

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0708619-9 A2



* B R P I 0 7 0 8 6 1 9 A 2 *

(22) Data de Depósito: 06/03/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)

(51) Int.CI.:
A61K 31/497 2006.01
A61P 19/10 2006.01

(54) Título: USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVINIR E/OU TRATAR DISTÚRBIOS OU CONDIÇÕES RELACIONADOS COM O OSSO, PARA PREVINIR E/OU TRATAR OSTEOPOROSE, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA, E PARA REALÇAR A CICATRIZAÇÃO DA FRATURA

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2006 US 60/780252

(73) Titular(es): AstraZeneca AB

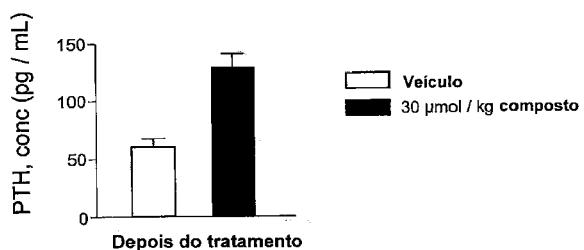
(72) Inventor(es): Anna-Lena Berg, Ratan Bhat

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT SE2007000216 de 06/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/102770 de 13/09/2007

(57) Resumo: USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR DISTÚRBIOS OU CONDIÇÕES RELACIONADOS COM O OSSO, PARA PREVENIR E/OU TRATAR OSTEOPOROSE, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA, E PARA REALÇAR A CICATRIZAÇÃO DA FRATURA. A presente invenção diz respeito a um novo uso de um composto da fórmula (I) em que R₁ é NH₂, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila ou 4-etylpirazin-1-ila; R₂ é hidrogênio, flúor, CH₃, CH₂CH₃, oCH₃, CF₃ ou OCF₃; R₃ é hidrogênio, CH₃ ou flúor; como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios relacionados com o osso, osteoporose e aumentar a formação óssea, densidade mineral óssea. A presente invenção diz respeito ainda a um método de prevenção e/ou tratamento destes distúrbios.





“USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR DISTÚRBIOS OU CONDIÇÕES RELACIONADOS COM O OSSO, PARA PREVENIR E/OU TRATAR OSTEOPOROSE, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A 5 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA, E PARA REALÇAR A CICATRIZAÇÃO DE FRATURA”

Campo da Invenção

A presente invenção diz respeito a um novo uso de certos inibidores de GSK3, isto é, 3-amino-6-{4-substituído)sulfonil]fenil}-N-10 piridin-3-ilpirazino-2-carboxamidas na fabricação de um medicamento para o tratamento e/ou prevenção de distúrbios ou condições relacionados com o osso, tais como osteoporose e formação óssea e densidade mineral óssea aumentadas. A presente invenção ainda diz respeito a um método de tratamento e/ou prevenção destes distúrbios.

Fundamento da invenção

A glicogênio sintase cinase 3 (GSK3) é uma cinase de proteína serina / treonina composta de duas isoformas (α e β), que são codificadas pelos genes distintos mas são altamente homólogas dentro do domínio catalítico. A GSK3 é altamente expressada no sistema nervoso central e periférico. A GSK3 fosforila diversos substratos incluindo tau, β -catenina, glicogênio sintase, piruvato desidrogenase e fator de início de alongamento 2b (eIF2b). A insulina e os fatores de crescimento ativam a cinase de proteína B, que fosforila GSK3 no resíduo de serina 9 e o inativa.

GSK3 e os distúrbios ósseos

A remodelagem do esqueleto é um processo contínuo, controlado pelos hormônios sistêmicos tais como o hormônio da paratireoíde (PTH), fatores locais (por exemplo, prostaglandina E₂), citocinas e outras substâncias biologicamente ativas. Dois tipos de célula são de importância chave: osteoblastos (responsáveis pela formação óssea) e osteoclastos

(responsáveis pela reabsorção óssea). Por intermédio do RANK, ligando RANK e do sistema regulador de osteoprotegerina estes dois tipos de célula interagem para manter a metabolização óssea normal (Bell NH, Current Drug Targets – Immune, Endocrine & Metabolic Disorders, 2001, 1: 93-102).

5 A osteoporose é um distúrbio esquelético em que a massa óssea baixa e a deterioração da microarquitetura óssea leva à fragilidade óssea aumentada e risco de fratura. Para tratar a osteoporose, as duas estratégias principais são inibir a reabsorção óssea ou estimular a formação de osso. A maioria dos medicamentos correntemente no mercado para o tratamento de
10 osteoporose atuam para aumentar a massa óssea pela inibição da reabsorção óssea osteoclastica. É reconhecido que um medicamento com a capacidade para aumentar a formação óssea seria de enorme valor no tratamento da osteoporose assim como tendo o potencial para realçar a cicatrização de fraturas em pacientes.

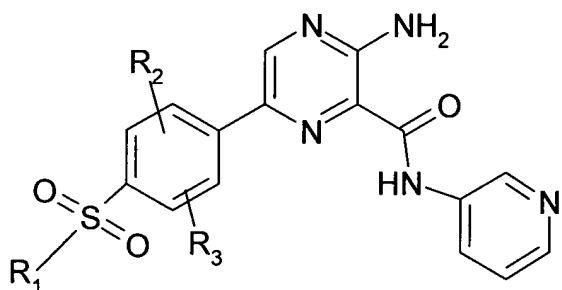
15 Estudos *in vitro* recentes sugerem um papel de GSK3 β na
diferenciação de osteoblasto. Primeiro, foi mostrado que os glicocorticóides
inibem a progressão do ciclo celular durante a diferenciação de osteoblasto
em cultura. O mecanismo por detrás disto é a ativação de GSK3 β em
osteoblastos, resultando na infra-regulagem de c-Myc e o impedimento da
20 transição de ciclo celular G₁/S. O ciclo celular atenuado e os níveis de c-Myc
reduzidos são retornados ao normal quando a GSK3 β é inibida usando cloreto
de lítio (Smith *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277: 18191-18197). Em segundo
lugar, a inibição de GSK3 β na linhagem de célula mesenquimatosa
pluripotente C3H10T1/2 leva a um aumento significante na atividade de
25 sinalização da β -catenina endógena. Isto, por sua vez, induz a expressão do
mRNA e proteína da fosfatase alcalina, um marcador da diferenciação de
osteoblasto inicial (Bain *et al.*, Biochem. Biophys. Res. Commun., 2003, 301:
84-91).

Os dados *in vivo* publicados confirmando os efeitos *in vitro* de

GSK3 β sobre a diferenciação de osteoblasto estão ainda faltando. Entretanto, estudos pelos inventores claramente mostram uma formação óssea aumentada em ratos tratados com um inibidor de GSK3 β (ver abaixo nos Exemplos).
5 Também deve ser mencionado que os pacientes tratados com lítio têm níveis aumentados de fosfatase alcalina específica de osso, fornecendo indiretamente suporte para a noção de que a inibição de GSK3 β poderia levar ao estímulo de osteoblasto e à formação óssea aumentada (Broulik *et al.*, Clinica Chemica Acta, 1984, 140: 151-155).

Descrição Detalhada da Invenção

10 A presente invenção é direcionada ao uso de um composto da
fórmula (I)



(I)

em que R_1 é NH_2 , piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila ou 4-etilpiperazin-1-ila;

R_2 é hidrogênio, flúor, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 ou OCF_3 ;

15 R_3 é hidrogênio, CH_3 ou flúor;

como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento e/ou prevenção de distúrbios ou condições relacionados com o osso.

Um aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), em que R_1 é NH_2 , piperazin-1-ila ou 4-metilpiperazin-1-ila, R_2 é hidrogênio e R_3 é hidrogênio como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento e/ ou prevenção de distúrbios ou condições relacionados

com o osso.

Um aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), que é 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida, 3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonilfenil)-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida ou 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoilfenil)pirazino-2-carboxamida, como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento e/ ou prevenção de distúrbios ou condições relacionados com o osso.

Os usos dos seguintes compostos nomeados da fórmula (I) também são incluídos na presente invenção,

3-amino-6-[2,5-diflúor-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-flúor-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-3-(trifluorometóxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[5-fluoro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida e

5 3-amino-6-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida, como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

10 Um aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para tratar a osteoporose.

Um aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para aumentar e promover a formação óssea em mamíferos.

15 Um aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para aumentar densidade mineral óssea em mamíferos.

20 Um outro aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para reduzir a taxa de fratura e/ou aumento na taxa de cicatrização de fratura em mamíferos.

Um outro aspecto da invenção é direcionado ao uso de um composto da fórmula (I), como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, para aumentar formação óssea de estrutura porosa e/ou formação óssea nova em mamíferos.

25 Um outro aspecto da invenção é direcionado a um método de prevenção e/ou tratamento de distúrbios relacionados com o osso que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

Um outro aspecto da invenção é direcionado a um método de prevenção e/ou tratamento de osteoporose que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal prevenção e/ou tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

5 Um outro aspecto da invenção é direcionado a um método de aumentar a formação óssea que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

10 Um outro aspecto da invenção é direcionado a um método de crescente densidade mineral óssea que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

15 Um outro aspecto da invenção é direcionado a um método de reduzir a incidência de fratura que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

20 Um outro aspecto da invenção é direcionado a um método de realçar a cicatrização de fratura que compreende administrar a um mamífero em necessidade de tal tratamento, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

25 Um outro aspecto da invenção é direcionado aos ditos métodos e em que o dito mamífero é um ser humano.

Um outro aspecto da invenção é direcionado aos ditos métodos e em que o dito mamífero é um animal vertebrado, preferivelmente mas não

limitado a animais maiores tais como cavalos, camelos, dromedários mas não limitados a estes.

Os compostos da fórmula (I) incluindo os aqui nomeados são divulgados na WO 03/004472. O efeito dos compostos da presente invenção no crescimento ósseo foi investigado. Foi descoberto que tais compostos são bem apropriados para promover e aumentar a formação óssea, aumentar a densidade mineral óssea e consequentemente para inibir os distúrbios relacionados com o osso tais como osteoporose.

O uso de inibidores de GSK3, os compostos da fórmula (I), na osteoporose primária e secundária, onde a osteoporose primária inclui osteoporose pós menopausa e osteoporose senil tanto no homem quanto na mulher, e osteoporose secundária inclui osteoporose induzida por cortisona, assim como qualquer outro tipo de osteoporose secundária induzida, são incluídas no termo osteoporose. Além disso, estes inibidores também podem ser usados nos tratamentos de mieloma. Estes inibidores podem ser administrados local ou sistemicamente, em regimes de formulação diferentes, para tratar estas condições.

A promoção e aumento de formação óssea torna estes compostos da fórmula (I) adequados para reduzir a incidência de fratura, para reduzir a taxa de fratura e/ou aumento na taxa de cicatrização de fratura, para aumentar formação óssea de estrutura porosa e/ou formação óssea nova em mamíferos.

O uso para promover e aumentar a formação óssea nova pode ser em conexão com a cirurgia. Esta invenção pode ser usada durante a cirurgia, onde o cirurgião do tratamento colocará a invenção localmente em uma formulação apropriada, próxima do osso deficiente e/ou na cavidade corporal. O osso pode ter sido quebrado, e utilizando a invenção como aqui descrito e reivindicado será depois colocada na ou próxima a fratura durante o reparo da fratura aberta. Em alguns casos pedaços de osso podem ser perdidos

(por exemplo, depois da remoção do tumor ou acidentes graves), e utilizando a invenção como aqui descrita e reivindicada será depois colocada próxima ao local de cirurgia óssea construtiva.

5 Um outro aspecto da invenção é direcionado aos implantes para implantação em tecido ósseo tendo uma taxa melhorada de união entre o implante e o tecido ósseo tal que os períodos de cicatrização após a cirurgia sejam reduzidos e/ou uma carga imediata ou inicial do implante sejam possibilitados.

10 Um outro objetivo da invenção é fornecer um implante que forme uma ligação mecanicamente mais forte com tecido ósseo. Assim, um implante pretendido para o implante em tecido ósseo tendo uma biocompatibilidade melhorada deve ser fornecido.

15 Como aqui usado o termo “implante” inclui dentro do seu escopo qualquer dispositivo ou material junto com a formulação do composto pretendido a ser implantado em um corpo de um animal vertebrado, em particular um mamífero, tal como um ser humano. Os implantes podem ser usados para restituir anatomia e/ou restaurar qualquer função do corpo.

20 No geral, um implante é composto de uma ou várias partes de implante. Por exemplo um implante dentário usualmente compreende uma fixação dentária ligada a partes de implantes secundárias, tais como um apoio e/ou um dente de restauração. Entretanto, qualquer dispositivo, tal como uma fixação dentária, pretendido para o implante pode ser apenas aludido como um implante mesmo se outras partes devem ser conectadas a ele.

25 Como aqui usado o termo “implante (pretendido) para o implante em tecido ósseo” refere-se aos implantes pretendidos para implante pelo menos parcial em tecido ósseo, tal como implante dentários, implantes ortopédico, e outros. Um implante para o implante em tecido ósseo também pode ser aludido como um implante de tecido ósseo. Os exemplos não limitantes de tais implantes são uma junta femoral do quadril protético; uma

cabeça femoral protética; uma fossa acetabular protética; um cotovelo protético, incluindo implantes adaptados para restituir um tronco, uma cunha, ou um inserto articular; um joelho protético, incluindo implantes adaptados para restituir um componente femoral, um componente tibial, um tronco, uma 5 cunha, um inserto articular ou um componente patelar; um ombro protético, incluindo implantes adaptados para restituir um tronco ou uma cabeça; um pulso protético; um tornozelo protético; uma mão protética; um dedo protético; um dedo do pé protético; uma vértebra protética; um disco espinhal protético; uma válvula de cardíaca protética; um marca-passos; um catéter; um 10 vaso protético; um implante de preenchimento de espaço; um implante para retenção de um auxiliar auditivo; um implante para fixação externa; um dispositivo intrauterino (IUDs); um dispositivo bioeletrônico, incluindo dispositivos eletrônicos intracocleares e intracranianos; uma junta artificial; um implante dentário; um implante ortopédico; um implante ossiculoplástico; 15 um implante de ouvido médio, incluindo implantes adaptados para restituir uma bigorna, um martelo, um estribo, uma bigorna-estribo, um martelo-bigorna, ou um martelo-bigorna-estribo; um implante de cóclea; e um dispositivo de fixação ortopédica, incluindo um prego, um parafuso, um grampo ou uma placa.

20 Como aqui usado o termo “superfície de implante” refere-se a pelo menos uma região de superfície definida de um implante. Assim, a região de superfície definida pode incluir a área de superfície inteira do implante ou porções desta.

25 Um exemplo de um superfície de implante pretendido para o implante em tecido ósseo é a superfície de uma fixação dentária que é pretendida para o implante no osso maxilar de um paciente e para estar em contato com o tecido ósseo.

Um outro exemplo de uma superfície de implante pretendido para o implante em tecido ósseo é a superfície de um implante de junta de

quadril que é pretendido para o implante no colo do fêmur de um paciente.

É essencial que o implante estabeleça uma estabilidade suficiente e união entre implante e tecido ósseo para permitir a carga imediata ou inicial divulgada acima do implante. Também deve ser mencionado que 5 uma carga imediata ou inicial do implante pode ser benéfico para formação óssea.

10 Alguns dos metais ou ligas, tais como titânio, zircônio, hafnio, tântalo, nióbio, ou ligas destes, que são usadas para implantes ósseos são capazes de formar uma união relativamente forte com o tecido ósseo, uma união que pode ser tão forte quanto o tecido ósseo por si, algumas vezes ainda mais forte. Esta união entre o metal e o tecido ósseo tem sido chamada de “osseointegração” por Brânemark *et al.* *Acta Orthop Scand*, 1981, 52, 155-170. Embora a união entre o metal, por exemplo, titânio, e o tecido ósseo possa ser comparativamente forte, é desejável para aumentar esta união.

15 Assim, um aspecto da invenção é direcionado aos implantes tratados com um composto da fórmula (I), como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável ou uma composição incluindo um tal composto. Um aspecto da invenção é direcionado a implantes metálicos. Um outro aspecto da invenção é direcionado a implantes metálicos, que são 20 fabricados de titânio comercialmente puro ou liga de titânio. Um outro aspecto da invenção é um implante dentário e um implante ortopédico.

Os exemplos de compostos úteis no tratamento de implantes são sem limitação compostos da fórmula (I), tais como

25 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonilfenil)-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida;

3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoilfenil)pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2,5-difluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-etyl-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

5 3-amino-6-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

10 3-amino-6-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-3-(trifluorometóxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

15 3-amino-6-[5-fluoro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

20 3-amino-6-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-etylpirazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida e

25 3-amino-6-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida, como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

Os compostos usados de acordo com a presente invenção podem ter centros quirais e/ou centros isoméricos geométricos (isômeros E- e Z-), e deve ser entendido que a invenção também abrange os usos de tais isômeros ópticos, diastereoisômeros e geométricos.

A invenção ainda abrange o uso de qualquer e todas as formas tautoméricas de um composto da fórmula (I).

Um sal farmaceuticamente aceitável adequado do composto útil de acordo com a invenção é, por exemplo, um sal de adição de ácido, que 5 é suficientemente básico, por exemplo um ácido orgânico ou inorgânico. Além disso um sal farmaceuticamente aceitável adequado dos compostos da invenção, que é suficientemente ácido, é um sal de metal alcalino, um sal de metal alcalino terroso ou um sal com uma base orgânica, que produz um cátion fisiologicamente aceitável.

10 O composto da fórmula (I) ou sal deste, pode ser preparado como descrito na WO 03/004472, que é por meio deste incorporada por referência.

Composição Farmacêutica

A composição usada de acordo com a presente invenção pode 15 estar em uma forma adequada para a administração oral, por exemplo como um tablete, pílula, xarope, pó, grânulo ou cápsula, para injeção parenteral (incluindo intravenosa, subcutânea, intramuscular, intravascular ou infusão) como uma solução, suspensão ou emulsão estéreis, para a administração tópica como um ungüento, emplastro ou creme, para a administração retal 20 como um supositório e para administração local em uma cavidade corporal ou em uma cavidade óssea como um implante ou na superfície de implante. A composição pode ser incorporada em e/ou associada com (física e / ou quimicamente) a superfície do implante, ou administrada separadamente (antes, ao mesmo tempo ou depois) com respeito ao implante na cavidade 25 corporal ou cavidade óssea.

A composição pode ser incorporada em e/ou associada com o implante de superfície usando qualquer método adequado, tal como:

- deposição de plasma da substância sobre o implante,
- qualquer tratamento eletroquímico envolvendo a

substância, por exemplo, anodização do implante em um eletrólito compreendendo a substância,

5 - tratamento do implante com uma solução aquosa e/ou não aquosa compreendendo a substância, por exemplo, mergulhando-se o implante na dita solução,

- tratamento do implante com uma técnica sol-gel envolvendo a substância, ou

- qualquer combinação destes métodos ou semelhante.

10 No geral as composições descritas acima podem ser preparadas de uma maneira convencional usando carregadores ou diluentes farmaceuticamente aceitáveis.

15 As doses diárias adequadas dos compostos da fórmula (I) usadas no tratamento de um mamífero, incluindo o ser humano, são aproximadamente de cerca de 0,01 a 250 mg/kg de peso corporal na administração peroral e de cerca de 0,001 a 250 mg/kg de peso corporal na administração parenteral. A dose diária típica de ingredientes ativos varia dentro de uma faixa ampla e dependerá de vários fatores tais como a indicação relevante, a via de administração, a idade, peso e sexo do paciente e pode ser determinada por um médico.

20 As formas de dosagem farmacêuticas representativas ilustrativas contendo os compostos da fórmula (I), incluindo 3-amino-6-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida, 3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonilfenil)-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida ou 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoilfenil)-pirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste, são descritas na WO 03/004472, formas de dosagem estas são aqui incorporadas por referência.

Para o uso veterinário as quantidades de diferentes componentes, a forma de dosagem e a dose de medicamento pode variar e dependerá de vários fatores tais como, por exemplo a exigência individual do

animal tratado.

Foi verificado que a formação óssea e a densidade mineral óssea podem ser aumentadas pelo uso de compostos da fórmula (I) acima. O termo “terapia” como usado de acordo com a invenção também inclui 5 “prevenção” a menos que existam indicações específicas ao contrário. Os termos “terapêutico” e “terapeuticamente” devem ser interpretados consequentemente.

Exemplos

A invenção é agora descrita abaixo pelos exemplos não 10 limitantes:

Exemplo 1

A formação óssea aumentada em ratos tratados com 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida

15 O composto 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida foi formulado como uma solução em água. Ratos Han Wistar machos e fêmeas foram dosados pela gavagem oral, em dosagens de 10, 30 ou 60 $\mu\text{mol/kg/dia}$ por quatro semanas e comparados aos controles de veículo. Necrópsias completas foram executadas 20 e os tecidos preservados em formalina a 10 %. O fêmur, junta femorotibial, esterno e patas traseiras foram descalcificadas, embutidas em parafina, cortados na espessura de 5 μm e tingidos com hematoxilina e eosina. Como avaliado pela microscopia ótica, a formação óssea aumentada na forma de trabéculas espessada, osso cortical espessado, hiperostose periosteal e número 25 aumentado de osteoblastos ocorreram em todos os níveis de dose (Figura 1b).

Figura 1a mostra trabéculas normais e medula óssea no fêmur (diáfise) de um rato de controle tratado com veículo. Figura 1b mostra um aumento marcado na formação de osteóide na mesma área do fêmur em um rato tratado com 60 $\mu\text{mol/kg}$ de 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-

il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida por 4 semanas. (ampliação: x100).

Exemplo 2

5 Os níveis de osteocalcina, hormônio para tireóide (PTH) e calcitonina aumentados em ratos tratados com 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida

10 Em um estudo de rato separado, o efeito do composto 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida nos níveis de osteocalcina, usados como um marcador para 15 formação óssea, foi estudado. Hormônio da paratireóide (PTH) e níveis de calcitonina também foram analisados. O composto foi formulado como uma solução em água. Aos ratos Sprague Dawley machos foram dados 30 μ mol/kg/dia do composto oralmente por 7 dias e depois comparados aos ratos de controle de veículo. As amostras de sangue foram coletadas antes da 20 primeira administração de medicamento no dia 1, e 3 horas depois da última dose no dia 7. Os níveis plasmáticos de osteocalcina foram medidos usando um imunoensaio comercial (kit de ELISA (catálogo # BT-490, Biomedical Technologies Inc. MA, USA)). Níveis de PTH intato foram analisados usando 25 um kit ELISA comercial (catálogo # 60-2700, Immutopics Inc. CA, USA). A calcitonina foi medida no seguinte modo, 200 μ l de plasma foram precipitados com 1 ml de etanol ácido, misturados vigorosamente e centrifugados por 15 minutos a 1500 g. O sobrenadante foi decantado em um tubo novo e evaporado com uma corrente de nitrogênio em um Turbo Vap. Depois da reconstituição em tampão de ensaio, níveis de calcitonina foram 25 analisados usando um kit ELISA comercial (catálogo # S-1197, Peninsula. CA, USA).

A osteocalcina assim como PTH e os níveis plasmáticos de calcitonina foram显著mente aumentados nos ratos tratados com medicamento (Figuras 2 a 4). Os níveis de PTH e calcitonina aumentos

refletem a necessidade do cálcio na mineralização do osso recém formado. Histopatologicamente, a formação óssea aumentada de um caráter similar como previamente observado (Exemplo 1, Figura 1b) estava presente nos ratos tratados com medicamento.

5 Exemplo 3

A formação óssea aumentada em ratos tratados com 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida

Em um estudo de rato separado, o efeito do composto 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida na densidade mineral óssea (BMD) foi medida em plasma de rato em nM. O composto foi formulado como uma solução ultrapura em água (pH 3,5). Os ratos Sprague Dawley machos foram dosados durante 14 dias pela gavagem oral. O estudo conteve 4 grupos de dose com regimes de dosagens diferentes e um controle de veículo, isto é, 3 μ mol/kg (duas vezes ao dia) ou 30 μ mol/kg (uma vez ao dia, uma vez a cada segundo dia ou uma vez a cada quarto dia). As amostras de plasma foram sempre coletadas 2 horas depois que a dose oral foi dada pela manhã. Depois de 14 dias, os ratos foram submetidos à eutanásia, e seus fêmures direitos foram removidos. A densidade óssea trabecular das metáfises femurais foi medida utilizando método de Tomografia computadorizada quantitativa periférica. Os resultados são mostrados na Figura 5a, que mostra os aumentos de BMD (aumentos de densidade mineral óssea) em mg por centímetro cúbico no eixo Y, que ocorre nas trabéculas da metáfise do fêmur direito. O eixo X demonstra as concentrações plasmáticas (+/- Desvio Padrão) de 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida.

20 Exemplo 4

A formação óssea aumentada em ratos tratados 3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonilfenil)-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida

O efeito do composto 3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonil-fenil)-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida na densidade mineral óssea (BMD) foi medida em plasma de rato em nM em um modo análogo como descrito na Exemplo 3 acima. Os resultados são mostrados na Figura 5b, que 5 mostra os aumentos de BMD (densidade mineral óssea aumentos) em mg por centímetro cúbico, que ocorre nas trabéculas da metafísica do fêmur direito.

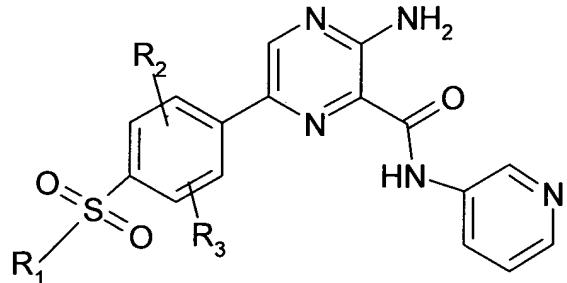
Exemplo 5

A formação óssea aumentada em ratos tratados com 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoilfenil)pirazino-2-carboxamida

10 O efeito do composto 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoilfenil)pirazino-2-carboxamida na densidade mineral óssea (BMD) foi medida em plasma de rato em nM em um modo análogo como descrito na Exemplo 3 acima. Os resultados são mostrados na Figura 5c, que mostra os aumentos de BMD (densidade mineral óssea aumentos) em mg por centímetro 15 cúbico, que ocorre nas trabéculas da metafísica do fêmur direito.

REIVINDICAÇÕES

1. Uso de um composto da fórmula (I)



(I)

em que R₁ é NH₂, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila ou 4-etilpiperazin-1-ila;

5 R₂ é hidrogênio, flúor, CH₃, CH₂CH₃, OCH₃, CF₃ ou OCF₃;

R₃ é hidrogênio, CH₃ ou flúor;

como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para o uso no tratamento e/ ou prevenção de distúrbios ou condições 10 relacionadas com o osso.

2. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que R₁ é NH₂, piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, R₂ é hidrogênio e R₃ é hidrogênio.

3. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 1, 15 caracterizado pelo fato de que é

3-amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

20 3-amino-6-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-3-(trifluorometóxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

5 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[5-fluoro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

10 3-amino-6-[2,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-etilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida ou

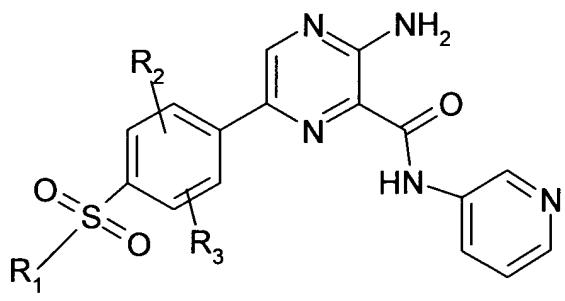
15 3-amino-6-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida, como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

4. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

20 5. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é 3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonil-fenil)-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

25 6. Uso de um composto de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que é 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoil-fenil)pirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

7. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o medicamento é para o uso na profilaxia e tratamento de osteoporose.
8. Uso de um composto como acordo com qualquer uma das 5 reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para aumentar a formação óssea em um mamífero.
9. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para aumentar a formação óssea de estrutura porosa e/ou 10 formação óssea nova em um mamífero.
10. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para aumentar a densidade mineral óssea em um mamífero.
11. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das 15 reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para reduzir a incidência de fratura em um mamífero.
12. Uso de um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 6, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para realçar a cicatrização de fratura em um mamífero.
- 20 13. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizado pelo fato de que o dito mamífero é um ser humano.
14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12 caracterizado pelo fato de que o dito mamífero é um animal vertebrado.
15. Método para prevenir e/ou tratar distúrbios ou condições 25 relacionados com o osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I)



(I)

em que R_1 é NH_2 , piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila ou 4-etylpirazin-1-ila;

R_2 é hidrogênio, flúor, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 ou OCF_3 ;

R_3 é hidrogênio, CH_3 ou flúor;

5 como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

16. Método para prevenir e/ou tratar distúrbios ou condições relacionados com o osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto da fórmula (I) de acordo com a reivindicação 15, em que R_1 é NH_2 , piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, R_2 é hidrogênio e R_3 é hidrogênio.

17. Método para prevenir e/ou tratar distúrbios relacionados com o osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de 3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

20 18. Método para prevenir e/ou tratar distúrbios relacionados com o osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de 3-amino-6-(4-piperazin-1-ilsulfonilfenil)-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

19. Método para prevenir e/ou tratar distúrbios relacionados

com o osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de 3-amino-N-piridin-3-il-6-(4-sulfamoilfenil)-pirazino-2-carboxamida como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

5 20. Método para prevenir e/ou tratar distúrbios relacionados com o osso, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero em necessidade deste uma quantidade terapeuticamente eficaz de 3-amino-6-{2,5-difluoro-4-[(4-metil-piperazin-1-il)sulfonil]fenil}-N-piridin-3-ilpirazino-2-carboxamida;

10 3-amino-6-[3-etil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-3-(trifluorometóxi)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-2-(trifluorometil)fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[5-fluoro-2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2,5-dimetil-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[2-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)sulfonil-fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida;

3-amino-6-[4-(4-etylpirazin-1-il)sulfonilfenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida e

3-amino-6-[4-[(4-metil-1,4-diazepan-1-il)sulfonil]fenil]-N-piridin-3-il-pirazino-2-carboxamida, como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável.

21. Método para prevenir e/ou tratar osteoporose, 5 caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 15 a 20.

22. Método para aumentar a formação óssea, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero uma quantidade 10 terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 15 a 20.

23. Método para aumentar a formação óssea de estrutura porosa e/ou formação óssea nova, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em 15 qualquer uma das reivindicações de 15 a 20.

24. Método para aumentar a densidade mineral óssea, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 15 a 20.

20 25. Método para reduzir a incidência de fratura, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 15 a 20.

25 26. Método para realçar a cicatrização de fratura, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um mamífero, uma quantidade terapeuticamente eficaz de um composto como definido em qualquer uma das reivindicações de 15 a 20.

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 26, caracterizado pelo fato de que o dito mamífero é um ser humano.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações de 15 a 26, caracterizado pelo fato de que o dito mamífero é um animal vertebrado.

Fig. 1a

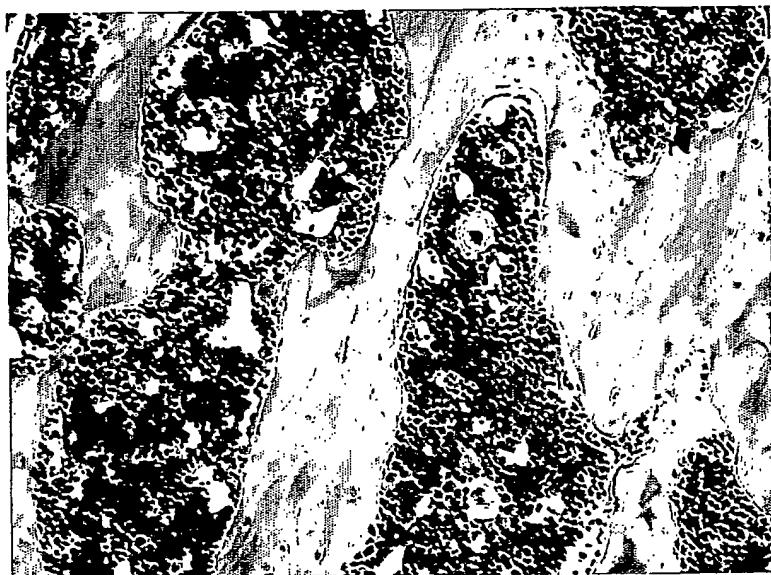
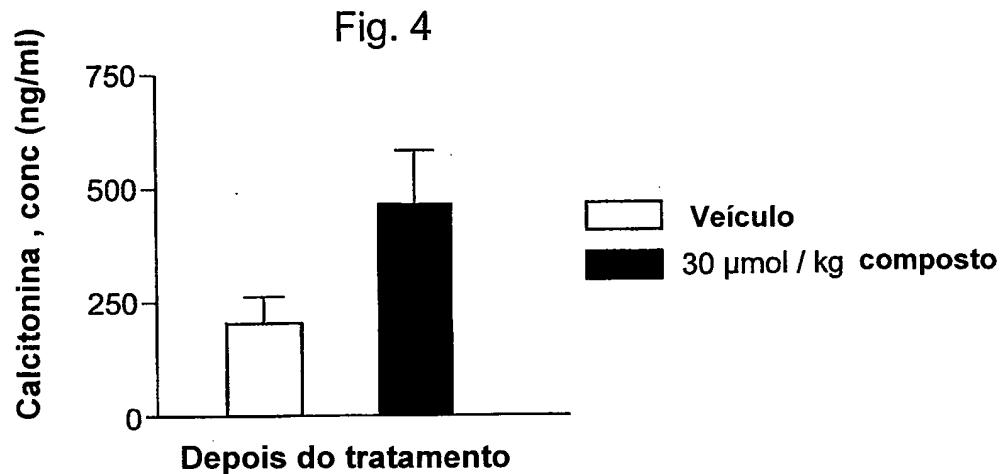
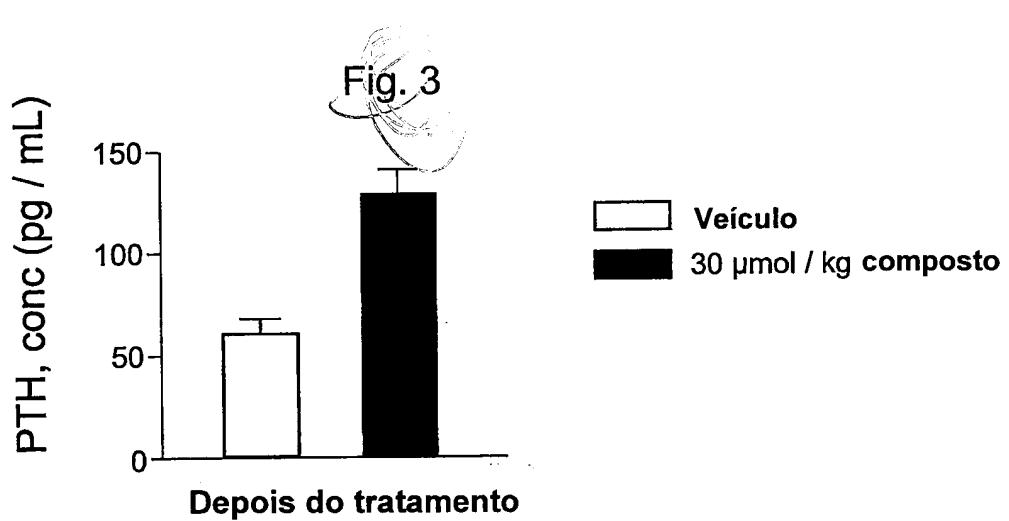
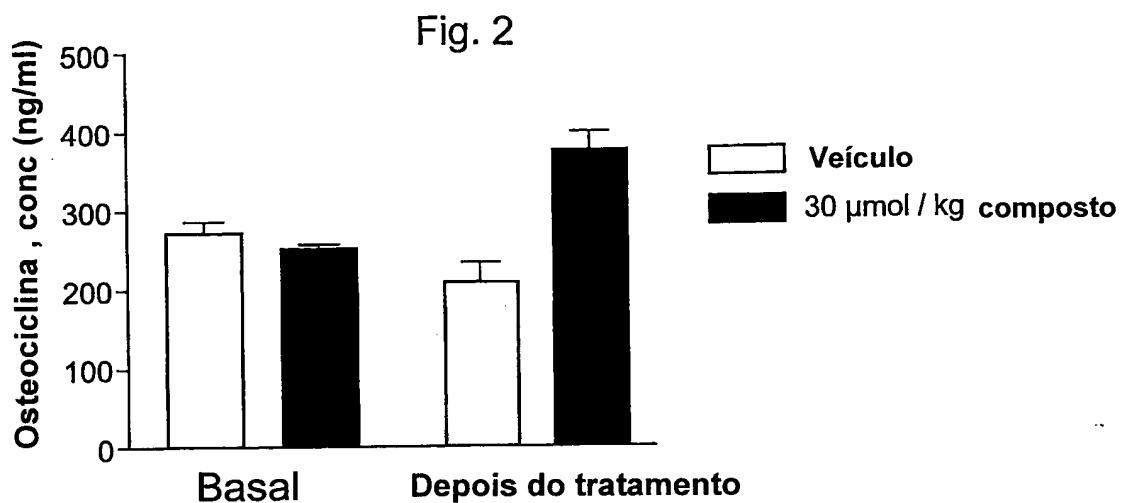
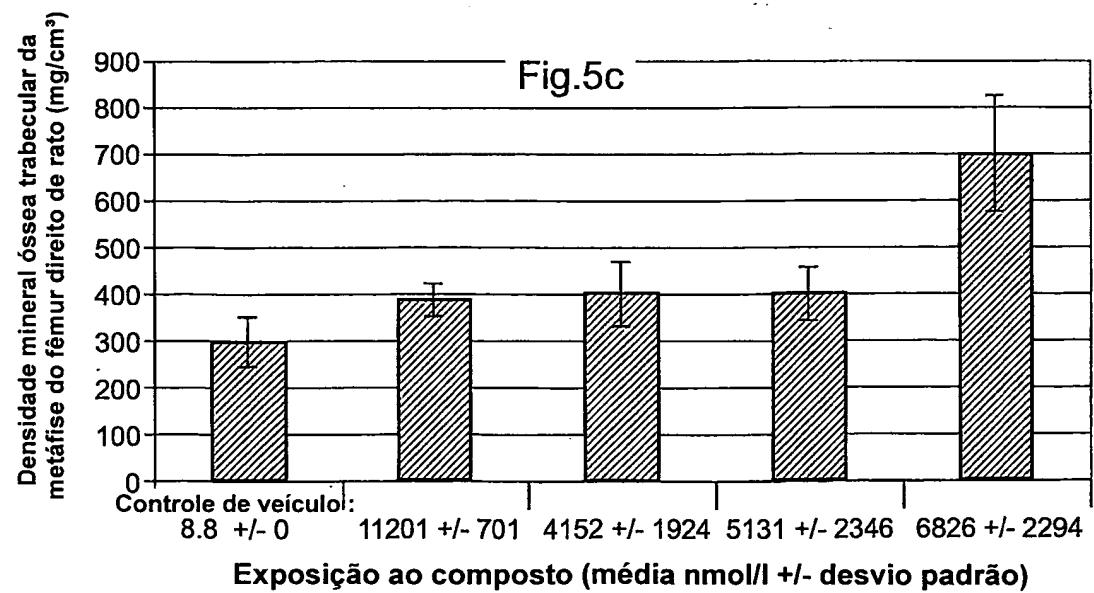
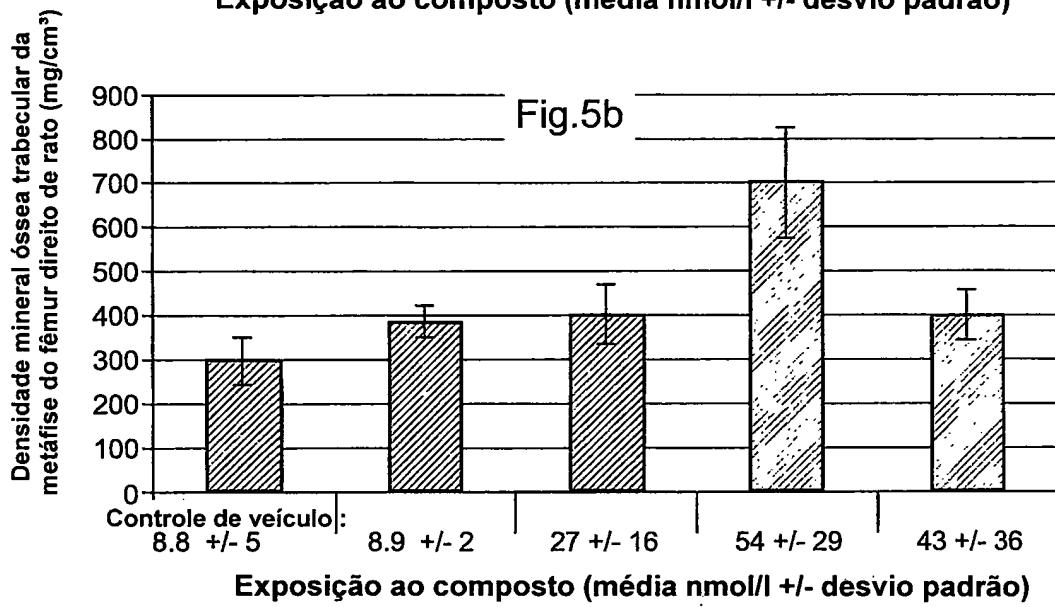
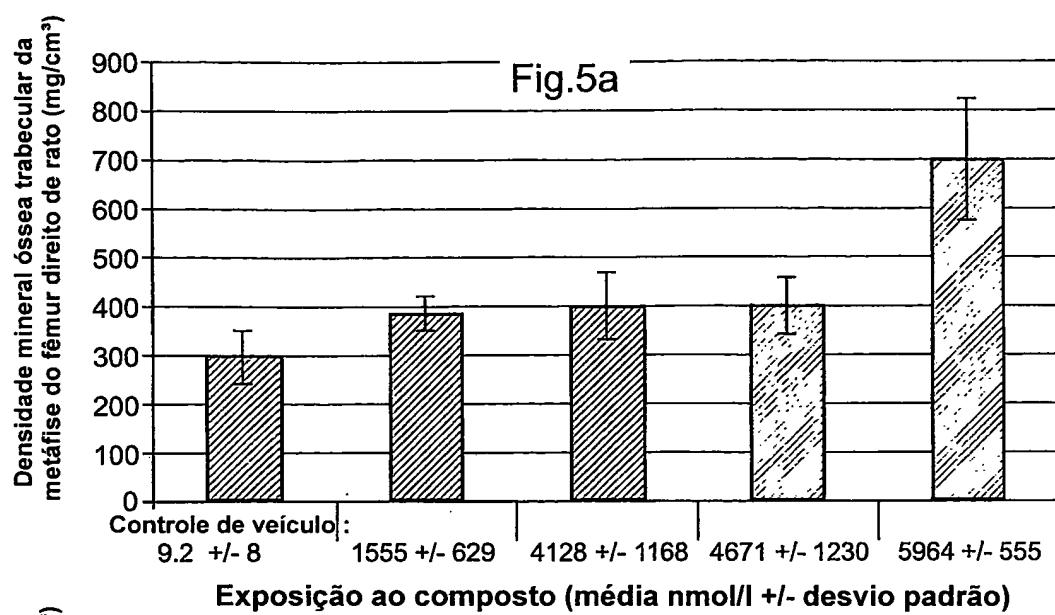


Fig. 1b







RESUMO

5 "USO DE UM COMPOSTO, E, MÉTODOS PARA PREVENIR E/OU TRATAR DISTÚRBIOS OU CONDIÇÕES RELACIONADOS COM O OSSO, PARA PREVENIR E/OU TRATAR OSTEOPOROSE, PARA AUMENTAR A FORMAÇÃO ÓSSEA, PARA AUMENTAR A DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, PARA REDUZIR A INCIDÊNCIA DE FRATURA, E PARA REALÇAR A CICATRIZAÇÃO DE FRATURA"

10 A presente invenção diz respeito a um novo uso de um composto da fórmula (I) em que R_1 é NH_2 , piperazin-1-ila, 4-metilpiperazin-1-ila, 4-metil-1,4-diazepan-1-ila ou 4-etylpirazin-1-ila; R_2 é hidrogênio, flúor, CH_3 , CH_2CH_3 , OCH_3 , CF_3 ou OCF_3 ; R_3 é hidrogênio, CH_3 ou flúor; como uma base livre ou um sal deste farmaceuticamente aceitável, na fabricação de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento de distúrbios relacionados com o osso, osteoporose e aumentar a formação óssea, 15 densidade mineral óssea. A presente invenção diz respeito ainda a um método de prevenção e/ou tratamento destes distúrbios.