



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 96120

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

C01F 11/00

C07C 309/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) 1,3-ПРОПАНДИСУЛЬФОНАТ СТРОНЦІЮ, СПОСІБ ЙОГО ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ (ВАРІАНТИ) І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЙОГО МІСТИТЬ**

1

2

(21) a200704028

(22) 11.04.2007

(24) 10.10.2011

(31) 06.03224

(32) 12.04.2006

(33) FR

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ЛЕФУЛОН ФРАНСУА, FR, РОЛЛАН ІВ, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

(56) EP 0 415 850 A1, 06.03.1991

EP 0 813 869 A1, 29.12.1997

(57) 1. 1,3-Пропандисульфонат стронцію.

2. Спосіб одержання 1,3-пропандисульфонату стронцію, вказаного у п. 1, при якому проводять реакцію 1,3-пропандисульфонової кислоти з гідроксидом стронцію, з наступним виділенням солі стронцію.

3. Спосіб одержання 1,3-пропандисульфонату стронцію, вказаного у п. 1, при якому проводять реакцію натрієвої або калієвої солі 1,3-пропандисульфонової кислоти з хлоридом стронцію, з наступним виділенням солі стронцію.

4. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт 1,3-пропандисульфонат стронцію в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними, інертними, нетоксичними носіями.

5. Застосування 1,3-пропандисульфонату стронцію у виробництві ліків для застосування у запобіганні або лікуванні остеоартриту.

6. Застосування 1,3-пропандисульфонату стронцію у виробництві ліків для застосування у запобіганні або лікуванні остеопорозу.

Даний винахід стосується нових стронцієвих солей сульфокислот, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Велика кількість мінеральних і органічних солей стронцію вже відома з літератури. Серед сполук сульфокислоти, біс(амінометан-сульфонат) стронцію і його застосування у фотопапері вже було розкрито в патенті США № 4419433. Метандисульфонат стронцію був описаний в публікації Recueil: Journal of the Royal Netherlands Chemical Society 1981, 100(12), 449-452. m-Бензолдисульфонат стронцію був описаний в публікації J.Phys. Chem. 1963, 67, 337-339. 6-Сульфонатогексаноат стронцію був описаний в публікації Berichte 1897, 63, 1642-48. 1,5-Нафталендисульфонат стронцію був описаний в публікації Acta Cryst. 2001, 57(4), 520-530. 1,6-Нафталендисульфонат стронцію був описаний в публікації Helv. Chim. Ada 1923, 6(1), 1133-1146. Біс(6-гідрокси-2-нафталенсульфонат) стронцію був описаний в публікації Helv. Chim. Ada 1925, 8(1), 229-241. 2-Оксо-1,3-пропандисульфонат стронцію був описаний в Therm. Anal. 1980, 6th, Vol 2, 425-430. Гідроксиметансульфонат стронцію

був розкритий в описі патенту JP 37006516. Біс(4-амнобензол-сульфонат) стронцію був описаний в публікаціях J. Applied Polymer Sc. 2000, 77(11), 2363-69 і J. Prakt. Chem. 1934, 245-253. Біс(2-амінобензолсульфонат) стронцію і біс(3-амінобензолсульфонат) стронцію були описані в публікації J. Prakt. Chem. 1935, 6-10. 1,2-Етандисульфонат стронцію був описаний в публікації Kristallogr. Kristallgeom. Kristallchem. 1913, 51, 502. 3-Аміно-3-карбокси-1-пропансульфонат хлорид стронцію був описаний в публікації Inorg. Chem. 2005, 44(11), 3890-95.

Застосування солей стронцію в терапевтичних цілях вже стало предметом публікацій і патентів. Наприклад, патент США 4152431 описує солі лужних металів, які можуть застосовуватись у лікуванні запалення. Патентна заявка WO-94/09798 представляє сульфатні комплекси різних металів, які є активними у лікуванні шкірних захворювань. Роботи Olle Svensson et al (Ada Path, Microbiol. Immunol. Scand., Sect. A, 1985, 93, 115-120) демонструє, що стронцій відіграє роль у деяких випадках рахіту.

(13) C2

(11) 96120

(19) UA

Ранелат стронцію і його застосування у лікуванні остеопорозу були розкриті в описі патенту EP 0415850.

Даний винахід стосується нових солей стронцію, які одержують з сульфокислоти, і застосування їх у лікуванні остеоартриту і остеопорозу.

Остеопороз являє собою зниження рівня мінералізації кальцію у кістковій системі.

Які і всі живі тканини, кістка схильна до безперервного процесу деструкції-відновлення: модифікації кістки. Це передусім характеризується фазою резорбції старого кісткового матриксу остеокластами, з наступною фазою репарації шляхом утворення протеїнового матриксу остеобластами, які потім будуть мінералізовані. У особи юного віку, кісткова рівновага збалансована, але, з віком, виникає дисбаланс між резорбцією і утворенням кістки на шкоду останнього.

Остеоартрит являє собою дегенеративну патологію, яка впливає на суглобовий хрящ у більше ніж 50 % населення віком старше 65. Він характеризується завжди деградацією хрящового матриксу, який оточує хондроцити. При непатологічних станах, ці клітини гарантують гомеостаз хряща. З іншого боку, під впливом певної кількості факторів (біомеханічних і/або біохімічних), хондроцити є джерелом походження деградації цієї оточуючої тканини, тому що в таких випадках вони секретують металопротеази, які деградуєть колаген II типу і протеоглікани, особливість матриксних компонентів хряща.

Більш конкретно, даний винахід стосується солей стронцію сульфокислот формули (I):



в якій:

- А являє собою групу, яку вибирають з OH, NH₂, SO₃H і CO₂H,

- В являє собою ариленову групу або лінійний або розгалужений C₁-C₁₂алкіленовий ланцюг, необов'язково заміщений однією або більше групами, які вибирають з гідрокси, оксо, аміно, SO₃H і CO₂H, і де один або більше атомів вуглецю необов'язково заміщені атомом кисню, атомом азоту або SO₂ групою, за винятком біс(аміно-метансульфонату) стронцію, метандисульфону стронцію, 1,3-бензолдисульфону стронцію, 6-сульфонатогексаноату стронцію, 1,5-нафталендисульфону стронцію, 1,6-нафталендисульфону стронцію, біс(6-гідрокси-2-нафталенсульфонату) стронцію, 2-оксо-1,3-пропандисульфону стронцію, гідроксиметансульфонату стронцію, біс(4-амінобензолсульфонату) стронцію, біс(2-амінобензолсульфонату) стронцію, біс(3-амінобензолсульфонату) стронцію, 1,2-етандисульфону стронцію і 3-аміно-3-карбокси-1-пропансульфонат хлориду стронцію.

Під ариленом мається на увазі фенілен, біфенілен або нафтилен, кожна з цих груп є необов'язково заміщеною однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з лінійного або розгалуженого C₁-C₆алкілу, OH, NH₂, SO₃H і CO₂H.

Одне втілення даного винаходу стосується солей стронцію сполук формули (I), в якій А являє собою NH₂ або SO₃H.

Інше втілення даного винаходу стосується солей стронцію сполук формули (I), в якій В являє собою заміщений або незаміщений лінійний C₁-C₆алкіленовий ланцюг.

Інше втілення даного винаходу стосується солей стронцію сполук формули (I), в якій В являє собою заміщений або незаміщений лінійний C₃-C₆алкіленовий ланцюг.

Інше втілення даного винаходу стосується солей стронцію сульфокислот формули (Ia), конкретного прикладу сульфокислот формули (I):



в якій:

- А являє собою групу, яку вибирають з NH₂ і SO₃H,

- В являє собою незаміщений лінійний або розгалужений C₃-C₆алкіленовий ланцюг.

Інше втілення даного винаходу стосується наступних солей стронцію:

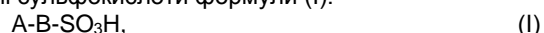
- 1,3-пропандисульфону стронцію;
- біс(3-аміно-1-пропансульфонату) стронцію;
- сульфонатоацетат стронцію;
- біс(2-аміно-1-етансульфонату) стронцію;
- 1,4-бутандисульфону стронцію; і
- 1,2-бензолдисульфону стронцію.

Винахід стосується також першого способу одержання солей стронцію відповідно до даного винаходу шляхом реакції сульфокислоти формули (I):



в якій А і В є такими ж, як визначено тут вище, з гідроксидом стронцію, з наступним виділенням солі стронцію, одержуваної таким чином.

Винахід стосується також другого способу одержання солей стронцію відповідно до даного винаходу шляхом реакції натрієвої або калієвої солі сульфокислоти формули (I):



в якій А і В є такими ж, як визначено тут вище, з хлоридом стронцію, з наступним виділенням солі стронцію, одержуваної таким чином.

Винахід стосується також фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт сіль стронцію відповідно до даного винаходу з одним або більше придатними інертними, нетоксичними ексципієнтами, такими як розріджувачі, змащувальні речовини, зв'язувальні речовини, дезінтегруючі агенти, абсорбери, барвники, підсолоджувальні агенти і т.д.

З метою прикладу і не маючи на увазі будь-якого обмеження, можуть бути згадані:

як розріджувачі: лактоза, декстроза, сахароза, маніт, сорбіт, целюлоза, гліцерин,

як змащувальні речовини: кремнезем, тальк, стеаринова кислота і її магнієва і кальцієва солі, поліетиленгліколь,

як зв'язувальні речовини: силікат алюмінію, силікат магнію, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза і полівінілпіролідон,

як дезінтегруючі агенти: агар-агар, альгінова кислота і її натрієва сіль, шипучі суміші

Серед фармацевтичних композицій відповідно до даного винаходу можуть бути згадані, більш конкретно, ті, які придатні для орального, паренте-

рального (внутрішньовенного або підшкірного) і назального введення, таблетки або драже, під'язикові таблетки, желатинові капсули, пастилки, супозиторії, креми, мазі, шкірні гелі, впорскувані препарати, питні суспензії.

Корисне дозування змінюється відповідно до статі, віку і ваги пацієнта, шляху введення, природи розладу і пов'язаного лікування, якщо є, і знаходиться в діапазоні від 5 мг до 3 г на 24 години, наприклад від 100 мг до 2 г на 24 години.

Наступні Приклади ілюструють винахід.

ПРИКЛАД 1: 1,3-Пропандисульфат стронцію
Суміш 222 г 70 % 1,3-пропандисульфонової кислоти у воді (0,76 моль) і 200,4 г октагідрату гід-

	%C
Підраховано	12,43
Знайдено	12,56

ПРИКЛАД 2: Біс(3-аміно-і-пропансульфонат) стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 3-аміно-1-пропансульфоїкислоти з октагідратом гідроксиду стронцію відповідно до методики Прикладу 1.

	%C
Підраховано	10,64
Знайдено	9,77

ПРИКЛАД 4: Біс(2-аміно-1-етансульфонат) стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 2-аміно-1-етансульфоїкислоти з октагідратом гідроксиду стронцію відповідно до методики Прикладу 1.

ПРИКЛАД 5: 1,4-Бутандисульфат стронцію
0,75 моль гексагідрату хлориду стронцію і 0,75 моль 1,4-бутандисульфату динатрію розчиняють в 600 мл води. Після перемішування протягом 1 години, додають 1 літр 96 % етанолу. Утворений осад відфільтровують, промивають 500 мл 70/30 суміші етанол/вода і висушують для того, щоб одержати очікуваний продукт.

ПРИКЛАД 6: 1,2-Бензолдисульфат стронцію
Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 1,2-бензолдисульфату дикалію з гексагідратом хлориду стронцію відповідно до методики Прикладу 5.

ПРИКЛАД 7: Біс(2-гідроксіетансульфонат) стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 2-гідроксіетансульфонату натрію з гексагідратом хлориду стронцію відповідно до методики Прикладу 5.

ПРИКЛАД 8: 2,2-біс(сульфонатометил)-1,3-пропандисульфату дистронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 2,2-біс(сульфометил)-1,3-пропандисульфоїкислоти з октагідратом гідроксиду стронцію відповідно до методики Прикладу 1.

ПРИКЛАД 9: 1,5-Пентандисульфату стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 1,5-пентандисульфату динатрію з гексагідратом

роксиду стронцію (0,75 моль) в 200 мл води нагрівають зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують гарячою і потім охолоджують до 4 °С. Утворений осад видаляють фільтруванням і додають до фільтрату 500 мл 96 % етанолу. Осад відфільтровують, промивають 250 мл 70/30 суміші етанол/вода і висушують для того, щоб одержати 139 г білого кристалічного продукту солі стронцію 1,3-пропандисульфоїкислоти (вихід 63 %).

Точка плавлення: >250 °С

Елементний мікроаналіз:

%H	%S	%Sr
2,09	22,13	30,23
3,44	22,76	26,88

ПРИКЛАД 3: Сульфonatoацетат стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції сульфооцтової кислоти з октагідратом гідроксиду стронцію відповідно до методики Прикладу 1.

Точка плавлення: >270 °С

Елементний мікроаналіз:

%H	%S
0,89	14,21
1,20	14,18

хлориду стронцію відповідно до методики Прикладу 5.

ПРИКЛАД 10: 1,6-Гександисульфат стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 1,6-гександисульфату динатрію з гексагідратом хлориду стронцію відповідно до методики Прикладу 5.

ПРИКЛАД 11: Біс(4-аміно-і-бутансульфонат) стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 4-аміно-1-бутансульфоїкислоти з октагідратом гідроксиду стронцію відповідно до методики Прикладу 1.

ПРИКЛАД 12: Біс(1-аміно-2-бензолсульфонат) стронцію

Очікуваний продукт одержують шляхом реакції 1-аміно-2-бензолсульфоїкислоти з октагідратом гідроксиду стронцію відповідно до методики Прикладу 1.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ПРИКЛАД 13: In vivo дослідження інгібування катаболізму бичачого хряща сполукою Прикладу 1. Протокол

Дослідження проводять на фрагментах бичачого хряща в культуральному середовищі (96-ямковий планшет), деградацію якого стимулюють за допомогою додавання TNF α і онкостатину М (Schaller, S., Henriksen, K., Hoegh-Andersen, P., Sondergaard, B.C., Sumer, E.U., Tanko, L.B., Qvist, P., Karsdal, M.A. In vitro, ex vivo, and in vivo methodological approaches for studying therapeutic targets of osteoporosis and degenerative joint diseases: how biomarkers can assist? Assay Drug Dev. Technol. 3, 553-580 (2005).

Тривалість періоду культивування складає 21 день (культуральне середовище змінюють кожні 2 дні).

Група, яку не обробляють $\text{TNF}\alpha$ і онкостатином М, являє собою контрольну групу.

П'ять партій стимульованих фрагментів хряща обробляють сполукою Прикладу 1, кожну при різному дозуванні: 0,01; 0,1; 1; 3 і 10 мМ. 5 повторностей проводять для кожного дозування.

На день 19, вимірюють концентрації СТХ II (фрагмент колагену типу II, який виникає через деградацію цього колагену металопротеазами) в культуральному середовищі, використовуючи техніку вимірювань ELISA. Цей параметр виражають в нг/мл/мг хряща.

На день 21, наступне вимірюють в хрящі, що залишився в кінці культивування:

- кількість протеїнів, використовуючи набір, який продається компанією Biorad. Для груп, які

обробляють сполукою Прикладу 1, результати цього параметра виражають як процент інгібування деградації протеїнів в хрящі необробленої контрольної групи;

- і кількість глікозаміногліканів (GAGs), використовуючи колориметричні засоби з метиленовим голубим (DMB). Цей параметр, також, виражають як процент інгібування деградації GAGs, оцінений в контрольній групі культивування протягом 21 днів.

Результати

Результати обробки сполукою Прикладу 1 є наступними:

- значення ($p < 0,001$) і залежне від дози інгібування висолювання СТХ II в культуральному середовищі ($\text{IC}_{50} = 3,5$ мМ);

- захист проти деградації компонентів хряща, починаючи з дози 1 мМ:

Компонент	Доза (мМ)				
	0,01	0,1	1	3	10
протеїни	/	/	22 %	41 %	55 % *
GAGs	/	/	4 %	8 %	26 % **

*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$

Обробка, крім того, добре переноситься клітинами протягом 21 дня культивування (проводять дослідження на токсичність: АІамаг голубий - негативний при будь-якому дозуванні).

Ці результати демонструють, що сполука Прикладу 1 забезпечує значний захист від деградації характерних компонентів хряща шляхом інгібування колагенолітичної активності.

ПРИКЛАД 14: Фармацевтична композиція

Формула одержання 1 г таблетки, яка містить дозу 500 мг:

Сполука Прикладу 1	500 мг
Повідон К30	24 мг
Целюлоза Авіцел РМ102	417 мг
Карбоксиметильний Крохмаль Primojel	21 г
Стеарат магнію	6 мг
Тальк	32 мг