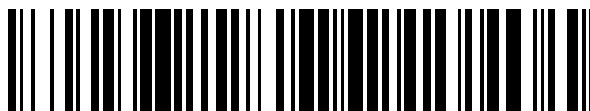


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 773**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2014** **PCT/JP2014/075804**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.04.2015** **WO15046484**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2014** **E 14849595 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.02.2020** **EP 3053581**

54 Título: **Agente terapéutico para la osteoporosis**

30 Prioridad:

30.09.2013 US 201314041222

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.07.2020

73 Titular/es:

TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
1-27 Kandnishiki-cho, Chiyoda-ku
Tokyo 101-8444, JP y
NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION TOKYO
UNIVERSITY OF AGRICULTURE AND
TECHNOLOGY (50.0%)

72 Inventor/es:

MIYAURA, CHISATO;
INADA, MASAKI y
FUJITA, HIDENORI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 774 773 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Agente terapéutico para la osteoporosis

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un agente para su uso en el tratamiento de la osteoporosis que contiene un compuesto de acil tiourea o una sal del mismo como principio activo.

10 **Técnica antecedente**

En la Conferencia de Desarrollo de Consenso patrocinada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en 2000, se propuso la siguiente definición de osteoporosis: "Un trastorno esquelético caracterizado por una resistencia ósea comprometida que predispone a un mayor riesgo de fractura". De hecho, la osteoporosis es percibida como una enfermedad de resistencia ósea comprometida debido a la disminución de la densidad ósea y al deterioro de la calidad ósea (documento no de patente 1). La osteoporosis se clasifica como osteoporosis primaria y osteoporosis secundaria, en donde la primera implica una densidad ósea comprometida asociada con el envejecimiento, la menopausia y el embarazo, mientras que la segunda es causada por algún tipo de enfermedad como causa subyacente.

La densidad ósea comprometida se produce cuando la reabsorción ósea acelerada supera la formación ósea y también está asociada a una función reducida de los osteoblastos y la menor formación ósea asociada (documento no de patente 2). Es decir, la resorción ósea predominante como resultado de un desequilibrio en la remodelación ósea a través de la resorción ósea y la formación de hueso está estrechamente asociada con patología.

En la actualidad, en Japón, se supone que el número de pacientes que necesitan tratamiento de osteoporosis es 12.800.000 (2005), incluyendo el total de vértebras lumbares y el cuello femoral. El número de eventos de fractura de cuello del fémur está aumentando rápidamente, alcanzando el número de pacientes 148.100 al año. En vista de todo esto, se están desarrollando diversos métodos terapéuticos y agentes preventivos.

Hoy en día, como agentes terapéuticos para la osteoporosis, se utilizan principalmente fármacos que promueven la absorción de calcio, fármacos que promueven la formación ósea y fármacos que inhiben la resorción ósea. Si bien estos agentes terapéuticos presentan eficacia, sin embargo, se han notificado reacciones adversas graves. Por ejemplo, la reacción adversa más frecuente a las preparaciones de calcio es trastorno gastrointestinal. Cuando existe un uso concomitante de preparaciones de vitamina D3 activada, es necesario realizar análisis de sangre regulares debido a una posible hipercalcemia (documento no de patente 3).

Como reacciones adversas importantes a las preparaciones de bisfosfonato, por ejemplo, se han notificado trastornos gastrointestinales, osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas de fémur, hipocalcemia, trastornos renales y síntomas similares a la gripe (Documento no patente 4). Por otra parte, la semivida del bisfosfonato es larga y puede permanecer en el esqueleto durante varios años, incluso después de la interrupción del tratamiento. La inhibición excesiva a largo plazo de la remodelación ósea puede causar efectos desfavorables, como puedan ser huesos quebradizos a causa de una mayor mineralización ósea, así como un aumento de micro daños.

Asimismo, para la pérdida de masa ósea posmenopáusica, se utilizan preparaciones de estrógenos y moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), que actúan sobre los receptores de estrógenos en el hueso de manera más selectiva que las preparaciones de estrógenos. Sin embargo, para las preparaciones de estrógenos, no solo se han notificado reacciones adversas peculiares para las hormonas femeninas, como sangrado endometrial, aumento del flujo vaginal y dolor en las mamas, sino también trombosis venosa profunda y un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y cáncer de endometrio (Documento no patente 5). Asimismo, en cuanto al SERM, aunque se han inhibido con éxito las reacciones adversas que afectan a las mamas y el útero, se siguen notificando trombosis venosa profunda, sofocos y calambres en las piernas (Documento no patente 6).

En vista de lo anterior, recientemente, ha tenido lugar el desarrollo clínico de agentes terapéuticos para la osteoporosis dirigidos a nuevas dianas, como inhibidores de la catepsina K, inhibidores de la quinasa Src y anticuerpos anti-esclerostina (documentos no patente 7, 8 y 9). Sin embargo, la situación actual es que todavía no se ha encontrado ningún fármaco terapéutico para la osteoporosis que satisfaga tanto una excelente eficacia como la seguridad.

Al mismo tiempo, se sabe que los compuestos de acil tiourea que tienen un grupo aminocarbonilo en la posición 6 y un grupo alcoxi en la posición 7 en el anillo de quinolona, como 4-[2-fluoro-4-[[[(2-fenilacetil)amino]tioxometil] amino]-fenoxi]-7-metoxi-N-metil-6-quinolincarboxamida constituyen un agente antitumoral que presenta un potente efecto inhibidor sobre c-Met y la inhibición de los receptores de VEGF con menores reacciones adversas (Documento de patente 1). Se sabe asimismo que cuando se utiliza dicho compuesto concomitantemente con otros agentes antitumorales, presenta una excelente acción potenciadora del efecto antitumoral (Documento de Patente 2).

Sin embargo, este compuesto es totalmente desconocido como eficaz contra la osteoporosis.

Lista de citas

5 Documento de patente

[Documento de patente 1] WO2009/125597

[Documento de patente 2] WO2013/100014

10 Documento no de patente

Documento no de patente 1: Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2001; 285: 785 a 95.

Documento no de patente 2: Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. Lancet. 2011; 377: 1276 a 87.

Documento no de patente 3: Shiraki M, Orimo H, Ito H, Akiguchi I, Nakao J, Takahashi R, et al. Longterm treatment of postmenopausal osteoporosis with active vitamin D3, 1-alpha-hydroxicholecalciferol (1 alpha- OHD3) and 1, 24 Dihydroxicholecalciferol (1, 24(OH)2D3). Endocrinol Jpn. 1985; 32: 305 a 15.

Documento no de patente 4: Rizzoli R, Reginster JY, Boonen S, Breart G, Diez-Pérez A, Felsenberg D, et al. adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2011; 89: 91 a 104.

Documento no de patente 5: Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA: the journal of the American Medical Association. 2002; 288: 321 a 33.

Documento no de patente 6: Bolognese MA. SERMs and SERMs with estrogen for postmenopausal osteoporosis. Rev Endocr Metab Disord. 2010; 11: 253 a 9.

Documento no de patente 7: Lim V, Clarke BL. New therapeutic targets for osteoporosis: beyond denosumab. Maturitas. 2012; 73: 269 a 72.

Documento no de patente 8: Das S, Crockett JC. Osteoporosis - a current view of pharmacological prevention and treatment. Drug Des Devel Ther. 2013; 7: 435 a 48.

Documento no de patente 9: Canalis E. New treatment modalities in osteoporosis. Endocr Pract. 2010; 16: 855 a 63.

H Fujita et al, European Journal of Cancer, (2012), Vol 48, Suppl. 6, página 94 divulga que la señalización dual de HGF/VEGF regula la proliferación de cáncer de próstata metastásica y la diferenciación de osteoclastos.

La patente estadounidense US 2004/0235728 A1 divulga composiciones y métodos para el tratamiento de osteoporosis.

40 Sumario de la invención

Problema técnico

45 Un objetivo de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico para su uso para el tratamiento de osteoporosis, que presenta excelentes efectos preventivos o terapéuticos en la osteoporosis.

Solución del problema

50 Los autores de la presente invención han realizado un exhaustivo estudio para conseguir el objetivo mencionado. Como resultado, han descubierto que un compuesto de acil tiourea representado por la siguiente fórmula (IA) o una sal del mismo inhibe la resorción ósea inhibiendo la diferenciación y la formación de osteoclastos, al mismo tiempo que tiene una acción inhibitoria de la formación de hueso deformado por osteoblastos, además, presenta un efecto restaurador de la masa ósea en un modelo de osteoporosis de ratón, con lo cual es útil para la prevención o el

tratamiento de osteoporosis. Es decir, la presente invención proporciona un agente para su uso en el tratamiento de osteoporosis, que comprende un compuesto de acil tiourea representado por la siguiente fórmula (IA) o una sal del mismo como principio activo.

60 Efectos ventajosos de la invención

El compuesto utilizado en la presente invención presenta un efecto de inhibición de la resorción ósea principalmente inhibiendo la diferenciación y la formación de osteoclastos y, además, presenta un efecto inhibidor de la formación de hueso deformado mediante osteoblastos y, además, presenta un efecto restaurador de la masa ósea, con lo cual presenta un excelente efecto en osteoporosis. Por lo tanto, la osteoporosis puede tratarse eficazmente mediante la

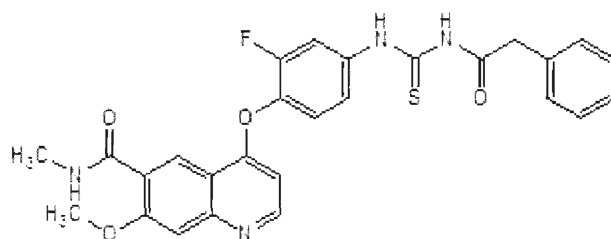
presente invención.

Breve descripción de los dibujos

- 5 [Fig. 1] Fig. 1 es una imagen μ CT del emplazamiento de trasplante de línea celular de cáncer de próstata humano PC-3 en la tibia de ratón; y
 [Fig. 2] Fig. 2 es una imagen μ CT del emplazamiento de trasplante de línea celular de cáncer de pulmón humano A549-luc-BM1 en la tibia de ratón.
 [Fig. 3] Fig. 3 muestra los cambios en la masa ósea del fémur de ratones ovariectomizados (ratones OVX).
 10 [Fig. 4] Fig. 4 es una imagen μ CT del emplazamiento femoral de ratones ovariectomizados (ratones OVX).
 [Fig. 5] Fig. 5 muestra los cambios del peso corporal de ratones ovariectomizados (ratones OVX).

Descripción de realizaciones

- 15 El compuesto acil tiourea utilizado en la presente invención (al que se hace referencia como "compuesto utilizado en la presente invención") es 4-(2-fluoro-4-(3-(2-fenilacetil)tioureido)fenoxi)-7-metoxi-N-metilquinolina-6-carboxamida [nombre alternativo: (4-[2-fluoro-4-[[[(2-fenilacetil)amino]tioxometil]amino]-fenoxi]-7-metoxi-N-metil-6-quinolinacarboxamida)] representado por la siguiente fórmula (1A).



(1A)

- 20 Una sal del compuesto utilizado en la presente invención puede ser una sal farmacéuticamente aceptable y, entre sus ejemplos se incluyen una sal de adición de ácido formada con un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, una sal de adición de ácido formada con un ácido orgánico, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido pícrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluensulfónico y ácido glutámico, una sal formada con una base inorgánica, como sodio, potasio, magnesio, calcio y aluminio, una sal formada con una base orgánica, como metilamina, etilamina, meglumina y etanolamina, una sal formada con un aminoácido básico, como lisina, arginina y ornitina, y una sal de amonio.

Entre los mencionados anteriormente, una sal formada con un ácido orgánico es preferente, y una sal de ácido metanosulfónico es más preferente, y una sal de ácido monometanosulfónico es aún más preferente.

- 35 Además, el compuesto utilizado en la presente invención abarca isómeros ópticos así como hidratos, diversos solvatos y polimorfos de cristal.

- El compuesto utilizado en la presente invención puede estar en forma de un profármaco farmacológicamente aceptable. El profármaco farmacológicamente aceptable puede ser cualquiera siempre y cuando se convierta en la fórmula general (1A) en condiciones fisiológicas *in vivo*, que son, por ejemplo, hidrólisis a través de los jugos gástricos o enzimas, reacción de oxidación y reducción. Entre los ejemplos del profármaco farmacológicamente aceptable, se incluyen un compuesto de tipo éster, como éster metílico, éster etílico, éster propílico, éster fenílico, éster carboxioximetílico y éster etoxycarbonílico, en el que se modifica el grupo carboxilo. Los compuestos representativos que forman estos profármacos incluyen los compuestos que se convierten en el compuesto (1A) en condiciones fisiológicas como las descritas en "Iyakuhi no kaihatsu (traducción literal: Desarrollo de productos farmacéuticos)", Hirokawa Shoten Co., 1990, vol. 7, págs. 163 a 198.

- El compuesto utilizado en la presente invención es un compuesto conocido públicamente, y puede producirse por ejemplo de acuerdo con el método descrito en la publicación internacional número WO2009/125597 (el documento de patente 1 mencionado anteriormente).

- Tal como se demostrará en los ejemplos descritos más adelante, el compuesto utilizado en la presente invención mantiene un nivel normal de masa ósea al inhibir la destrucción ósea acelerada y la formación de hueso frágil anormal en el modelo de ratón de trasplante intra-tibial de línea celular de cáncer (Ejemplos de ensayo 1 y 2).

- Asimismo, el compuesto utilizado en la presente invención presenta un significativo efecto restaurativo de la masa ósea en el modelo de animal ovariectomizado (ratón OVX) que, según se sabe, es un modelo típico de osteoporosis

(Ejemplo de ensayo 3).

Por consiguiente, el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo es útil como fármaco que presenta un excelente efecto preventivo o terapéutico de osteoporosis en pacientes que lo necesitan. Además, el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo también es útil para el tratamiento de artritis reumatoide, enfermedad periodontal, fractura ósea, entre otros.

En lo que se refiere al agente terapéutico para su uso en el tratamiento de osteoporosis de acuerdo con la presente invención, "tratamiento" significa prevención y tratamiento de una enfermedad, alivio de síntomas y terapia de mantenimiento para la prevención y recurrencia.

En la presente memoria descriptiva, "osteoporosis" se refiere a la enfermedad ósea primaria y secundaria caracterizada por un mayor riesgo de fractura ósea debido a la resistencia ósea comprometida causada por la pérdida de masa ósea y la calidad ósea degradada. Entre los ejemplos de osteoporosis que pueden tratarse con el agente terapéutico para la osteoporosis para su uso en el tratamiento de osteoporosis de acuerdo con la presente invención, se incluyen osteoporosis posmenopáusica, osteoporosis masculina, osteoporosis idiopática (como osteoporosis post-embarazo) y osteogénesis imperfecta.

El compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo puede prepararse como una forma de dosificación oral o parenteral, y puede producirse como una composición farmacéutica utilizando un vehículo farmacéuticamente aceptable a través de un método conocido públicamente. La formulación de la composición farmacéutica no está particularmente limitada, y entre sus ejemplos se pueden incluir una preparación oral, como pueda ser un comprimido, un comprimido revestido, una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula, una preparación líquida, una suspensión y una emulsión; y una preparación parenteral como pueda ser una inyección y un supositorio.

Cuando la composición farmacéutica se formula como un comprimido, se puede utilizar como vehículo, por ejemplo, un excipiente como lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina y ácido silícico; un aglutinante como agua, etanol, propanol, almidón de maíz, un jarabe simple, una solución de glucosa, una solución de almidón, una solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; un disgregante como almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaran, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano, laurilsulfato de sodio, estearil monoglicérido y lactosa; un inhibidor de la disgregación como sacarosa, ácido esteárico, manteca de cacao y aceite hidrogenado; un promotor de la absorción, como una sal de amonio cuaternario y laurilsulfato de sodio; un humectante, como glicerina y almidón; un adsorbente, como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal; y un lubricante, como talco purificado, una sal de ácido esteárico, polvo de ácido bórico y polietilén glicol. Además, se puede proporcionar un comprimido como un comprimido revestido convencionalmente según sea necesario, como por ejemplo un comprimido revestido con azúcar, un comprimido revestido con gelatina, un comprimido con revestimiento entérico, un comprimido revestido con película, un comprimido de doble capa y un comprimido de varias capas.

Cuando la composición farmacéutica se formula en una píldora, se puede utilizar como vehículo, por ejemplo, un excipiente tal como glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; un aglutinante, como goma arábiga en polvo, polvo de tragacanto, gelatina y etanol; y un disgregante, como laminaran y agar. Las cápsulas se pueden preparar mezclando el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo con diversos vehículos ilustrados anteriormente y cargando la mezcla resultante, por ejemplo, para cápsulas de gelatina dura, cápsulas blandas de acuerdo con un método convencional.

Cuando la composición farmacéutica se proporciona como una preparación líquida oral, se puede producir por ejemplo, una preparación líquida administrada por vía oral, un jarabe, un elixir a través de un método convencional utilizando, por ejemplo, un agente de enmascaramiento de sabor y olor, un tampón, un estabilizador. En este caso, entre los ejemplos de agente de enmascaramiento del sabor y el olor, se incluyen sacarosa, piel de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico y, entre los ejemplos del tampón, se incluyen citrato de sodio, y entre los ejemplos del estabilizador, se incluyen tragacanto, goma arábiga y gelatina.

Cuando la composición farmacéutica se formula en un supositorio, se puede utilizar como vehículo, por ejemplo, polietilén glicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, gelatina y glicérido semi-sintetizado.

Cuando la composición farmacéutica se proporciona como una inyección, una preparación líquida, una emulsión y una suspensión preferentemente se esterilizan y son isotónicas con sangre. Cuando la composición farmacéutica se formula en estas formas farmacéuticas, se puede utilizar como diluyente, por ejemplo, agua, una solución acuosa de ácido láctico, alcohol etílico, propilén glicol, macrogol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxietilénado y ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitano.

Asimismo, en este caso, pueden incluirse cloruro de sodio, glucosa o glicerina en la preparación farmacéutica en

una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y además, pueden añadirse también por ejemplo, un adyuvante de solubilización común, un tampón, un agente calmante. Además, también se pueden mezclar por ejemplo, un colorante, un conservante, una fragancia, un agente aromatizante, un edulcorante, así como otros productos farmacéuticos en cada una de las preparaciones mencionadas anteriormente según sea necesario.

Un método para administrar el agente terapéutico para su uso en el tratamiento de osteoporosis de acuerdo con la presente invención se determina apropiadamente, por ejemplo, de acuerdo con diversas formas farmacéuticas, la edad, el sexo y otras afecciones de un paciente que lo necesita, la gravedad de los síntomas de un paciente que lo necesita. Por ejemplo, se administran por vía oral un comprimido, una píldora, un polvo, un gránulo, una cápsula, una preparación líquida, una suspensión y una emulsión. Una inyección se administra por vía intravenosa sola o como una mezcla con un reforzador común como glucosa y aminoácidos, y además, cuando sea necesario, se administra una inyección intraarterial, intramuscular, intradérmica, subcutánea o intraperitoneal sola. Un supositorio se administra por vía rectal.

La cantidad del compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo mezclada en cada una de las formas farmacéuticas unitarias mencionadas varía por ejemplo según los síntomas de un paciente que necesita el compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo, la forma farmacéutica del compuesto utilizado en la presente invención o una sal del mismo. Sin embargo, en general, la cantidad por forma farmacéutica unitaria es deseablemente aproximadamente de 0,005 a 1,000 mg en una preparación oral, aproximadamente de 0,001 a 500 mg en una inyección y aproximadamente de 0,01 a 1,000 mg en un supositorio. Asimismo, aunque la dosis diaria de un fármaco en la forma farmacéutica mencionada varía por ejemplo de acuerdo con los síntomas, el peso corporal, la edad, el sexo de un paciente que lo necesita y, por lo tanto, no puede generalizarse, normalmente, la dosis diaria para adultos es aproximadamente de 0,005 a 5,000 mg, preferentemente de 0,01 a 1,000 mg.

A continuación, la presente invención se describirá más detalladamente haciendo referencia a los Ejemplos y Ejemplos de ensayo; sin embargo, la presente invención no queda limitada con ellos.

Ejemplos

Ejemplo de producción 1:

Síntesis de 4-[2-fluoro-4-[[[(2-fenilacetil) amino] tioxometil] amino]-fenoxi]-7-metoxi-N-metil-6-quinolincarboxamida (Compuesto IA)

Se sintetizó el compuesto del título IA (el compuesto utilizado en la presente invención) de acuerdo con la descripción del ejemplo 6 de la publicación internacional No. WO2009/125597 (el documento de patente 1 mencionado anteriormente).

Ejemplo de ensayo 1:

Efecto de inhibición de la formación anormal de hueso y la resorción ósea en el modelo de ratón trasplantado intratibialmente con una línea celular de cáncer de próstata humano PC-3

Se trasplantaron 2×10^6 células/15 μ l de la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3 en la tibia de ratón. Al día siguiente del trasplante, se agrupó a los ratones de modo que el peso corporal promedio de los ratones en cada grupo fuera igual y se administró el compuesto IA por vía oral a 200 mg/kg/día todos los días durante 10 días. El día 11 después del trasplante, se obtuvieron imágenes del emplazamiento del injerto por μ CT y se evaluaron las lesiones óseas.

Tal como se muestra en la Fig. 1, en el ratón al que se le trasplanta la línea celular de cáncer de próstata humano PC-3 en la tibia, se observó formación ósea anormal en el hueso en el emplazamiento del injerto. El compuesto de la presente invención evidentemente inhibió la formación anormal de hueso.

Estos resultados demostraron que el compuesto utilizado en la presente invención mantuvo un nivel normal de masa ósea al inhibir la destrucción ósea metabólica acelerada y la formación de hueso frágil anormal en el modelo de ratón trasplantado intratibialmente con células de cáncer de próstata humano sin causar la muerte o reducir el peso corporal.

Ejemplo de ensayo 2:

Efecto de inhibición sobre la formación anormal de hueso y la resorción ósea en el modelo de ratón trasplantado intratibialmente con una línea celular de cáncer de pulmón humano A549-Luc-BM1

Se trasplantó la línea celular de cáncer de pulmón humano A549 en la que se transfectó el gen de la luciferasa en el ventrículo izquierdo de ratones desnudos, con lo cual se estableció la línea celular de cáncer de pulmón A549-luc-BM1, que produce metástasis selectiva y prolifera en el hueso. Se trasplantaron 2×10^6 células/15 μ l células así

obtenidas en la tibia del ratón. El día 7 tras el trasplante, se midió la actividad de luciferasa en el sitio del injerto mediante un sistema de imagen *in vivo*. Posteriormente, se agruparon los ratones de modo que la actividad media de luciferasa de cada grupo fuera igual y se administró el compuesto utilizado en la presente invención por vía oral a 200 mg/kg/día todos los días durante 28 días. El grupo control de tratamiento recibió la administración subcutánea de ácido zoledrónico, que es la preparación de bisfosfonato de tercera generación, a 0,2 mg/kg/día dos veces a la semana. Para la evaluación de lesiones óseas, se obtuvieron imágenes del emplazamiento de injerto μ CT en el día 36 después del trasplante.

La evaluación de las lesiones óseas en el emplazamiento del injerto en el ratón al que se había trasplantado la línea celular de cáncer de pulmón humano A549-luc-BM1 en la tibia se muestra la Fig. 2. El día 36 después del trasplante, la tibia estaba muy deformada debido a la destrucción anormal del hueso y la deformación en el control. Paralelamente, el compuesto de la presente invención inhibió notablemente la destrucción y deformación ósea, con lo cual se mantuvo una morfología cercana al hueso normal. Asimismo, aunque la destrucción ósea fue inhibida por el ácido zoledrónico, que es un fármaco de tratamiento de control, se observó formación ósea anormal, lo cual dio como resultado hueso malformado.

Estos resultados demostraron que el compuesto utilizado en la presente invención tuvo un mejor efecto inhibitor sobre el metabolismo óseo anormal (resorción ósea y formación de hueso) que el ácido zoledrónico, con lo cual, fue útil como agente para tratar la osteoporosis.

Ejemplo de ensayo 3:

Efecto de inhibición de la reducción de masa ósea en un modelo de osteoporosis con ratones ovariectomizados (ratones OVX)

Se ovariectomizaron ratones con anestesia y en el día, se agruparon para que el peso corporal promedio de los ratones en cada grupo fuera el mismo. Se administró estradiol a 3 μ g/kg/kg cada día durante cuatro semanas, como tratamiento de control positivo. Asimismo, se administró el compuesto IA oralmente a 200 mg/kg/día durante cuatro semanas. Una vez completada la administración de cada uno de los fármacos, se extirpó el fémur del ratón y se midió la masa ósea y se evaluó con un aparato de medición de la densidad ósea (absorciometría con rayos X de energía dual (DEXA) y μ TC. La masa ósea (BMD) del fémur, las imágenes de μ TC del fémur y los cambios del peso corporal se muestran en las Figuras 3, 4 y 5, respectivamente.

Tal como se muestra en las Figuras 3 y 4, los ratones OVX presentaron una mayor reducción de la masa ósea del fémur en comparación con el grupo de simulación, y el grupo de administración de estradiol inhibió la reducción de la masa ósea en los ratones OVX. A partir de estos resultados, se confirmó que se había realizado apropiadamente la ovariectomía y se estableció un modelo de osteoporosis en este sistema de modelo (CLINICAL CALCIUM, 2011, 21(2), p. 164).

El grupo que recibió el compuesto utilizado en la presente invención presentó un efecto restaurador de la masa ósea significativo en los ratones OVX (Figures 3 y 4). Además del efecto restaurador de la masa ósea total (BMD total), también se observó la restauración de la masa ósea en emplazamientos distales (MBD distal), donde es necesaria una mejora en particular en osteoporosis (Figura 4). Paralelamente, el peso corporal no se vio afectado (Fig. 5).

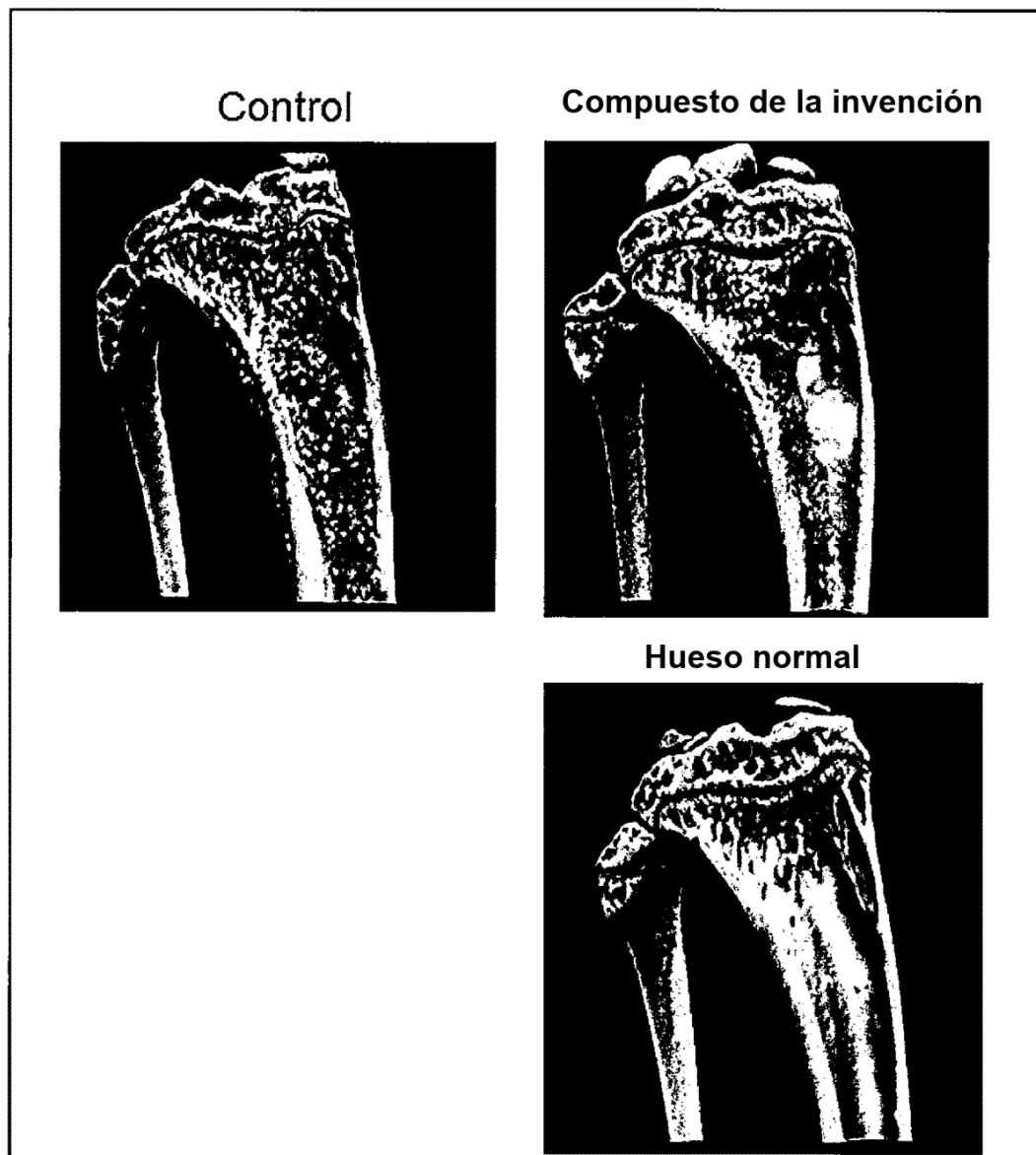
A partir de estos resultados, se demostró que el compuesto utilizado en la presente invención era útil como agente terapéutico para la osteoporosis con una alta seguridad.

REIVINDICACIONES

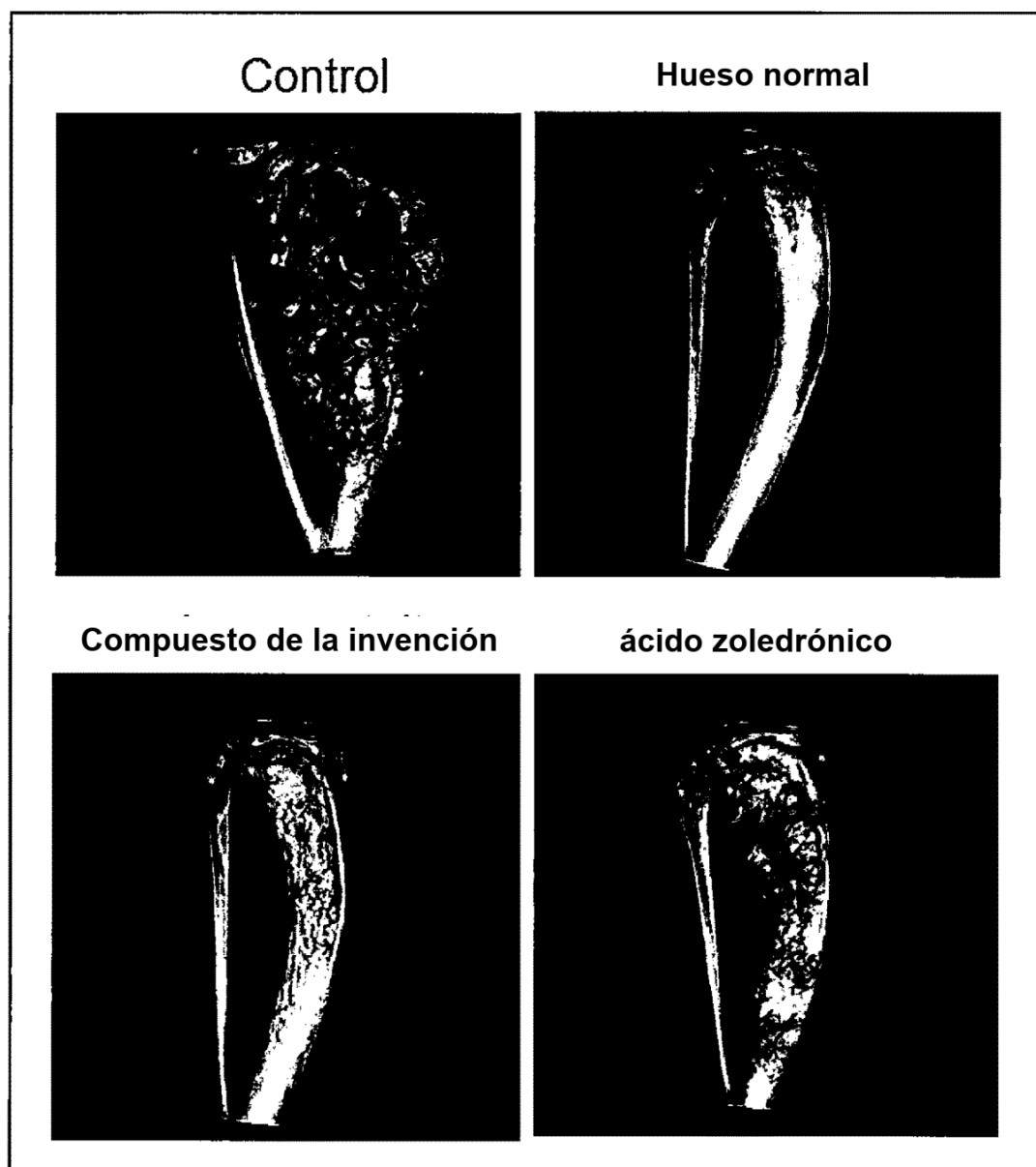
1. Un agente para su uso en el tratamiento de la osteoporosis, que comprende 4-[2-fluoro-4-[[[(2-fenilacetil)amino]tioxometil]amino]-fenoxi-7-metoxi-N-metil-6-quinolincarboxamida o una sal del mismo.

5

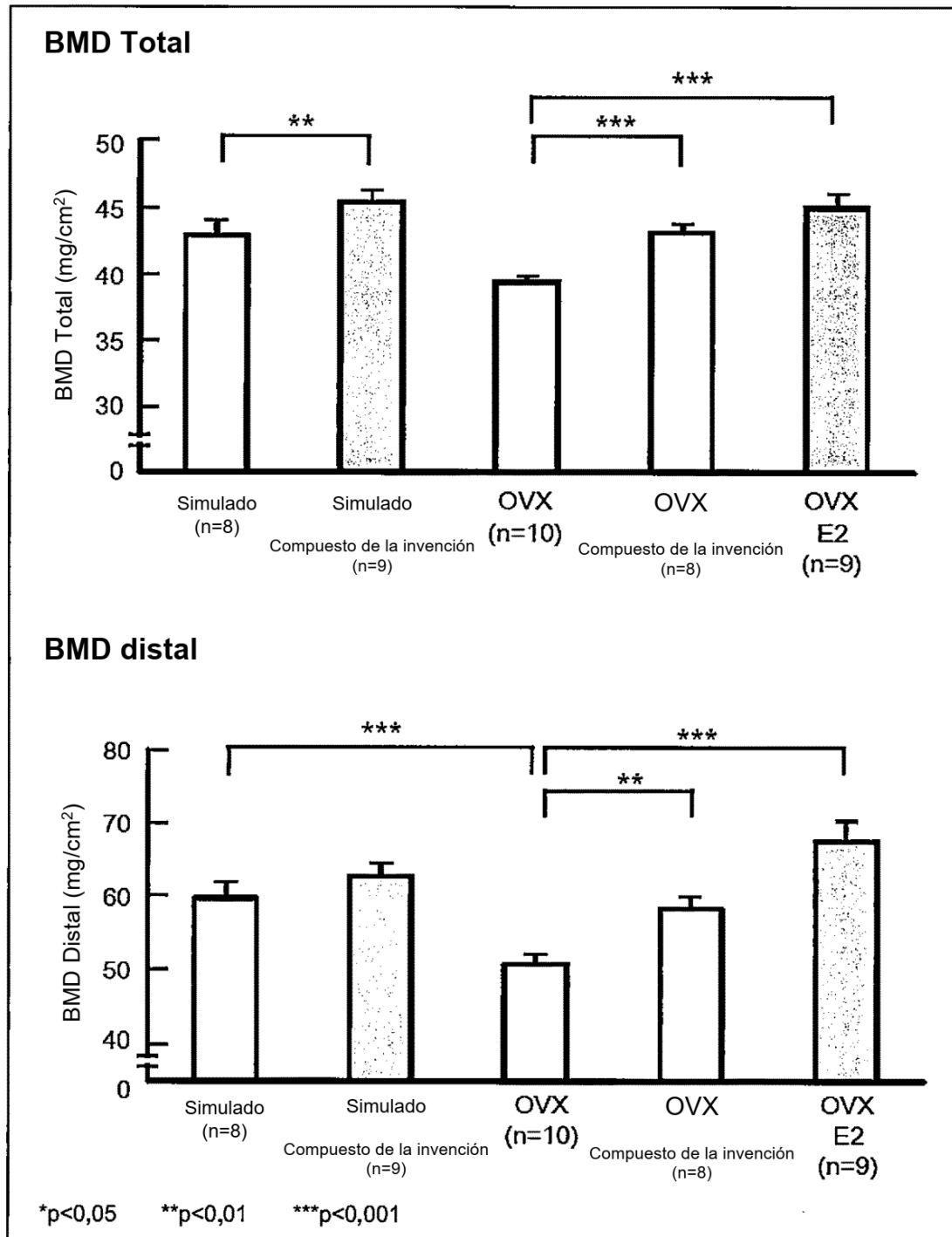
[Fig. 1]



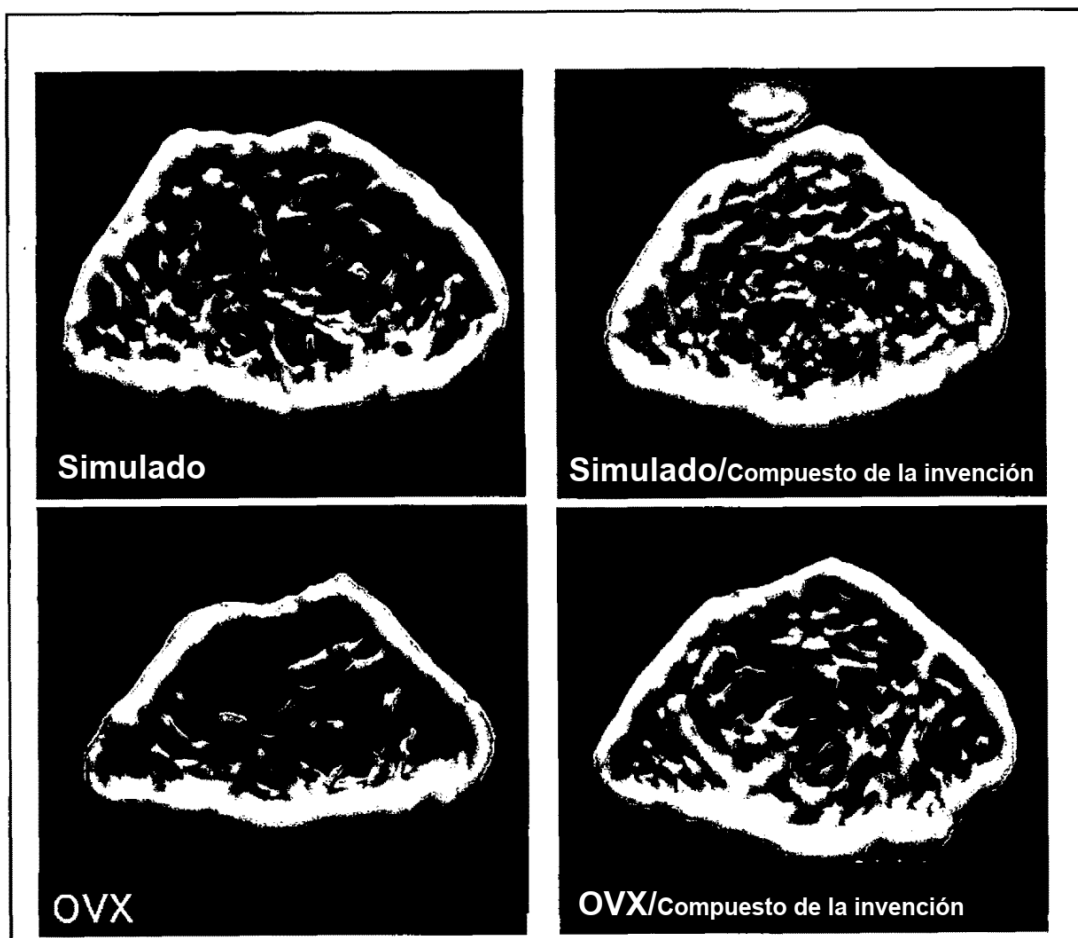
[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]

