

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl.

A61K 31/497 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)



# [12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780007963.2

[43] 公开日 2009 年 3 月 25 日

[11] 公开号 CN 101394851A

[22] 申请日 2007.3.6

[21] 申请号 200780007963.2

[30] 优先权

[32] 2006.3.8 [33] US [31] 60/780,252

[86] 国际申请 PCT/SE2007/000216 2007.3.6

[87] 国际公布 WO2007/102770 英 2007.9.13

[85] 进入国家阶段日期 2008.9.5

[71] 申请人 阿斯利康(瑞典)有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 安娜-利纳·伯格 雷坦·巴特

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 陈 桢 封新琴

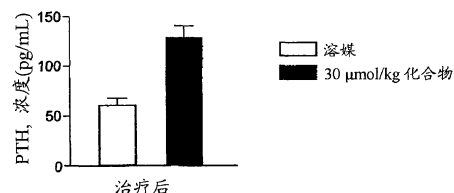
权利要求书 5 页 说明书 11 页 附图 3 页

## [54] 发明名称

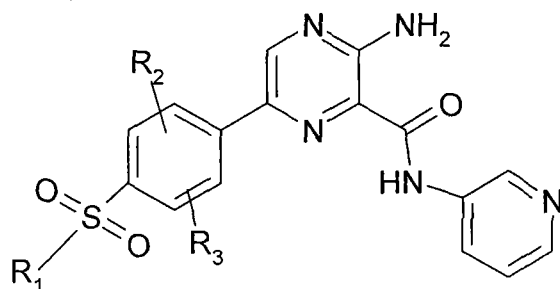
用于治疗骨质疏松症的 GSK-3 抑制剂

## [57] 摘要

本发明涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐,在制备用于预防和/或治疗骨相关疾病、骨质疏松症和增加的骨形成、骨矿物质密度的药物中的新用途,其中  $R_1$  为  $NH_2$ 、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基或 4-乙基哌嗪-1-基;  $R_2$  为氢、氟、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $CF_3$  或  $OCF_3$ ;  $R_3$  为氢、 $CH_3$  或氟。本发明进一步涉及预防和/或治疗这些疾病的方法。



1. 游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗 and/或预防骨相关疾病或病症的药物中的用途,



(I)

其中 R<sub>1</sub> 为 NH<sub>2</sub>、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基或 4-乙基哌嗪-1-基;

R<sub>2</sub> 为氢、氟、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 OCF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> 为氢、CH<sub>3</sub> 或氟。

2. 权利要求 1 的化合物的用途, 其中 R<sub>1</sub> 为 NH<sub>2</sub>、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基, R<sub>2</sub> 为氢以及 R<sub>3</sub> 为氢。

3. 权利要求 1 的游离碱形式的化合物或其可药用盐的用途, 所述化合物为

3-氨基-6-{2,5-二氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-3-基-

吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[5-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2,5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺  
或

3-氨基-6-[4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)磺酰基]苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺。

4. 权利要求2的游离碱形式的化合物或其可药用盐的用途,所述化合物为3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺。

5. 权利要求2的游离碱形式的化合物或其可药用盐的用途,所述化合物为3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺。

6. 权利要求2的游离碱形式的化合物或其可药用盐的用途,所述化合物为3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺。

7. 权利要求1-6任一项中所述的化合物的用途,其中所述药物用于预防和治疗骨质疏松症。

8. 权利要求1-6任一项中所述的化合物在制备用于增加哺乳动物中骨形成的药物中的用途。

9. 权利要求1-6任一项中所述的化合物在制备用于增加哺乳动物中骨松质形成和/或新骨形成的药物中的用途。

10. 权利要求1-6任一项中所述的化合物在制备用于增加哺乳动物中骨矿物质密度的药物中的用途。

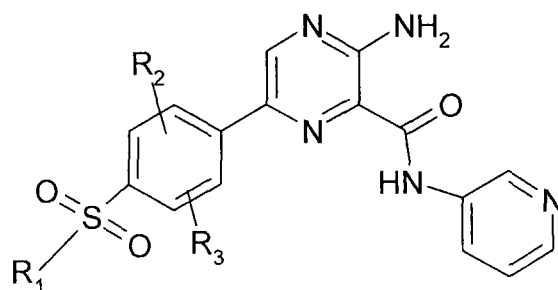
11. 权利要求1-6任一项中所述的化合物在制备用于降低哺乳动物中骨折发生率的药物中的用途。

12. 权利要求1-6任一项中所述的化合物在制备用于增强哺乳动物中骨折愈合的药物中的用途。

13. 权利要求1-12任一项的用途,其中所述哺乳动物为人。

14. 权利要求 1-12 任一项的用途，其中所述哺乳动物为脊椎动物。

15. 预防和/或治疗骨相关疾病或病症的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物，



(I)

其中 R<sub>1</sub> 为 NH<sub>2</sub>、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基或 4-乙基哌嗪-1-基；

R<sub>2</sub> 为氢、氟、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub> 或 OCF<sub>3</sub>；

R<sub>3</sub> 为氢、CH<sub>3</sub> 或氟。

16. 预防和/或治疗骨相关疾病或病症的方法，所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15 定义的式(I)化合物给药于需要这种治疗的哺乳动物，其中 R<sub>1</sub> 为 NH<sub>2</sub>、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基，R<sub>2</sub> 为氢以及 R<sub>3</sub> 为氢。

17. 预防和/或治疗骨相关疾病的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

18. 预防和/或治疗骨相关疾病的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的 3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

19. 预防和/或治疗骨相关疾病的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的 3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

20. 预防和/或治疗骨相关疾病的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的化合物或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物，所述化合物为 3-氨基-6-{2,5-二氟-4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪

-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[5-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2,5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺以及

3-氨基-6-[4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)磺酰基]苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺。

21. 预防和/或治疗骨质疏松症的方法, 所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15-20 任一项中所述的化合物给药于哺乳动物。

22. 增加骨形成的方法, 所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15-20 任一项中所述的化合物给药于哺乳动物。

23. 增加骨松质形成和/或新骨形成的方法, 所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15-20 任一项中所述的化合物给药于哺乳动物。

24. 增加骨矿物质密度的方法, 所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15-20 任一项中所述的化合物给药于哺乳动物。

25. 降低骨折发生率的方法, 所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15-20 任一项中所述的化合物给药于哺乳动物。

26. 增强骨折愈合的方法，所述方法包括将治疗有效量的权利要求 15-20 任一项中所述的化合物给药于哺乳动物。

27. 权利要求 15-26 任一项的方法，其中所述哺乳动物为人。

28. 权利要求 15-26 任一项的方法，其中所述哺乳动物为脊椎动物。

## 用于治疗骨质疏松症的 GSK-3 抑制剂

### 技术领域

本发明涉及某些 GSK3 抑制剂,即 3-氨基-6-{4-取代的)磺酰基]苯基}-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺类,在制备用于治疗和/或预防骨相关疾病或病症(bone-related disorders or conditions),例如骨质疏松症和骨形成增加和骨矿物质密度增加的药物中的新用途。本发明还涉及治疗和/或预防这些疾病的方法。

### 背景技术

糖原合酶激酶 3(GSK3)是由两种同工型(isoform)( $\alpha$  和  $\beta$ )组成的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,这两种同工型由不同基因编码,但在催化域内高度同源。GSK3 在中枢和外周神经系统中高度表达。GSK3 使一些底物磷酸化,这些底物包括  $\tau$ 、 $\beta$ -联蛋白、糖原合酶、丙酮酸脱氢酶和延伸起始因子 2b(eIF2b)。胰岛素和生长因子使蛋白激酶 B 活化,蛋白激酶 B 在丝氨酸 9 残基上使 GSK3 磷酸化并使其灭活。

### GSK3 和骨疾病

骨骼再造是连续的过程,由系统性激素(systemic hormones)如甲状旁腺激素(PTH)、局部因素(例如前列腺素  $E_2$ )、细胞因子和其它生物活性物质控制。两种细胞类型是至关重要的:成骨细胞(造成骨形成的原因)和破骨细胞(造成骨再吸收的原因)。通过 RANK、RANK 配体和骨保护素调节系统,这两种细胞类型相互作用以维持正常的骨更新(Bell NH, *Current Drug Targets – Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 2001, 1:93-102)。

骨质疏松症是一种骨骼疾病,其中低骨量(low bone mass)和骨微结构的退化导致了增加的骨脆性和骨折风险。为治疗骨质疏松症,两种主要的策略是要么抑制骨再吸收,或要么刺激骨形成。当前市场上用于治疗骨质疏松症的多数药物通过抑制破骨性骨再吸收,从而起到增加骨量的作用。已经认识到的是,具有增加骨形成能力的药物在骨质疏松症的治疗中很有价

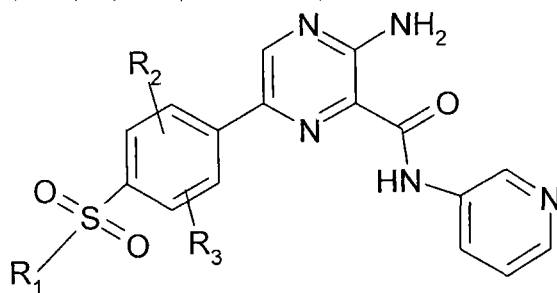
值, 以及具有增强患者中骨折愈合的潜力。

最近的体外研究表明, GSK3 $\beta$ 在成骨细胞分化中的作用。首先, 已经表明糖皮质激素在培养时在成骨细胞分化的过程中抑制细胞周期进展。其背后的机理为成骨细胞中 GSK3 $\beta$ 的活化, 导致了下调 c-Myc 和阻碍 G<sub>1</sub>/S 细胞周期转变。当使用氯化锂对 GSK3 $\beta$ 进行抑制时, 衰减的细胞周期和降低的 c-Myc 水平回复到正常 (Smith et al., *J. Biol. Chem.*, 2002, 277:18191-18197)。其次, GSK3 $\beta$ 在多能间质细胞系 C3H10T1/2 中的抑制导致了内源性 $\beta$ -联蛋白信号活动的显著增加。这本身诱导了碱性磷酸酯酶 mRNA 和蛋白质(早期成骨细胞分化的标志)的表达 (Bain et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2003, 301:84-91)。

对于 GSK3 $\beta$ 对成骨细胞分化的体外作用, 仍然缺乏证实该体外作用的已公布的体内数据。然而, 本发明的发明人的研究清楚地表明, 在用 GSK3 $\beta$ 抑制剂处理过的大鼠中有增加的骨形成(见下面的实施例)。也应当指出, 用锂处理过的患者具有增加的骨特异性碱性磷酸酯酶水平, 间接为以下观念提供了支持, 即, GSK3 $\beta$ 的抑制会导致成骨细胞刺激以及增加的骨形成 (Broulik et al., *Clinica Chimica Acta*, 1984, 140:151-155)。

### 发明内容

本发明涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗或/或预防骨相关疾病或病症的药物中的用途;



(I)

其中, R<sub>1</sub> 为 NH<sub>2</sub>、哌嗪-1-基、4-甲基哌嗪-1-基、4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)或 4-乙基哌嗪-1-基;

R<sub>2</sub> 为氢、氟、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub> 或 OCF<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> 为氢、CH<sub>3</sub> 或氟。



本发明一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗和/或预防骨相关疾病或病症的药物中的用途,其中  $R_1$  为  $NH_2$ 、哌嗪-1-基或 4-甲基哌嗪-1-基,  $R_2$  为氢以及  $R_3$  为氢。

本发明一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐在制备用于治疗和/或预防骨相关疾病或病症的药物中的用途,所述化合物为 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺或 3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺。

本发明也包括下述的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐的用途,

3-氨基-6-[2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[5-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2,5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺;

3-氨基-6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺以及

3-氨基-6-[4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)磺酰基]苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺。

本发明一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐用于治疗骨质疏松症的用途。

本发明一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐用于增加和促进哺乳动物中骨形成的用途。

本发明一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐用于增加哺乳动物中骨矿物质密度(bone mineral density)的用途。

本发明另一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐用于在哺乳动物中降低骨折率和/或增强骨折愈合率的用途。

本发明另一方面涉及游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐用于在哺乳动物中增加骨松质形成(cancellous bone formation)和/或新骨形成的用途。

本发明另一方面涉及预防和/或治疗骨相关疾病的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种预防和/或治疗的哺乳动物。

本发明另一方面涉及预防和/或治疗骨质疏松症的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种预防和/或治疗的哺乳动物。

本发明另一方面涉及增加骨形成的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

本发明另一方面涉及增加骨矿物质密度的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

本发明另一方面涉及降低骨折发生率(incidence of fracture)的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

本发明另一方面涉及增强骨折愈合(fracture healing)的方法，所述方法包括将治疗有效量的游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐给药于需要这种治疗的哺乳动物。

本发明另一方面涉及所述方法，以及其中所述哺乳动物为人。

本发明另一方面涉及所述方法，以及其中所述哺乳动物为脊椎动物，优选但不限于较大的动物例如马、骆驼、单峰骆驼，但不限于此。

包括本申请所述的式(I)化合物公开于 WO 03/004472 中。已经调查了本发明化合物对骨生长的影响。已发现这类化合物充分适合于促进和增加骨形成、增加骨矿物质密度以及因此适于抑制骨相关疾病例如骨质疏松症。

GSK3 抑制剂即式(I)化合物在原发性和继发性骨质疏松症中的用途，其中原发性骨质疏松症包括绝经后骨质疏松症和男性和女性的老年性骨质疏松症，以及继发性骨质疏松症包括可的松诱导的骨质疏松症，以及任何其它诱导的继发性骨质疏松类型，并且均包含在术语“骨质疏松症”中。除此之外，这些 GSK3 抑制剂也可用于治疗骨髓瘤。在不同的制剂方案中，可将这些 GSK3 抑制剂局部或全身给药，以治疗这些病症。

骨形成的促进和增加使这些式(I)化合物适于降低骨折发生率，以降低骨折率和/或增强骨折愈合率，以在哺乳动物中增加骨松质形成和/或新骨形成。

促进和增加新骨形成的用途可与手术结合。本发明可在手术过程中使用，其中治疗外科医生将适当制剂形式的本发明局部置于骨缺乏(bone deficient)区域附近和/或体腔内。例如，在骨断裂时，然后在开放性骨折修复的过程中利用本申请所述和所要求的本发明将其置于骨折裂缝中或其附近。在一些情况下，骨碎片可缺失(例如，肿瘤切除或严重的意外伤害之后)，以及利用本申请所述和所要求的本发明将其置于修复(constructive)骨外科位置附近。

本发明另一方面涉及用于植入骨组织的植入物，该植入物在植入物和骨组织之间具有改善的结合率，这样缩短了术后愈合期和/或能够实现植入物的立即或及早装载。

本发明另一个目的是提供与骨组织形成机械性能更强结合的植入物。由此提供了用于植入骨组织的具有改善的生物相容性的植入物。

如本申请所用的，术语“植入物”在其范围内包括与所述化合物的制剂一起用于植入脊椎动物体内，特别是哺乳动物体内，例如人体内的任何装置或材料。可使用植入物代替解剖和/或恢复身体的任何功能。

一般地，植入物由一个或多个植入部分组成。例如，牙科植入物通常包含结合于次级植入部分的牙齿固定器(dental fixture)，例如基牙和/或修复

牙(restoration tooth)。然而，用于植入的任何装置，例如牙齿固定器可单独指植入物，即使其它部分与其连接。

如本申请所用的，术语“用于植入骨组织的植入物”是指旨在用于至少部分植入骨组织的植入物，例如牙科植入物、矫形外科植入物(orthopaedic implant)等等。用于植入骨组织的植入物也可指骨组织植入物(bone tissue implant)。这类植入物的非限制性实例为假股髌关节；假股骨头；假髌臼(acetabular cup)；假肘，包括用于代替杆、楔或关节插入物的植入物；假膝，包括用于代替股部件、胫骨部件、杆、楔、关节插入物或髌骨部件的植入物；假肩，包括用于代替干或头的植入物；假腕；假踝；假手；假指；假趾；假椎骨；假椎盘(spinal disc)；假心瓣膜；起搏器；导管；假脉管；空间充填植入物；用于固定助听器的植入物；用于外部固定的植入物；宫内避孕器(IUDs)；生物电子装置，包括耳蜗内和颅内电子装置；人工关节；牙科植入物；矫形外科植入物；听骨链成形植入物(ossiculoplastic implant)；中耳植入物，包括用于代替砧骨、锤骨、镫骨、砧骨-镫骨、锤骨-砧骨，或锤骨-砧骨-镫骨的植入物；耳蜗植入物；以及矫形外科固定装置，包括钉、螺钉、肘钉或板。

如本申请所用的，术语“植入面”是指植入物的至少一个限定的表面区域。由此，所述限定的表面区域可包括植入物的整个表面区域或其部分。

用于植入骨组织的植入面的实例为用于植入患者颌骨中并与骨组织接触的牙科固定器表面。

遇与植入骨组织的植入面的另一实例为用于植入患者股骨颈中的髌关节的植入物表面。

重要的是，植入物建立了足够的稳定性以及建立了植入物和骨组织之间的结合，以能够实现上面公开的植入物的立即或及早装载。

还应该注意的是，植入物的立即或及早装载可对骨形成有益。

一些用于骨植入物的金属或合金，例如钛、锆、钽、钽、铌，或其合金，能够与骨组织形成相对强的结合，这种结合与骨组织自身同样强，有时甚至更强。Brånemark et al. Acta Orthop Scand, 1981, 52, 155-170 将金属和骨组织之间的这种结合称为“骨整合”。尽管金属(例如钛)和骨组织之间的结合可比较强，但仍期望增强这种结合。

由此，本发明一方面涉及用游离碱形式的式(I)化合物或其可药用盐或

包括这种化合物的组合物处理的植入物。本发明一方面涉及金属性植入物。

本发明另一方面涉及金属性植入物，其由市售的纯钛或钛合金构成。  
本发明另一方面为牙科植入物和矫形外科植入物。

用于处理植入物的化合物的实例为(但不限于)游离碱形式的式(I)的化合物或其可药用盐，例如

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[2,5-二氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[3-乙基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[3-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-3-(三氟甲氧基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-2-(三氟甲基)苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[5-氟-2-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[2,5-甲基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[2-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基-苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺；

3-氨基-6-[4-(4-乙基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺  
以及

3-氨基-6-[4-[(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)磺酰基]苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺。

依照本发明使用的化合物可具有手性中心和/或几何异构中心(E-和Z-异构体),并且应当理解,本发明也包括这样的光学、非对映异构体和几何异构体的用途。

本发明进一步包括式(I)化合物的任何以及所有互变异构形式的用途。

本发明化合物的合适可药用盐为,例如酸加成盐,该化合物为足够碱性的,与例如无机酸或有机酸形成酸加成盐。此外,本发明化合物的合适可药用盐为足够酸性的化合物与碱形成的碱金属盐、碱土金属盐或与有机碱形成的盐,这些盐提供了生理学可接受的阳离子。

式(I)化合物或其盐可如 WO 03/004472 中所描述的来制备,将其引入作为参考。

### 药物组合物

依照本发明使用的组合物可为适于口服给药的形式,例如为片剂、丸剂、糖浆剂、粉剂、颗粒剂或胶囊剂;适于非肠胃注射(包括静脉内、皮下、肌肉、血管内或输注)的形式,如灭菌溶液、混悬液或乳剂;适于局部给药的形式,如软膏、贴片或乳膏,适于直肠给药的形式,如栓剂以及适于在体腔内或在骨腔内(如植入物)或在植入物表面上局部给药的形式。可将所述组合物引入和/或与植入物表面结合(物理地和/或化学地),或对体腔或骨腔内的植入物分开给药(之前、同时或之后)。

可使用任何适当的方法将所述组合物引入和/或与植入物表面结合,例如:

- 将物资血浆沉积在植入物上,
- 涉及物质的任何电化学处理,例如在含有物质的电解质中对植入物进行阳极化,
- 用含有物质的水和/或非水溶液处理植入物,例如,通过将植入物浸入所述溶液中,
- 用涉及物质的溶胶-凝胶技术处理植入物,或
- 这些方法的任何组合物等等。

一般而言,可使用可药用载体或稀释剂以常规的方法来制备上述组合

物。

式(I)化合物在治疗哺乳动物(包括人)时的合适每日剂量在口服给药的情况下为约 0.01-250 mg/kg 体重,在非肠胃给药的情况下为约 0.001-250 mg/kg 体重。活性成分的典型每日剂量在宽的范围内变化,并且取决于多种因素,诸如相关适应征、给药途径、患者的年龄、体重和性别,并且可由医生来确定。

含有游离碱形式的式(I)化合物或其盐(包括 3-氨基-6-{4-[(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基]苯基}-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺、3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺或 3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺)的示例性的代表性药物剂型描述在 WO 03/004472 中,将其中的剂型引入作为参考。

对于兽用而言,不同组分的量、剂型和药物剂量可变化,并取决于多种因素,例如被治疗的动物的个体需求。

已经发现,可通过使用上面的式(I)化合物增加骨形成和骨矿物质密度。除非另有相反的说明,如依照本发明所用的术语“治疗”还包括“预防”。术语“治疗的”和“治疗地”应该相应地解释。

## 具体实施方式

### 实施例

现在在下文中通过非限制性实施例描述本发明:

#### 实施例 1

在用 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺处理的大鼠中的增加的骨形成

将化合物 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺配制成水溶液。持续四周以 10、30 或 60  $\mu\text{mol/kg}$ /日的剂量经口腔管饲法对雄性和雌性 Han Wistar 大鼠给药,然后与溶媒对照(vehicle control)进行比较。进行完全的尸体剖检并将组织保存在 10% 的福尔马林中。对股骨、腿胫关节、胸骨和后爪进行脱钙,埋入石蜡油中,在 5  $\mu\text{m}$  厚度切开并用苏木精和曙红染色。如通过光学显微术评价的,在所有的剂量水平发生以增厚的小梁、增厚的骨密质、骨膜肥大形式的增加的骨形成和增加的成

骨细胞的数量(图 1b)。

图 1a 显示了在溶媒处理的对照组大鼠的股骨(骨干)中正常的小梁和骨髓。图 1b 显示了在用 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺(以 60  $\mu\text{mol/kg}$  体重的量)处理 4 周的大鼠股骨的相同区域中, 类骨质的形成显著增加(放大率: 100 倍)。

## 实施例 2

在用 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺处理的大鼠中增加的骨钙蛋白、甲状旁腺激素(PTH)和降钙素水平

在单独的大鼠研究中, 研究了化合物 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺对骨钙蛋白水平(用作骨形成的标志)的影响。也分析了甲状旁腺激素(PTH)和降钙素水平。将化合物配制成水溶液。将化合物口服给药于雄性 Sprague Dawley 大鼠 7 日(每日 30  $\mu\text{mol/kg}$  体重), 然后与溶媒对照组大鼠作比较。于第 1 日首次给药前, 以及第 7 日最后给药 3 小时后, 采取血样。使用市售的免疫测定(ELISA(酶联免疫测定)试剂盒(产品目录号 BT-490, Biomedical Technologies Inc. MA, USA))测量骨钙蛋白血浆水平。使用市售的 ELISA 试剂盒(产品目录号 60-2700, Immutopics Inc. CA, USA)分析完整的 PTH 水平。用以下方式测量降钙素, 利用 1 mL 酸性酒精, 使 200  $\mu\text{L}$  血浆沉淀, 剧烈混合, 然后于 1500g 离心分离 15 分钟。将上清液倾注入新试管中, 然后在 Turbo Vap 中用氮气流蒸发。在测定缓冲液中重组(reconstitution)后, 使用市售的 ELISA 试剂盒(产品目录号 S-1197, Peninsula. CA, USA)分析降钙素水平。

在药物处理的大鼠中, 骨钙蛋白以及 PTH 和降钙素血浆水平显著增加(图 2-4)。PTH 和降钙素水平增加反映了在新形成的骨矿化作用中对于钙的需要。从组织病理学上讲, 如先前观测的相似特征的骨形成 增加(实施例 1, 图 1b)存在于药物处理的大鼠中。

## 实施例 3

在用 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺处理的大鼠中的增加的骨形成

在单独的大鼠研究中, 在大鼠血浆中测量了化合物 3-氨基-6-[4-(4-甲基



哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺对骨矿物质密度(BMD)的影响(表示为 nM)。将所述化合物配制成超纯的水溶液(pH 3.5)。通过口腔管饲法历时 14 日对雄性 Sprague Dawley 大鼠给药。该研究包含不同给药方案的 4 个剂量组和一个载体对照组,即 3  $\mu\text{mol/kg}$  (每日两次)或 30  $\mu\text{mol/kg}$  (每日一次、每两日一次或每四日一次)。始终在早晨口服给药 2 小时后取血浆样品。14 日之后,对大鼠施行安乐死(euthanize),然后移除其右股骨。利用外周定量计算断层摄影(peripheral quantitative computed Tomography)方法,测量股骨干骺端的骨小梁密度。结果表示于图 5a,结果显示 BMD 在 Y 轴上增加(骨矿物质密度增加)(表示为  $\text{mg/cm}^3$ ),这种骨矿物质密度增加发生在右股骨干骺端的小梁中。X 轴显示 3-氨基-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)磺酰基苯基]-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺的血浆浓度(+/-标准差)。

#### 实施例 4

在用 3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺处理的大鼠中增加的骨形成

以类似于上述的实施例 3 中描述的方法,在大鼠血浆中测量化合物 3-氨基-6-(4-哌嗪-1-基磺酰基苯基)-N-吡啶-3-基-吡嗪-2-甲酰胺对骨矿物质密度(BMD)的影响(表示为 nM)。结果表示于图 5b,结果表示 BMD 增加(骨矿物质密度增加)(表示为  $\text{mg/cm}^3$ ),这种骨矿物质密度增加发生在右股骨干骺端的小梁中。

#### 实施例 5

在用 3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺处理的大鼠中增加的骨形成

以类似于上述的实施例 3 中描述的方法,在大鼠血浆中测量化合物 3-氨基-N-吡啶-3-基-6-(4-氨基磺酰基苯基)吡嗪-2-甲酰胺对骨矿物质密度(BMD)的影响(表示为 nM)。结果表示于 5c,结果表示 BMD 增加(骨矿物质密度增加)(表示为  $\text{mg/cm}^3$ ),这种骨矿物质密度增加发生在右股骨干骺端的小梁中。

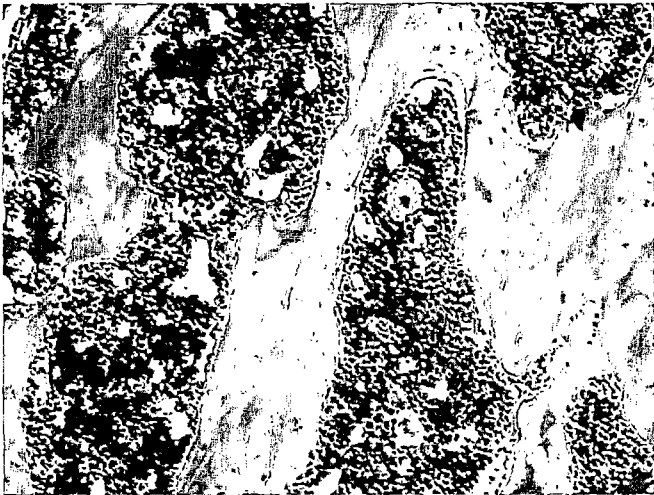


图 1a



图 1b

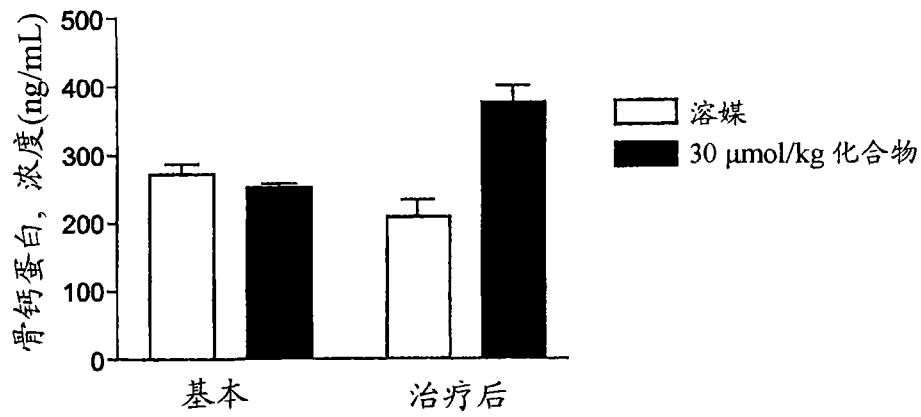


图 2

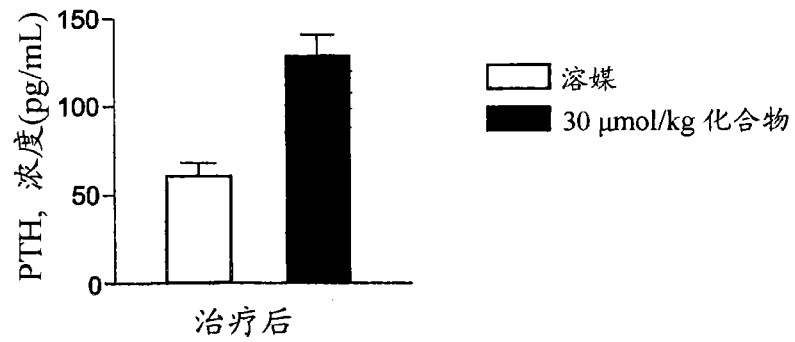


图 3

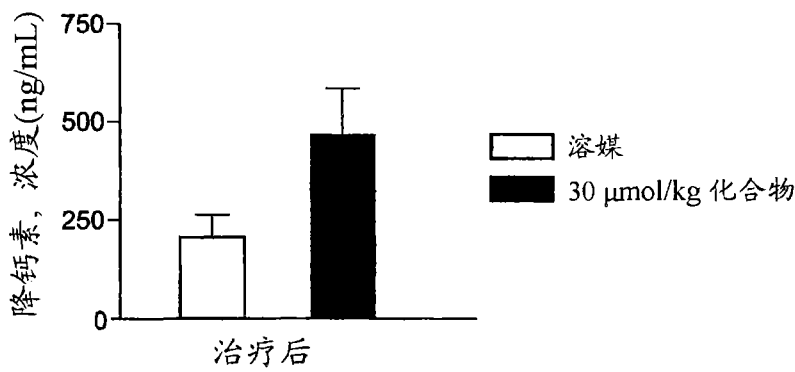


图 4

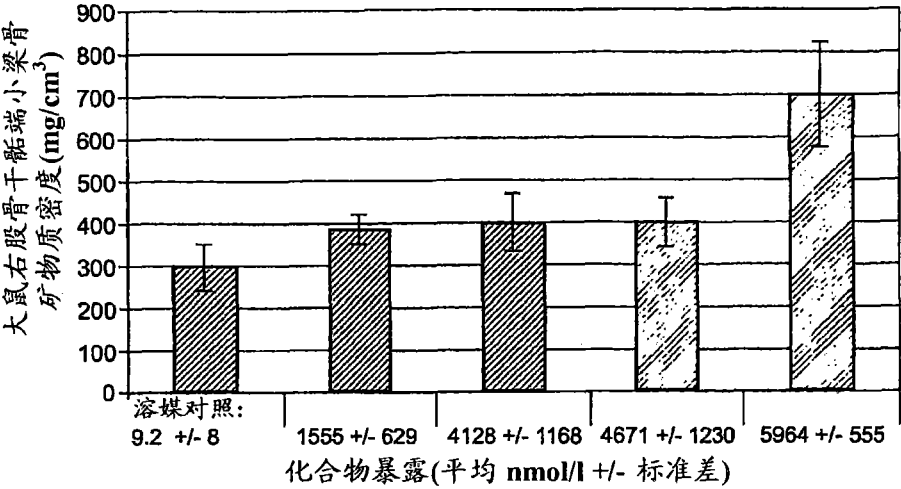


图 5a

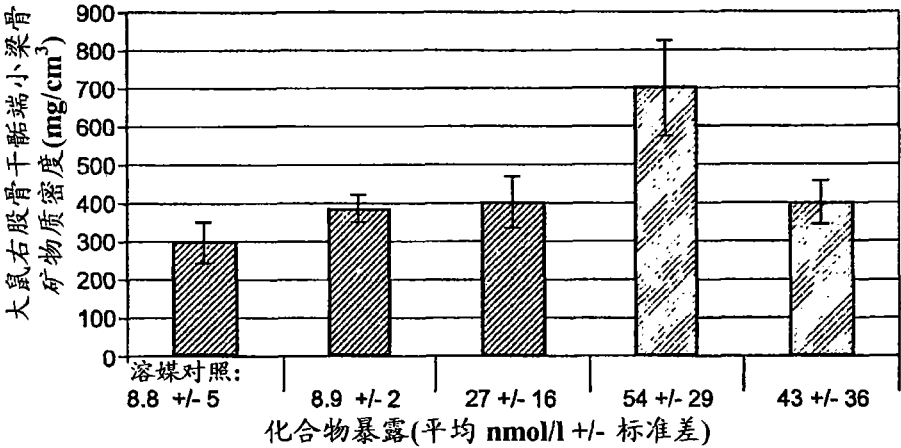


图 5b

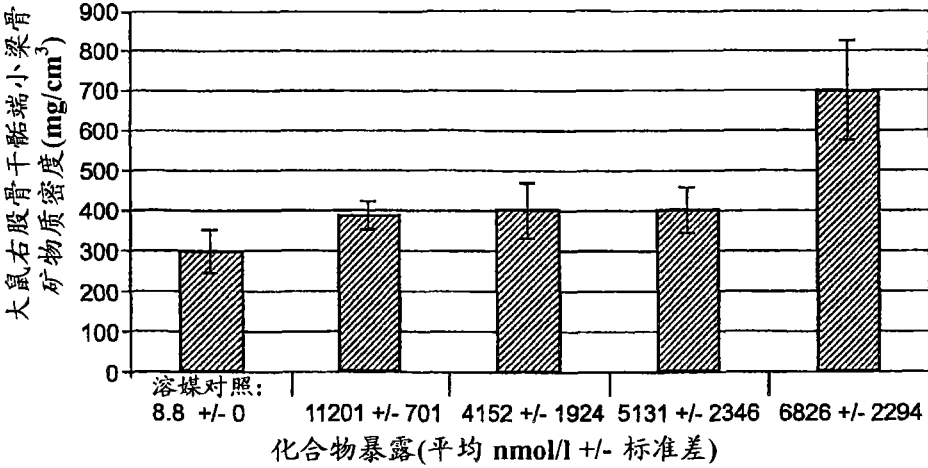


图 5c