является доза, превышающая 40 мг ежедневно, более предпочтительно по меньшей мере 45 мг ежедневно.

Суммарная суточная доза может доставляться в одной или более отдельных доз в течение дня, отдельно или в комбинации с другими терапиями.

Соединение формулы (I) можно вводить любым подходящим способом, например, перорально, с использованием аэрозоля для ингаляции, местно, парентерально или ректально, в препаратах в виде единиц дозирования, содержащих обычные нетоксичные, фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества и носители. Используемый здесь термин «парентеральные» включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратеральные инъекционные или инфузионные способы.

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, могут быть в форме, подходящей для перорального применения, например, в виде таблеток, лепешек, водных или масляных суспензий, дисперсных порошков или гранул, эмульсий, твердых или мягких капсул, или сиропов или эликсиров. Композиции, предназначенные для перорального применения, можно приготовить в соответствии с любым способом, известным в данной области техники для производства фармацевтических композиций, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбираемых из группы, состоящей из подсластителей, корригентов, красителей и консервантов, для обеспечения фармацевтически элегантных и вкусных препаратов. Таблетки содержат активный

ингредиент в смеси с нетоксичными, фармацевтически приемлемыми наполнителями, которые подходят для производства таблеток. Эти наполнители могут быть, например, инертными разбавителями, такими как карбонат кальция, карбонат натрия, лактоза, фосфат кальция или фосфат натрия; гранулирующими или дезинтегрирующими агентами, например, кукурузным крахмалом или альгиновой кислотой; связующими веществами, например, крахмалом, желатин или аравийской камедью, и замасливателями, например, стеаратом магния, стеариновой кислотой или тальком.

Таблетки могут быть без покрытия, и их можно покрыть с помощью известных методов для задержки дезинтеграции и всасывания в желудочно-кишечном тракте и обеспечения, тем самым непрерывного действия в течение более длительного периода времени. Например, материал для задержки по времени, такой как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, может использоваться. Их можно также покрыть для образования терапевтических таблеток с осмотическим покрытием для контролируемого высвобождения.

Препараты для перорального применения могут быть также представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан со смешиваемыми с водой растворителями, такими как пропиленгликоль, ПЭГ и этанол, или масляной средой, например, арахисовым маслом, жидким парафином или оливковым маслом.

Например, твердый препарат для перорального применения, такой как таблетка или капсула, может содержать от 1 до 99% (в весовом отношении) активного ингредиента; от 0 до 99% (в весовом отношении) разбавителя или наполнителя; от 0 до 20% (в весовом отношении) дезинтегрирующего агента; от 0 до 5% (в весовом отношении) замасливателя; от 0 до 5% (в весовом отношении) добавки, повышающей текучесть; от 0 до 50% (в весовом отношении) гранулирующего агента или связующего вещества; от 0 до 5% (в весовом отношении) антиоксиданта и от 0 до 5% (в весовом отношении) красящего вещества. Таблетки с контролируемым высвобождением могут, кроме того, содержать от 0 до 90% (в весовом отношении) контролирующего высвобождение полимера.

Водные суспензии содержат активный материал в смеси с наполнителями, подходящими для производства водных суспензий. Такими наполнителями являются суспендирующие агенты, например, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергатором или смачивающим веществом может быть встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин. Водные суспензии могут также содержать один или более консервантов, один или более красителей, один или более корригентов и один или более подсластителей.

Препарат для парентерального введения (такой как раствор или суспензия для инъекции или раствор для инфузии) может содержать от 1 до 50% (в весовом отношении) активного ингредиента и от 50% (в весовом отношении) до 99% (в весовом отношении) жидкого или полутвердого носителя или наполнителя (например, растворителя, такого как вода) и 0-20% (в весовом отношении) одного или более других наполнителей, таких как буферные вещества, антиоксиданты, стабилизаторы суспензий, средства, регулирующие тоничность, и консерванты.

Масляные суспензии можно приготовить посредством суспендирования активного ингредиента в растительном масле, например, арахисовом масле, оливковом масле,

кунжутном масле или кокосовом масле, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии могут содержать загуститель, например, пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Могут быть добавлены подсластители и

5 корригенты для обеспечения вкусного препарата для перорального применения. Сохранение этих композиций можно обеспечить посредством добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота, витамин Е и какой-нибудь такой эквивалентный агент.

Дисперсные порошки и гранулы, подходящие для приготовления водной суспензии посредством добавления воды, обеспечивают активный ингредиент в смеси с

10 диспергатором или смачивающим веществом, суспендирующим агентом и одним или более консервантов. Примерами подходящих диспергаторов или смачивающих веществ и суспендирующих агентов служат те, которые уже указаны выше. Могут также присутствовать дополнительные наполнители, например, подсластители, корригенты и красители.

15 Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут также быть в форме эмульсии типа «масло-в-воде». Масляной фазой может быть растительное масло, например, оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, например, жидкий парафин, или их смеси. Подходящими эмульгаторами могут быть встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевое масло, лецитин, и эфиры или неполные эфиры,

20 полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, например, сорбитмоноолеат, и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, например, полиоксиэтиленсорбитан моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители и корригенты.

Сиропы и эликсиры можно приготовить с использованием подсластителей, например,

25 глицерина, пропиленгликоля, сорбита или сахарозы. Такие препараты могут также содержать консервант, и корригенты и красители. Фармацевтические композиции могут быть в форме стерильных инъеклируемых водных или масляных суспензий. Эти суспензии можно приготовить в соответствии с известным уровнем техники, используя подходящие диспергаторы или смачивающие вещества и суспендирующие агенты. Стерильным

30 инъеклируемым препаратом может также быть стерильный инъеклируемый раствор или суспензия в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и разбавителей, которые могут использоваться, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Сорастворители, такие как этанол,

35 пропиленгликоль или полиэтиленгликоль, могут также использоваться. Кроме того, стерильные, нелетучие масла обычно используются в качестве растворителя или среды для суспендирования. С этой целью может использоваться любое безвкусное нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение при приготовлении инъеклируемых

40 препаратов.

Соединения формулы (I) могут также вводиться в форме суппозитория для ректального введения лекарственного средства. Эти композиции можно приготовить посредством смешивания лекарственного средства с подходящим, не вызывающим раздражение наполнителем, который является твердым при температуре окружающего

45 воздуха, но жидким при температуре в прямой кишке и будет поэтому плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такими материалами являются какао-масло и полиэтиленгликоли.

Для местного применения также используются кремы, мази, гели, растворы или

суспензии и т.д., содержащие соединение формулы (I). (Для целей этой заявки местное применение будет включать жидкости для полоскания рта и раствор или жидкость для полоскания рта или горла.) Препараты для местного применения могут обычно состоять из фармацевтического носителя, сорастворителя, эмульгатора, способствующего

проникновению вещества, смеси консервантов и смягчающего вещества.

Перечень фигур

Настоящее изобретение теперь будет описано, лишь в качестве примера, со ссылкой на сопроводительные фигуры, на которых:

фиг.1 представляет собой график, демонстрирующим выброс интерлейкина-6 из подвергнутых культивированию, подобных остеобластам клеток MG63 в результате стимуляции липополисахаридом E. coli (LPS) в зависимости от его концентрации;

фиг.2 представляет собой диаграмму ингибирования стимулированного LPS E.coli (25 нг/мл) выброса интерлейкина-6 из подвергнутых культивированию, подобных остеобластам клеток MG63 с помощью Na-Хината в зависимости от его концентрации;

на фиг.3 демонстрируется диаграмма ингибирования стимулированного LPS E. coli (25 нг/мл) выброса интерлейкина-6 из подвергнутых культивированию, подобных остеобластам клеток MG63 с помощью соединения XIV настоящего изобретения в зависимости от его концентрации, которое является эффективным в ингибировании выброса интерлейкина-6 из подвергнутых культивированию, подобных остеобластам

клеток MG63 лишь при очень высоких концентрациях (10^{-5} M);

на фиг.4 демонстрируется диаграмма ингибирования стимулированного LPS E. coli (25 нг/мл) выброса интерлейкина-6 из подвергнутых культивированию, подобных остеобластам клеток MG63 с помощью соединения XV настоящего изобретения в зависимости от его концентрации, которое, как можно видеть, является совсем неэффективным в ингибировании выброса интерлейкина-6 из подвергнутых культивированию, подобных остеобластам клеток MG63;

на фиг.5 демонстрируется эффект соединения настоящего изобретения на жизнеспособность подвергнутых культивированию, подобных остеобластам клеток MG63 посредством измерения поглощения ^3H -меченного тимина при образовании ДНК;

на фиг.6А представлены количественные данные микрокомпьютерной томографии трабекулярного компартмента (губчатого вещества) большеберцовых костей мышей (в форме числа трабекул) у ложнопериоперированных мышей (т.е. мышей после имитации операции), подвергнутых овариэктомии (OVx) мышей и животных после OVx, подвергнутых лечению 15 мкг/мышь/день соединения настоящего изобретения;

на фиг.6В представлены количественные данные микрокомпьютерной томографии трабекулярного компартмента большеберцовых костей мышей (в форме относительного объема костной массы) у ложнопериоперированных мышей, подвергнутых овариэктомии (OVx) мышей и животных, подвергнутых лечению 15 мкг/мышь/день соединения настоящего изобретения после OVx;

на фиг.7А представлено переднезаднее изображение, полученное методом рентгеновской микрокомпьютерной томографии трабекулярного компартмента ложнопериоперированных мышей, подвергнутых OVx мышей и мышей, подвергнутых лечению Na-Хинатом после овариэктомии;

на фиг.7В представлено фронтальное изображение от голеностопного сустава до коленного сустава, полученное методом рентгеновской микрокомпьютерной томографии трабекулярного компартмента ложнопериоперированных мышей, подвергнутых OVx мышей и мышей, подвергнутых лечению Na-Хинатом после овариэктомии;

фиг.8 является примером пути синтеза соединения формулы VIII (также называемого здесь Na-Хинатом); и

фиг.9А - 9В является примером пути синтеза соединения V, используемого в представленном на фиг.8 пути;

5 фиг.10 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью KCAT-5C (XIV) в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

фиг.11 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью KCAT-5C-Me (XIX) в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

10 фиг.12 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью Na-Хината (VIII) в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

фиг.13 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью Na-Хината-Me (VII) в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

15 фиг.14 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью QCAT-Me (XVIII) в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

фиг.15 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью DMK (XVI) в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

20 фиг.16 демонстрирует ингибирование γ -карбоксилазы с помощью витамина K₃ в присутствии 220 мкМ витамина K₁-гидрохинона (n=1);

фиг.17 демонстрирует, что Na-Хинат не изменяет нормальное число трабекул в кости; фиг.18 демонстрирует, что Na-Хинат ингибирует потерю костной массы в подвергнутых нейрэктомии конечностях.

фиг.19 демонстрирует, что Na-Хинат не изменяет нормальный объем костной ткани;

25 фиг.20 демонстрирует, что Na-Хинат ингибирует потерю костной массы в подвергнутых нейрэктомии конечностях.

Соединение в соответствии с настоящим изобретением можно синтезировать любым подходящим способом. Подходящий способ описывается ниже со ссылкой на Ruttimann et al "Chimica" (1986) 40(9): 290-306, и Gerorkzan et al "Chem. Hetrocyclic Compd" (Engl. Trans.) (1989) 2, 269 и фиг.8 и 9. Кроме того, соединения настоящего изобретения можно 30 приготовить по аналогии со способами, раскрытыми в GB 2314773 и включенными сюда посредством ссылки. Как будет понятно, соединения настоящего изобретения можно приготовить по аналогии со способами, раскрытыми в вышеприведенных справочных документах, или их можно купить (в указанных случаях).

35 Как продемонстрировано здесь на фиг.8, в качестве исходного материала использовали менадион (Aldrich Chemical Company, III), и осуществляли его взаимодействие с циклопентадиеном при 25°C для образования его конденсированного производного (IV). Обработка основанием, O⁻K⁺ (например, трет-бутоксидом калия) и последующая обработка метил-4-метил-6-бром-гекс-4-еноатом (V) приводит к введению 40 3-заместителя (VI). Дальнейшее взаимодействие промежуточного продукта осуществляли посредством нагревания в диапазоне от 70°C до 110°C, вызывая элиминирование циклопентадиена, с выделением продукта сложного метилового эфира Na-Хината (VII). Характеристика этого соединения дана Ruttimann и др. в упомянутом выше документе, 45 который включен сюда посредством ссылки.

Соединение формулы VII превращали в соответствующую карбоновую кислоту посредством гидролиза с использованием основания, например, используя KOH, и последующей обработки кислотой, используя, например, H₃O⁺ (например, водную

хлористоводородную кислоту), или эквивалент, известным образом, создавая тем самым Na-Хинат (VIII). Характеристика этого соединения дана Ruttimann и др. в упомянутом выше документе.

Приготовление промежуточного соединения (V), используемого выше, осуществляли, как представлено на фиг.9А. Фенилбромид (Aldrich Chemical Company) (IX, где L=Br) превращали в эпоксид, используя mCPBA, который впоследствии подвергали нагреванию для получения промежуточного продукта (XI), где L=Br. В результате обработки As_2O_3 DMAP образовывался сложный эфир (XII), где L=Br, который затем подвергали перегруппировке Кляйзена (например, Ирланда-Кляйзена), используя стандартные реагенты, такие как LDA и TMSCl (называемый на фиг.2А - TMSU). Его продукт перегруппировки (XIII), где L=Br, превращали в сложный метиловый эфир (V) посредством реакции с CH_2N_2 для применения для приготовления Na-Хината, как очерчено выше. Его характеристика дана Gerorkzan и др. в упомянутом выше документе, описание которого включено сюда посредством ссылки.

Альтернативно, более конкретное приготовление промежуточного соединения (V), используемого выше, осуществляли, как представлено на фиг.9В. Прениловый спирт (17) защищали с помощью трет-бутилдиметилсилилхлорида (TBDMSCl) с образованием простого эфира TBDMS 18. В результате реакции 18 с мета-хлорпероксибензойной кислотой образовывался эпоксид 19, который подвергали последующей перегруппировке для образования спирта 20 при нагреве при высокой температуре в колбе с обратным холодильником. В результате реакции 20 с триметилортоацетатом в присутствии пропионовой кислоты образовался сложный эфир 21, с которого снимали защиту для получения свободного спирта 22 (используя фторид тетрабутиламмония). Последующее преобразование функциональной группы 22 в бромид 23 (также называемый здесь соединением (V)) успешно осуществляли, используя тетрабромид углерода и трифенилфосфин.

Эквивалентные способы могут использоваться для приготовления других соединений в пределах объема настоящего изобретения.

Определение биологической активности: Различные соединения формулы I можно исследовать, используя следующие анализы, для определения их эффективности в ингибировании потери костной массы:

1. Применение соединений для предотвращения выброса IL-6, соответственно из линии подобных остеобластам клеток, например, MG63, как описано здесь в примерах. В одном аспекте соединения настоящего изобретения характеризуются IC_{50} , равной $2-5 \times 10^{-7}$ М или менее, в таком эксперименте.

2. Применение соединений для ингибирования потери костной массы у грызунов с недостатком эстрогена, как описано здесь в примерах. В одном аспекте соединения настоящего изобретения способны препятствовать уменьшению плотности кости по сравнению с контрольным грызуном, подвергнутому овариэктомии.

Учения всех приведенных в настоящей заявке справочных документов, включающих заявки на патенты и выданные патенты, включены сюда в полной мере посредством ссылки. Любая заявка на патент, на приоритет которой притязает эта заявка, включена сюда в полном объеме так, как здесь описано для публикаций и справочных документов.

Во избежание неясности, термины «включающий», «включают» и «включает», как подразумевается здесь авторами настоящего изобретения, могут необязательно заменяться терминами «состоящий из», «состоят из» и «состоит из», соответственно, в каждом случае. Термин «приблизительно» (или «примерно») в случае использования

со всеми численными значениями предусматривает 5% колебание, т.е. значение, составляющее приблизительно 1,25%, будет означать значение между 1,19% и 1,31%.

Будет понятно, что конкретные варианты осуществления, описанные здесь, представлены в качестве иллюстрации, а не в качестве ограничений настоящего

изобретения. Основные признаки этого изобретения могут применяться в различных вариантах осуществления без отступа от объема настоящего изобретения.

Квалифицированные в данной области техники специалисты осознают, или смогут установить, используя всего-навсего обычное исследование, многочисленные эквиваленты конкретных способов, описанных здесь. Такие эквиваленты, как считается, находятся в пределах объема этого изобретения и охватываются формулой изобретения. Все публикации и заявки на патенты, упомянутые в описании этого изобретения, указывают на уровень компетентности специалистов, квалифицированных в области техники, к которой имеет отношение это изобретение. Все публикации и заявки на патенты включены сюда посредством ссылки в той же степени, как если было специально и отдельно указано, что каждая отдельная публикация или заявка на патент включена посредством ссылки.

Использование слов в единственном числе в случае использования вместе с термином «включающий» в формуле изобретения и/или его описании может означать «один», но оно также согласуется со значением «один или более», «по меньшей мере один» и «один или более одного». Термин «или» в формуле изобретения используют, чтобы сказать «и/или», если прямо не указано, что он относится лишь к альтернативам, или если альтернативы не являются взаимоисключающими, хотя описание поддерживает определение, которое относится только к альтернативам и «и/или». На протяжении всей этой заявки термин «приблизительно» используют для указания на то, что значение включает вариацию ошибки, присущую измерению, способу, используемому для определения значения, или вариацию, которая существует среди исследуемых субъектов.

Используемый здесь термин «или их комбинации» относится ко всем перестановкам и комбинациям перечисленных элементов, предшествующих термину.

Элементы для применения в комбинации могут объединяться внутри одного и того же препарата, для одновременной доставки, или могут использоваться по отдельности, с доставкой или сопутствующим образом, или последовательно, и ссылка на комбинации здесь предполагает все такие возможности.

Все композиции и/или способы, раскрытые и заявленные здесь, можно приготовить и осуществить без чрезмерного экспериментирования, принимая во внимание настоящее описание. Хотя композиции и способы этого изобретения были описаны на примере предпочтительных вариантов осуществления, квалифицированным в данной области техники специалистам будет очевидно, что изменения могут быть внесены в композиции и/или способы и в стадии или в последовательность стадий описанного здесь способа, не выходя за рамки идеи, сущности и объема настоящего изобретения. Все такие подобные замены и модификации, очевидные квалифицированным в данной области техники специалистам, как считается, находятся в пределах сущности, объема и идеи настоящего изобретения, которые определяются прилагаемой формулой изобретения.

Любой отдельный аспект настоящего изобретения может быть объединен с любым другим аспектом, если не очевидно из контекста.

Настоящее изобретение далее описывается со ссылкой на следующие, не ограничивающие, примеры:

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Существуют многочисленные факторы, которые регулируют физиологию

костей. Направленная доставка средств, которые вызывают резорбцию костной ткани в результате рекрутинга/активации клеток, которые индуцируют потерю костной массы (остеокластов), имела ограниченную экспозицию/эффективность. Большая часть современных терапий направлена на остеокласты сразу после их рекрутинга или активации. Семейство локально (в костной ткани) продуцируемых белков, называемых цитокинами, может индуцировать ряд стимулов, которые могут оказывать влияние на количество/активность остеокластов. Один из этих цитокинов называют интерлейкином-6 (IL-6). Множество типов клеток, в том числе образующие кость клетки (остеобласты), выбрасывает IL-6 после стимуляции рядом агонистов. Эти агонисты могут быть физиологическими (1,25(OH)₂ витамин D₃, интерлейкин-1β) или патофизиологическими (интерлейкин-1β; бактериальный эндотоксин).

In vitro исследование было сфокусировано на линии иммортализованных, подобных остеобластам клеток, названной MG63, которая была получена из остеосаркомы человека (рака кости). Эти клетки были подвергнуты культивированию и скринингу на их способность к синтезу и выбросу ряда цитокинов, включающих IL-6. Вследствие полностью охарактеризованных активностей в отношении потери костной ткани, индуцируемой IL-6, сосредоточились на этом цитокине (смотрите Manolagas SC, Ann N Y Acad Sci. 1998 May 1; 840: 194-204). Рассматривали выброс IL-6 подвергнутыми культивированию клетками MG63 под влиянием описанных выше агонистов. Хотя все три агониста вызывают выброс IL-6 из подвергнутых культивированию клеток MG63 зависимым от концентрации образом, для облегчения манипулирования экспериментальными условиями и регулирования затрат, бактериальный липополисахарид (LPS; E. coli) был агонистом, который использовался. Как продемонстрировано на фиг.1, IL-6 выбрасывается из подвергнутых культивированию клеток MG63 зависимым от концентрации LPS образом. Эти данные были использованы для определения условий для дальнейших исследований; в частности, концентрации бактериального липополисахарида, которая вызывала 50% от максимального выброса IL-6 из MG63, которую использовали в качестве стимулирующих условий для исследований с использованием соединения настоящего изобретения. Как можно видеть на фиг.2, одно соединение настоящего изобретения (4E)-6-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтален-3-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота (VIII) (также называемое Na-Хинатом здесь в этом примере) ингибирует стимулируемый выброс IL-6 из подвергнутых культивированию клеток MG63 зависимым от концентрации образом с IC₅₀, равной 2-5×10⁻⁷ М. IL-6 можно измерить с помощью имеющихся в продаже иммуноанализов, например, иммуноанализа IL-6 QuantiGlo от R&D systems.

Эквивалентная эффективность двух различных молекул, подобных Na-Хинату, а именно (2E)-4-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтален-3-ил)-2-метилбут-2-еновой кислоты (XIV) и 8-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтален-3-ил)октановой кислоты (XV), продемонстрирована на фиг.3 и 4 соответственно.

Ингибирование выброса IL-6 не обусловлено тем, что Na-Хинат убивает подобные остеобластам клетки MG63, поскольку они продолжают нормальный синтез ДНК при всех исследованных концентрациях (вплоть до 10⁻⁵ М), которая находится далеко за пределами любого терапевтического диапазона. На фиг.5 демонстрируется включение ³Н-тимина, эквивалентное между контрольными образцами («контроль+LPS» и «контроль-LPS») подобных остеобластам клеток MG63 и клеток, подвергнутых воздействию концентраций Na-Хината в диапазоне между 10⁻⁸ М и 10⁻⁵ М. Это отсутствие

токсичности по отношению к клеткам было также продемонстрировано в подвергнутых культивированию линиях клеток, происходящих из кожи и печени.

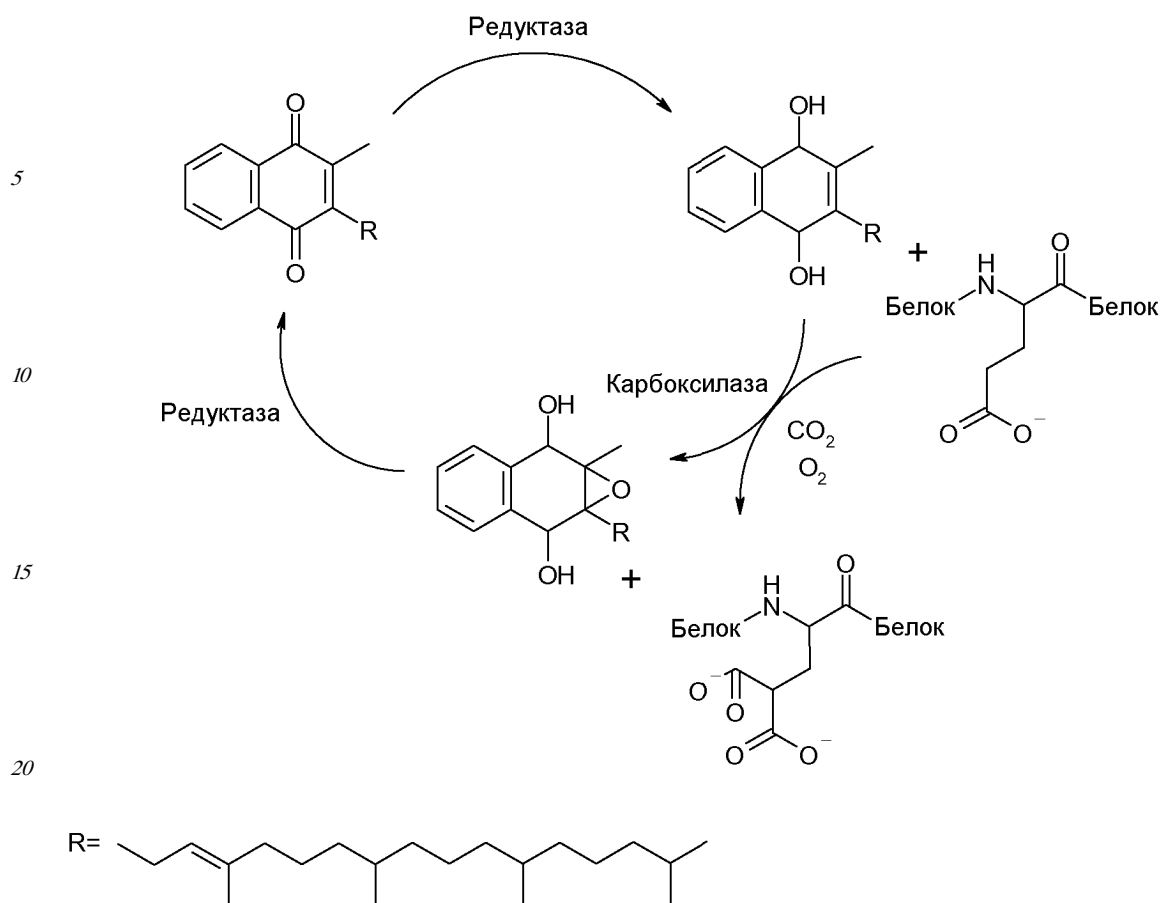
Пример 2. Получившей наиболее широкое признание моделью остеопороза на животном является грызун с недостатком эстрогена, с использованием этой модели эффект соединений настоящего изобретения был проверен *in vivo*. Все процедуры осуществляли в соответствии с официальным разрешением Министерства внутренних дел и всеми местными этическими требованиями. Мышей C57Black случайным образом распределяли для подвергания общей билатеральной овариэктомии или имитации операции. Подвергнутых овариэктомии животных случайным образом распределяли для осуществления лечения или в не подвергаемую лечению контрольную группу. При операции восемь животных было в каждой группе.

Мышей содержали в стандартных условиях содержания животных с использованием циклов чередования света и темноты через 12 часов в контролируемых условиях температуры и влажности в течение 5 недель. Ложнооперированные и контрольные, подвергнутые овариэктомии животные получали внутрибрюшинные инъекции 10% этанола в солевом растворе в качестве носителя один раз в день. Подвергаемые лечению Na-Хинатом мыши получали внутрибрюшинные инъекции средства, вводимого в 10% этаноле в солевом растворе, с использованием однократной инъекции (15 мкг/мышь/день). Все мыши получали одинаковый объем исследуемого образца, и это соответствовало правилам Министерства внутренних дел.

После лечения в течение 5 недель, животных умерщвляли способом списка 1, и большеберцовые кости извлекали для анализов изображений, полученных методом рентгеновской микрокомпьютерной томографии (μСТ). Как можно видеть, используя число трабекул (на фиг.6А) и относительный объем костной массы в трабекулярном компартменте (на фиг.6В), введенная доза Na-Хината полностью ингибировала потерю костной массы, вызванную овариэктомией, которая наблюдалась у контрольных, подвергнутых овариэктомии животных. Эти результаты наблюдений представлены на фиг.7А и В в виде изображений, полученных методом μСТ. На фиг.7А представлено переднезаднее изображение трабекулярного компартмента большеберцовых костей, на фиг.7В представлено фронтальное изображение от голеностопного сустава до коленного сустава.

Пример 3. Na-Хинат ингибирует зависимую от витамина К ферментативную реакцию гамма-карбоксилирования

Активность Na-Хината и родственных соединений исследовали в кругообороте витамина К.



Кругооборот витамина К для витамина К₁

Анализ карбоксилазы

Использовали способ Houben и др. (Houben, R. J. et al (1997) "Assay of Vitamin K-Dependent Carboxylase Activity in Hepatic and Extrahepatic Tissues". Methods Enzymology 282: 358-368). Все экспериментальные пробирки готовили посредством добавления 25 мкл препарата бычьих микросом, 5 мкл 10% 3-[(3-холамидопропил)диметиламмоний]-2-гидрокси-1-пропансульфокислоты (CHAPS), 25 мкл насыщенного раствора сульфата аммония и 5 мкл 0,1 М дитиотрейтола (DTT) (Sigma), 25 мкл насыщенного раствора сульфата аммония (Sigma) и 5 мкл 500 мкМ декарбоксилированного остеокальцина (d-Oc). Поскольку соединения растворяли в 10 мкл диметилсульфоксида (ДМСО), 10 мкл ДМСО добавляли в пробирки положительного и отрицательных контролей. Буфер D (500 мМ NaCl и 25 мМ Tris-HCl (pH 7,5)) добавляли в каждую пробирку для получения одинакового объема реакционной смеси (125 мкл). Соединения (KCAT-5C (XIV), KCAT-5C-MeXIX, Na-Хинат (VIII), Na-Хинат-Me (VII), QCAT-Me (XVIII), DMK (XVI) и витамин К₃ (III)) или витамин К₁ (в концентрации, равной 889 мкМ) (Konakion®, смешанные мицеллы от Hoffmann-La Roche) добавляли в соответствующие пробирки кроме отрицательного контроля. Сразу же инициировали реакцию посредством добавления 5 мкл раствора $\text{NaH}^{14}\text{CO}_3$ (New England Nuclear) (для получения конечной радиоактивности, равной 5 мКи в каждой пробирке) в каждую пробирку. Содержимое пробирок перемешивали с помощью вортекса и помещали в водяную баню (20°C) на 30 минут. 100 мкл каждой смеси пипетировали во флакон, содержащий 800 мкл 5% (в отношении веса к объему) трихлоруксусной кислоты (ТСА) для преципитации белка и

остановки реакции. Не включенный $^{14}\text{CO}_2$ удаляли посредством кипячения в течение 3 минут. После охлаждения добавляли 5 мл Optifluor, и уровень включения $^{14}\text{CO}_2$ определяли в сцинтилляционном счетчике Wallac 1414 Winspectral.

ИНГИБИРОВАНИЕ РЕКОМБИНАНТНОЙ ГАММА-КАРБОКСИЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Приготовление соединений

Исследуемые соединения восстанавливали до их гидрохиноновых форм посредством добавления 0,2 М DTT в раствор соединений в ДМСО (получая конечное объемное соотношение DTT:ДМСО, равное 1:3) и инкубации в течение ночи в водяной бане (37°C).

Анализ карбоксилазы

В этом анализе использовался микросомальный препарат, отличный от описанного выше препарата. Этот микросомальный препарат состоит из микросом, приготовленных из клеток High Five Trichoplusia ni, которые содержали кДНК для γ -карбоксилазы человека, включенную в их ДНК. Эти микросомы брали из запасов, приготовленных, как описано Houben, R. J., D. Jin, et al. (1999). "Osteocalcin binds tightly to the gamma-glutamylcarboxylase at a site distinct from that of the other known vitamin K-dependent proteins". Biochem J. 341 (Pt 2): 265-269.

Стандартные реакционные смеси содержали 5 мкл микросомального препарата, 5 мкл 500 мкМ декарбоксилированного остеокальцина (d-OC) (кроме пробирки отрицательного контроля), 25 мкл насыщенного раствора сульфата аммония, 5 мкл 5% РС/CHAPS. Помимо этого, смесь 1:3 (в объемном соотношении) ДМСО:0,2 М DTT добавляли в пробирки (с учетом того факта, что соединения растворяли в смеси 1:3 ДМСО:0,2 М DTT) для получения общего объема, равного 40 мкл смеси ДМСО:0,2 М DTT в каждой пробирке. Добавляли буфер D для получения во всех конечных пробирках одинакового объема, равного 125 мкл. Эксперимент инициировали добавлением 10 мкл смеси 1:1 (в объемном соотношении) витамина К-гидрохинона (конечная концентрация=220 мкМ) и $\text{NaN}^{14}\text{CO}_3$ (конечная радиоактивность=5 мкКи) в каждую пробирку, а затем ряд концентраций соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активация гамма-карбоксилазы бычьей печени

Ни одно из исследованных соединений не увеличивало включение $^{14}\text{CO}_2$ в остеокальцин в большей степени, чем в отрицательном контроле. Поэтому можно сделать вывод, что ни одно из соединений не обладало какой-либо активностью как кофактор для γ -карбоксилазы.

Ингибирование рекомбинантной гамма-карбоксилазы человека

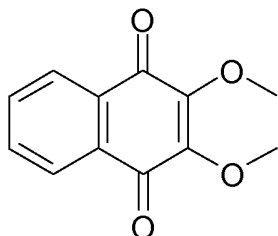
Было установлено, что все исследованные соединения ингибируют фермент γ -карбоксилазу в присутствии восстановленного витамина K_1 . Кривые зависимости ответной реакции от концентрации представлены ниже. Результаты представлены в виде включения $^{14}\text{CO}_2$ в зависимости от концентрации исследуемого соединения и проиллюстрированы на фиг.11-16.

Результаты суммированы, как указано ниже:

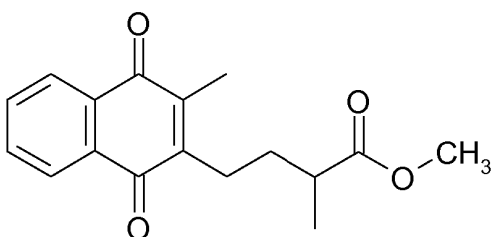
Ингибиторная активность исследуемых соединений, расположенных в порядке убывания ингибиторной активности

Соединение	IC ₅₀ на фоне 220 мкМ витамина K_1 (мкМ)
------------	--

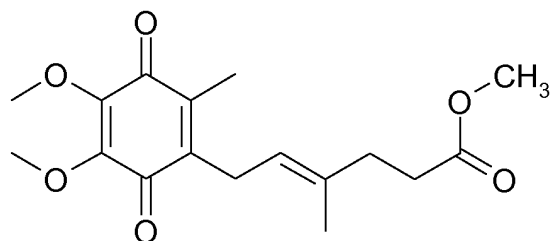
DMK (XVI)	82,5
Na-Хинат (VIII)	152
КСАТ-5С (XIV)	340
Na-Хинат-Ме (VII)	358
Витамин К ₃ (III)	460
КСАТ-5С-Ме (XIX)	514
QCAT-Ме (XVIII)	534



2,3-диметокси-1,4-нафтохинон (DMK, XVI)

Витамин К₃: менадион (III)

КСАТ-5С-Ме (XIX)



QCAT-Ме (XVIII)

Настоящее изобретение относится ко всем конкретным соединениям, приведенным в примерах, для описанных здесь применений.

Пример 4. Дисфункциональная остеопения/дисфункциональный остеопороз

Иссечение сегмента седалищного нерва

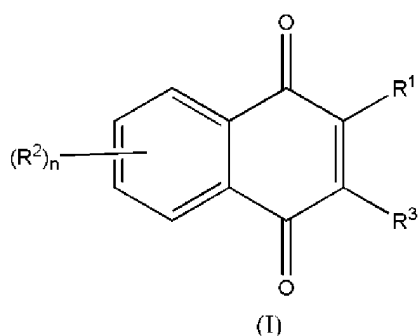
Дисфункциональный остеопороз был вызван посредством иссечения сегмента седалищного нерва (SN) с правой стороны. Мышей подвергали анестезии с помощью кислорода и галотана, и SN успешно выполняли посредством иссечения сегмента длиной 3-4 мм седалищного нерва после тазобедренного сустава. На 4-ый день после хирургического вмешательства мышей подвергали лечению либо контролем, либо Na-Хинатом в течение 5 дней/неделю в течение 2 недель. Большеберцовые кости обеих конечностей исследовали с помощью микрокомпьютерной томографии (μСТ).

Результаты экспериментов представлены на фиг.17-20.

Na-Хинат ингибирует потерю костной массы в подвергнутых нейрэктомии конечностях, определяемую по относительному объему костной массы и числу трабекул.

Формула изобретения

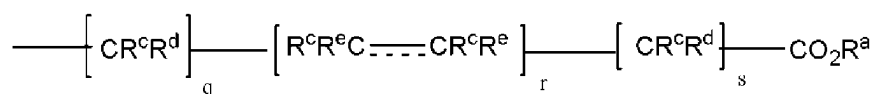
1. Применение соединения формулы (I)



10 где R¹ представляет собой алкильную группу, включающую алкильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 9 атомов углерода;

R² представляет собой водород;

R³ представлен следующей формулой (II):



(II)

20 где неприсоединенная связь представляет собой точку присоединения структурного фрагмента формулы (II) к остатку соединения формулы (I);

R^a представляет собой водород или алкильную группу, включающую алкильные группы с неразветвленной или разветвленной цепью, содержащие от 1 до 9 атомов углерода;

25 R^c, R^d и R^e независимо выбирают из водорода или C₁₋₆ алкила (который может быть с неразветвленной или разветвленной цепью);

q равно 1, 2, 3 или 4;

r и s независимо выбирают из 0, 1, 2, 3 или 4;

----- представляет собой одинарную или двойную связь, и, когда она является

30 двойной связью, R^e не присутствует в вышеприведенной формуле (II);

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемой соли, или его N-ацильного производного, или его основания Манниха для лечения остеопороза и/или остеопении.

2. Применение по п.1, в котором R¹ представляет собой метил.

3. Применение по п.1, в котором n равно 0.

4. Применение по п.1, где структурный фрагмент формулы (II) выбирают из:

-(CH₂)₇CO₂H;

-CH₂CH=C(CH₃)(CH₂)₂CO₂H; и

40 -CH₂CH=C(CH₃)CO₂H.

5. Применение по п.1, где соединение выбирают из списка, включающего:

(iii) KСAТ-5С-Ме (XIX);

(iv) Na-Хинат-Ме (VII); более предпочтительно,

45 (v) (4E)-6-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-4-метилгекс-4-еновую кислоту (VIII);

(vi) (2E)-4-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-2-метилбут-2-еновую кислоту (XIV); и

(vii) 8-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)октановую кислоту (XV).

6. Применение по п.5, в котором соединение формулы (I) выбирают из списка, включающего:

(а) (4E)-6-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-4-метилгекс-4-еновую кислоту (VIII);

(б) (2E)-4-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-2-метилбут-2-еновую кислоту (XIV); и

(с) 8-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)октановую кислоту (XV).

7. Применение по п.6, в котором соединение формулы (I) является (4E)-6-(1,4-дигидро-2-метил-1,4-диоксонафтаден-3-ил)-4-метилгекс-4-еновая кислота (VIII).

8. Применение по п.1, где соединение формулы (I) предназначено для предотвращения потери костной массы, уменьшения потери костной массы, стимуляции роста костной массы, для увеличения плотности кости и/или для лечения или предупреждения дисфункционального остеопороза.

9. Применение по п.1, где соединение формулы (I) предназначено для предупреждения или лечения остеопороза и/или остеопении у пациента посредством:

(а) предотвращения уменьшения плотности кости у пациента, подверженного развитию остеопороза и/или остеопении; или

(б) предотвращения или сокращения любого падения плотности кости у пациента, страдающего остеопорозом и/или остеопенией.

10. Фармацевтическая композиция, включающая эффективное количество соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или наполнитель для нее, предназначенные для лечения остеопороза и/или остеопении.

11. Применение соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 или композиции по п.10 для получения лекарственного средства для лечения остеопороза и/или остеопении.

12. Способ лечения или предупреждения остеопороза и/или остеопении, который включает введение эффективного количества соединения формулы (I) по любому из пп.1-7 или фармацевтической композиции по п.10 пациенту, нуждающемуся в таком лечении.

13. Комбинированный продукт для лечения остеопороза и/или остеопении, включающий:

(А) соединение формулы (I) по любому из пп.1-7 и

(В) другое терапевтическое средство,

причем каждый из компонентов (А) и (В) готовят в виде лекарственного средства в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

14. Комбинированный продукт по п.13, где другое терапевтическое средство выбирают из лекарственного средства в виде бисфосфонатов, терипаратида, стронция ранелата, эстрогена, минералов, витаминов или коагулянтов или их комбинаций.

15. Комбинированный продукт по п.14, в котором витамины, минералы или коагулянты выбирают из витамина С, витамина А, кальция, магния, витамина К, витамина D, витамина В₁, В₂, В₆ или других витаминоподобных соединений или их комбинаций.

16. Комбинированный продукт по п.15, в котором коагулянт является витамин К.

17. Комбинированный продукт по п.16, в которой коагулянт являются витамины К₁, К₂, К₄ или К₅.

18. Комбинированный продукт по п.13, где соединение формулы (I) не является

витамином K₃.

19. Фармацевтический препарат для лечения остеопороза и/или остеопении, включающий соединение формулы (I) по любому из пп.1-7 в количестве от 0,05 мг до 5 мг и эффективное количество другого терапевтического средства в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем.

20. Набор компонентов для лечения остеопороза и/или остеопении, включающий:

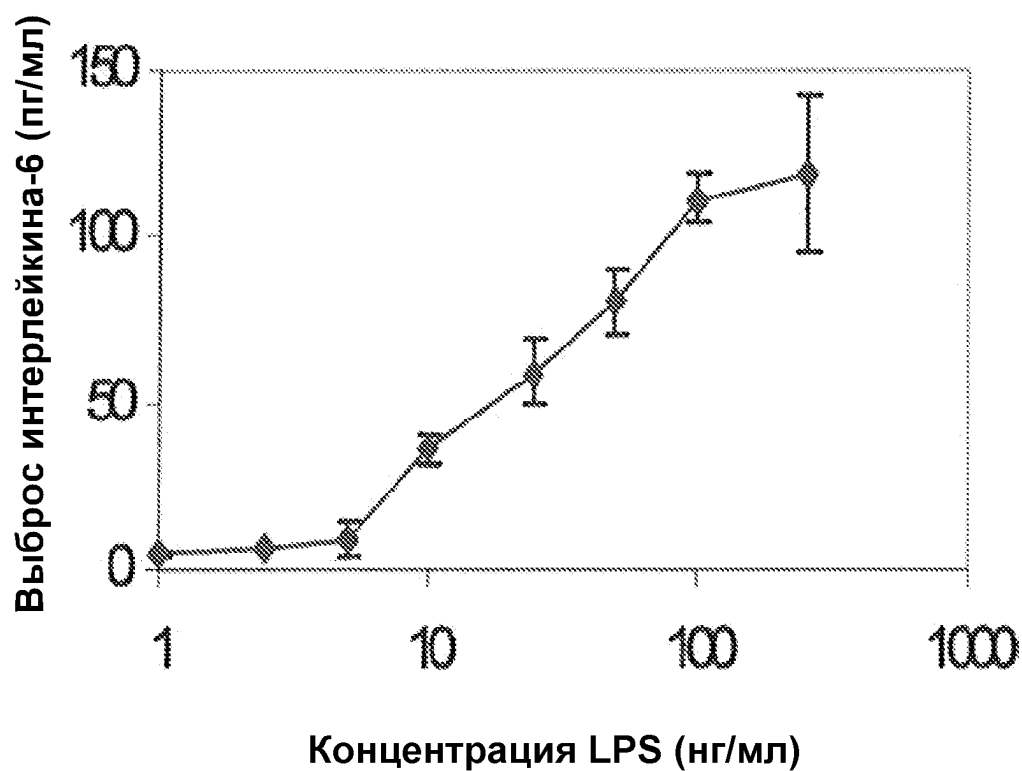
(i) фармацевтический препарат, включающий соединение формулы (I) по любому из пп.1-7 в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем; и

(ii) фармацевтический препарат, включающий другое терапевтическое средство в смеси с фармацевтически приемлемым вспомогательным средством, разбавителем или носителем,

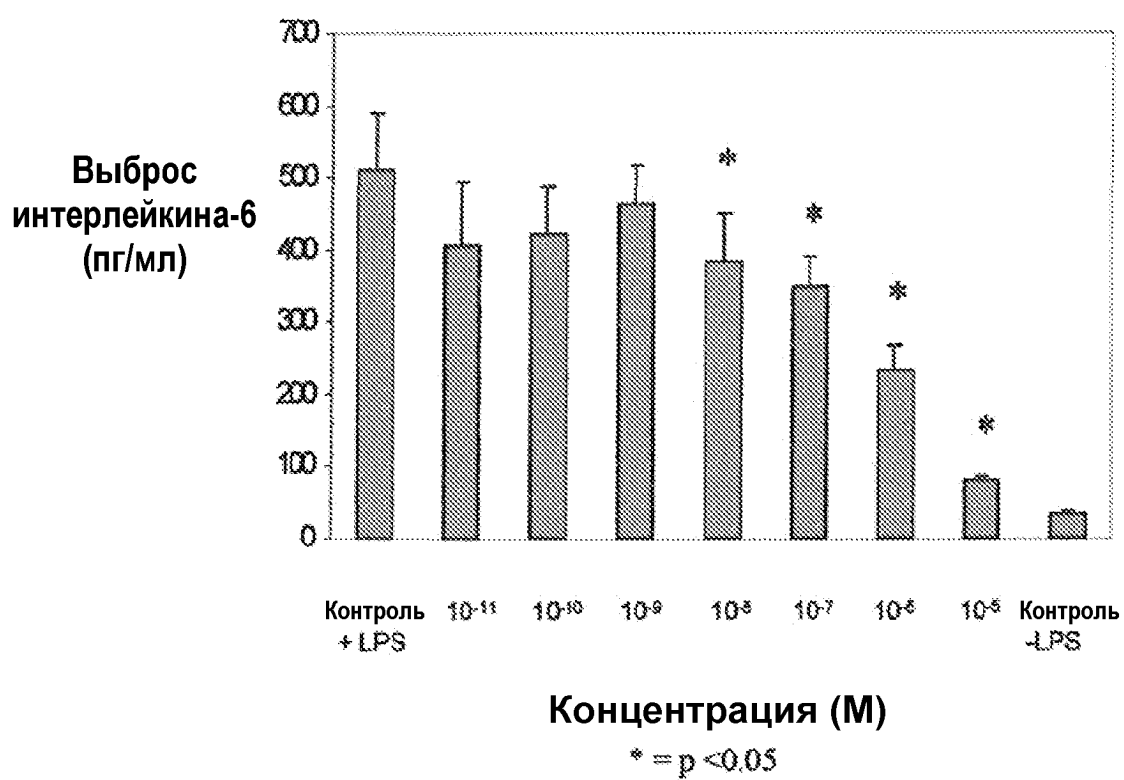
в котором каждый из компонентов (i) и (ii) предоставлен в форме, которая подходит для введения в сочетании с другим компонентом.

21. Набор для лечения остеопороза и/или остеопении, включающий соединение по любому из пп.1-7 и один или более витаминов или минералов, которые выбирают из витамина C, витамина A, витамина D, витамина B₁, витамина B₂, витамина B₆, пантотеновой кислоты, фолиевой кислоты, кальция и магния.

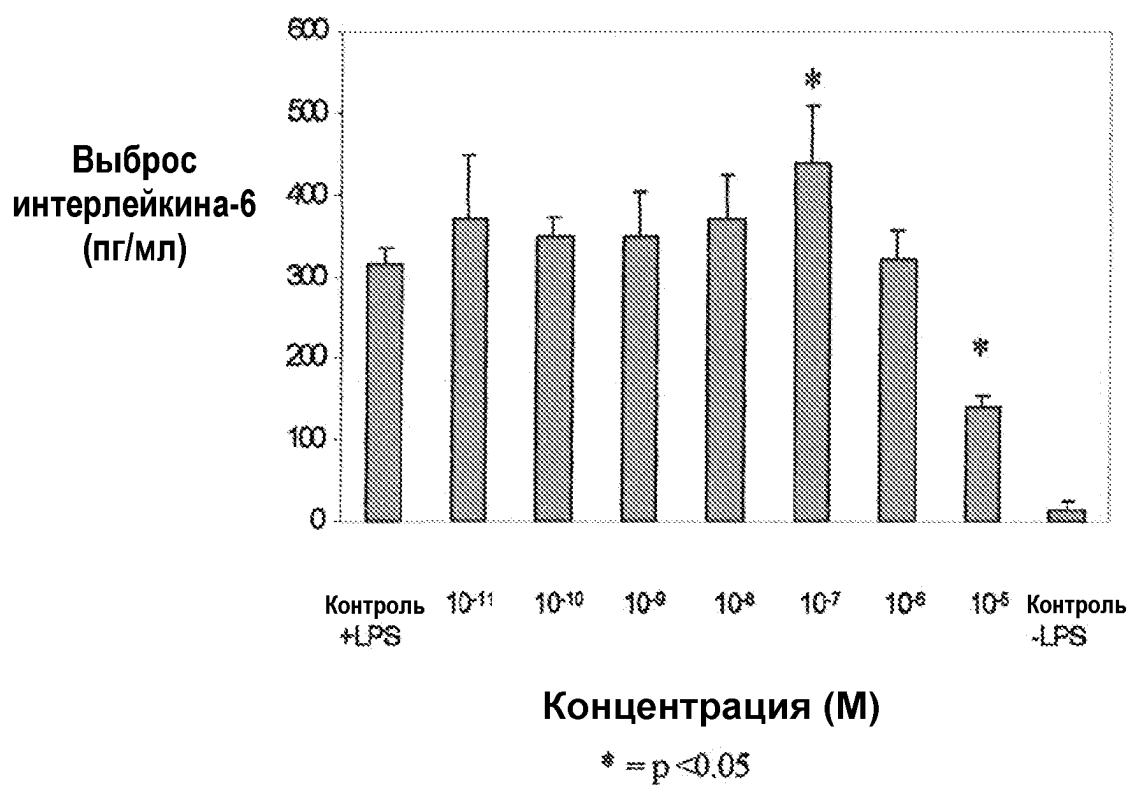
22. Набор по п.21, в котором одним или более витаминами или минералами являются витамин D и кальций.



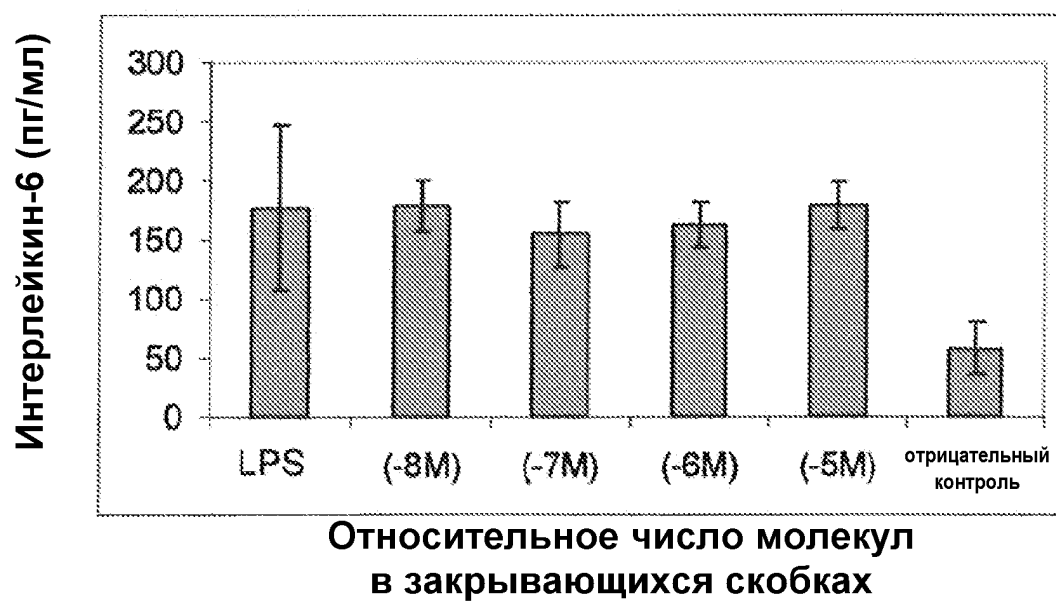
ФИГ. 1



ФИГ. 2

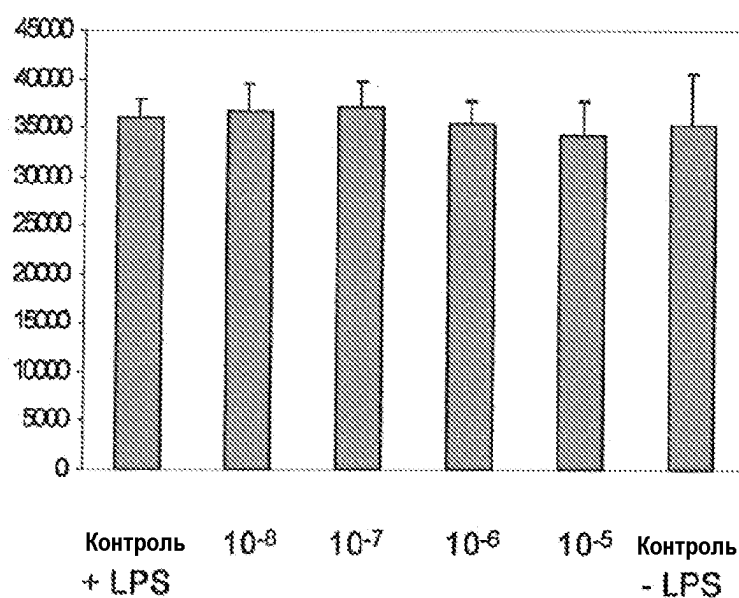


ФИГ.3



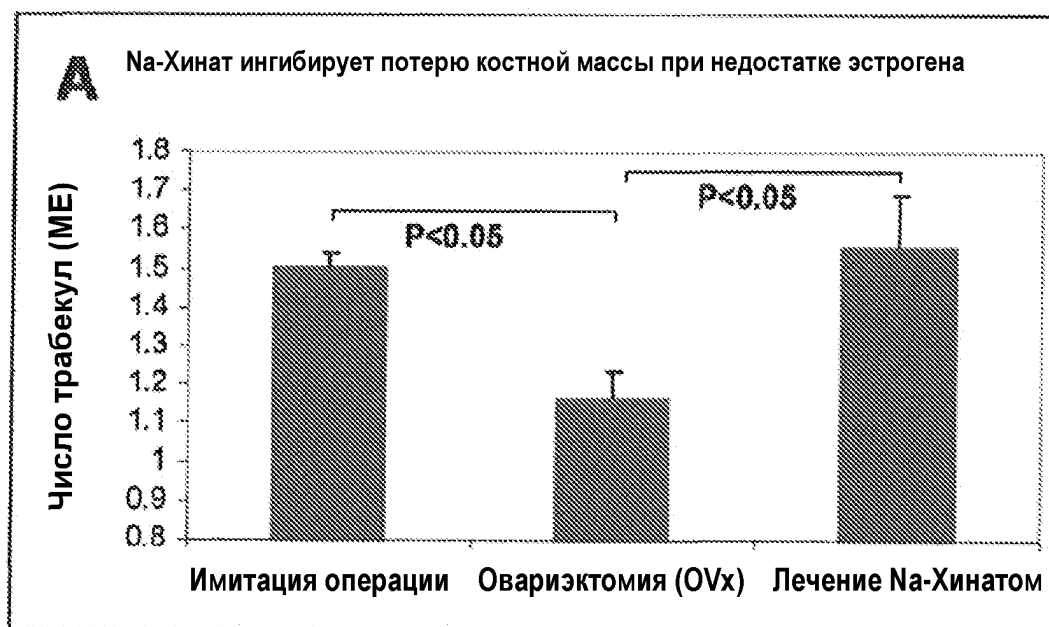
ФИГ.4

Включение
 ^3H -тимидина
(импульсов/мин)

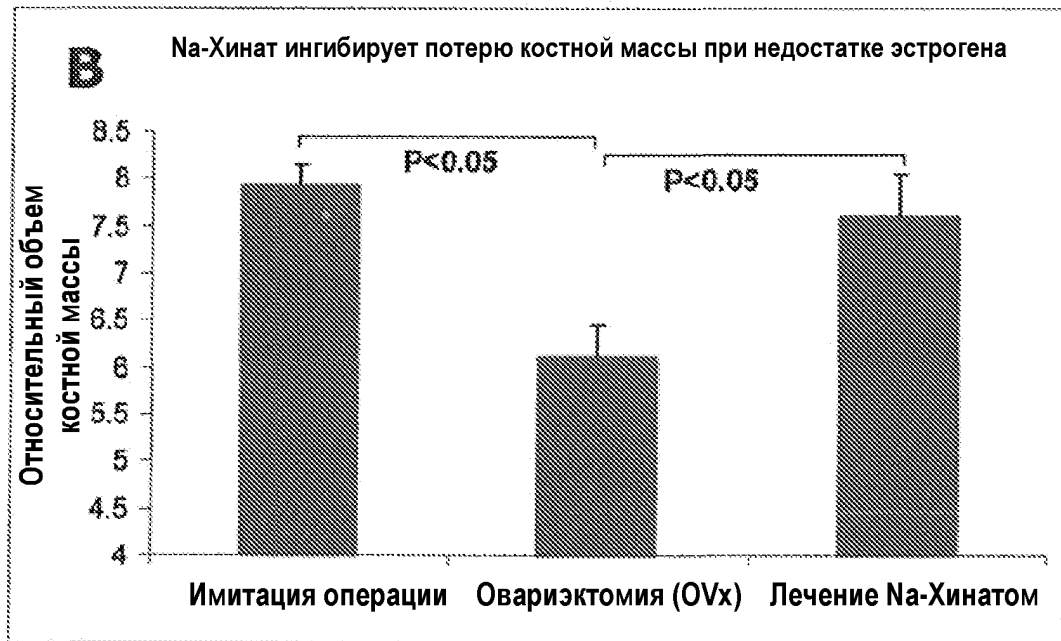


Концентрация (М)

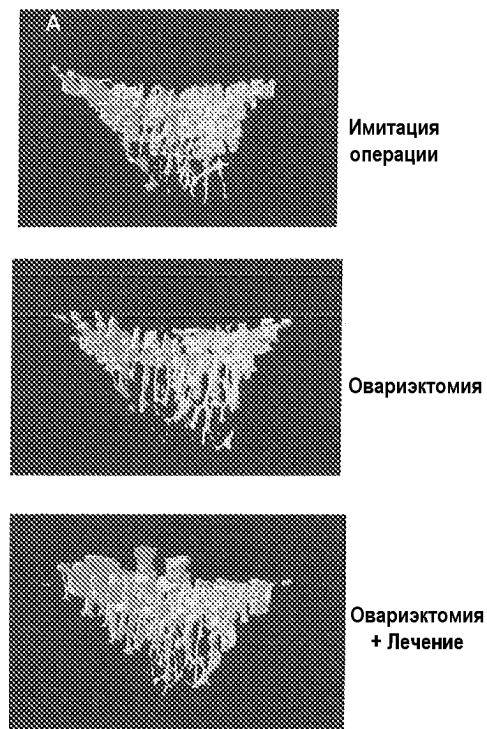
ФИГ.5



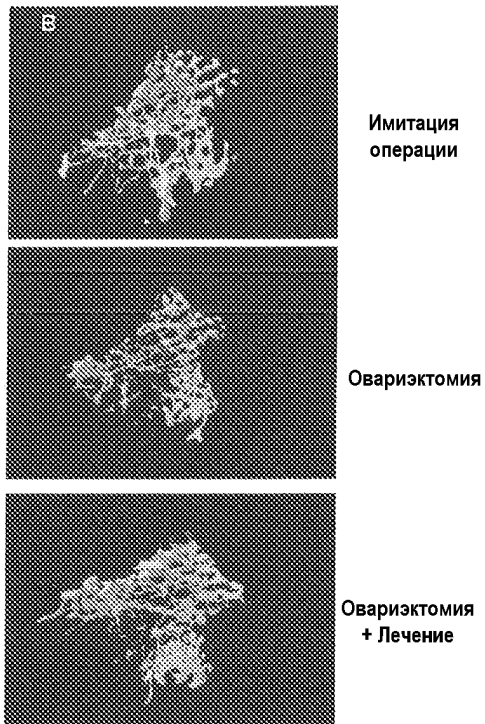
ФИГ.6А



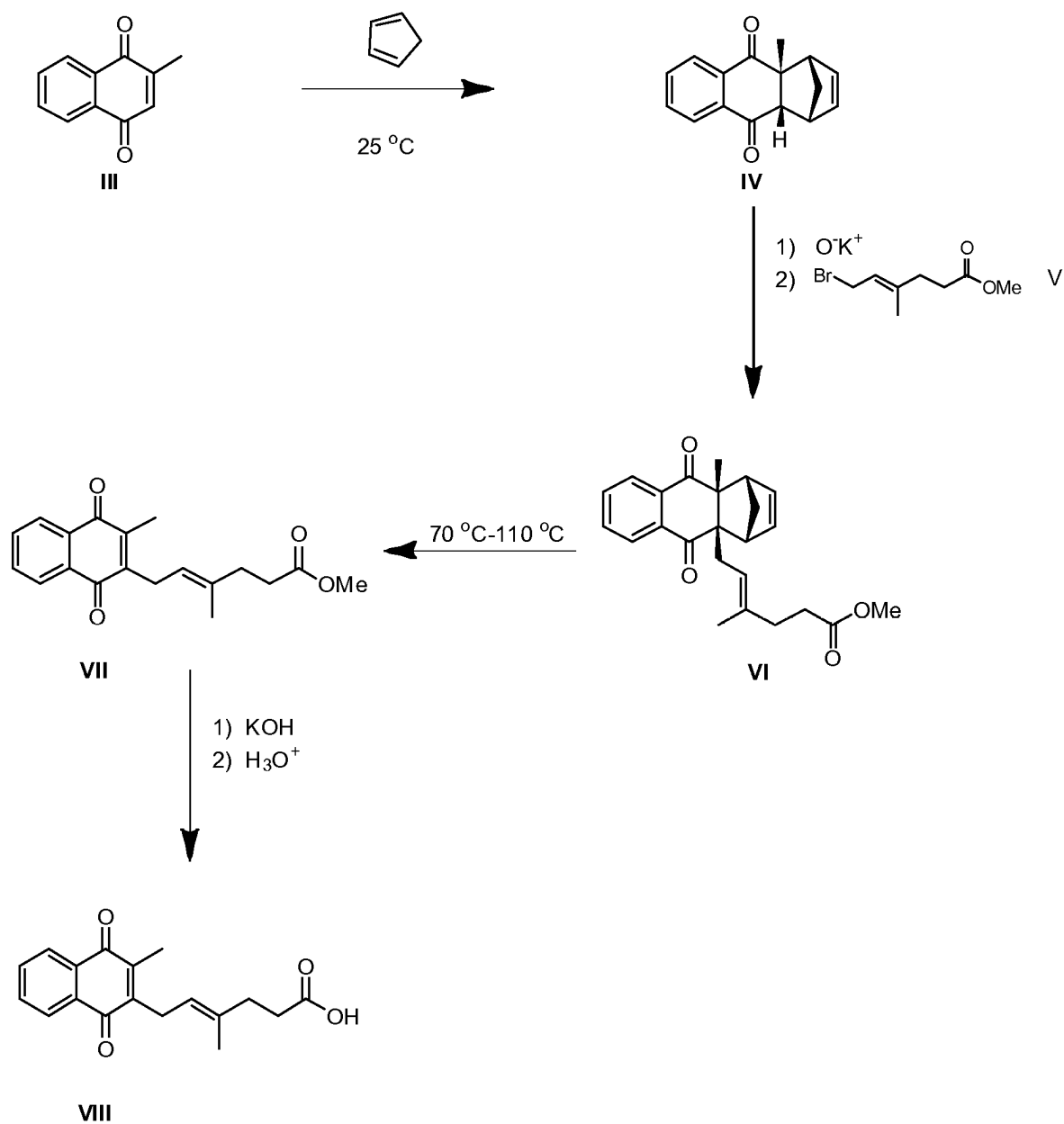
ФИГ.6В



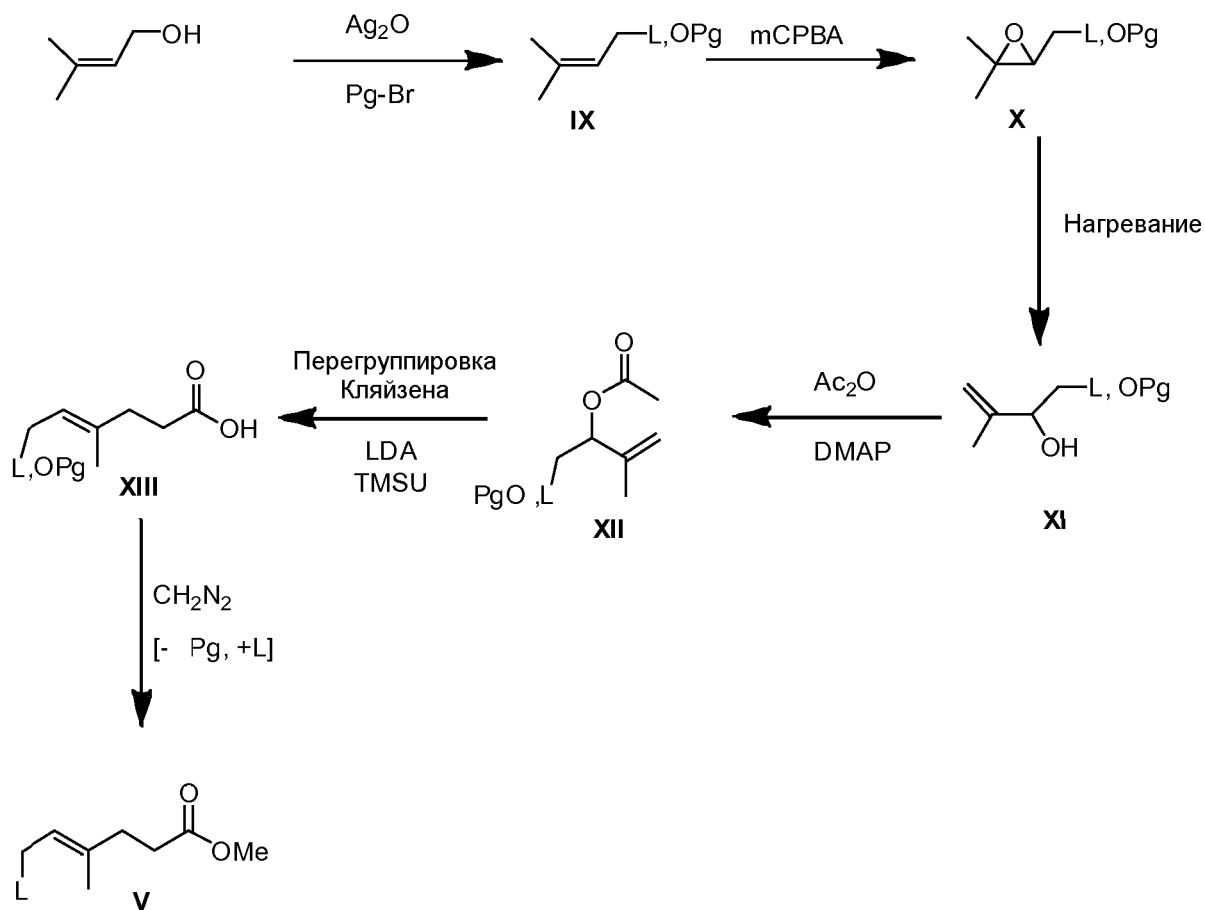
ФИГ.7А



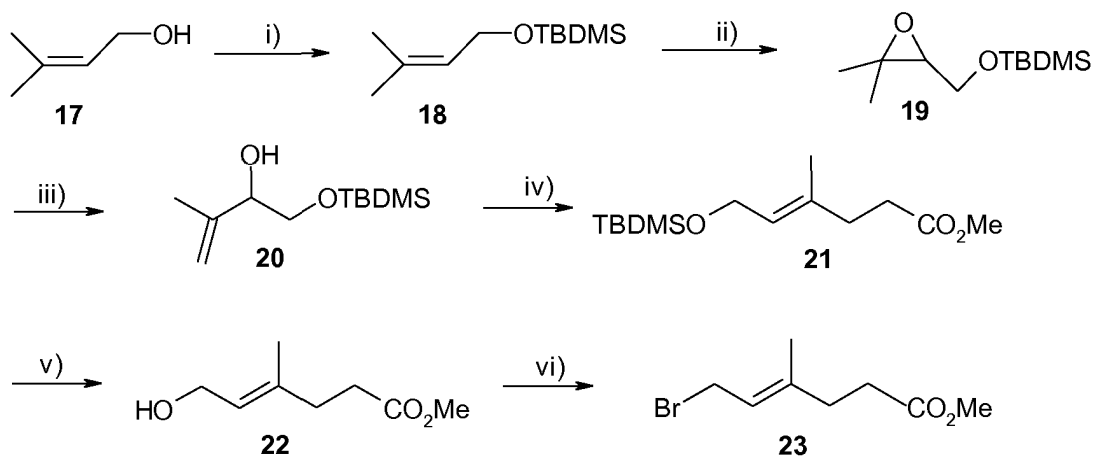
ФИГ.7В



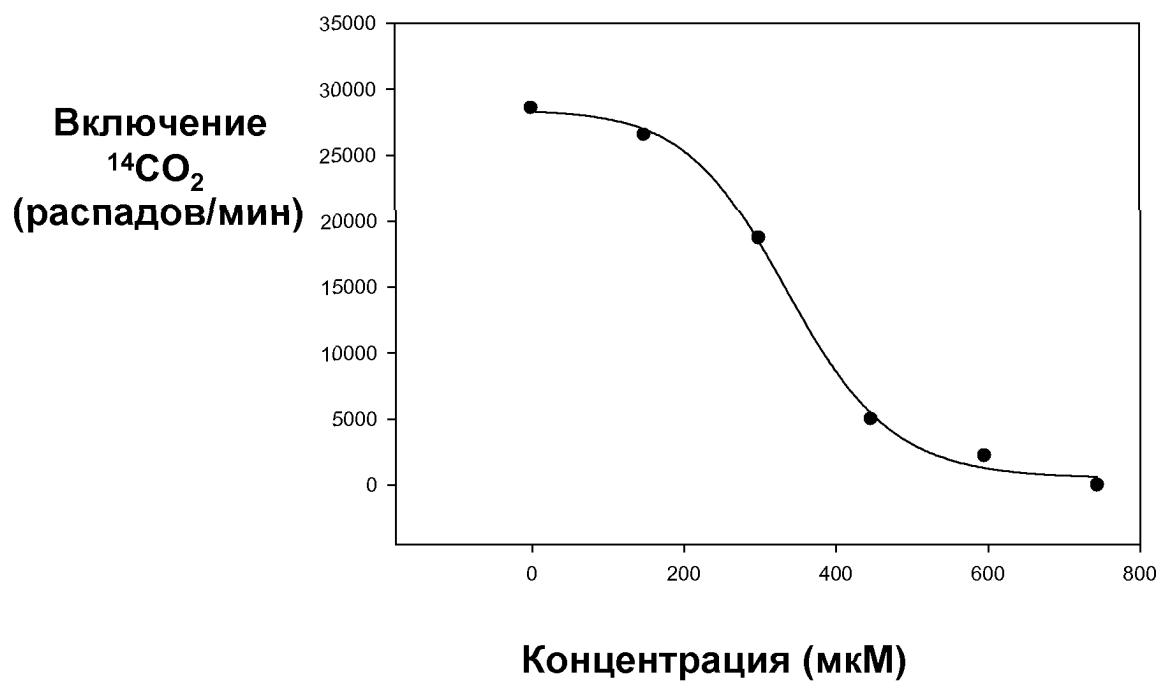
ФИГ.8



ФИГ.9А

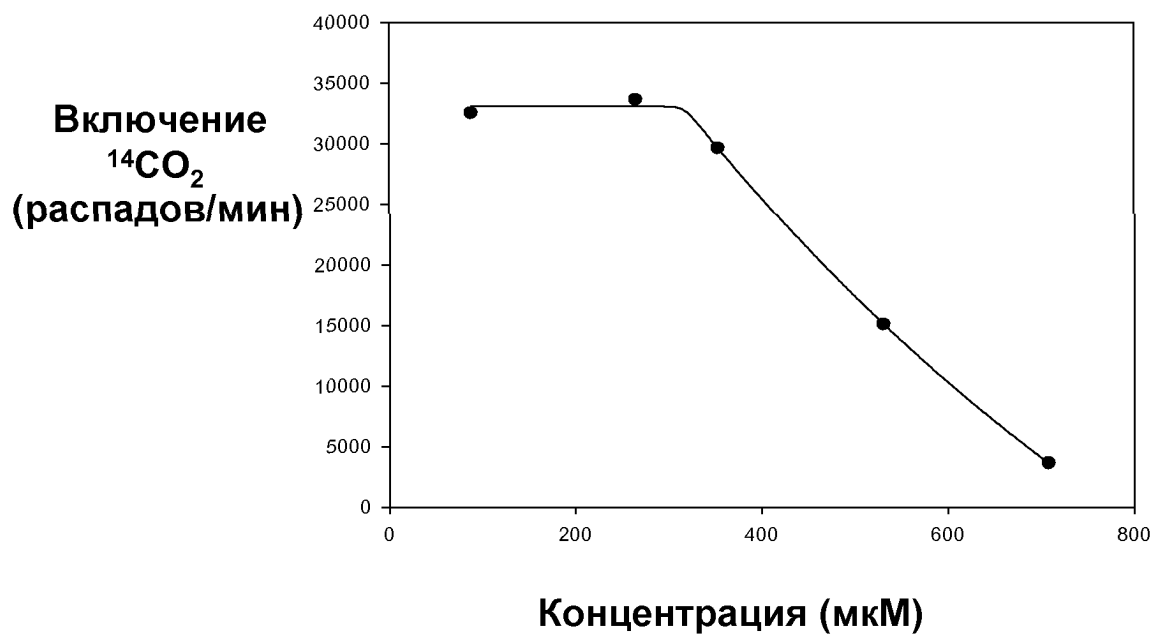


ФИГ.9В



Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью KCAT-5C (XIV)
в присутствии 220 мкМ витамина K_1 -гидрохинона (n=1)

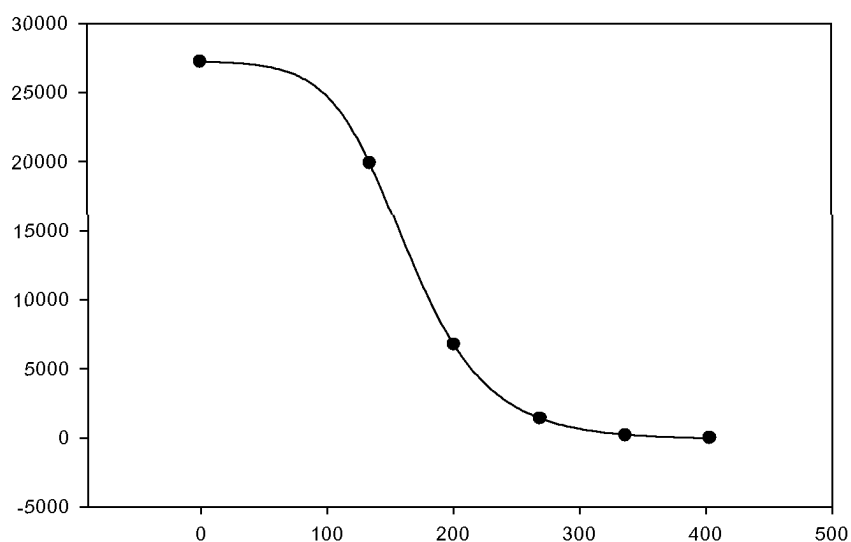
ФИГ.10



Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью KCAT-5C (XIX)
в присутствии 220 мкМ витамина K_1 -гидрохинона (n=1)

ФИГ.11

**Включение
 $^{14}\text{CO}_2$
(распадов/мин)**

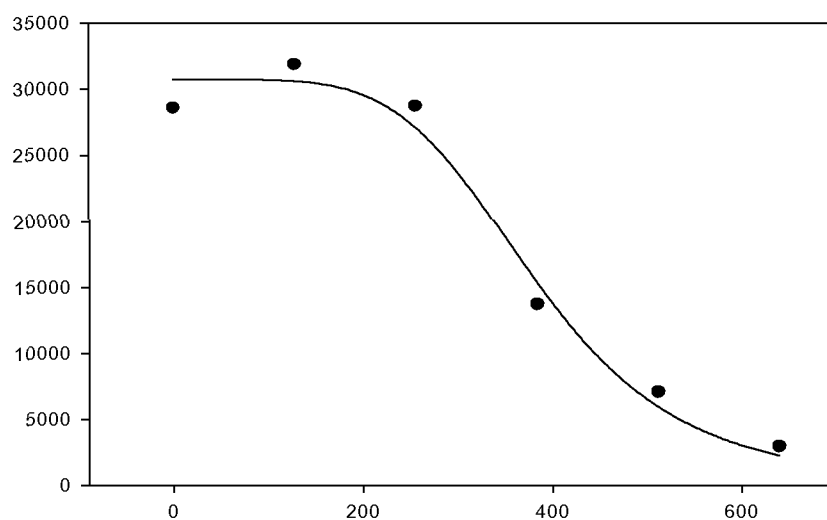


Концентрация (мкМ)

Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью Na-Хината (VIII)
в присутствии 220 мкМ витамина К₁-гидрохинона (n=1)

ФИГ.12

**Включение
 $^{14}\text{CO}_2$
(распадов/мин)**

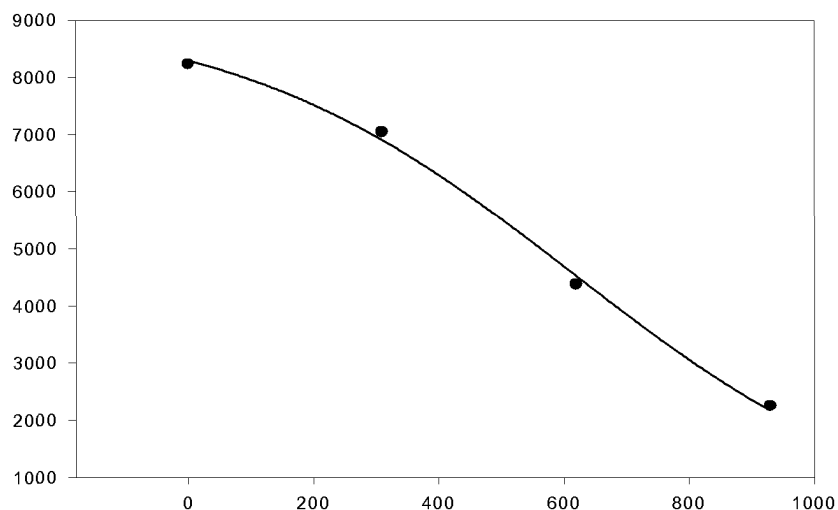


Концентрация (мкМ)

Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью Na-Хината-Ме (VII)
в присутствии 220 мкМ витамина К₁-гидрохинона (n=1)

ФИГ.13

**Включение
 $^{14}\text{CO}_2$
(распадов/мин)**

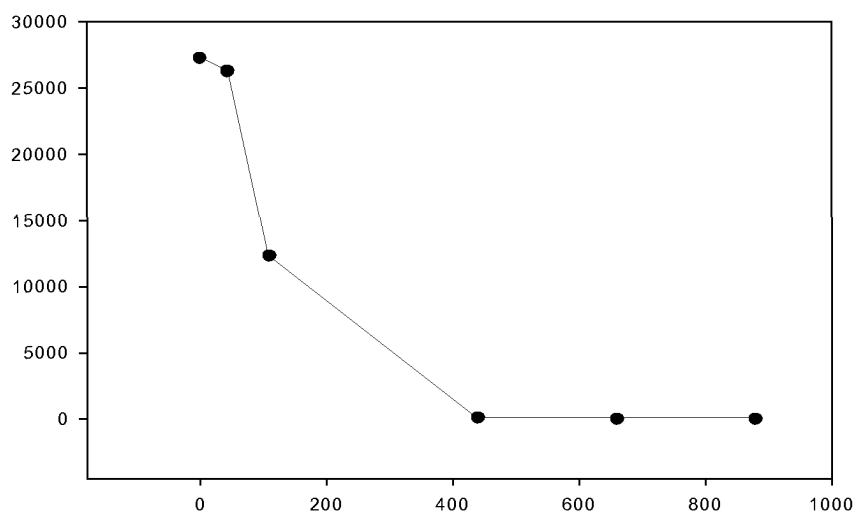


Концентрация (мкМ)

Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью QCAT-Me (XVIII)
в присутствии 220 мкМ витамина К₁-гидрохинона (n=1)

ФИГ.14

**Включение
 $^{14}\text{CO}_2$
(распадов/мин)**

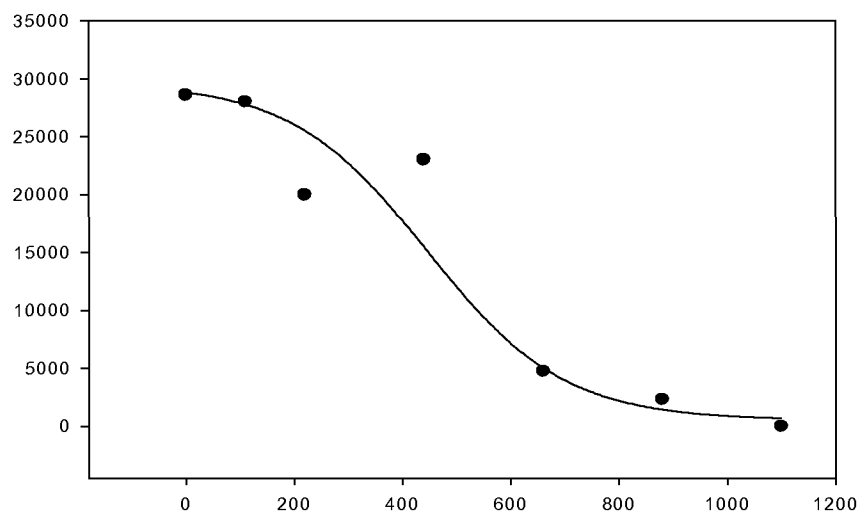


Концентрация (мкМ)

Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью DMK (XVI)
в присутствии 220 мкМ витамина К₁-гидрохинона (n=1)

ФИГ.15

Включение
 $^{14}\text{CO}_2$
(распадов/мин)

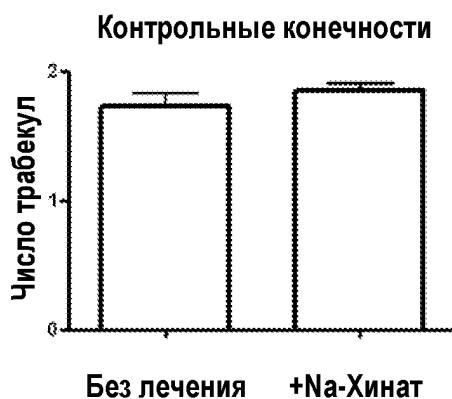


Концентрация (мкМ)

Ингибирование γ -карбоксилазы с помощью витамина K_3 (III)
в присутствии 220 мкМ витамина K_1 -гидрохинона (n=1)

ФИГ. 16

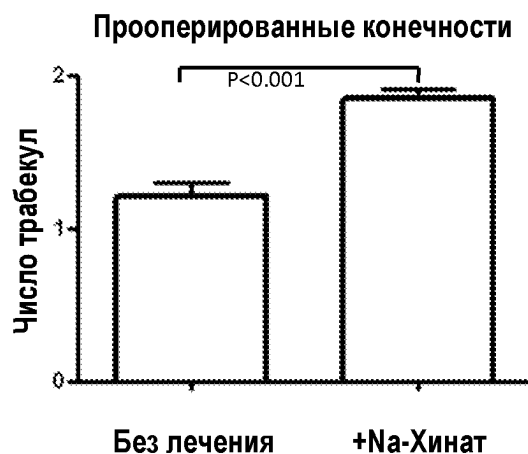
Na-Хинат не изменяет нормальное число трабекул в кости



Число трабекул в большеберцовых костях
не прооперированных (контрольных) мышей.

ФИГ. 17

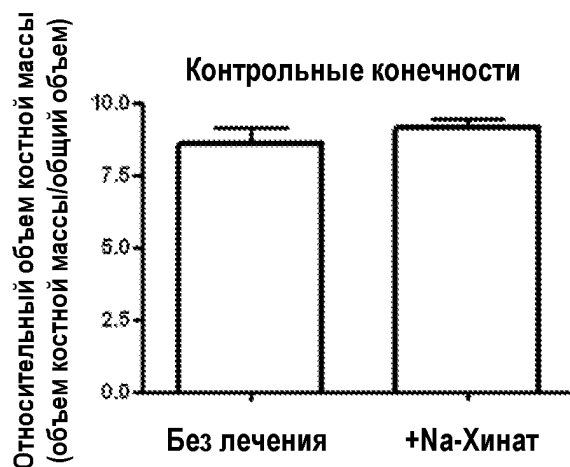
**Na-Хинат ингибирует потерю костной массы
в подвергнутых нейрэктомии конечностях**



Число трабекул в большеберцовых костях
подвергнутых нейрэктомии мышей.

Фиг.18

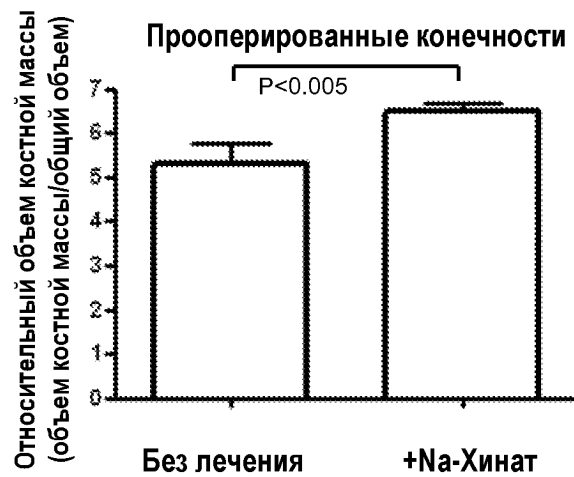
Na-Хинат не изменяет нормальный объем костной ткани



Относительный объем костной массы в большеберцовых костях
не прооперированных (контрольных) мышей.

Фиг.19

**Na-Хинат ингибирует потерю костной массы
в подвергнутых нейрэктомии конечностях**



Относительный объем костной массы в большеберцовых костях подвергнутых нейрэктомии мышей.

ФИГ.20