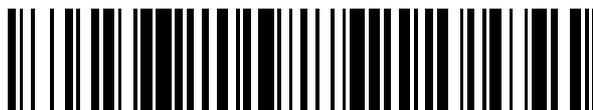


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 106**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/00** (2006.01)

**A61K 31/122** (2006.01)

**A61P 19/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2010** **E 10801459 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 2536398**

54 Título: **Tratamiento de la osteoporosis**

30 Prioridad:

**23.12.2009 GB 0922513**

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

**11.10.2016**

73 Titular/es:

**HAOMAMEDICA LIMITED (100.0%)  
1 Brewery House Brook Street Wivenhoe  
Colchester, Essex CO7 9DS, GB**

72 Inventor/es:

**HODGES, STEPHEN y  
SOPER, ROBIN**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 586 106 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

Tratamiento de la osteoporosis

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a compuestos para su utilización en el tratamiento de la osteoporosis y la osteopenia y a las combinaciones que comprenden dichos compuestos.

10 La osteoporosis es una enfermedad de los huesos que conduce a un mayor riesgo de fractura. En la osteoporosis la densidad mineral ósea (DMO) se reduce, la microarquitectura ósea se interrumpe y la cantidad y variedad de proteínas no colágenas en el hueso se altera. La Organización Mundial de la Salud define la osteoporosis (en las mujeres) como desviaciones típicas de 2,5 de la densidad mineral ósea por debajo de la masa ósea máxima (promedio de las mujeres sanas de 30 años de edad). La osteoporosis es más frecuente en mujeres después de la menopausia, cuando se denomina osteoporosis posmenopáusica, pero también se puede desarrollar en los hombres, y puede ocurrir en cualquiera, en presencia de determinados trastornos hormonales y otras enfermedades crónicas o como resultado de medicaciones, especialmente los glucocorticoides, cuando la enfermedad se denomina osteoporosis provocada por esteroides o glucocorticoides y, como resultado de los estados de carencia nutritiva u otros trastornos metabólicos, como por ejemplo, pero no limitado a, la hiponatremia o como una consecuencia secundaria de cáncer. Teniendo en cuenta su influencia sobre el riesgo de fractura por fragilidad, la osteoporosis puede afectar significativamente la esperanza de vida y la calidad de vida.

20 La osteopenia es una afección en donde la densidad mineral ósea es inferior a la normal. Es considerada por muchos médicos que es un precursor de la osteoporosis. Más específicamente, la osteopenia se define como una puntuación T de densidad mineral ósea entre -1,0 y -2,5. Por otra parte, la osteopenia puede provocarse en condiciones específicas, tales como reposo prolongado en cama o pasar un tiempo prolongado en un ambiente de microgravedad, tal como vuelo en órbita cercano a la Tierra o espacial.

25 El mecanismo subyacente en todos los casos de osteoporosis es un desequilibrio entre la resorción ósea y la formación de hueso. En el hueso normal, hay constante remodelación de la matriz del hueso; hasta un 10% del total de la masa ósea puede estar experimentando remodelación en cualquier momento. El hueso es reabsorbido por los osteoclastos (que proceden de las células precursoras de la médula ósea). En el proceso de remodelación los osteoblastos depositan hueso nuevo.

30 Los tres mecanismos principales por los que se desarrolla la osteoporosis son: una masa ósea máxima inadecuada (el esqueleto desarrolla insuficiente masa y concentración durante el crecimiento), excesiva resorción ósea e inadecuada formación de hueso nuevo durante la remodelación. La interacción de estos tres mecanismos causa el desarrollo de tejido óseo frágil. Los factores hormonales determinan fuertemente la tasa de resorción ósea; falta de estrógenos (p. ej., como resultado de la menopausia) aumenta la resorción ósea, así como disminuye la deposición de hueso nuevo, que normalmente tiene lugar en huesos que soportan peso. La forma  $\alpha$  del receptor de estrógeno parece ser la más importante en la regulación del recambio óseo. Además del estrógeno, el metabolismo del calcio juega un papel importante en el recambio óseo, y la insuficiencia de calcio y vitamina D conduce a la alteración de la deposición de hueso; además, las glándulas paratiroides reaccionan a concentraciones bajas de calcio segregando hormona paratiroidea, que aumenta la resorción ósea para asegurar suficiente calcio en la sangre.

40 La osteoporosis puede estar limitada en grado de desarrollo por los cambios de estilo de vida y la medicación; en personas con osteoporosis, el tratamiento puede implicar ambos. El cambio de estilo de vida incluye una nutrición equilibrada adecuada, la prevención de caídas y ejercicio. La medicación existente incluye calcio, vitamina D, vitamina K, bifosfonatos, calcitonina, teriparatida, ranelato de estroncio, reemplazo de hormonas y del receptores de estrógeno.

45 En la osteoporosis confirmada, los fármacos de bifosfonatos son a menudo el tratamiento de primera línea. Los bisfosfonatos prescritos con mayor frecuencia son actualmente alendronato sódico (Fosamax<sup>TM</sup>) por vía oral, risedronato (Actonel<sup>TM</sup>) por vía oral o etidronato (Didronel<sup>TM</sup>) por vía oral, o ibandronato (Boniva<sup>TM</sup>) por vía oral a diario o una vez al mes o zolendronato (Zometa<sup>TM</sup>) una vez al mes o una vez al año por vía intravenosa o pamidronato (Aredia<sup>TM</sup>) una vez al mes o 3-6 veces al mes por vía intravenosa. Los bifosfonatos se absorben relativamente mal por vía oral, y por lo tanto deben tomarse con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de una comida o bebida. También están asociados con la esofagitis y por lo tanto son mal tolerados; la administración semanal o una vez al mes disminuye la probabilidad de esofagitis.

50 Sin embargo la administración intermitente de formulaciones intravenosas tal como zolendronato están implicadas en una enfermedad bucal rara pero desagradable denominada osteonecrosis de la mandíbula.

55 Teriparatida tiene un curso de tiempo limitado para su empleo en la eficacia del tratamiento de la osteoporosis, pero en muchos países sólo está autorizado para el tratamiento si los bifosfonatos han fallado o están contraindicados; y pacientes jóvenes o con radioterapia anterior o enfermedad de Paget deben evitar este medicamento.

- Ranelato de estroncio por vía oral es un tratamiento oral alternativo, sugerido para estimular la proliferación de osteoblastos, así como la inhibir la proliferación de los osteoclastos. Sin embargo, aumenta el riesgo de tromboembolia venosa por lo que es menos adecuado en pacientes con riesgo de trombosis por diferentes razones. También el estroncio no debe tomarse con alimentos o preparados que contienen calcio ya que el calcio compite con el estroncio durante la absorción. Sin embargo, es esencial que el calcio, el magnesio y la vitamina D en cantidades terapéuticas debe tomarse a diario, pero no al mismo tiempo que el estroncio.
- La estrogénoterapia reconstitutiva continúa siendo un buen tratamiento para la prevención de la osteoporosis, pero, en este momento, no es universalmente recomendada a menos que existan otras indicaciones para su uso también. Hay incertidumbre y controversia acerca de si el estrógeno se debe recomendar en mujeres en la primera década después de la menopausia.
- Por tanto, hay necesidad de un nuevo tratamiento para la osteoporosis y la osteopenia que supere las deficiencias en los tratamientos anteriormente disponibles.
- Sorprendentemente, se ha descubierto recientemente que determinados compuestos de naftoquinona son capaces de inhibir la pérdida ósea y pueden proporcionar un tratamiento beneficioso para la osteoporosis y/o la osteopenia.
- Atkins J. G. *et al.* 08/2009 describe un estudio llevado a cabo sobre la familia de la vitamina K, que demuestra su función en el metabolismo óseo mediante la inducción de mineralización *in vitro* de osteoblastos humanos y como posibles agentes terapéuticos para enfermedades del esqueleto.
- La presente invención es como se reivindica en las reivindicaciones 1 a 13.
- Las referencias a utilizar en la osteoporosis se consideran en la presente memoria que incluyen referencias a osteopenia, a menos que se especifique o aparente de otra manera.
- En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, para el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia, y para el utilización en combinaciones como se describe en la presente memoria.
- El término "composición", como en composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el/los principio(s) activo(s), y el/los ingrediente(s) inerte(s) (excipientes farmacéuticamente aceptables) que constituyen el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejos o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición preparada mezclando un compuesto de fórmula (I), principio(s) activo(s) adicional(es) y excipientes farmacéuticamente aceptables.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden encontrarse en, por ejemplo, *The Science and Practice de Pharmacy* de Remington, 19ª ed., Mack Printing Company, Easton, Pensilvania. (1995). Para administración parenteral, puede emplearse una solución acuosa parenteralmente aceptable, que está exenta de pirógenos y tiene requisitos de pH, isotonicidad y estabilidad. Las soluciones adecuadas serán bien conocidas por los expertos en la técnica, estando descritos numerosos métodos en la bibliografía. Una breve reseña de los métodos de administración de fármacos también se puede encontrar en, p. ej., Langer, *Science* (1990) 249, 1527.
- En la presente memoria se hace referencia al compuesto de fórmula (I) para incluir una referencia a todas las sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables, a menos sino que se deduzca por el contexto.
- Por consiguiente, en su aspecto más amplio la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) o una de sus sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento de, y la preparación de medicamentos para el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia.
- La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables incluidas las bases inorgánicas y las bases orgánicas (por ejemplo, dada la presencia del sustituyente  $-\text{CO}_2\text{R}^a$  presente en  $\text{R}^3$ ), o sales preparadas a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos (por ejemplo, en el caso en que un sustituyente básico está presente en cualquiera de  $\text{R}^1$  o  $\text{R}^2$ ).
- Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen de aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluidas las sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas incluidas las aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, isopropilamina, lisina, morfolina,

piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y similares.

5 Las sales derivadas de ácidos incluyen ácido acético, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, mandélico, metansulfónico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico y similares.

10 Como se mencionó anteriormente, también están representados por la fórmula I los solvatos de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son solvatos formados por la incorporación en la estructura en estado sólido (p. ej., estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente atóxico farmacéuticamente aceptable (denominado en adelante disolvente de solvatación). Ejemplos de dichos disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como etanol, isopropanol y butanol) y sulfóxido de dimetilo. Los solvatos se pueden preparar por recristalización de los compuestos de la invención con un disolvente o mezcla de disolventes que contiene el disolvente de solvatación. Si se ha formado o no un solvato en cualquier caso dado puede determinarse sometiendo cristales del compuesto a análisis utilizando técnicas normalizadas y bien conocidas, tal como el análisis termogravimétrico (TGE), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y la cristalografía de rayos X.

15 La solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Solvatos especialmente preferidos son los hidratos, y los ejemplos de hidratos incluyen hemihidratos, monohidratos y dihidratos.

Para una exposición más detallada de los solvatos y los métodos utilizados para preparar y caracterizarlos, véase Bryn *et al.*, *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, publicado por SSCI, Inc. de West Lafayette, IN., EE.UU., 1999, ISBN 0-967-06710-3.

20 La presente descripción también incluye dentro de su alcance el uso de profármacos de los compuestos de fórmula (I). En general, dichos profármacos son derivados funcionales de los compuestos de fórmula (I), que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados son bien conocidos en la técnica. El término "profármaco" de un compuesto correspondiente de fórmula I incluye cualquier compuesto que, después de la administración (p. ej. administración oral o parenteral), se metaboliza *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad experimentalmente detectable, y dentro de un tiempo predeterminado (p. ej. dentro de un intervalo de dosificación de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día)).

30 Los profármacos de los compuestos de fórmula I se pueden preparar modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un mamífero. Las modificaciones se consiguen normalmente sintetizando el compuesto original con un sustituyente del profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de fórmula I en donde un hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto de fórmula I está unido a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

35 Ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos ésteres de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y N-bases de Mannich. Información general sobre profármacos puede encontrarse p. ej. en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs", págs. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

40 En un aspecto, el profármaco no es la vitamina K. A menos que se indique lo contrario, el término "vitamina K", como se emplea en la presente memoria se refiere a la vitamina K<sub>1</sub> y vitamina K<sub>2</sub> en conjunto y no a análogos artificiales de la vitamina K.

Los compuestos de fórmula I pueden contener dobles enlaces y por lo tanto existen como isómeros geométricos *E* (*entgegen*) y *Z* (*zusammen*) sobre cada doble enlace individual. Todos estos isómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

45 Los compuestos de fórmula I pueden existir como regioisómeros y pueden también presentar tautomería. Todas las formas tautómeras y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

50 Los compuestos de fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y por lo tanto pueden presentar propiedades ópticas y/o diastereoisomería. Los diastereoisómeros pueden separarse usando técnicas convencionales, p. ej. cromatografía o cristalización fraccionada. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse por separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos, utilizando técnicas convencionales, p. ej. cristalización fraccionada o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden prepararse por reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados en condiciones que no den lugar a racemización o epimerización (es decir, un método de grupo "quiral"), por reacción del material de partida apropiado con un "auxiliar quiral" que posteriormente puede eliminarse en una etapa adecuada, por modificación (es decir una resolución, incluida una resolución dinámica), por ejemplo con un ácido homoquiral seguido de separación de los derivados diastereoméricos por medios convencionales tales como cromatografía, o por reacción con un reactivo quiral o un

55

catalizador quiral apropiados todo en condiciones conocidas por los expertos. Todos los estereoisómeros y sus mezclas están incluidos dentro del alcance de la invención.

5 El compuesto de fórmula (I), o las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de fórmula (I), para uso mencionado en los susodichos aspectos de la invención pueden utilizarse en un método de tratamiento médico. Por lo tanto, en la presente memoria se describe un método de tratamiento o prevención de osteoporosis y/o osteopenia, método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

10 El tratamiento de la osteoporosis/osteopenia, como se describe en la presente memoria incluye la prevención de la pérdida ósea, la atenuación de la pérdida ósea, la estimulación de crecimiento óseo o un aumento en la densidad ósea y también incluye osteoporosis por inactividad, por ejemplo, pacientes sometidos a reposo en cama prolongado, los que están en condiciones de poca gravedad y los parapléjicos (p. ej. tratamiento de osteoporosis/osteopenia, como se describe en la presente memoria incluye la prevención de la pérdida ósea, la atenuación de la pérdida ósea, la estimulación de crecimiento óseo o un aumento de la densidad ósea. Éste incluye osteoporosis por inactividad, por ejemplo, los pacientes sometidos a reposo en cama prolongado, los que están en condiciones de poca gravedad y los parapléjicos).

Por lo tanto, en otro aspecto de la invención se refiere a lo siguiente.

20 (a) Un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en la presente memoria, para su uso en la prevención de la pérdida ósea, la atenuación de la pérdida ósea, la estimulación de crecimiento óseo, para producir un aumento en la densidad ósea y para tratar o prevenir la osteoporosis por inactividad (p. ej., por ejemplo, los pacientes sometidos a reposo prolongado en cama, los que están en condiciones de poca gravedad y los parapléjicos).

En la presente memoria se describen:

25 (b) Uso de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente memoria anteriormente, para la preparación de un medicamento para la prevención de la pérdida ósea, la atenuación de la pérdida ósea, la estimulación del crecimiento óseo, para producir un aumento en la densidad ósea y para tratar o prevenir osteoporosis por inactividad (p. ej., por ejemplo, pacientes sometidos a reposo prolongado en cama, los que están en condiciones de poca gravedad y los parapléjicos).

30 (c) Un método para la prevención de la pérdida ósea, la atenuación de la pérdida ósea, la estimulación de crecimiento óseo, para producir un aumento en la densidad ósea y para tratar o prevenir osteoporosis por inactividad (p. ej. pacientes sometidos a reposo prolongado en cama, los que están en condiciones de poca gravedad y los parapléjicos), método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

35 En un aspecto el compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), se utiliza en la prevención de la osteoporosis mediante la prevención de la reducción de la densidad ósea, y se utiliza en un ámbito profiláctico. El tratamiento también puede llevarse a cabo en pacientes que ya padecen osteoporosis, para prevenir o reducir cualquier disminución de la densidad ósea.

Por lo tanto, un aspecto más de la invención se refiere a lo siguiente.

40 (A) Un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en la presente memoria, para su uso en la prevención o el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia en un paciente:

(a) evitando la reducción de la densidad ósea en un paciente sensible a la osteoporosis y/o la osteopenia; o

45 (b) evitando o reduciendo cualquier disminución de la densidad ósea en un paciente que padece osteoporosis y/u osteopenia.

(B) Uso de un compuesto de fórmula (I), o de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en la presente memoria, para la preparación de un medicamento destinado a la prevención o el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia en un paciente:

(a) evitando la reducción de la densidad ósea en un paciente sensible a la osteoporosis y/o la osteopenia; o

50 (b) evitando o reduciendo cualquier disminución de la densidad ósea en un paciente que padece osteoporosis y/u osteopenia.

(C) Un método para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia en un paciente:

- (a) evitando la reducción de la densidad ósea en un paciente sensible a la osteoporosis y/o la osteopenia; o
- (b) evitando o reduciendo cualquier disminución de la densidad ósea en un paciente que padece osteoporosis y/u osteopenia,

5 método que comprende la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), a un paciente necesitado de dicho tratamiento.

En un aspecto, la utilización del compuesto descrito en la presente memoria es para individuos que han reducido los niveles de hormonas esteroideas, por ejemplo, que han reducido los niveles de estrógeno en las mujeres, o reducido los niveles de testosterona en los hombres, o reducido los niveles de dehidroepiandrosterona [DHEA], en comparación con aquel en la que se mantiene la densidad ósea normal. En un aspecto, esto es en mujeres menopáusicas. En un aspecto, esto es en adultos de más de 50, 55, 60, 65 o más de 70 años de edad.

Por lo tanto la expresión "paciente sensible a la osteoporosis y/o la osteopenia" como se usa en la presente memoria puede referirse a:

- 15 (i) pacientes que han reducido los niveles de hormonas esteroideas, por ejemplo niveles reducidos de estrógeno en mujeres, o niveles reducidos de testosterona en varones, o niveles reducidos de dehidroepiandrosterona [DHEA], en comparación con aquellos en los que se mantiene la densidad ósea normal;
- (ii) pacientes posmenopáusicas;
- (iii) pacientes adultos mayores de 50, 55, 60, 65 o mayores de 70 años de edad; y/o
- 20 (iv) pacientes sometidos a reposo prolongado en cama, los que están en condiciones de poca gravedad y/o pacientes parapléjicos.

Para evitar dudas, en el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" incluye referencias a tratamiento terapéutico o paliativo de los pacientes necesitados de dicho tratamiento, así como al tratamiento profiláctico y/o diagnóstico de pacientes que son sensibles a las condiciones patológicas correspondientes.

Los términos "paciente" y "pacientes" incluyen referencias a pacientes mamíferos (p. ej. humanos).

25 La expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico al paciente tratado (p. ej. suficiente para tratar o prevenir la enfermedad). El efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante algún análisis o marcador) o subjetivo (es decir el sujeto da una indicación o siente un efecto).

El término "halógeno" como se emplea en la presente memoria incluye flúor, cloro, bromo y yodo (p. ej. bromo o , más especialmente, cloro o flúor).

30 El término "hidrocarburo" tal como se utiliza en la presente memoria con referencia a cualquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, alquilo, arilo, aril-alquilo, aril-alquenilo y arilo-alquinilo.

Los grupos alquilo adecuados incluyen grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 18 átomos de carbono, o más preferiblemente 1 a 9 átomos de carbono. Por ejemplo, los ejemplos típicos pueden incluir metilo o etilo, o propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo o similares de cadena lineal o ramificada.

35 Los grupos alquenilo adecuados incluyen grupos alquenilo de cadena lineal y ramificada que contienen de 2 a 18 átomos de carbono, y puede incluir vinilo, alilo o restos de isopreno, 2-, 3- o 4-pentenilo, o 2-, 3- o 4-hexenilo o similares, y formas isómeras de los mismos. Los grupos alquenilo presentes en los compuestos de la invención pueden incluir uno o más grados de insaturación.

40 Los grupos alquinilo adecuados incluyen grupos alquinilo de cadena lineal y ramificada que contienen de 2 a 18 átomos de carbono. Por ejemplo, los ejemplos típicos pueden incluir grupos etinilo y propinilo.

Los grupos cicloalquilo adecuados incluyen grupos que contienen de 3 a 7 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo o ciclohexilo.

Los grupos arilo adecuados pueden incluir sistemas de hidrocarburos aromáticos que tiene un anillo, dos o tres anillos condensados, tales como fenilo o naftilo. Un grupo arilo especialmente adecuado puede ser fenilo.

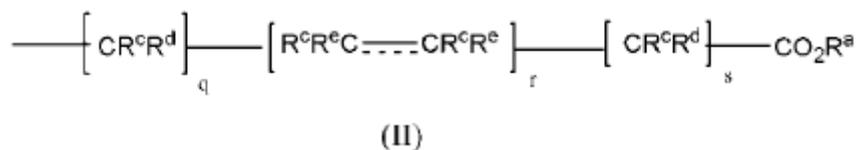
45 Los grupos heterocíclicos adecuados pueden incluir sistemas de anillo que tiene 5 o 6 átomos en el anillo de los cuales al menos un átomo del anillo es oxígeno, azufre o nitrógeno. Los sistemas de anillos pueden ser aromáticos o no aromáticos. Los ejemplos pueden incluir piperazinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, tienilo, furanilo u otros sistemas de anillo heterocíclico conocidos.

Según una realización preferida de la presente invención, R<sup>1</sup> representa un grupo hidrocarbonado que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono. Más preferiblemente R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo, incluidos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 18 átomos de carbono, o más preferiblemente 1 a 9 átomos de carbono (p. ej. 1 a 6 átomos de carbono, tales como 1 a 5 átomos de carbono). Se prefiere especialmente que R<sup>1</sup> represente metilo.

Según otra realización preferida de la presente invención, n representa 0 o, alternativamente, n es 4 y R<sup>2</sup>, en cada caso, es hidrógeno (p. ej. R<sup>2</sup> representa hidrógeno y n es 4).

R<sup>3</sup> representa un grupo hidrocarburo que comprende un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta 18 átomos de carbono, preferiblemente un grupo alquilo o alqueno apropiado, sustituido por al menos un resto que incluye un sustituyente -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>. Más preferiblemente, R<sup>3</sup> representa alquilo C<sub>1-9</sub> o alqueno C<sub>2-9</sub>, que puede ser de cadena lineal o ramificado, sustituido por al menos un resto que incluye un sustituyente -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, en donde R<sup>a</sup> es sustancialmente como se definió anteriormente en la presente memoria. Preferiblemente en el contexto de R<sup>3</sup>, R<sup>a</sup> representa hidrógeno, o un grupo hidrocarburo que comprende un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado que contiene hasta 18 átomos de carbono, preferentemente hasta 9 átomos de carbono, y aún más preferiblemente hasta a 6 átomos de carbono. Preferiblemente R<sup>a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, en especial metilo.

R<sup>3</sup> está representado por la siguiente fórmula (II)



donde el enlace libre representa el punto de acoplamiento del fragmento estructural de fórmula (II) al resto del compuesto de fórmula (I);

R<sup>a</sup> como se definió anteriormente;

donde R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> (que puede ser de cadena lineal o ramificada);

q es 1, 2, 3 o 4;

r y s se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 o 4;

-----  
representa un doble enlace, y cuando se trata de un doble enlace R<sup>e</sup> no está presente en la fórmula (II) anterior.

Preferiblemente la fórmula (II) representa un grupo alquilo C<sub>4-8</sub> de cadena lineal o ramificada, o un grupo alqueno C<sub>4-8</sub> de cadena lineal o ramificada, sustituido por -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, en donde preferiblemente R<sup>a</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> de cadena lineal o ramificada, en particular metilo (p. ej. R<sup>a</sup> cuando se acopla a R<sup>3</sup> representa H o CH<sub>3</sub>).

En la presente memoria el grupo descrito representado por la fórmula (II) es: -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CO<sub>2</sub>H.

Grupos especialmente preferidos representados por la fórmula (II) incluyen:

-CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H; y

-CH<sub>2</sub>CH=C(CH<sub>3</sub>)CO<sub>2</sub>H.

En la presente memoria se describen uno o más de los siguientes compuestos:

- (i) 2,3-dimetoxi-1,4-naftoquinona (XVI);
- (ii) menadiona (III);
- (iii) KCAT-5C-Me (XIX);
- (iv) quinato Na-Me (VII);
- (v) ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il) -4-metilhex-4-enoico (VIII);
- (vi) ácido (2E)-4-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-2-metilbut-2-enoico (XIV); y

(vii) ácido 8-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)octanoico (XV),

para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia, o para su uso en el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia.

5 Para evitar dudas, si hay conflicto entre el nombre químico dado y la estructura química, la estructura química predomina.

Especialmente preferido es el ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metilhex-4-enoico (VIII) para su uso en terapia según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

10 En la presente memoria se describen nuevos compuestos para su uso en terapia según la presente invención sustancialmente como se ha descrito anteriormente en la presente memoria. Específicamente, estos nuevos compuestos son el ácido (2E)-4-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-2-metilbut-2-enoico (XIV) y el ácido 8-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)octanoico (XV).

15 En un aspecto el uso del compuesto descrito en la presente memoria puede formar parte de una politerapia junto con otro agente terapéutico. En otro aspecto el uso del compuesto descrito en la presente memoria en el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia puede formar parte de una politerapia junto con otro agente terapéutico.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden usar en combinación con un fármaco de bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio o estrogenoterapia reconstitutiva, vitaminas, minerales o coagulantes.

El otro agente terapéutico puede ser un coagulante. Éste puede usarse especialmente cuando el compuesto de la invención tiene una actividad anticoagulante.

20 El otro agente terapéutico puede ser una vitamina K natural o sintética (p. ej. la vitamina K<sub>3</sub> o, más especialmente, la vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>). La invención también se refiere a una combinación de un compuesto de fórmula I con un coagulante, tal como la vitamina K (p. ej. la vitamina K<sub>3</sub> o, más especialmente, la vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>). La presente invención también proporciona un proceso de preparación de una politerapia para la osteoporosis y/o la osteopenia, en donde el compuesto de fórmula I se combina con un coagulante tal como la vitamina K (p. ej. la vitamina K<sub>3</sub> o, más especialmente, la vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>) y opcionalmente, un excipiente, vehículo o diluyente farmacéutico.

25 En otro aspecto el otro agente terapéutico puede ser la vitamina D, en un aspecto, ya sea en una de las dos formas vitamina D<sub>3</sub> o vitamina D<sub>2</sub>.

30 En otro aspecto el otro agente terapéutico puede ser vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> o B<sub>6</sub> u otras vitaminas en mínimas cantidades o compuestos similares a vitaminas tales como ácido fólico o ácido pantoténico.

En otro aspecto el otro agente terapéutico puede ser vitamina C o vitamina A.

En otro aspecto el otro agente terapéutico puede ser un mineral, tal como calcio y magnesio (p. ej. magnesio).

En otro aspecto, el otro agente terapéutico puede ser un fármaco de bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio o estrogenoterapia reconstitutiva (es decir estrógeno).

35 En la presente memoria se describe el compuesto de fórmula I, o la combinación del compuesto de fórmula I y un coagulante (p. ej. la vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>), en una combinación con uno o más compuestos seleccionados de la lista que consiste en: calcio, magnesio, un bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio o de la estrogenoterapia reconstitutiva, o, más concretamente, la vitamina D, las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> u otros compuestos similares a las vitaminas, tales como, pero no limitados a, ácido pantoténico o ácido fólico o combinaciones de los anteriores.

40 En un aspecto adicional, el compuesto descrito en la presente memoria se utiliza con la vitamina K (p. ej. vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>) y una u otras vitaminas más o compuestos similares a vitaminas, tales como la vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> o B<sub>6</sub> u otras vitaminas en mínimas cantidades o compuestos similares a vitaminas tales como el ácido fólico o ácido pantoténico.

45 Los compuestos se pueden usar juntos en forma de preparación combinada para uso simultáneo, separado o sucesivo en el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) puede administrarse por vía oral y un coagulante puede administrarse por vía intravenosa.

En la presente memoria se describe un método de preparación de un medicamento combinado, que comprende la combinación de un coagulante, por ejemplo la vitamina K, con el compuesto de fórmula (I).

50 Según la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse solos (es decir, como monoterapia, tal como una monoterapia para la prevención o tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia). En formas de

realización alternativas de la invención, sin embargo, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse en combinación con otro agente terapéutico.

En la presente memoria se describe un producto de combinación que comprende:

(A) un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en la presente memoria , y

5 (B) otro agente terapéutico (p. ej. vitamina C, vitamina A o, más concretamente, calcio, magnesio, un fármaco de bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio, estrogenoterapia restitutiva, un coagulante (tal como vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>), vitamina D (tal como vitamina D<sub>3</sub> o vitamina D<sub>2</sub>), vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> o B<sub>6</sub> u otras vitaminas en mínimas cantidades o compuestos similares a las vitaminas como el ácido fólico o ácido pantoténico),

10 en donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando se usa en la presente memoria, el término "otro agente terapéutico" incluye referencias a uno o más (p. ej. uno, dos o tres) agentes terapéuticos (p. ej. uno o dos agentes terapéuticos) seleccionados de un mineral, un fármaco de bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio, estrogenoterapia restitutiva o, más especialmente, un coagulante o una vitamina.

15 Otros agentes terapéuticos específicos que pueden mencionarse incluyen, por ejemplo, calcio, magnesio, un fármaco de bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio, estrogenoterapia restitutiva o, más especialmente, el coagulante, vitamina K (tal como vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>) y vitaminas tales como la vitamina C, la vitamina A o, más en particular, la vitamina D (tal como la vitamina D<sub>3</sub> o la vitamina D<sub>2</sub>), vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> o B<sub>6</sub>, u otras vitaminas en mínimas cantidades o compuestos similares a vitaminas tales como el ácido fólico o el ácido pantoténico.

20

De este modo otros aspectos de la invención se refieren a un producto de combinación que comprende:

(I) un compuesto de fórmula (I), como se define anteriormente en la presente memoria , y

(II) un coagulante (p. ej. la vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>),

25 (III) uno o más (p. ej. tres, dos o, más especialmente, uno) agentes seleccionados de vitamina C, vitamina A o, más en especial, calcio, magnesio, un fármaco de bifosfonato, teriparatida, ranelato de estroncio, estrógeno, vitamina D (tal como vitamina D<sub>3</sub> o vitamina D<sub>2</sub>), vitamina B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> o B<sub>6</sub> u otras vitaminas en mínimas cantidades o compuestos similares a las vitaminas como el ácido fólico o el ácido pantoténico,

en donde cada uno de los componentes (I), (II) y (III) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Un producto de combinación determinado que puede mencionarse en la presente memoria comprende:

(AA) un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente en la presente memoria,

(BB) vitamina K (p. ej. vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>),

(CC) calcio, y

(DD) vitamina D,

35 en donde cada uno de los componentes (AA), (BB), (CC) y (DD) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando en la presente memoria se emplea el término "administrado sucesiva, simultánea o concomitantemente" incluye referencias a:

40 la administración de formulaciones farmacéuticas independientes (una que contiene el compuesto de fórmula I y otra u otras más que contienen uno o otros agentes terapéuticos más); y

la administración de una única formulación farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula I y el otro u otros agente(s) terapéutico(s).

45 El producto de combinación descrito anteriormente proporciona la administración del componente (A) junto con el componente (B), y por lo tanto puede presentarse ya sea como formulaciones independientes, en donde al menos una de esas formulaciones comprende el componente (A) y al menos la otra comprende el componente (B), o pueden presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una única formulación incluido el componente (A) y el componente (B)). Los productos de combinación que contienen más de

dos componentes (p. ej. los que contienen los componentes (I), (II) y (III) o (AA ), (BB), (CC) y (DD)) como se describió anteriormente pueden presentarse por analogía.

Por lo tanto, se proporciona además:

5 (I) una formulación farmacéutica incluido un compuesto de fórmula I, como se definió anteriormente en la presente memoria y otro agente terapéutico, mezclada con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable (cuya formulación se denomina en adelante una "preparación combinada"); y

(II) un juego de piezas que comprende componentes:

(i) una formulación farmacéutica incluido un compuesto de fórmula I, como se definió anteriormente en la presente memoria, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

10 (ii) una formulación farmacéutica incluido otro agente terapéutico, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

cuyos componentes (i) y (ii) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con la otra.

15 El componente (i) del juego de piezas es por lo tanto el componente (A) mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Del mismo modo, el componente (ii) es el componente (B) mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Puede hacerse referencia a otras combinaciones por analogía (p. ej. tres o cuatro combinaciones de componentes).

20 En la presente memoria se describe un método de preparación de un medicamento combinado, comprendiendo el método la combinación de un coagulante, por ejemplo vitamina K (vitamina K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>4</sub> o K<sub>5</sub>), con el compuesto de fórmula (I).

Opcionalmente, el medicamento combinado entonces puede combinarse con cualquier excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

Opcionalmente, el medicamento combinado o la composición farmacéutica puede formularse en un comprimido para administración oral.

25 En la presente memoria se describe el uso de una combinación como se ha descrito anteriormente en el medicamento, específicamente en el tratamiento de la osteoporosis. En la presente memoria se describe el uso de la combinación en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia.

30 En la presente memoria se describe un método para el tratamiento o la prevención de la osteoporosis y/o la osteopenia, que comprende administrar a un paciente necesitado de tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos o combinaciones de la invención.

35 La magnitud de la dosis profiláctica o terapéutica de un compuesto de fórmula (I) variará, por supuesto, con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad a tratar y con el compuesto específico de fórmula I y su vía de administración. También variará según una variedad de factores, incluidos la edad, peso, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y la respuesta de cada paciente. En general, la dosis diaria es de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1.000 mg (p. ej. 0,001 mg a 100 mg) por kg de peso corporal de un mamífero, preferiblemente 0,01 mg a 10 mg por kg. Por otra parte, puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos límites en algunos casos.

40 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del anfitrión tratado y del modo específico de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral de personas puede contener de 0,05 mg a 5 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de 5 a 99,95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas individuales contendrán generalmente de 0,1 mg a 0,4 g de un principio activo, por lo general 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg. En cualquier caso, el médico general, u otra persona experta, será capaz de determinar de forma rutinaria la dosis real, que sea la más adecuada para cada paciente.

50 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del anfitrión tratado y del modo específico de administración. Por ejemplo, una formulación destinada a administración oral de personas puede contener de 0,05 mg a 5 g de agente activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de 5 a 99,95 por ciento de la composición total. Las formas farmacéuticas individuales contendrán generalmente de 0,1 mg a 0,4 g de un principio activo, por lo general 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg o 400 mg.

Las dosis preferidas del compuesto de fórmula (I) son una dosis mayor de 40 mg al día, más preferiblemente al menos de 45 mg al día.

La dosis diaria total puede administrarse en una o más dosis separadas en el transcurso del día, solas o en combinación con otros tratamientos.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse por cualquier medio adecuado, por ejemplo por vía oral, por pulverización para inhalación, por vía tópica, parenteral o rectal en formulaciones de dosis individuales que contienen portadores, adyuvantes y vehículos atóxicos farmacéuticamente aceptables convencionales. El término "parenteral" como se emplea en la presente memoria incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal o técnicas de infusión.

10 Las composiciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en una forma adecuada para uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente vistosas y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco.

Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el aparato digestivo y proporcionar de este modo una acción mantenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden revestir para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para liberación controlada.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas duras de gelatina en donde el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas blanda de gelatina en donde los principios activos se mezclan con disolventes miscibles en agua tales como propilenglicol, PEG y etanol, o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Por ejemplo, una composición oral sólida tal como un comprimido o cápsula puede contener de 1 a 99% (p/p) de principio activo; de 0 a 99% (p/p) de diluyente o carga; de 0 a 20% (p/p) de un disgregante; 0 a 5% (p/p) de un lubricante; de 0 a 5% (p/p) de un fluidificante; de 0 a 50% (p/p) de un agente de granulación o aglutinante; de 0 a 5% (p/p) de un antioxidante y de 0 a 5% (p/p) de un pigmento. Un comprimido de liberación controlada puede contener además de 0 al 90% (p/p) de un polímero de liberación controlada.

Las suspensiones acuosas contienen el principio activo mezclado con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polividona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes pueden ser un fosfolípido de origen natural, por ejemplo lecitina. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes.

Una formulación parenteral (tal como una solución o suspensión para inyectables o una solución para infusión) puede contener de 1 a 50% (p/p) de principio activo; y de 50% (p/p) a 99% (p/p) de un excipiente o vehículo líquido o semisólido (p. ej. un disolvente tal como agua); y 0-20% (p/p) de uno u otros más excipientes tales como agentes tamponantes, antioxidantes, estabilizadores de la suspensión, agentes de ajuste de tonicidad y conservantes.

Las suspensiones oleosas pueden formularse poniendo en suspensión el principio activo en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes aromatizantes para proporcionar una preparación oral de sabor agradable. Estas composiciones pueden conservarse añadiendo un antioxidante tal como ácido ascórbico, vitamina E o algún agente equivalente.

Los polvos dispersables y los gránulos adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y de suspensión se ejemplifican mediante los ya mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también pueden estar en forma de emulsión de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de éstos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfolípidos naturales, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxi-etilenado. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un conservante y agentes aromatizantes y colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida que utiliza agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. También pueden usarse codisolventes tales como etanol, propilenglicol o polietilenglicoles. Además, como medio disolvente o de suspensión, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite fijo suave incluidos los mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico encuentran utilización en la preparación de inyectables.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son manteca de cacao y polietilenglicoles.

Para uso tópico, se emplean cremas, pomadas, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto de fórmula (I). (Para los fines de esta solicitud, la aplicación tópica incluirá colutorios y gárgaras.) Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente de un vehículo farmacéutico, codisolvente, emulsionante, potenciador de penetración, sistema conservante y emoliente.

#### Lista de figuras

A continuación se describirá la invención, sólo a modo de ejemplo, con referencia a las figuras adjuntas, en las que:

La figura 1 es un gráfico que muestra la liberación dependiente de la concentración de la interleucina-6 de cultivos de células MG63 similares a osteoblastos por lipopolisacárido (LPS) de *E. coli*;

la figura 2 es un gráfico de inhibición dependiente de la concentración de la liberación de interleucina-6 estimulada por LPS de *E. coli* (25 ng/ml) de células MG63 similares a osteoblastos por quinato Na;

la figura 3 muestra un gráfico de inhibición dependiente de la concentración de la liberación de interleucina-6 estimulada por LPS de *E. coli* (25 ng/ml) de células MG63 similares a osteoblastos por el compuesto XIV de la presente invención que sólo es activo en la inhibición de interleucina-6 de células MG63 cultivadas similares a osteoblastos en concentraciones muy altas ( $10^{-5}$  M);

la figura 4 muestra un gráfico de inhibición dependiente de la concentración de la liberación de interleucina-6 estimulada por LPS de *E. coli* (25 ng/ml) de células MG63 similares a osteoblastos por el compuesto XV, que puede verse que es completamente inactivo en la inhibición de interleucina-6 de células MG63 cultivadas similares a osteoblastos;

la figura 5 muestra el efecto del compuesto de la presente invención sobre la viabilidad de las células MG63 cultivadas similares a osteoblastos al medir la absorción de timina marcada con  $^3\text{H}$  en la formación de ADN;

la figura 6A muestra datos de  $\mu\text{CT}$  cuantificados del compartimento trabecular de tibias de ratones (en forma de número trabecular) en ratones *sham* operados (es decir, ratones con estrés quirúrgico tras una operación simulada), ratones ovariectomizados (OVx) y animales OVx tratados con 15  $\mu\text{g}/\text{ratón}/\text{día}$  de la compuesto de la presente invención;

la figura 6B muestra datos de  $\mu\text{CT}$  cuantificados desde el compartimento trabecular de ratones tibias (en forma de porcentaje en volumen de hueso) en ratones *sham* operados, ratones ovariectomizados (OVx) y animales OVx tratados con 15  $\mu\text{g}/\text{ratón}/\text{día}$  del compuesto de la presente invención;

la figura 7A muestra la imagen anterior-posterior por  $\mu\text{CT}$  de rayos X del compartimento trabecular de ratones *sham*, ratones OVx y ratones OVx tratados con quinato Na tras ovariectomía;

la figura 7B son imágenes por  $\mu\text{CT}$  de rayos X coronal del tobillo a la rodilla del compartimento trabecular de ratones *sham*, ratones OVx y ratones OVx tratados con quinato Na tras ovariectomía.

la figura 8 es un ejemplo de una ruta sintética para un compuesto de fórmula VIII (también denominado quinato Na en la presente memoria); y

la figura 9 es un ejemplo de una ruta sintética para un compuesto V utilizado en la ruta mostrada en la figura 8.

5 La figura 10 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por KCAT-5C (XIV) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

La figura 11 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por KCAT-5C-Me (XIX) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

La figura 12 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por quinato Na (VIII) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

10 La figura 13 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por quinato Na-Me (VII) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

La figura 14 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por QCAT-Me (XVIII) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

15 La figura 15 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por DMK (XVI) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

La figura 16 muestra la inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por la vitamina K<sub>3</sub> en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 mM hidroquinona (n = 1)

La figura 17 demuestra que el quinato Na no altera el número trabecular del hueso normal

La figura 18 demuestra que el quinato Na inhibe la pérdida de masa ósea en extremidades neurectomizadas

20 La figura 19 demuestra que el quinato Na no altera el volumen de los huesos normales

La figura 20 demuestra que el quinato Na inhibe la pérdida ósea en extremidades neurectomizadas

25 Un compuesto según la presente invención puede sintetizarse por cualquier método adecuado. Un método adecuado se describe a continuación haciendo referencia a Rüttimann *et al.* "Chimica" (1986) 40 (9) 290-306, y Gerorkzan *et al.* "Chem. Heterocyclic Compd." (trad. al inglés) (1989) 2, 269 y figuras 8 y 9. Además, los compuestos de la invención se pueden preparar por analogía a los métodos descritos en el documento GB 2.314.773. Como se apreciará, los compuestos de la presente invención pueden prepararse por analogía con los métodos descritos en las referencias mencionadas anteriormente o pueden adquirirse en el mercado (donde se indica).

30 Como se muestra en la figura 8 en la presente memoria, se empleó el material de partida menadiona (Aldrich Chemical Company, Illinois) y se hizo reaccionar con ciclopentadieno en 25°C para generar el derivado condensado (IV) del mismo. El tratamiento con base, O<sup>-</sup>K<sup>+</sup> (p. ej. terc-butóxido potásico) y posterior tratamiento con 4-metil-6-bromo-hex-4-enoato de metilo (V), introdujo el sustituyente en 3 (VI). El compuesto intermedio se hizo reaccionar además por aplicación de calor en el intervalo de 70°C a 110°C. Dando lugar a la eliminación de ciclopentadieno con el aislamiento resultante del producto éster metílico del quinato Na (VII). La caracterización de este compuesto está dada por Ruttimann *et al.* como se ha mencionado en la presente memoria anteriormente.

35 El compuesto VII se convierte en el correspondiente ácido carboxílico por medio de la hidrólisis básica, por ejemplo usando KOH, y posterior tratamiento ácido, por ejemplo usando H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> (p. ej. solución acuosa de ácido clorhídrico), o equivalente, de manera conocida, generando de este modo quinato Na (VIII). La caracterización de este compuesto está dada por Ruttimann *et al.* como se ha mencionado en la presente memoria anteriormente.

40 La preparación del compuesto intermedio (V) utilizado anteriormente se lleva a cabo como se muestra en la figura 9A. Bromuro de prenilo (Aldrich Chemical Company) (IX en donde L = Br) se convirtió en el epóxido mCPBA, que se calentó posteriormente para derivar el intermedio (X) en donde L = Br. El tratamiento con Ac<sub>2</sub>O-DMAP generó el éster (XII) en donde L = Br, que se sometió a continuación a la transposición de Claisen (p. ej. Ireland-Claisen) utilizando reactivos patrón tales como LDA y TMSCl (denominados TMSU en la figura 2A). El producto de los mismos transpuesto (XIII) en donde L = Br se convirtió en el éster metílico (V) por reacción con CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> para su uso en la preparación de quinato Na como se definió anteriormente en la presente memoria. La caracterización del mismo la proporciona Gerorkzan *et al.* como se ha mencionado en la presente memoria anteriormente.

45 Alternativamente, una preparación más específica de compuesto intermedio (V) utilizado anteriormente se lleva a cabo como se muestra en la figura 9B. El alcohol prenilico (17) se protegió con cloruro de terc-butildimetilsililo (TBDMSCl) para formar éter TBDMS 18. La reacción de 18 con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico formó el epóxido 19, que se sometió a transposición posterior para formar el alcohol 20 a reflujo a alta temperatura. La reacción de 20 con trimetilortoacetato en presencia de ácido propiónico produjo éster 21, que se desprotegió para proporcionar

alcohol libre 22 (utilizando fluoruro de tetrabutilamonio). La posterior interconversión de grupos funcionales de 22 en el bromuro 23 (también denominado en la presente memoria compuesto (V)) se consiguió utilizando tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina.

Pueden emplearse métodos equivalentes para hacer otros compuestos dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Determinación de la actividad biológica: Pueden probarse diversos compuestos de fórmula I usando los siguientes ensayos para determinar su actividad en la inhibición de la pérdida ósea:

1. Uso de compuestos en la prevención de la liberación de IL-6, convenientemente a partir de una estirpe de células similares a osteoblastos, por ejemplo, MG63 como se describe en los ejemplos de la presente memoria. En un aspecto, los compuestos de la invención tienen una  $CI_{50}$  de  $2-5 \times 10^{-7}$  M o menos en dicho experimento.

- 10 2. Uso de compuestos en la inhibición de la pérdida ósea en roedores deficientes en estrógeno, como se describió en los ejemplos en la presente memoria. En un aspecto, los compuestos de la invención son capaces de evitar la pérdida de la densidad ósea cuando se compara con un roedor ovariectomizado de referencia.

15 Para evitar dudas la terminología, "que comprende", "comprender" y "comprende" en la presente memoria está destinada por los inventores a ser opcionalmente sustituible por la terminología "que consiste en", "consistir en" y "consiste en", respectivamente, en cada caso. El término "aproximadamente" (o "alrededor de") donde se emplee en todos los valores numéricos permite una variación del 5%, es decir, un valor de aproximadamente 1,25% significaría entre 1,19% y 1,31%.

20 Debe entenderse que las realizaciones específicas descritas en la presente memoria se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención. Las principales características de esta invención pueden emplearse en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la invención. Los expertos en la técnica reconocerán, o serán capaces de determinar usando no más que estudios de rutina, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en la presente memoria. Dichos equivalentes se consideran dentro del alcance de esta invención y están abarcados por las reivindicaciones. Todas las publicaciones y solicitudes de patente mencionadas en la memoria son indicativas del nivel de experiencia de los expertos en la técnica a la que pertenece esta invención.

25 El empleo de la palabra "un" o "una" cuando se usa junto con la expresión "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". El empleo del término "o" en las reivindicaciones es en el sentido de "y/o" a menos que se indique explícitamente para referirse a alternativas solamente o las alternativas sean mutuamente excluyentes, aunque la descripción apoya una definición que se refiere solo a alternativas e "y/o". En toda esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la variación inherente de error de la medición, empleándose el método para determinar el valor, o la variación que existe entre los temas a estudio.

30 La expresión "o una de sus combinaciones", como se emplea en la presente memoria se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los elementos enumerados que preceden a la expresión.

- 35 Elementos para su uso en combinación pueden combinarse dentro de la misma formulación, para administración simultánea, o pueden utilizarse por separado, ya sea administrados simultánea o sucesivamente, y se refieren a combinaciones que en la presente memoria contempla todas estas posibilidades.

40 Todas las composiciones y/o métodos descritos y reivindicados en la presente memoria pueden realizarse y ejecutarse sin experimentación indebida a la luz de la presente descripción. Aunque las composiciones y métodos de esta invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones a las composiciones y/o métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método descrito en la presente memoria.

Cualquier aspecto individual de la invención se puede combinar con cualquier otro aspecto, salvo donde se deduzca claramente del contexto.

- 45 La invención se describirá además haciendo referencia a los siguientes ejemplos, no limitativos:

### Ejemplos

50 Ejemplo 1 Hay numerosos factores que regulan la fisiología ósea. La orientación de los agentes que inducen la resorción ósea mediante la selección/activación de las células que inducen la pérdida de hueso (osteoclastos) ha tenido limitada exposición/eficacia. La mayoría de los tratamientos actuales se centran en los osteoclastos una vez que han sido seleccionados o activados. Una familia de proteínas producidas localmente (en el hueso) denominadas citocinas puede inducir una serie de estímulos que pueden afectar el número/actividad de osteoclastos. Una de estas citocinas se denomina interleucina-6 (IL-6). IL-6 es liberada por muchos tipos de células, incluidas las células

formadoras de hueso (osteoblastos), tras el desafío de una serie de agonistas. Estos agonistas pueden ser fisiológicos ( $1,25(\text{OH})_2$  vitamina  $\text{D}_3$ , interleucina- $1\beta$ ) o fisiopatológicos (interleucina- $1\beta$ ; endotoxina bacteriana).

Los estudios *in vitro* se centraron en una estirpe de células similares a osteoblastos denominada MG63 inmortalizada que procede de un osteosarcoma humano (cáncer de huesos). Estas células se cultivaron y se seleccionaron por su capacidad para sintetizar y liberar una variedad de citocinas incluida IL-6. Debido a que las actividades bien descritos de IL-6 provocaban la pérdida de hueso, ésta se centró en esta citocina (véase Manolagas S. C., *Ann. NY Acad. Sci.* 1 de mayo 1998; 840:194-204). Se consideró la liberación de IL-6 por las células MG63 cultivadas bajo la influencia de los agonistas descritos anteriormente. Aunque los tres agonistas causan la liberación de IL-6 de las células MG63 cultivadas en función de la concentración, el agonista que se utilizó por facilidad de manipulación de las condiciones experimentales y de gestión de costes, fue lipopolisacárido bacteriano (LPS; *E. coli*). Como se muestra en la figura 1, IL-6 es liberada por LPS de las células MG63 cultivadas en función de la concentración. Estos datos fueron utilizados para definir las condiciones para estudios posteriores; específicamente, la concentración de lipopolisacárido bacteriano que provoca un 50% de respuesta máxima a IL-6 de MG63, que se utilizó como las condiciones desafiantes para estudios con el compuesto de la presente invención. Como puede verse en la figura 2 un compuesto de la presente invención ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metilhex-4-enoico (VIII) (también denominado quinato Na en la presente memoria en este ejemplo) inhibe liberación de IL-6 estimulada de células MG63 cultivadas en función de la concentración con una  $\text{CI}_{50}$  de  $2.5 \times 10^{-7}$  M. IL-6 puede determinarse por inmunoanálisis comerciales, por ejemplo, el inmunoanálisis de IL-6 QuantiGlode R&D Systems.

La actividad equivalente de dos moléculas diferentes similares a quinato Na, a saber, ácido (2E)-4-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-2-metilbut-2-enoico (XIV), y ácido 8-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)octanoico (XV), se muestran en las figuras 3 y 4 respectivamente.

La inhibición de la liberación de IL-6 no se debe a las células MG63 similares a osteoblastos que son destruidas por quinato Na ya que continúan la síntesis de ADN normal en todas las concentraciones ensayadas (hasta  $10^{-5}$  M), lo que está considerablemente fuera de cualquier intervalo terapéutico. La figura 5 muestra una incorporación equivalente de  $^3\text{H}$ -Timina entre las muestras de referencia ("referencia + LPS" y "referencia - LPS") de las células MG63 similares a osteoblastos y las sometidas a concentraciones de quinato Na entre  $10^{-8}$  M y  $10^{-5}$  M. Esta falta de toxicidad celular se ha demostrado también en estirpes celulares cultivadas procedentes de la piel y el hígado.

Ejemplo 2 El modelo animal de osteoporosis más ampliamente aceptado es el roedor deficientes en estrógeno, con este modelo, el efecto de la presente invención se ha probado *in vivo*. Todos los procedimientos se realizaron bajo licencia del Ministerio del Interior y todos los requisitos éticos locales. Se asignaron al azar ratones C57Black para recibir ovariectomía bilateral completa o simulacro de operación. Los animales ovariectomizados se asignaron aleatoriamente para tratamiento o a un grupo de referencia no tratado. En la operación había ocho animales en cada grupo.

Los ratones se alojaron en condiciones normales de alojamiento de animales con ciclos de 12 horas de luz y oscuridad en condiciones controladas de temperatura y de humedad durante 5 semanas. Los ratones del simulacro de operación y los ovariectomizados de referencia recibieron 10% de etanol en inyecciones de vehículo de solución salina por vía intraperitoneal una vez al día. Los ratones tratados con quinato Na recibieron una sola inyección (15  $\mu\text{g}$ /ratón/día) administrada en 10% de etanol en inyecciones de solución salina por vía intraperitoneal. Todos los ratones recibieron el mismo volumen de muestra de ensayo y ésta cumplía con las regulaciones del Ministerio del Interior.

Después de 5 semanas de tratamiento se sacrificaron los animales por un método del Programa 1 y se extirparon las tibias para análisis de tomografía microcomputarizada ( $\mu\text{CT}$ ) de rayos X. Como puede verse usando el número trabecular (en la figura 6A) y el contenido de hueso en porcentaje en el compartimento trabecular (en la figura 6B) la dosis administrada de quinato Na atenuó completamente la pérdida de hueso inducida por ovariectomía que se observó en los animales de referencia ovariectomizados. Estas observaciones se presentan en las figuras 7A y B como imágenes de  $\mu\text{CT}$ . La figura 7A muestra la vista anterior-posterior del compartimento trabecular tibial, la figura 7B muestra una vista coronal desde el tobillo hasta la rodilla.

Ejemplo 3 El quinato Na inhibe la reacción de gamma-carboxilación enzimática dependiente de la vitamina K

Se examinó la actividad de quinato Na y compuestos relacionados en el ciclo de la vitamina K.



*Inhibición de Gamma-carboxilasa humana biotecnológica**Preparación de compuestos*

5 Los compuestos a ensayar se redujeron a sus formas de hidroquinona añadiendo DTT 0,2 M a una solución de los compuestos en DMSO (dando una relación v/v final de DTT:DMSO 1:3) e incubación durante la noche en un baño de agua (37°C).

*Ensayo con carboxilasa*

10 En este ensayo se utilizó una preparación microsómica diferente a la que se ha descrito anteriormente. Esta preparación microsómica consiste en microsomas preparados a partir de células High Five de *Trichoplusia ni* que habían tenido incorporado en su ADN el ADNc para la  $\gamma$ -carboxilasa humana. Estos microsomas se tomaron de existencias que se habían preparado como se ha descrito por 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): 265-9.

15 Las mezclas de reacción normales contenían 5  $\mu$ l de preparado microsómico, 5  $\mu$ l de osteocalcina descarboxilada (OC-d) 500 mM (excepto para el tubo de referencia negativa), 25  $\mu$ l de solución saturada de sulfato de amonio, 5  $\mu$ l de PC/CHAPS al 5%. Además de esto, se añadió a los tubos DMSO:DTT 0,2 M 1:3 (v/v) (para tener en cuenta el hecho de que los compuestos se disolvieron en DMSO:DTT 0,2 M 1:3) para dar un volumen total de 40  $\mu$ l de DMSO:DTT 0,2 M por tubo. Se añadió una solución de tampón D para dar todos a los tubos finales un volumen uniforme de 125  $\mu$ l. El experimento se inició añadiendo 10  $\mu$ l de una mezcla de vitamina K:hidroquinona 1:1 (v/v) (concentración final de 220  $\mu$ M) y  $\text{NaH}^{14}\text{CO}_3$  (radiactividad final de 5  $\mu$ Ci) a cada tubo, seguido de un intervalo de 20 concentraciones de los compuestos.

*Resultados**Activación de gamma-carboxilasa de hígado bovino*

25 Ninguno de los compuestos ensayados aumentó la incorporación de  $^{14}\text{CO}_2$  en osteocalcina en un grado mayor que la referencia negativa. Por lo tanto, se puede concluir que ninguno de los compuestos tenía actividad como cofactor para la  $\gamma$ -carboxilasa.

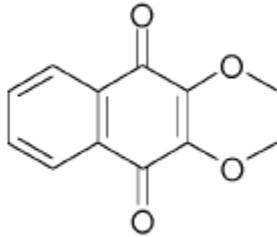
*Inhibición de gamma-carboxilasa humana biotecnológica*

Se halló que todos los compuestos ensayados inhiben la enzima  $\gamma$ -carboxilasa en presencia de de vitamina K1 reducida. A continuación se muestran las curvas de respuesta a la concentración. Los resultados se expresan como incorporación de  $^{14}\text{CO}_2$  frente a la concentración del compuesto a prueba y se ilustran en las figuras 11-16.

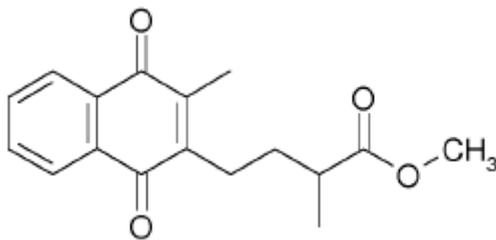
30 Los resultados se resumen a continuación:

Actividad inhibidora de los compuestos de prueba ordenados según la actividad inhibidora

Compuesto	Cl <sub>50</sub> frente a vitamina K1 220 mM ( $\mu$ M)
DMK (XVI)	82,5
Quinato Na (VIII)	152
KCAT-5C (XIV)	340
Quinato Na-Me (VII)	358
Vitamina K3 (III)	460
KCAT-5C-Me (XIX)	514
QCAT-Me (XVIII)	534

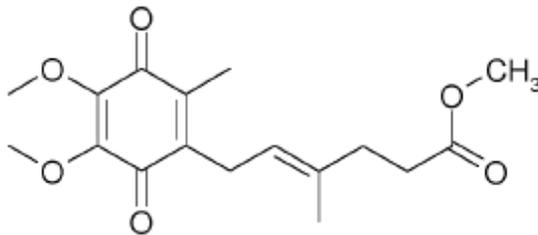


2,3-dimetoxi-1,4-naftoquinona (DMK, XVI)



Vitamina K3 = menadiona (III)

KCAT-5C-Me (XIX)



QCAT-Me (XVIII)

La presente invención se refiere a todos los compuestos específicos en los ejemplos, para los usos como se ha descrito en la presente memoria.

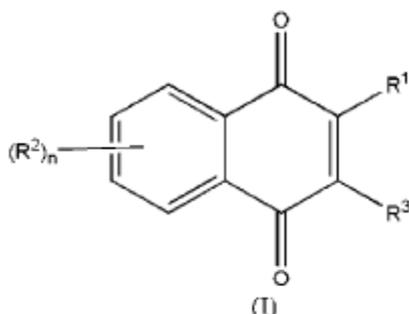
#### Ejemplo 4 Osteopenia por inactividad/osteoporosis por inactividad

##### Neurectomía ciática

- 5 Se provocó osteoporosis por inactividad por neurectomía ciática (NC) del lado derecho. Se anestesiaron ratones con oxígeno y halotano y se consiguió la NC extirpando un segmento de 3-4 mm del del nervio ciático posterior a la articulación de la cadera. El 4º día después de la cirugía los ratones se trataron con la referencia o quinato Na 5 días/ semana durante 2 semanas. Las tibias de ambas extremidades se analizaron por tomografía microcomputarizada ( $\mu$ CT). Los resultados de los experimentos se muestran en las figuras 17-20.
- 10 El quinato Na inhibe la pérdida de hueso en las extremidades neurectomizadas según se evaluó por % de volumen óseo y número trabecular.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

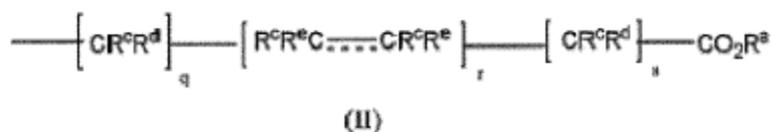


en donde:

5  $R^1$  representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $SOR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aCOR^b$ ,  $-NR^aCO_2R^b$ ,  $-COR^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-CONR^aR^b$ , o un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo;

10  $R^2$  representa, independientemente en cada caso, hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro,  $-OR^a$ ,  $SR^a$ ,  $SOR^a$ ,  $-SO_2R^a$ ,  $-SO_2NR^aR^b$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-NR^aCOR^b$ ,  $-NR^aCO_2R^b$ ,  $-COR^a$ ,  $-CO_2R^a$ ,  $-CONR^aR^b$ , o un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo;

15  $R^3$  representa un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificado o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, sustituido por al menos un resto incluido un sustituyente  $-CO_2R^a$ ; en donde  $R^3$  está representado por la siguiente fórmula (II):



en donde el enlace libre representa el punto de acoplamiento del fragmento estructural de fórmula (II) al resto de compuesto de fórmula (I);

20  $R^c$ ,  $R^d$  y  $R^e$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  (que puede ser de cadena lineal o ramificada);

q es 1, 2, 3 o 4;

r y s se seleccionan independientemente de 0, 1, 2, 3 o 4;

-----

representa un doble enlace, y  $R^e$  no está presente en la anterior fórmula (II);

opcionalmente en donde el fragmento estructural de fórmula (II) se selecciona de:

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

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

en donde  $R^a$  y  $R^b$  representan independientemente, en cada caso, hidrógeno, o un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo; y

30 n es 1, 2, 3 o 4;

o

un solvato farmacéuticamente aceptable o, más específicamente, una de sus sales;

para su uso en el tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia.

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en donde:

- 5 R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup> representa hidrógeno, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, -OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>COR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -COR<sup>a</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, o un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo;

- 10 en donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente hidrógeno, o un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, o un grupo heterocíclico que contiene hasta 18 átomos de carbono y al menos un heteroátomo;

n es 1, 2, 3 o 4;

opcionalmente en donde R<sup>1</sup> representa un grupo alquilo incluidos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 9 átomos de carbono.

- 15 3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1 o 2, en donde:

R<sup>1</sup> representa un grupo hidrocarburo que comprende un grupo de cadena lineal, ramificada o cíclico que contiene cada uno hasta 18 átomos de carbono, opcionalmente en donde R<sup>1</sup> representa metilo.

4. El compuesto para su uso según una cualquiera de la reivindicación 1 y la reivindicación 3, en donde n representa 0.

- 20 5. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 2 o 3, en donde n representa 4 y R<sup>2</sup>, en cada caso, es hidrógeno.

6. El compuesto para su uso según cualquier reivindicación precedente, en donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona de la lista que comprende:

(i) quinato Na-Me (VII); más específicamente,

- 25 (ii) ácido (4E)-6-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-4-metilhex-4-enoico (VIII);

(iii) ácido (2E)-4-(1,4-dihidro-2-metil-1,4-dioxonaftalen-3-il)-2-metilbut-2-enoico (XIV).

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo, para su uso en tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia.

- 30 8. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o la composición según la reivindicación 7, para su uso en la prevención de la pérdida ósea, la atenuación de la pérdida ósea, la estimulación del crecimiento óseo, para producir un aumento en la densidad ósea en un paciente que lo necesita y/o tratar o evitar la osteoporosis por inactividad, o para su uso en la prevención o tratamiento de la osteoporosis y/o la osteopenia en un paciente:

- 35 (a) evitando la reducción de la densidad ósea en un paciente sensible a la osteoporosis y/o la osteopenia; o

(b) evitando o reduciendo cualquier disminución de la densidad ósea en un paciente que padece osteoporosis y/o osteopenia.

9. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una composición farmacéutica según se define en la reivindicación 7, para su uso como parte de una politerapia junto con otro agente terapéutico para su empleo en el tratamiento de osteoporosis y/o osteopenia.

- 40 10. Un producto de combinación que comprende:

(A) un compuesto de fórmula (I), como se definió anteriormente en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y

(B) otro agente terapéutico,

en donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo

- 45 farmacéuticamente aceptable, para su empleo en el tratamiento de osteoporosis y/o osteopenia.

11. Una formulación farmacéutica incluido un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y otro agente terapéutico, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, para su empleo en el tratamiento de osteoporosis y/o osteopenia.

12. Un juego de piezas que comprende:

5 componentes:

(i) una formulación farmacéutica incluido un compuesto de fórmula (I), como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable; y

(ii) una formulación farmacéutica incluido otro agente terapéutico, mezclado con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable,

10 cuyos componentes (i) y (ii) se proporcionan cada uno en una forma que es adecuada para la administración junto con la otra;

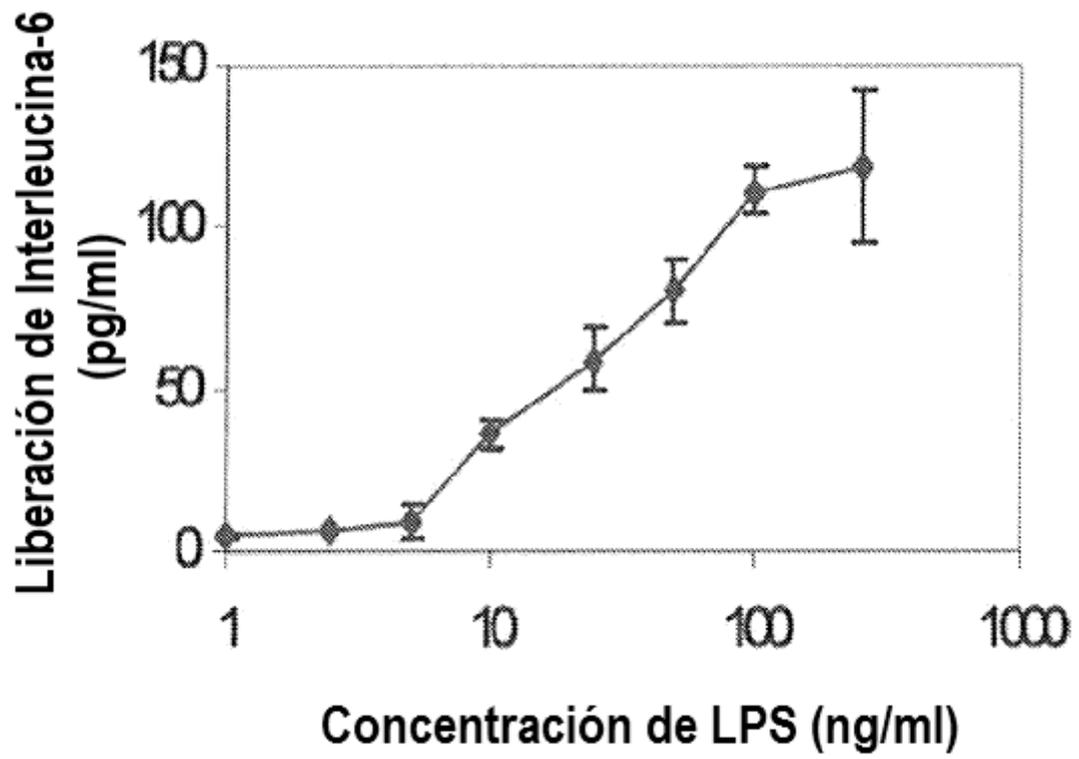
o que comprende

un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición de la reivindicación 7 y un coagulante;

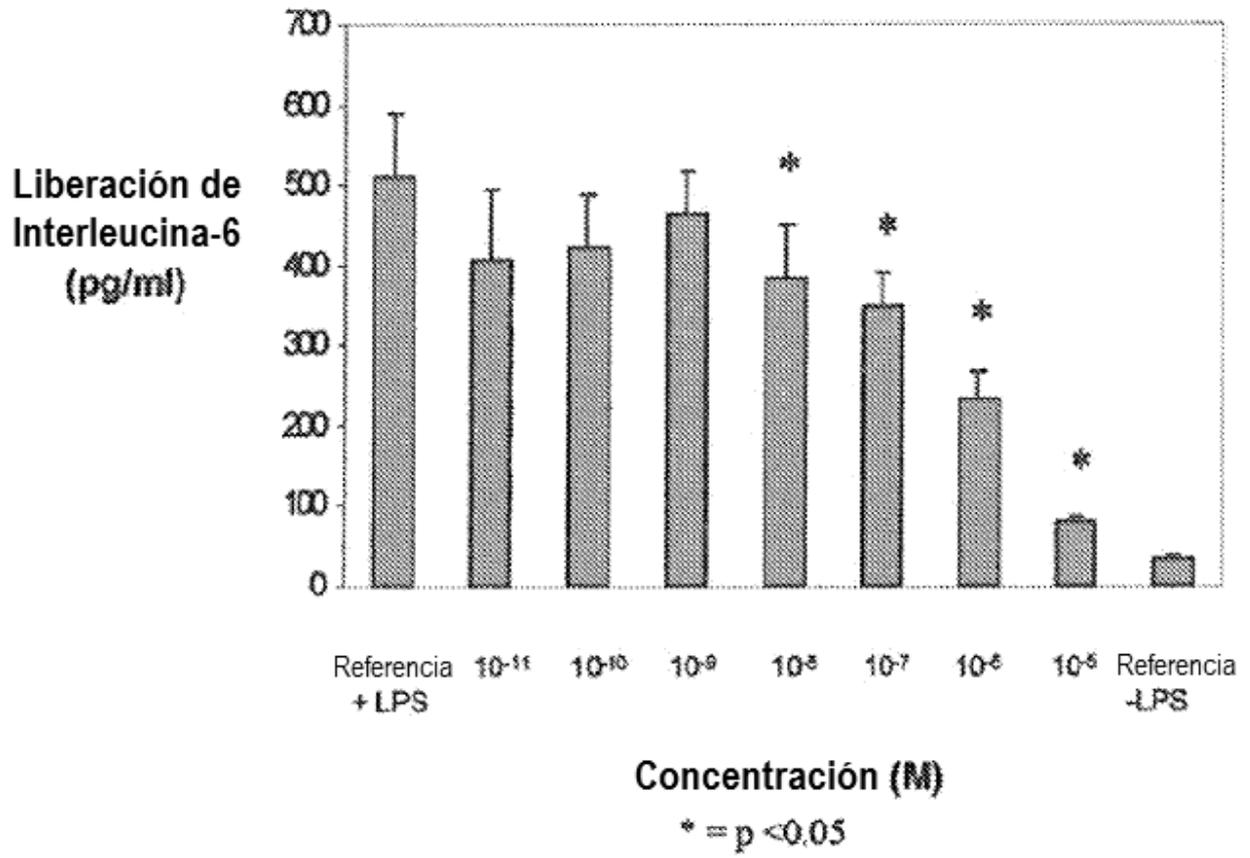
para su empleo en el tratamiento de osteoporosis y/o osteopenia.

15 13. Una combinación de un compuesto de fórmula (I) como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición de la reivindicación 7 con un coagulante, opcionalmente en donde el coagulante es la vitamina K, para su empleo en el tratamiento de osteoporosis y/o osteopenia.

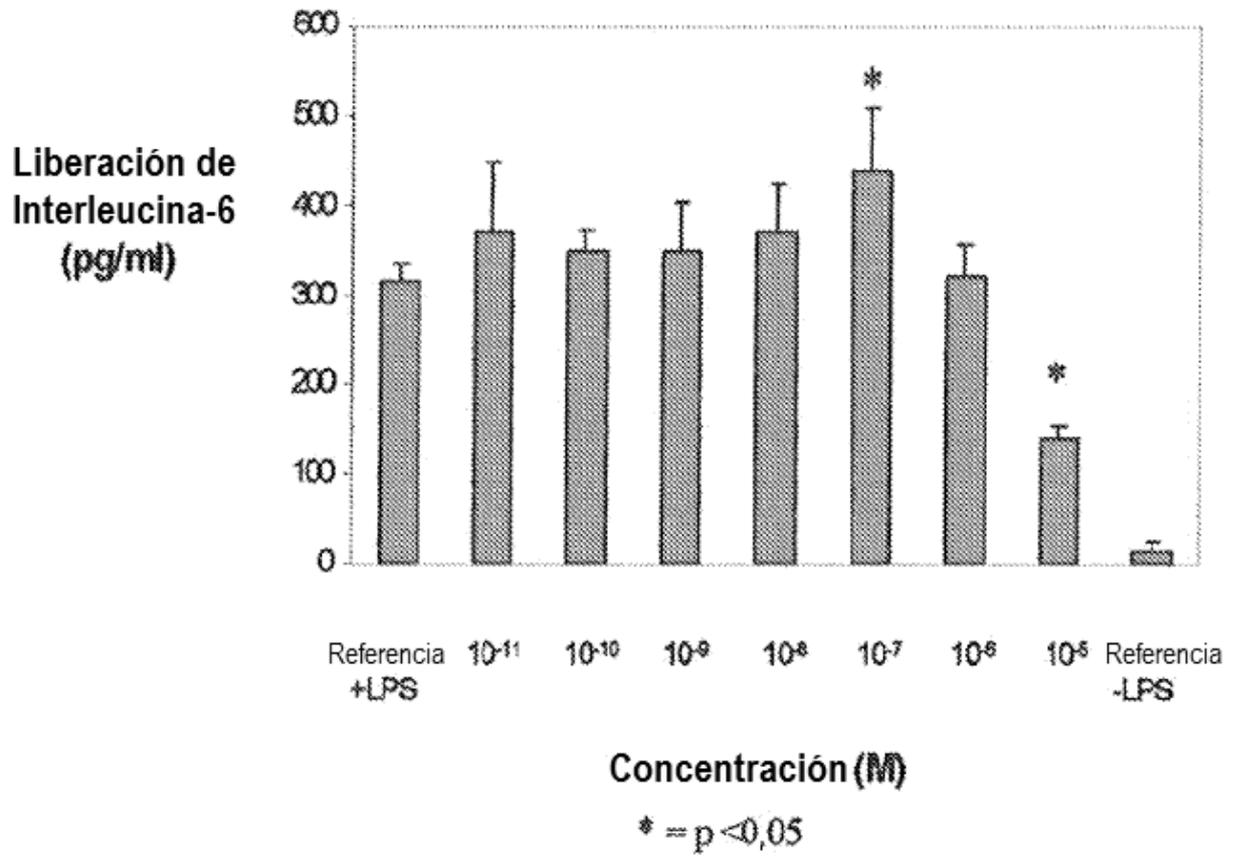
**Figura 1**



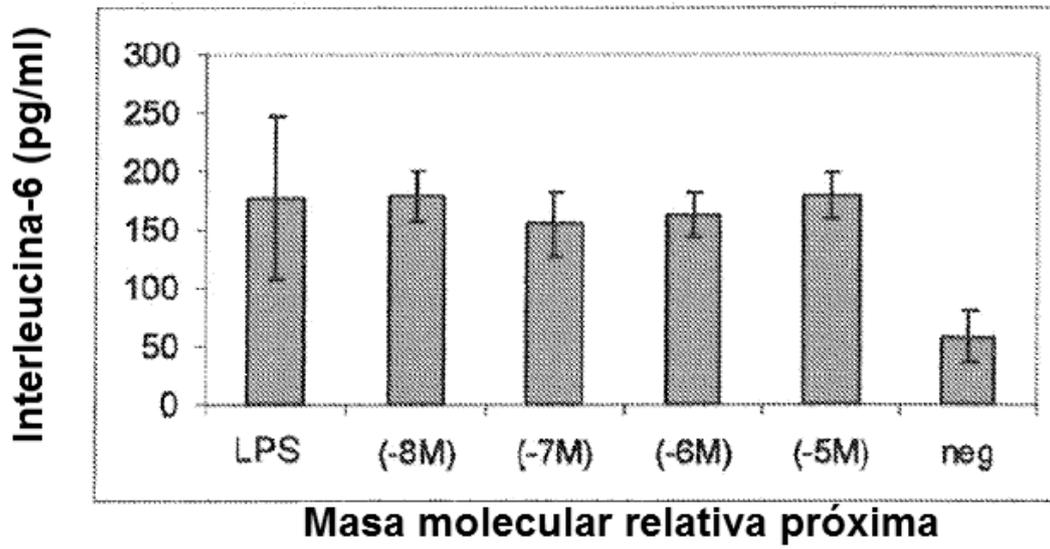
**Figura 2**



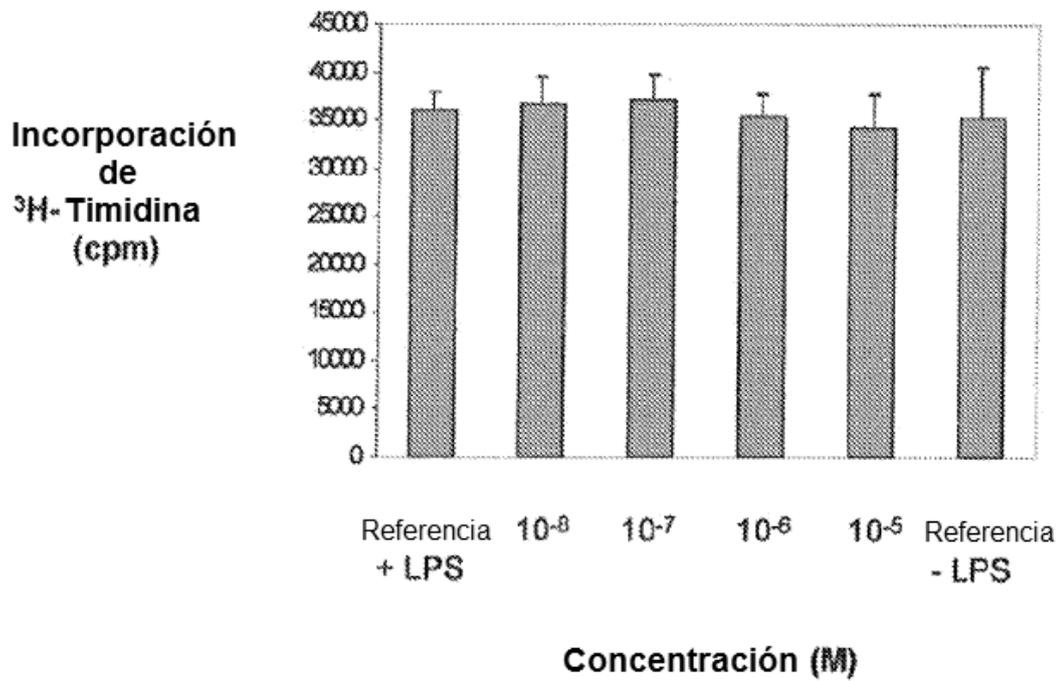
**Figura 3**



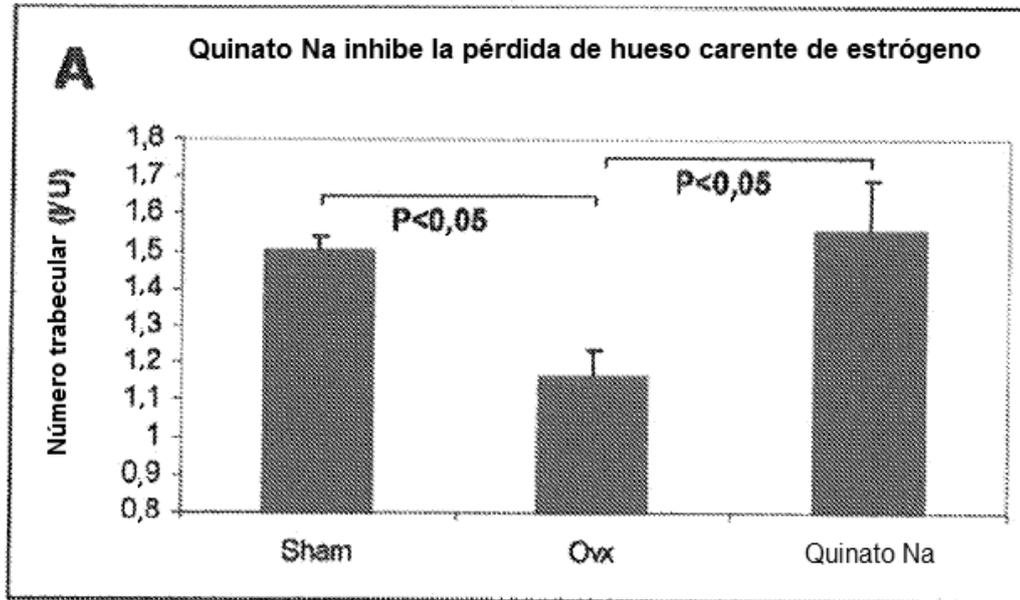
**Figura 4**



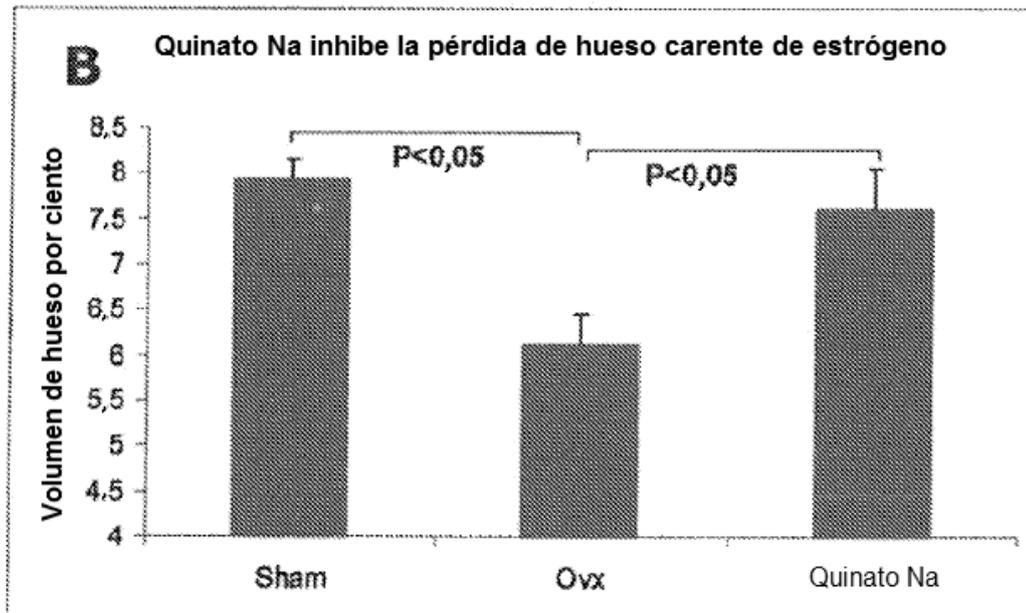
**Figura 5**



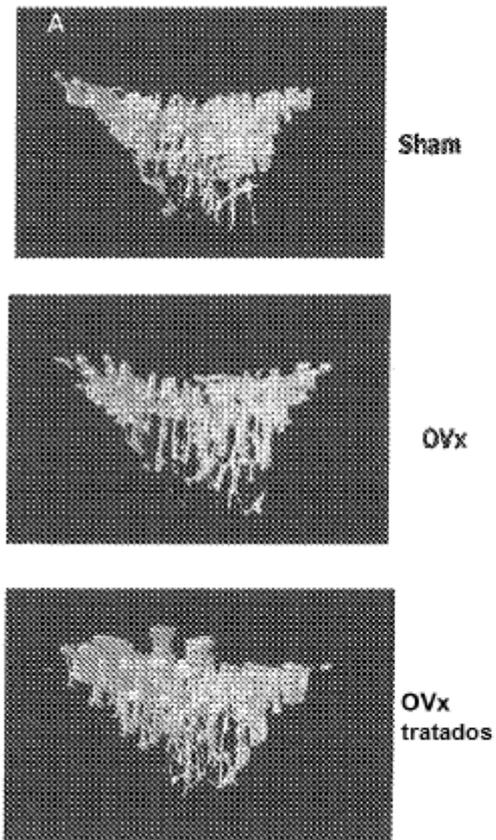
**Figura 6A**



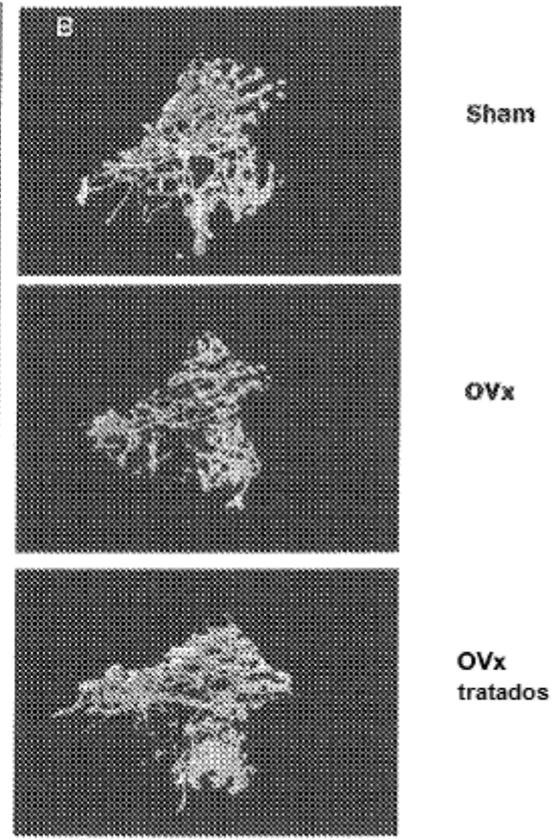
**Figura 6B**

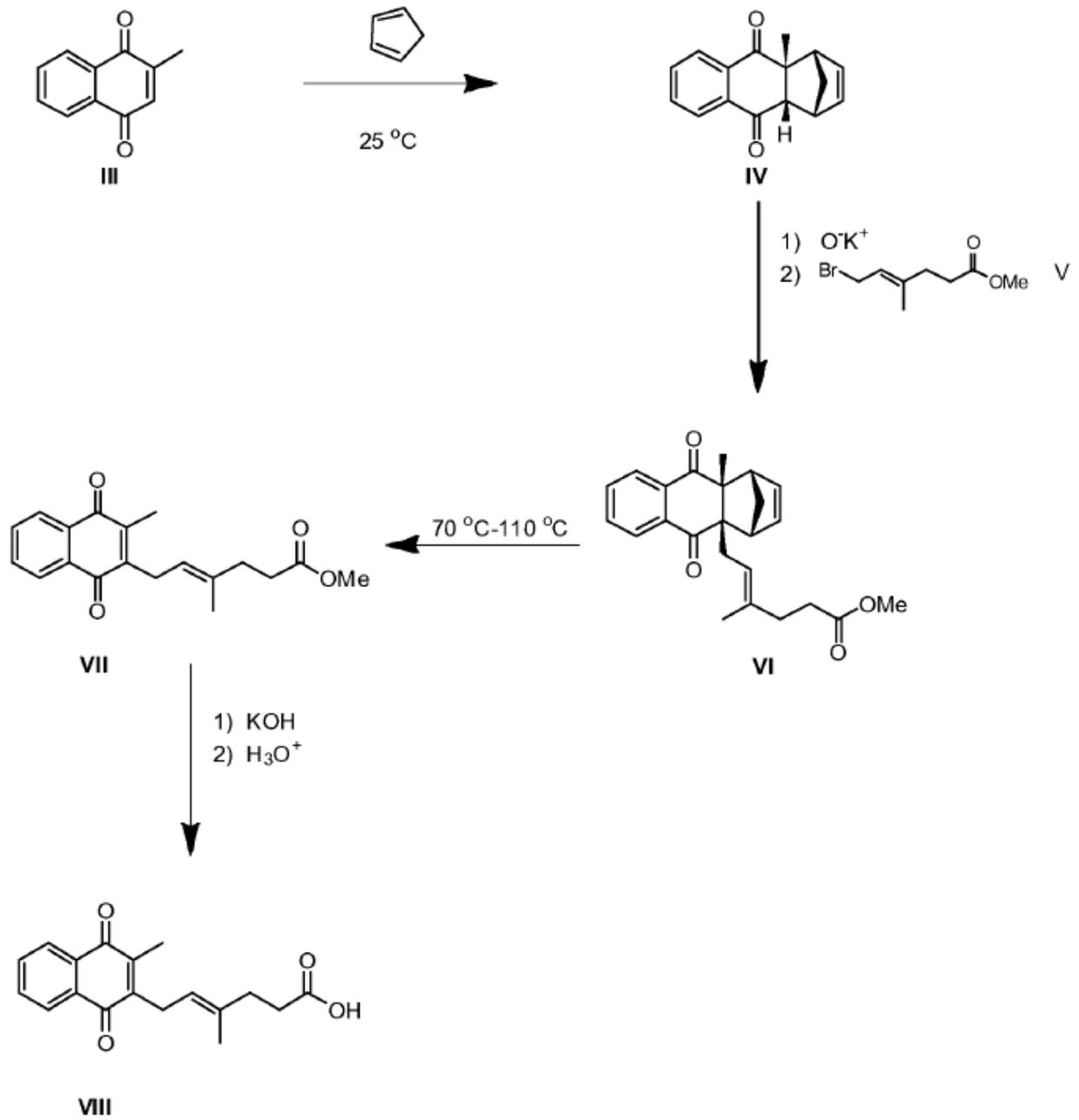


**Figura 7A**

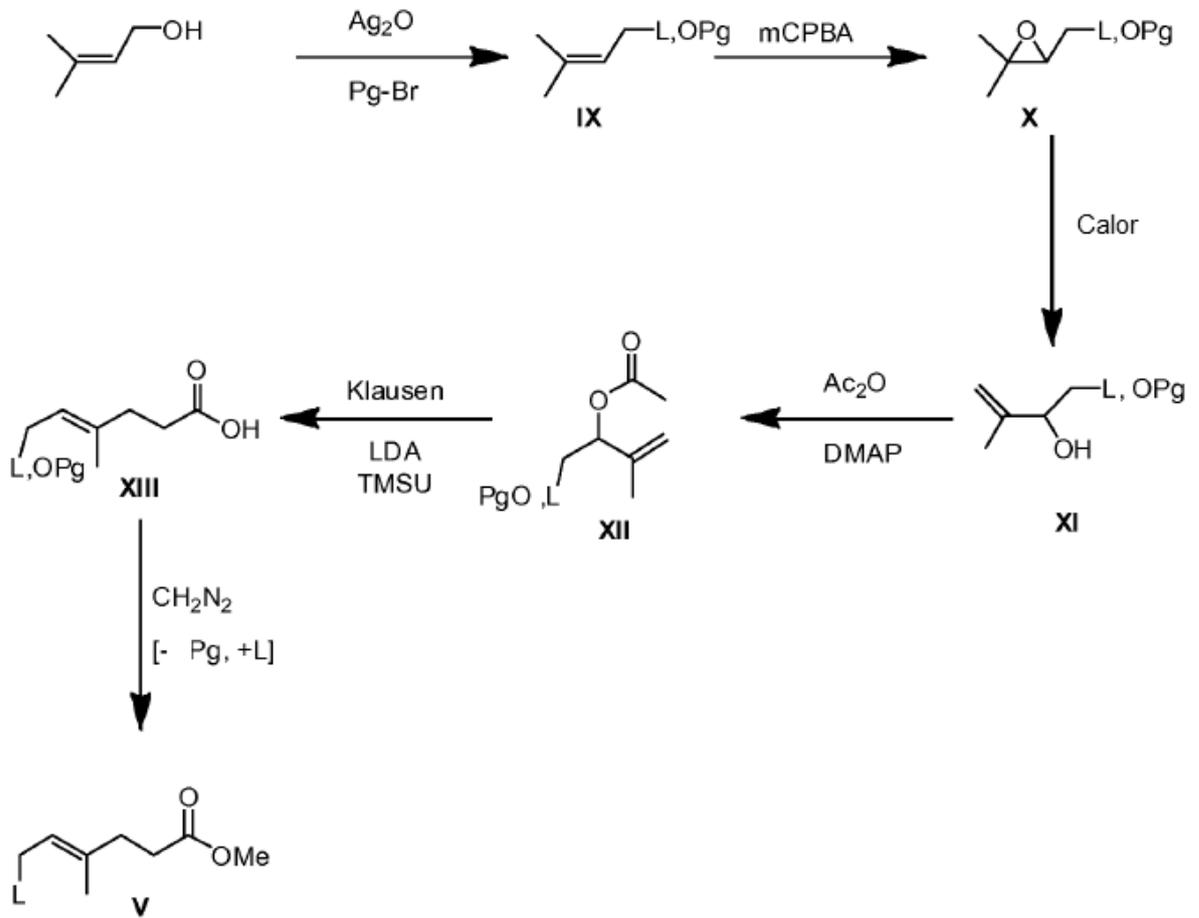


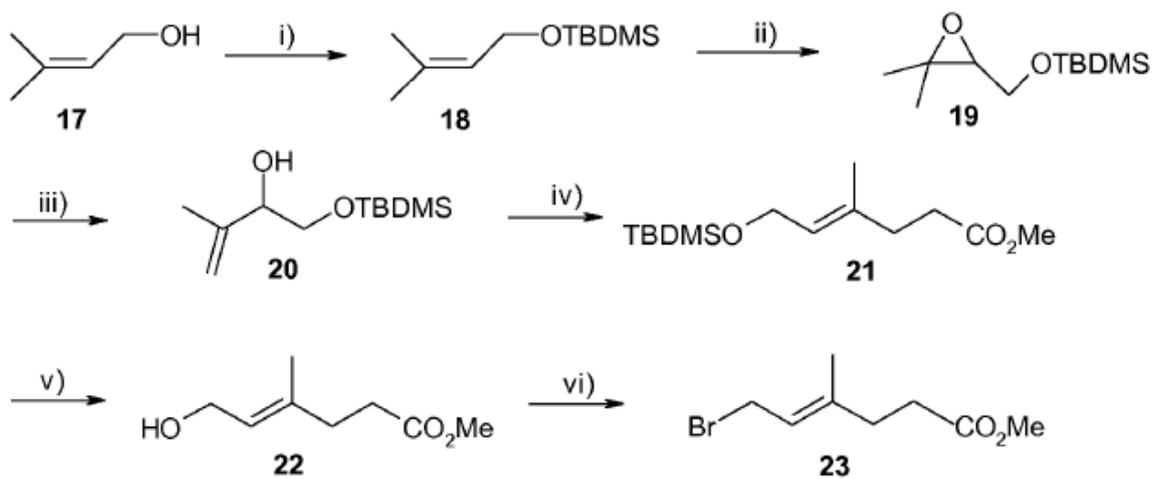
**Figura 7B**

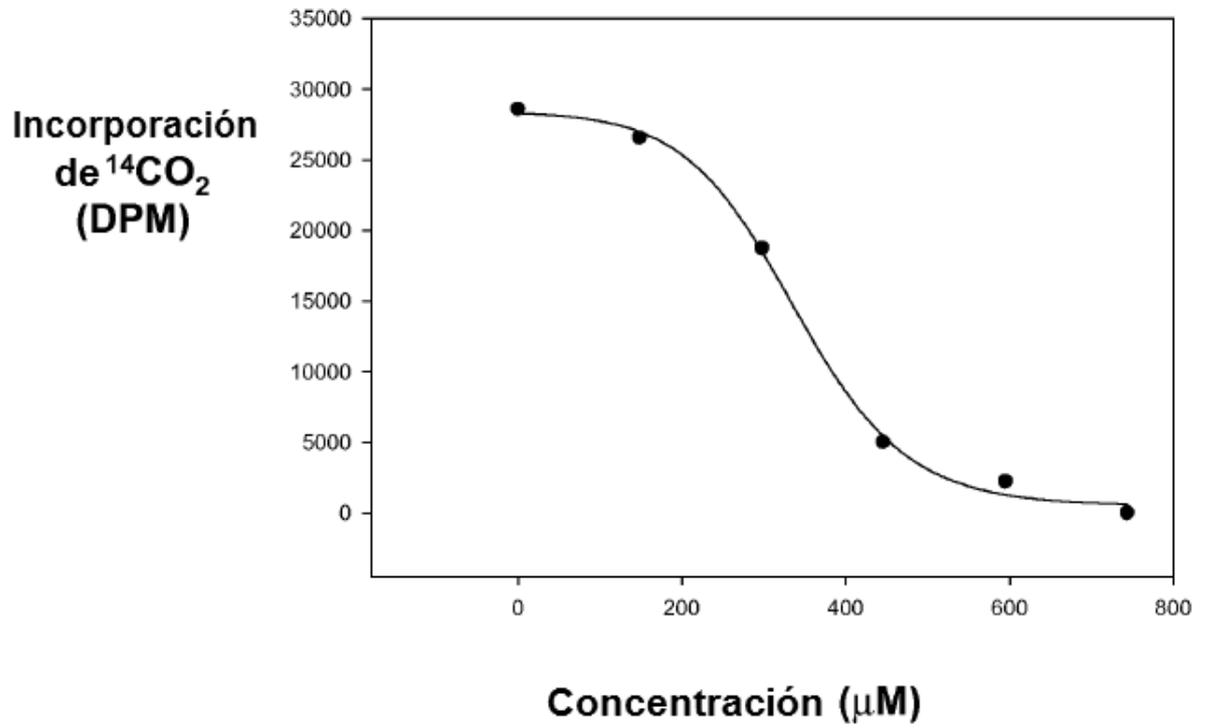


**Figura 8**

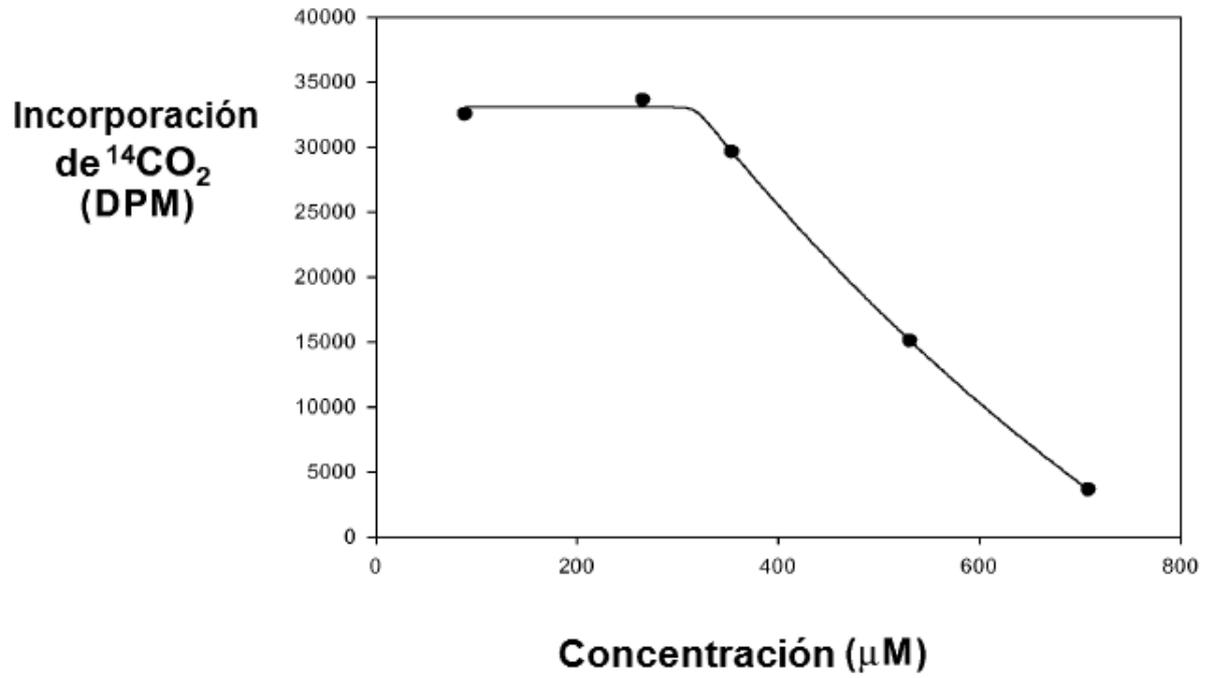
**Figura 9A**



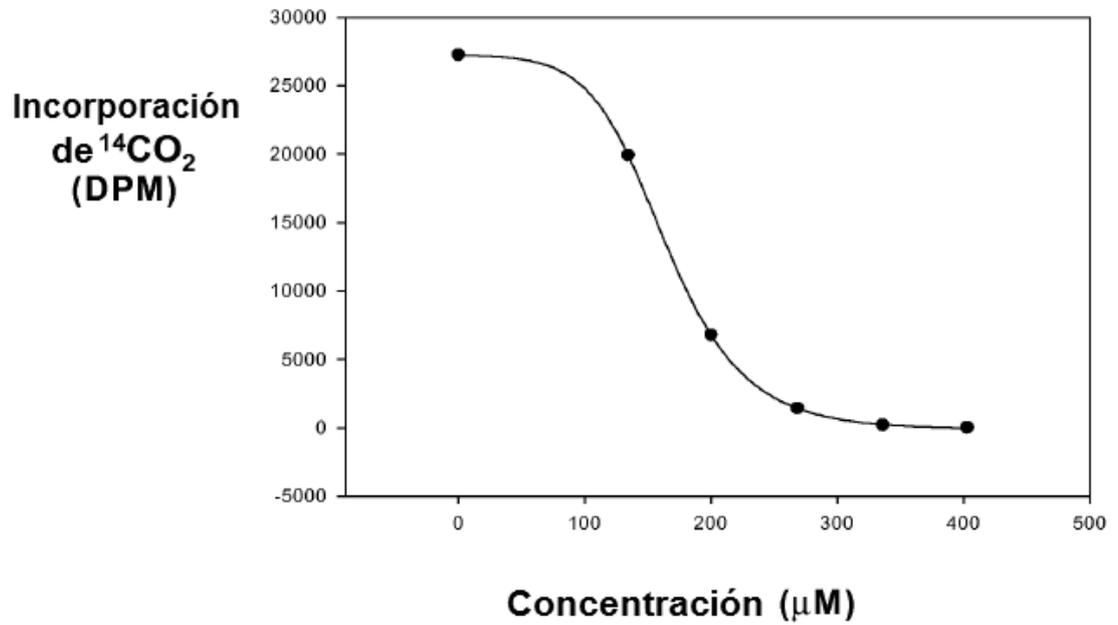
**Figura 9B**

**Figura 10**

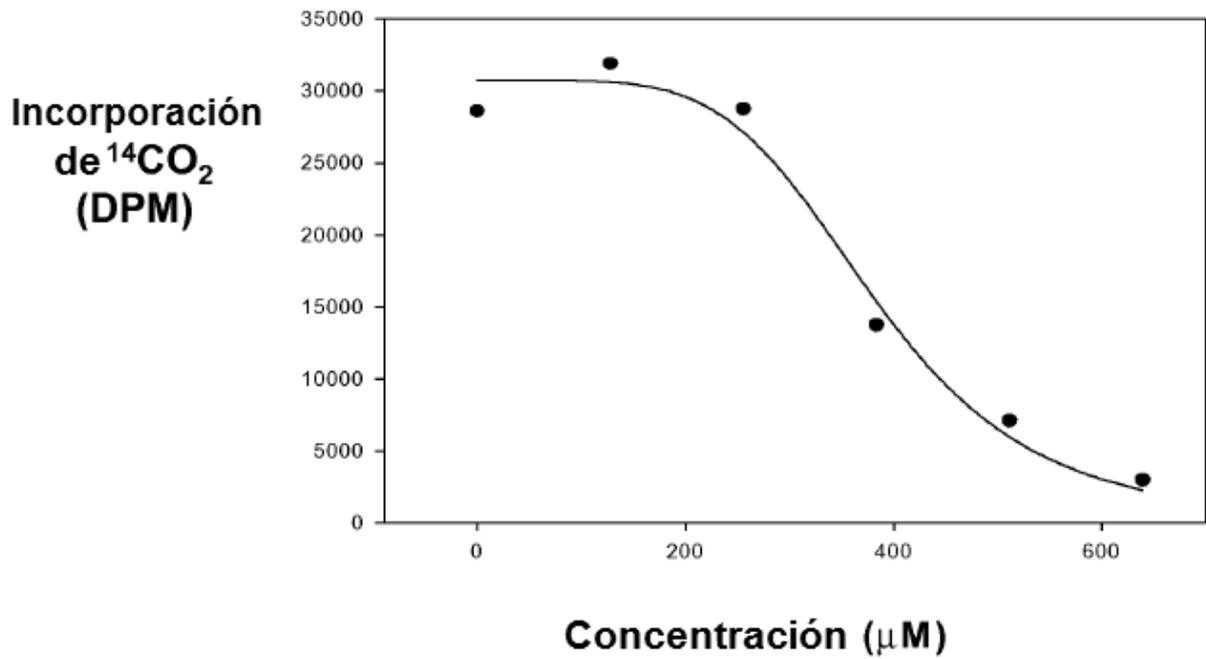
Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por KCAT-5C (XIV) en presencia de vitamina  $\text{K}_1$  220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

**Figura 11**

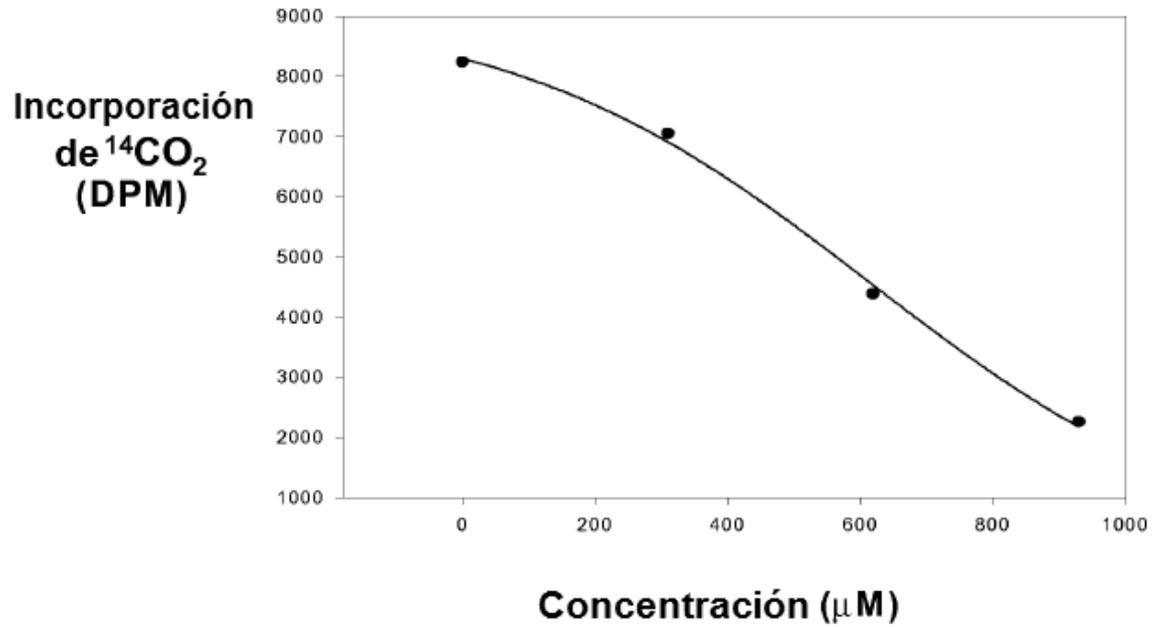
Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por KCAT-5C-Me (XIX) en presencia de vitamina  $\text{K}_1$  220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

**Figura 12**

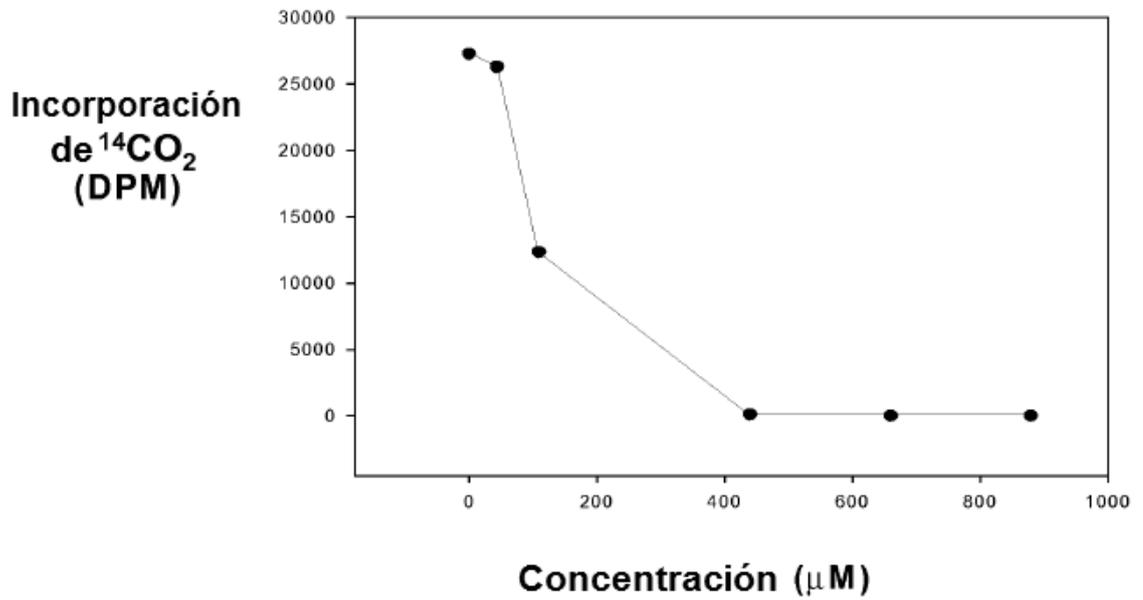
Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por Quinato Na (VIII) en presencia de vitamina  $\text{K}_1$  220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

**Figura 13**

Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por Quinato Na-Me (VII) en presencia de vitamina  $\text{K}_1$  220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

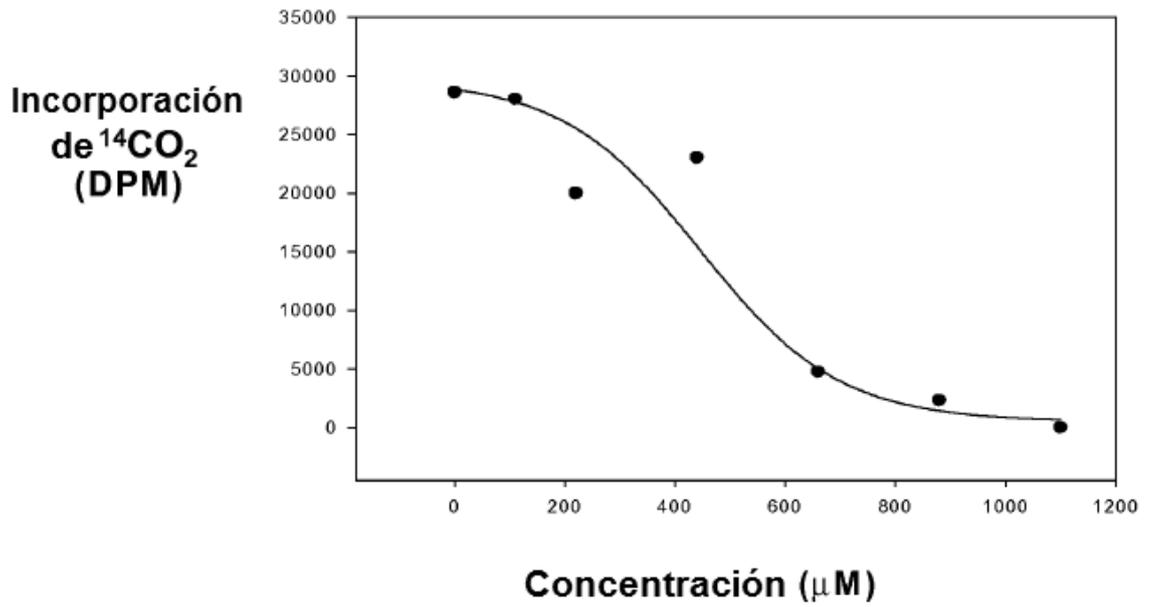
**Figura 14**

Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por QCAT-Me (XVIII) en presencia de vitamina K<sub>1</sub> 220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

**Figura 15**

Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por DMK (XVI) en presencia de vitamina  $\text{K}_1$ , 220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

**Figura 16**



Inhibición de  $\gamma$ -carboxilasa por vitamina  $\text{K}_3$  (III) en presencia de vitamina  $\text{K}_1$  220 $\mu\text{M}$  hidroquinona (n=1)

**Quinato Na no altera el número trabecular del hueso normal**

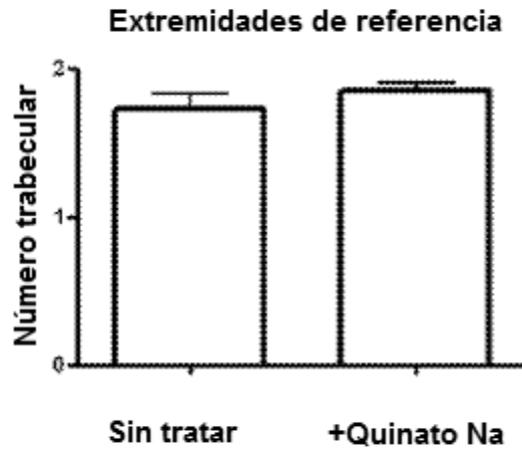


Fig. 17 El número trabecular de tibias de ratones (referencia) no operadas

**Quinato Na inhibe la pérdida ósea en extremidades neurectomizadas**

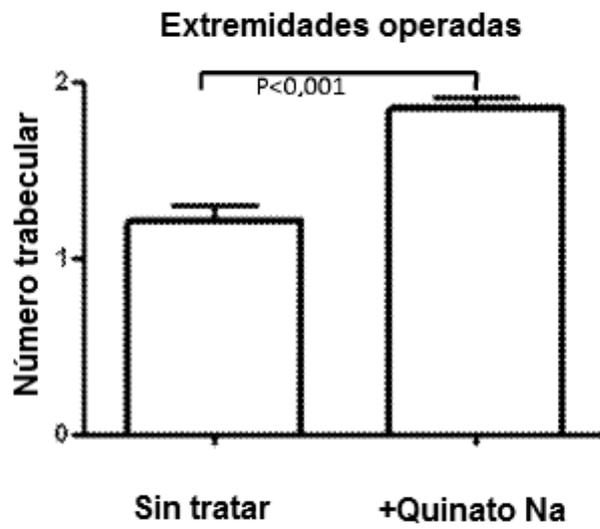


Fig. 18 El número trabecular de tibias neurectomizadas de ratones

**Quinato Na no altera el volumen de los huesos normales**

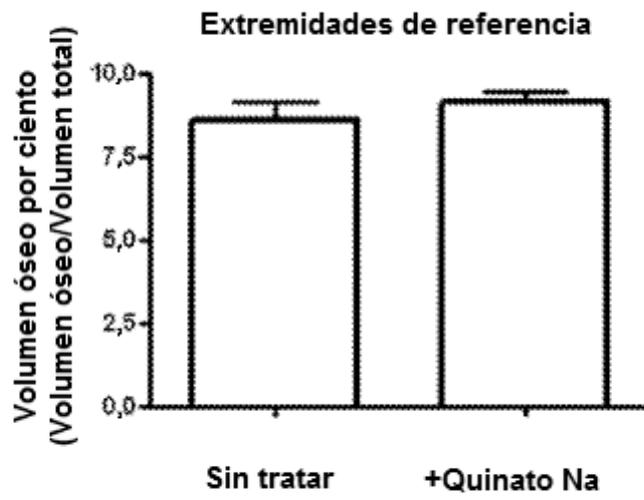


Fig. 19 Volumen óseo por ciento de tibias no operadas (referencia) de ratones

**Quinato Na inhibe la pérdida ósea en extremidades neurectomizadas**

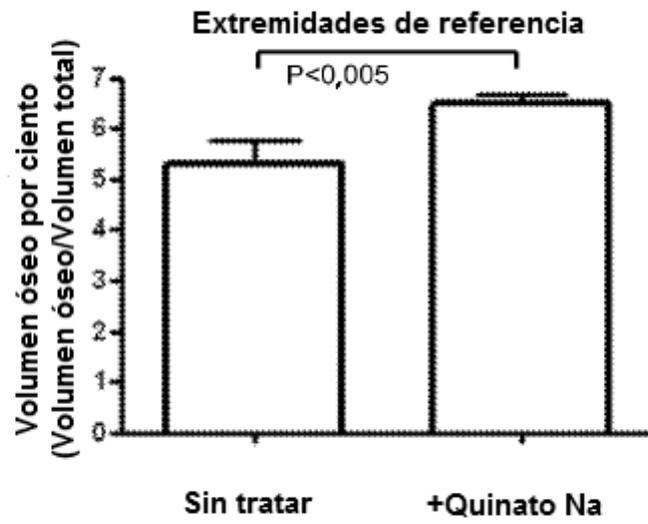


Fig. 20 Volumen óseo por ciento en tibias neurectomizadas de ratones