



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102727476 B

(45) 授权公告日 2014. 05. 14

(21) 申请号 201210197351. 7

(22) 申请日 2012. 06. 14

(73) 专利权人 合肥博太医药生物技术发展有限  
公司

地址 230088 安徽省合肥市高新区潜水东路  
26 号

(72) 发明人 董磊

(74) 专利代理机构 合肥天明专利事务所 34115  
代理人 金凯

(51) Int. Cl.

A61K 31/203(2006. 01)

A61K 31/11(2006. 01)

A61K 31/07(2006. 01)

A61P 19/10(2006. 01)

审查员 张慧艳

权利要求书1页 说明书14页

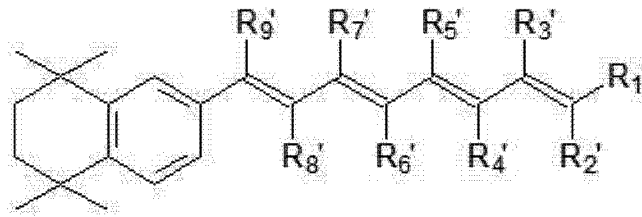
(54) 发明名称

视黄酸及其衍生物在制备防治骨质疏松药物  
中的应用

(57) 摘要

本发明提供了一种视黄酸及其衍生物在制备防治骨质疏松药物中的应用。AP-1 是一种在破骨细胞生成过程中起重要促进作用的关键转录因子,而视磺酸及其衍生物可以通过特异性抑制 AP-1 的活性抑制破骨细胞的新生。因此,视磺酸及其衍生化合物是一类有极大发展前景的,可用于防治骨质疏松发生的候选药物分子。同时,本发明所使用的小分子药物易于获取,价格低廉,性质稳定,便于保存和运输。

1. 具有下述结构式(II)的视黄酸衍生物在制备防治骨质疏松药物中的应用,



(II)

其中,R1' 为 COOH;R2', R4', R5', R6', R8', R9' 均为 H;R3' 为 H 或 C1-C6 烷烃基或未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基,R7' 为未取代或烷基取代苯基。

2. 如权利要求 1 所述的应用,其特征在于:所述视黄酸衍生物按照常规药物制剂的方法制成药学上可接受的剂型。

## 视黄酸及其衍生物在制备防治骨质疏松药物中的应用

### 技术领域

[0001] 本发明属于生物医药技术领域,具体涉及视黄酸及其衍生物在制备预防及治疗骨质疏松为主要病理特征的疾病药物中的应用。

### 背景技术

[0002] 骨质疏松 (osteoporosis) 是多种原因引起的一组骨病,骨组织有正常的钙化,钙盐与基质呈正常比例,以单位体积内骨组织量减少为特点的代谢性骨病变。在多数骨质疏松中,骨组织的减少主要由于骨质吸收增多所致。骨质疏松发病率高,45 岁以上的妇女中,三分之一的人患有不同程度的骨质疏松;而 75 岁以上的妇女,90% 的人患有骨质疏松。骨质疏松导致骨折后的并发症是老年患者的重要致死因素之一。目前针对骨质疏松尚缺少针对性强,效果可靠的治疗药物。

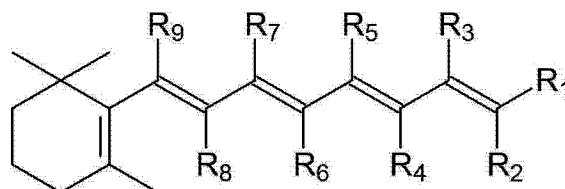
[0003] 骨质疏松的一个直接病理因素是各种病因引起的骨吸收增多。人体内骨吸收的过程主要由破骨细胞来完成,破骨细胞的异常增多和活化,是造成骨吸收增加的主要因素。因此,通过药物抑制破骨细胞的生成和功能,在原理上可以用于骨质疏松的预防和治疗。本发明通过抑制破骨细胞生成过程中的关键细胞因子和信号通路,抑制破骨细胞的生成,在原理上可以用于制备治疗原发性骨质疏松的药物。经本发明人研究表明,AP-1 是一种在破骨细胞生成过程中起重要促进作用的关键转录因子。而视黄酸及其衍生物可以通过特异性抑制 AP-1 的活性抑制破骨细胞的新生。因此,视黄酸及其衍生物是一类有极大发展前景的,可用于防治骨质疏松发生的候选药物分子。

### 发明内容

[0004] 本发明的目的在于提供一种可通过抑制 AP-1 活性,从而抑制破骨细胞过量生成的小分子药物,即视黄酸及其衍生物在制备防治骨质疏松药物中的应用。

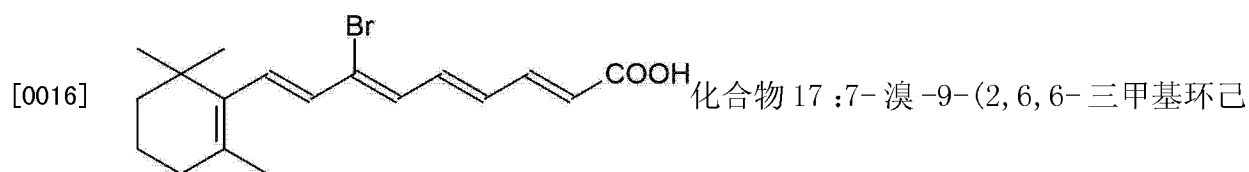
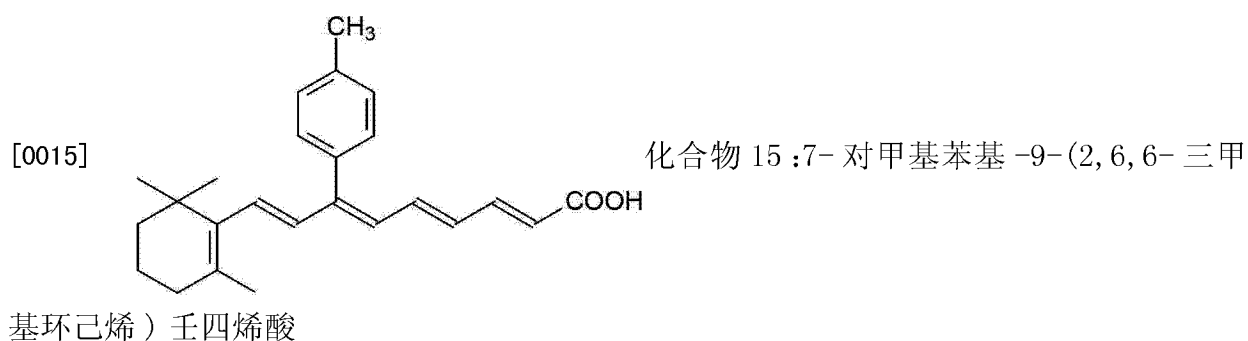
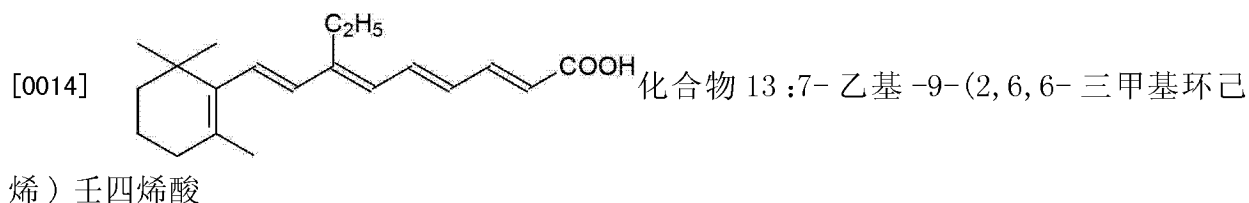
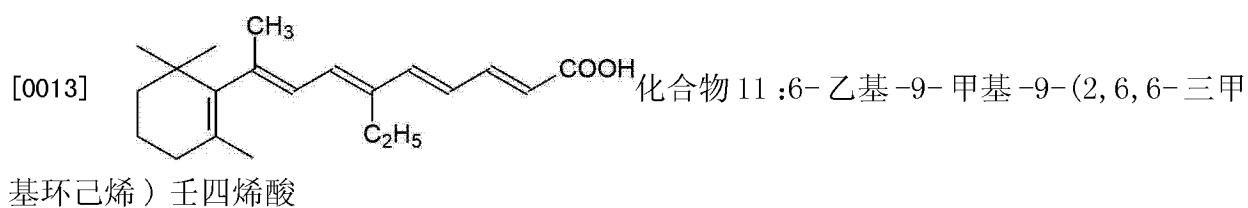
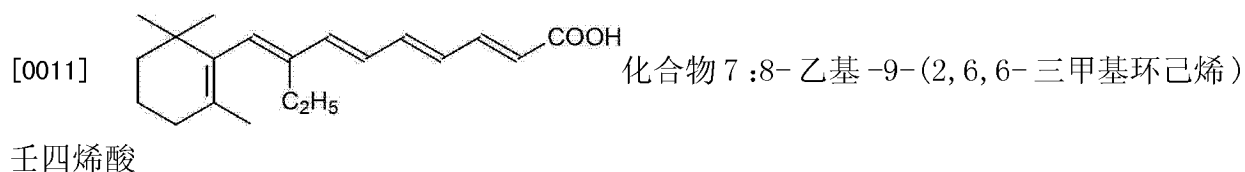
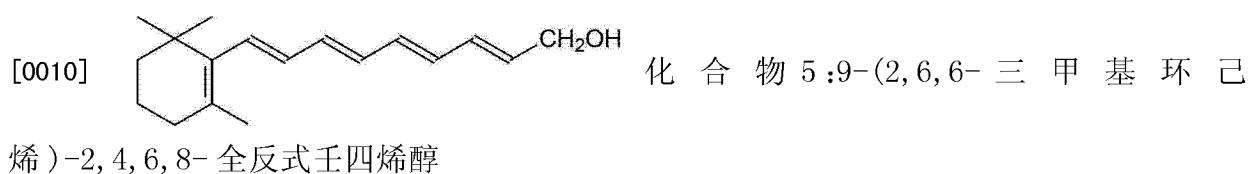
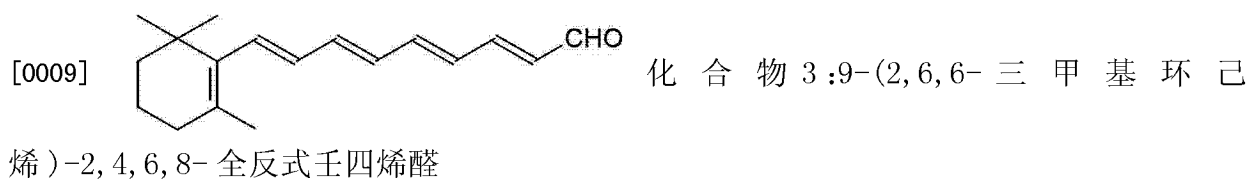
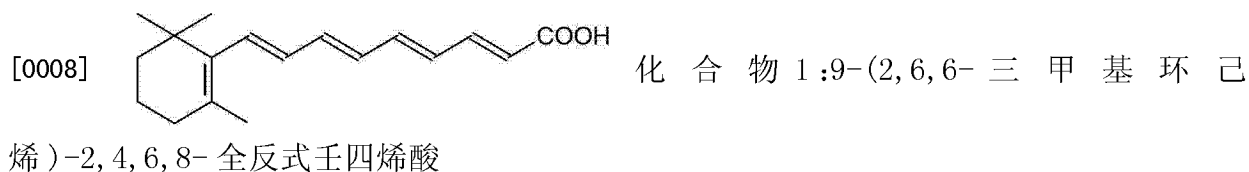
[0005] 本发明的具有下述结构式 (I) 的视黄酸及其衍生物在制备防治骨质疏松药物中的应用,

[0006]

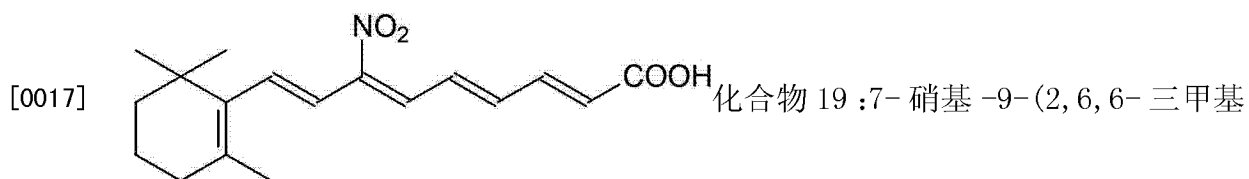


(I)

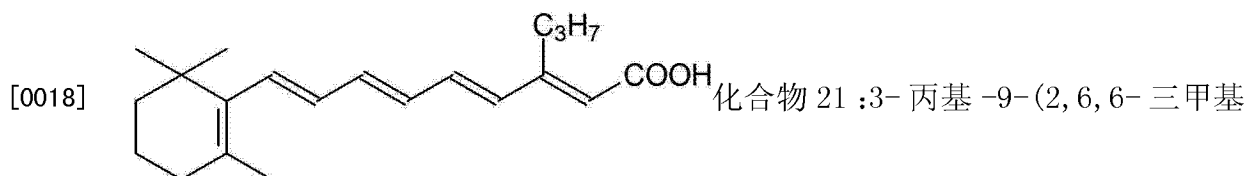
[0007] 其中,R1 为 COOH 或 COH 或 CH<sub>2</sub>OH;R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 各自为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基;R<sub>3</sub>, R<sub>7</sub> 各自为 H 或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基或芳香基或卤素或硝基或烷氧基。此时结构式 (I) 所示结构包括但不限于如下化合物:



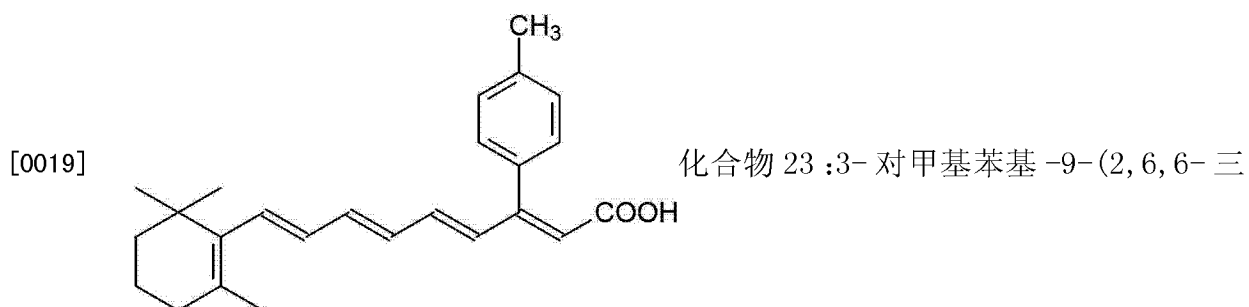
烯)壬四烯酸



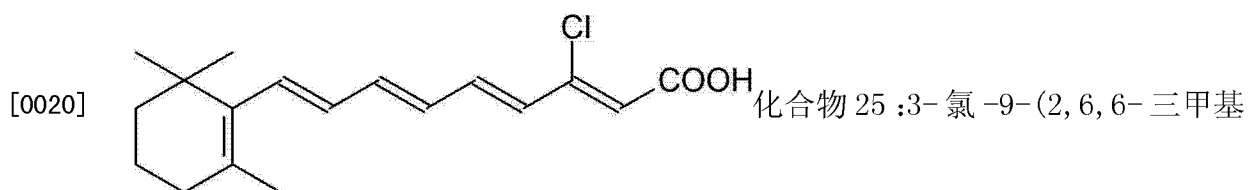
环己烯)壬四烯酸



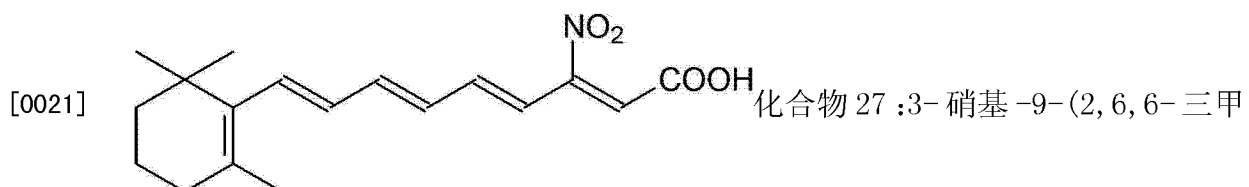
环己烯)壬四烯酸



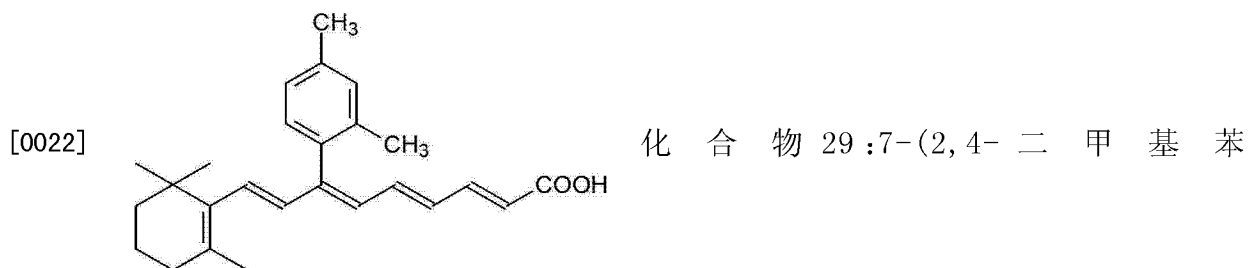
甲基环己烯)壬四烯酸



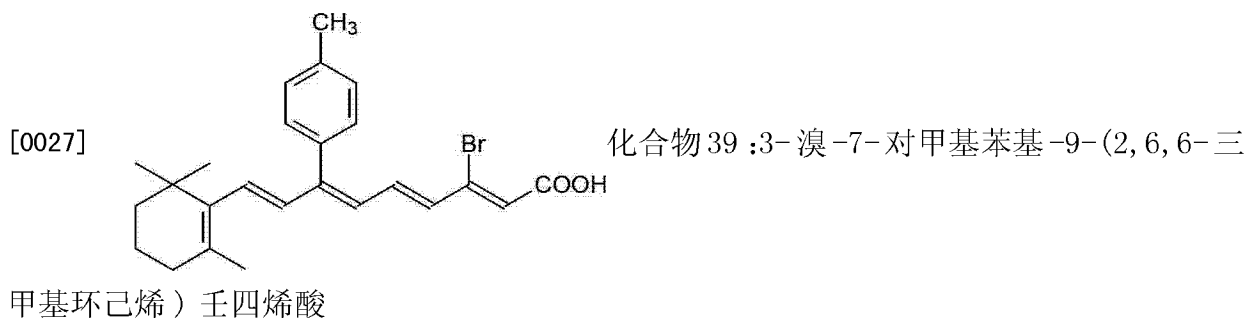
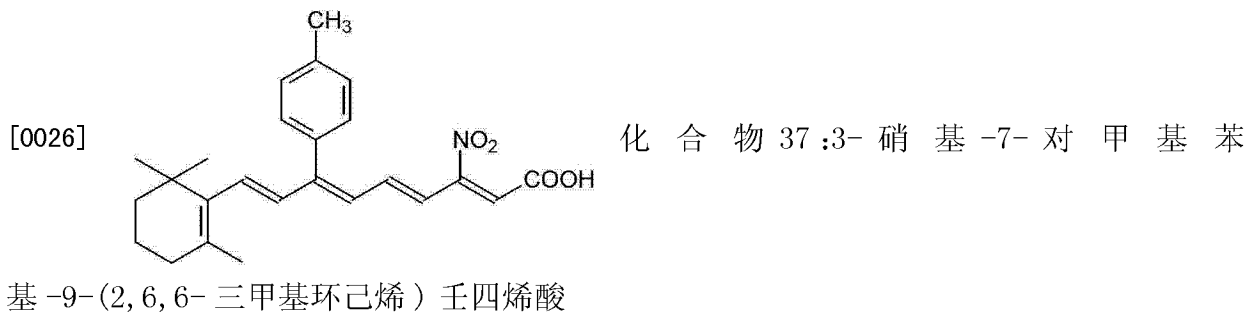
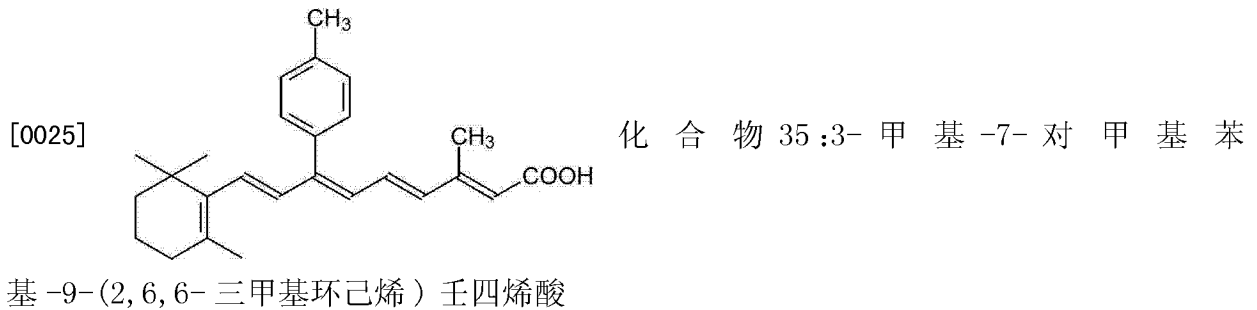
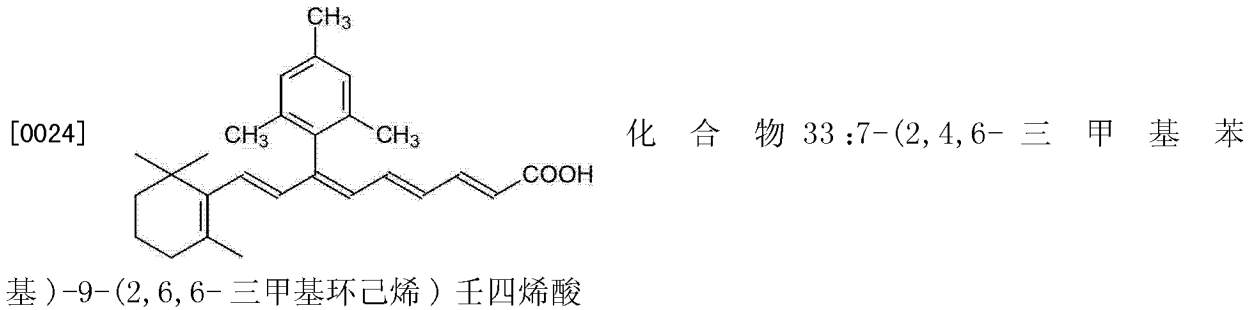
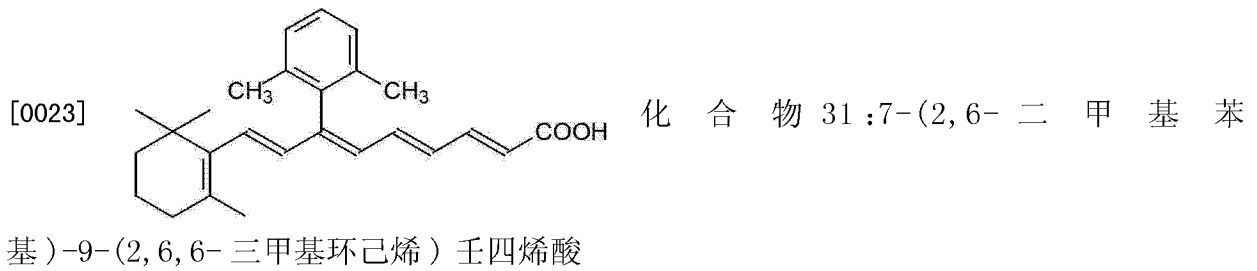
环己烯)壬四烯酸

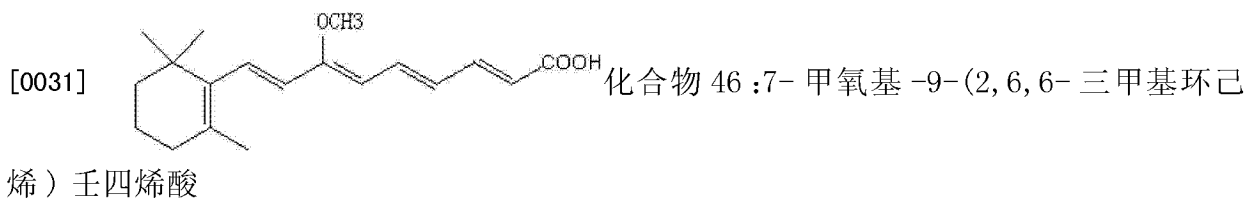
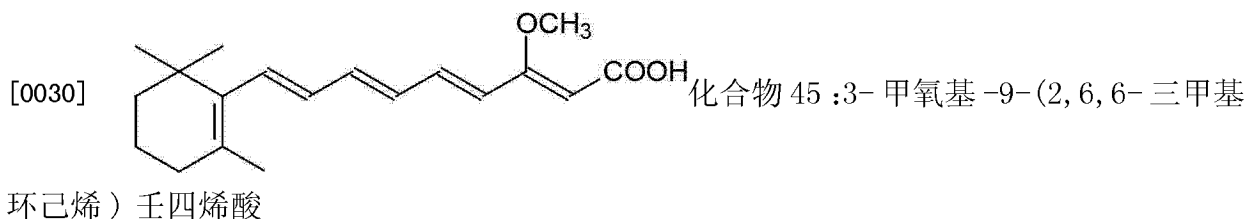
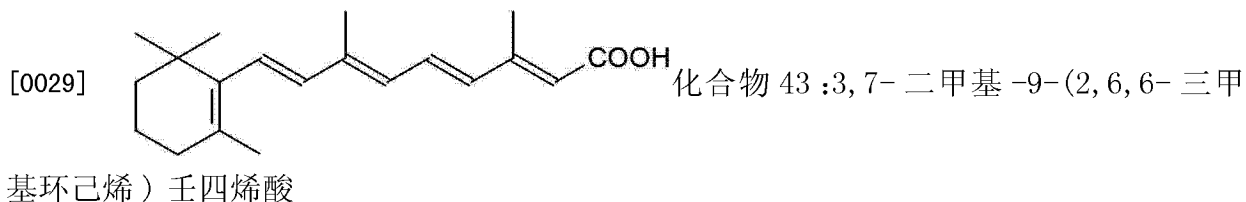


基环己烯)壬四烯酸



基)-9-(2,6,6-三甲基环己烯)壬四烯酸





[0032] 所述 R1 优选为 COOH ;所述芳香基优选为未取代或烷基取代的苯基。

[0033] 所述烷基取代苯基优选为单或多取代甲基苯基包括对甲基苯基或 2- 甲基苯基或 2, 4- 二甲基苯基或 2, 6- 二甲基苯基或 2, 4, 6- 三甲基苯基等。

[0034] 结构式 (I) 中, 可优选当 R1 为 COOH ;R2, R4, R5, R6, R8, R9 均为 H ;R3 为 H 或 C1-C6 烷烃基, R7 为 H 或 C1-C6 烷烃基或未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基。

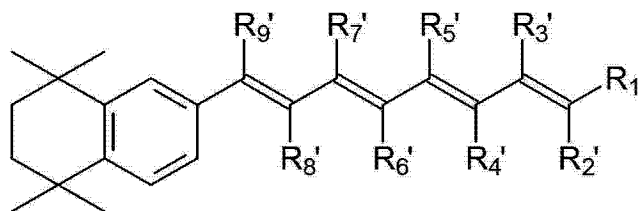
[0035] 结构式 (I) 中, 也可优选当 R1-COOH ;R2, R4, R5, R6, R7, R8, R9 均为 H ;R3 为未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基。

[0036] 结构式 (I) 中, 也可优选当 R1 为 COOH ;R2, R4, R5, R6, R8, R9 均为 H ;R3 为未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基, R7 为未取代或烷基取代苯基。

[0037] 所述烷基取代苯基优选为单或多取代甲基苯基包括对甲基苯基或 2- 甲基苯基或 2, 4- 二甲基苯基或 2, 6- 二甲基苯基或 2, 4, 6- 三甲基苯基等, 最优选的烷基取代苯基为对甲基苯基。

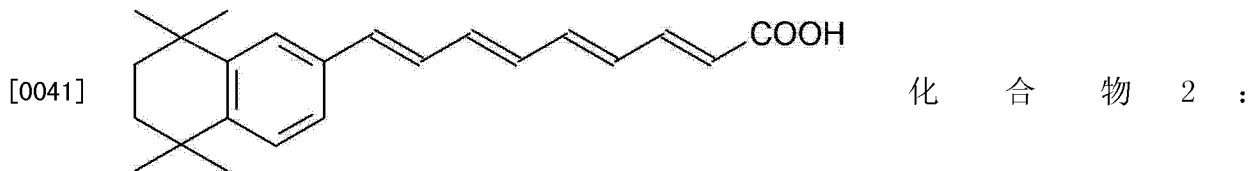
[0038] 本发明的具有下述结构式 (II) 的视黄酸衍生物在制备防治骨质疏松药物中的应用,

[0039]

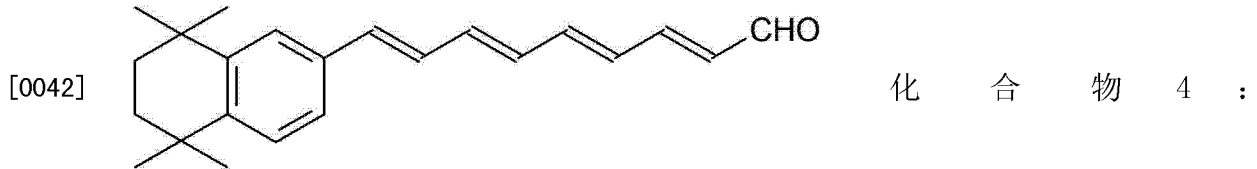


(II)

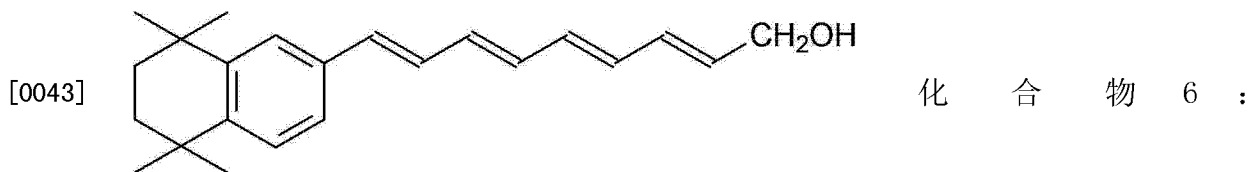
[0040] 其中, R1' 为 COOH 或 COH 或 CH2OH ;R2', R4', R5', R6', R8', R9' 各自为 H 或 C1-C6 烷烃基 ;R3', R7' 各自为 H 或 C1-C6 烷烃基或芳香基或卤素或硝基或烷氧基, 此时结构式 (II) 所示结构包括但不限于如下化合物 :



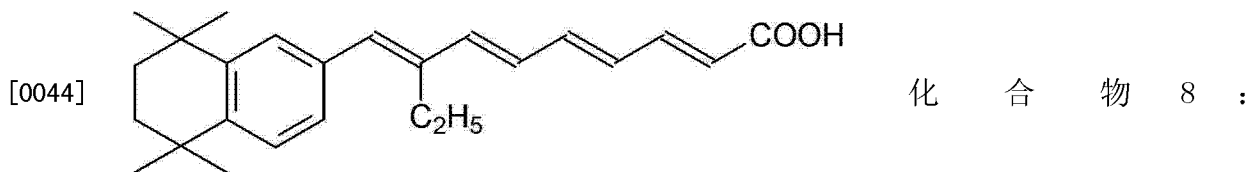
(2E, 4E, 6E, 8E)-9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯 壬 酸



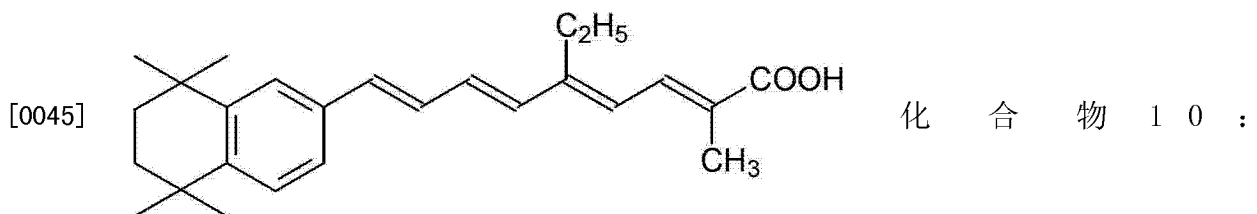
(2E, 4E, 6E, 8E)-9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯 壬 醛



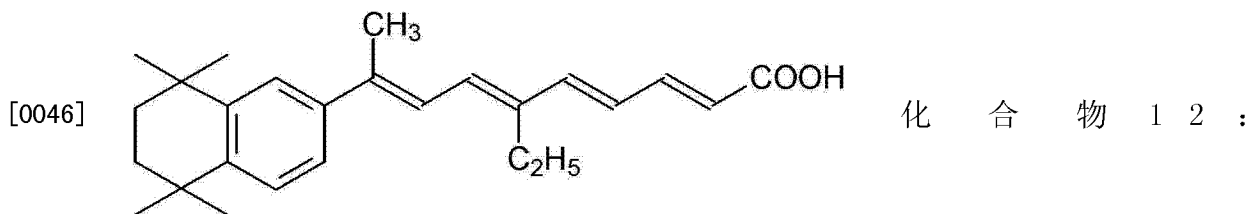
(2E, 4E, 6E, 8E)-9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯 壬 醇



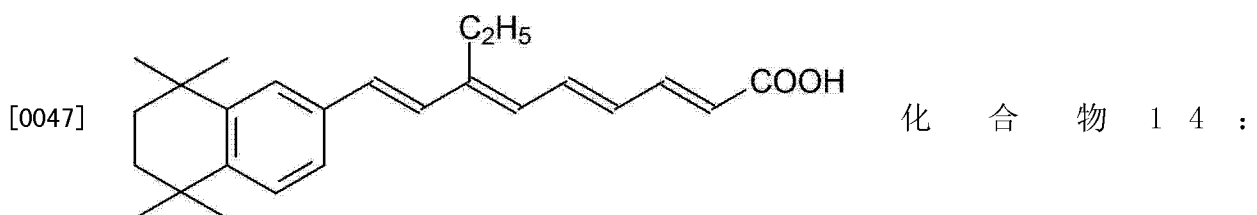
(2E, 4E, 6E, 8E)-8- 乙 基 -9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯 壬 酸



(2E, 4E, 6E, 8E)-2- 甲 基 -5- 乙 基 -9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯 壬 酸



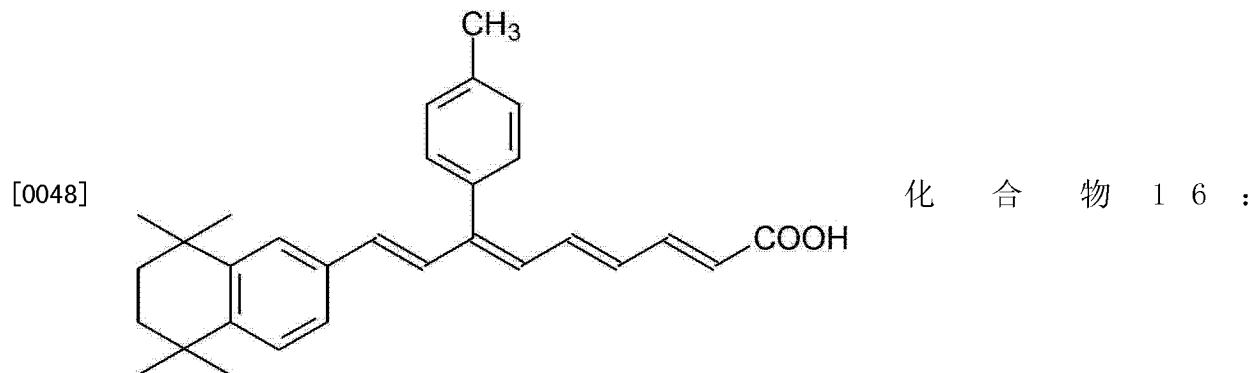
(2E, 4E, 6E, 8E)-9- 甲 基 -6- 乙 基 -9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯 壬 酸



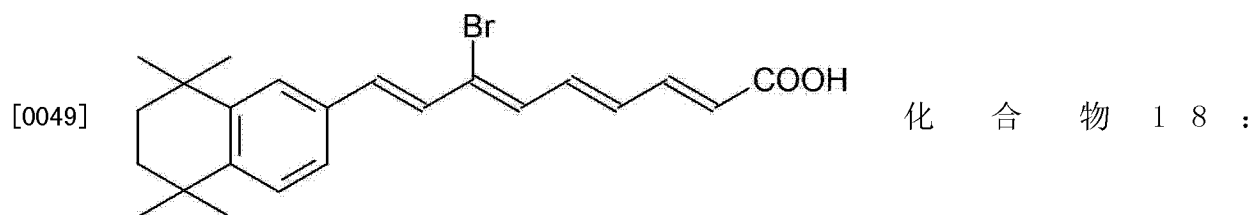
(2E, 4E, 6E, 8E)-7- 乙 基 -9-(5, 5, 8, 8- 四 甲 基 -5, 6, 7, 8- 四 氢 萘 基 -2- 基 )-2, 4, 6, 8- 四 烯



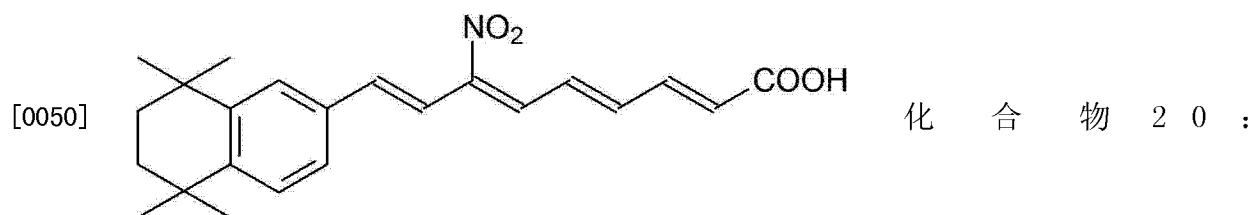
壬酸



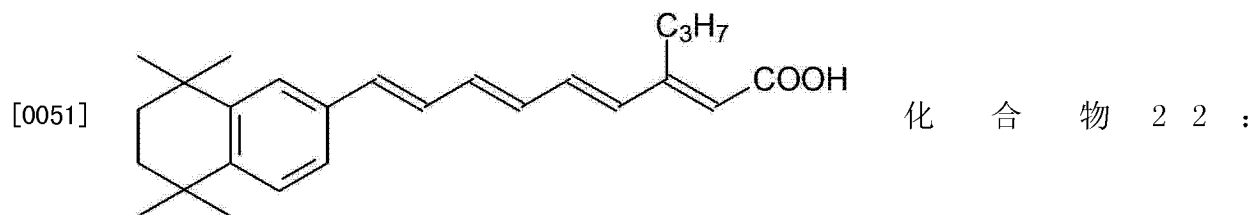
(2E, 4E, 6E, 8E)-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-7-对甲苯基-2,4,6,8-四烯壬酸



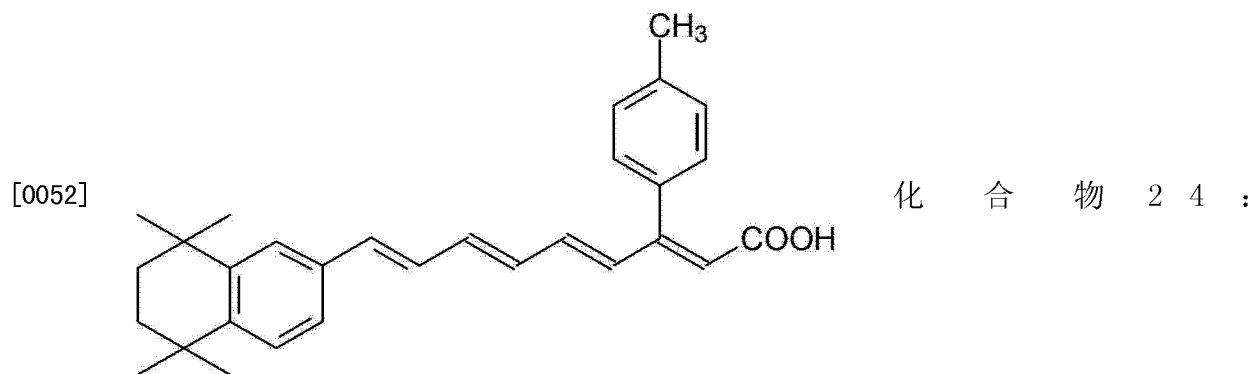
(2E, 4E, 6E, 8E)-7-溴-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸



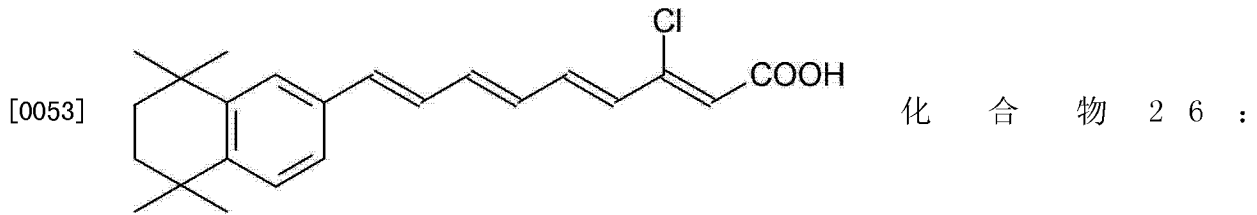
(2E, 4E, 6E, 8E)-7-硝基-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸



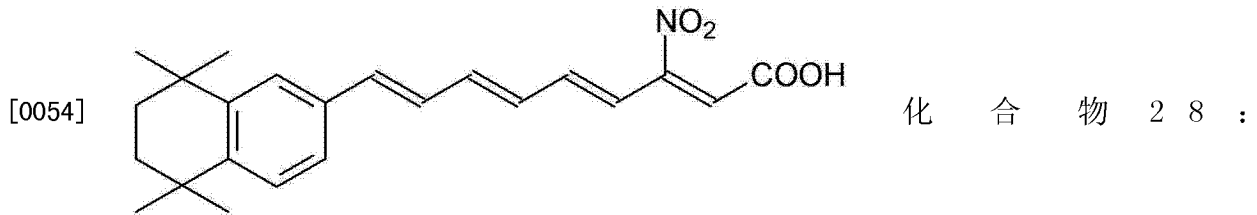
(2E, 4E, 6E, 8E)-3-丙基-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸



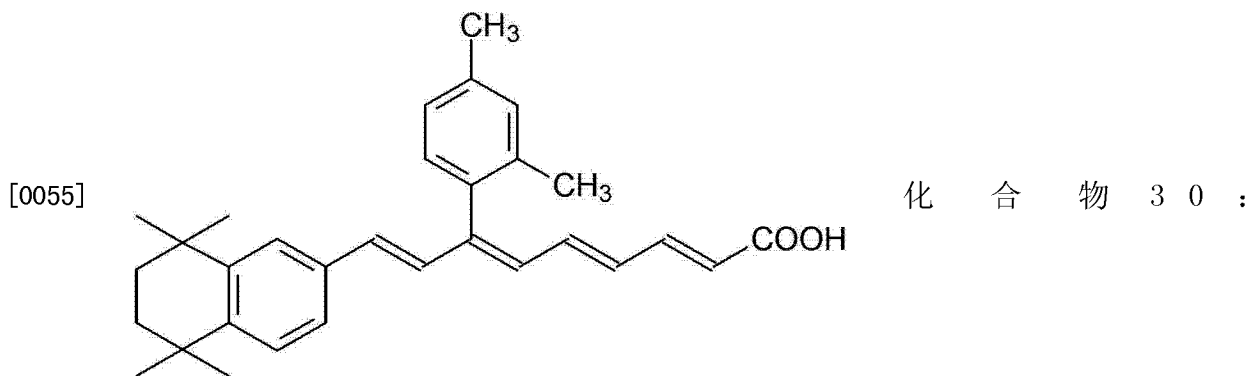
(2E, 4E, 6E, 8E)-9-(2,3,3,6,6-五甲基-环己烯-1-基)-3-对甲苯基-2,4,6,8-四烯壬酸



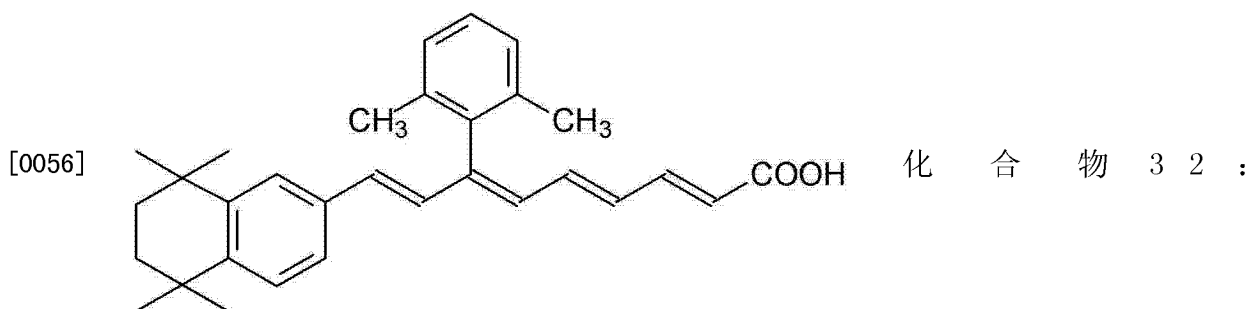
(2E, 4E, 6E, 8E)-3-氯-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸



(2E, 4E, 6E, 8E)-3-硝基-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸

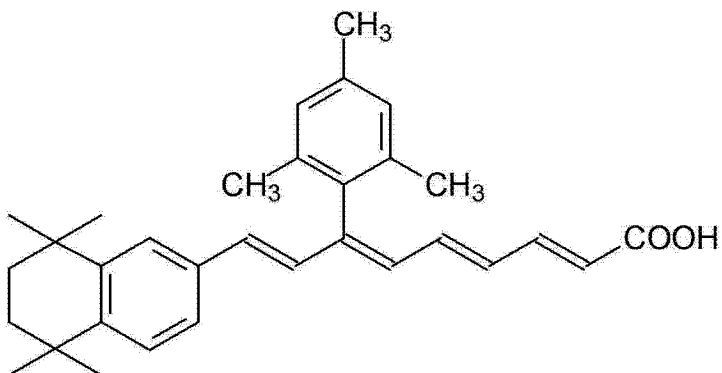


(2E, 4E, 6E, 8E)-7-(2,4-二甲苯基)-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸



(2E, 4E, 6E, 8E)-7-(2,6-二甲苯基)-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸

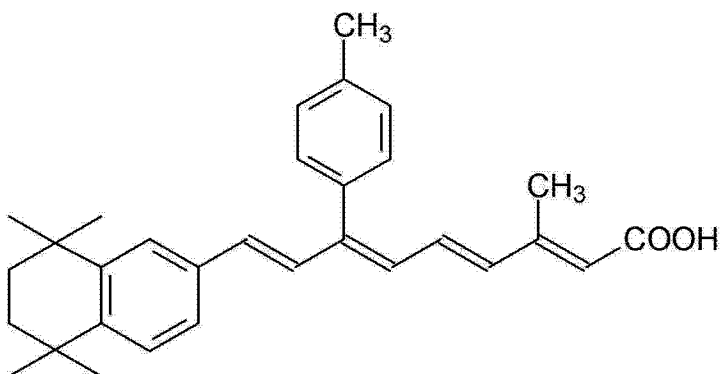
[0057]



化 合 物 3 4 :

(2E, 4E, 6E, 8E)-7-(2,4,6-三甲苯基)-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸

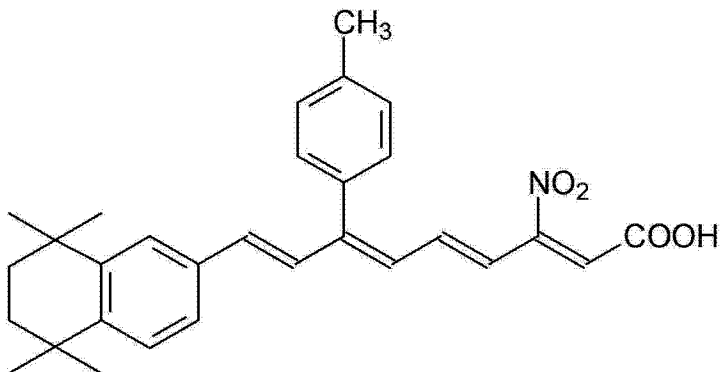
[0058]



化 合 物 3 6 :

(2E, 4E, 6E, 8E)-3-甲基-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-7-对甲苯基-2,4,6,8-四烯壬酸

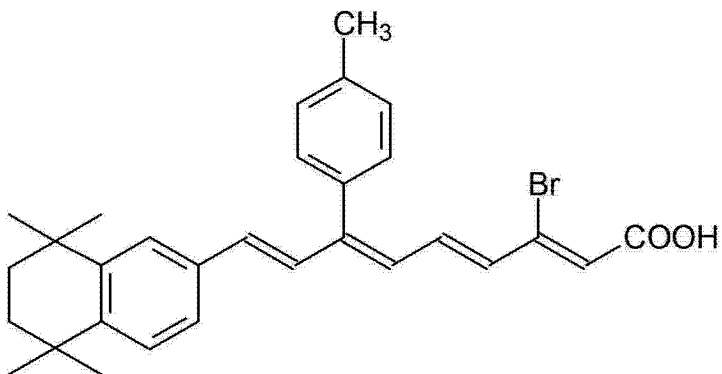
[0059]



化 合 物 3 8 :

(2E, 4E, 6E, 8E)-3-硝基-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-7-对甲苯基-2,4,6,8-四烯壬酸

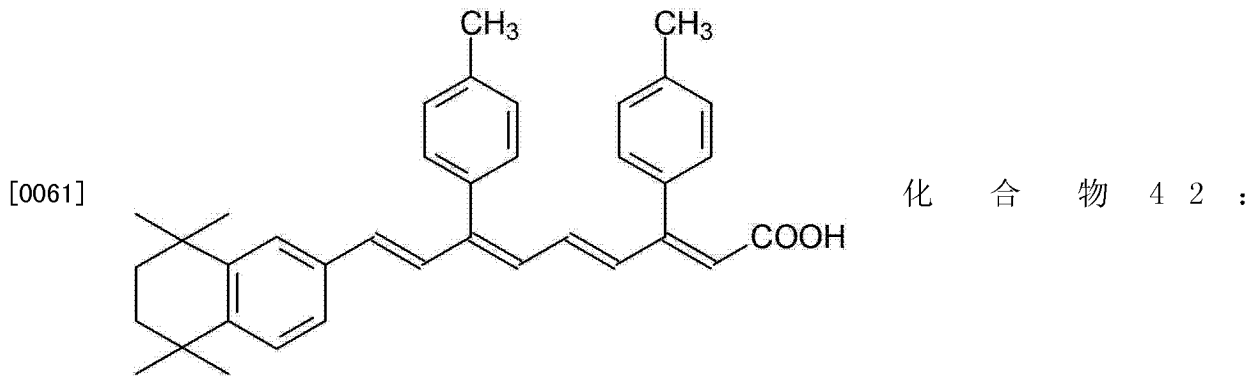
[0060]



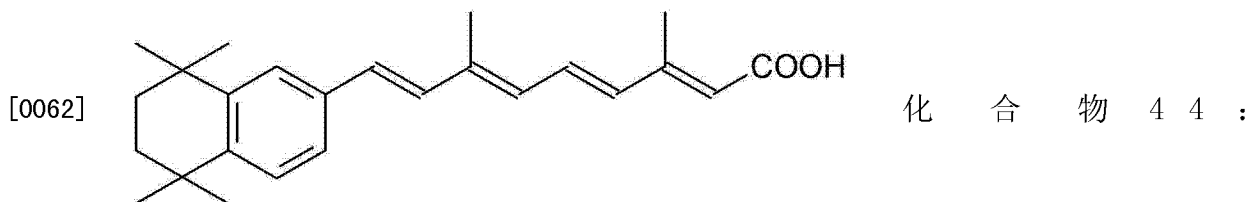
化 合 物 4 0 :

(2E, 4E, 6E, 8E)-3-溴-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-7-对甲苯基-2,4,6,8-四烯壬酸

基-2,4,6,8-四烯壬酸



(2E, 4E, 6E, 8E)-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-3,7-二对甲苯基-2,4,6,8-四烯壬酸



(2E, 4E, 6E, 8E)-3,7-二甲基-9-(5,5,8,8-四甲基-5,6,7,8-四氢萘基-2-基)-2,4,6,8-四烯壬酸

[0063] 所述 R1' 优选为 COOH ;所述芳香基优选为未取代或烷基取代的苯基 ;

[0064] 所述烷基取代苯基优选为单或多取代甲基苯基包括对甲基苯基或 2-甲基苯基或 2,4-二甲基苯基或 2,6-二甲基苯基或 2,4,6-三甲基苯基等。

[0065] 结构式(II)中,优选的,当 R1' 为 COOH ;R2', R4', R5', R6', R8', R9' 均为 H ;R3' 为 H 或 C1-C6 烷烃基, R7' 为 H 或 C1-C6 烷烃基或未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基。

[0066] 结构式(II)中,也可优选当 R1' 为 COOH ;R2', R4', R5', R6', R7', R8', R9' 均为 H ;R3' 为未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基。

[0067] 结构式(II)中,也可优选 R1' 为 COOH ;R2', R4', R5', R6', R8', R9' 均为 H ;R3' 为 H 或 C1-C6 烷烃基或未取代苯基或烷基取代苯基或卤素或硝基或烷氧基, R7' 为未取代或烷基取代苯基。

[0068] 所述烷基取代苯基优选为单或多取代甲基苯基包括对甲基苯基或 2-甲基苯基或 2,4-二甲基苯基或 2,6-二甲基苯基或 2,4,6-三甲基苯基等,最优选的烷基取代苯基为对甲基苯基。

[0069] 本发明的视黄酸及其衍生物可按照常规药物制剂的方法制成药学上可接受的各种剂型,然后按照药物剂型采用不同的给药方式。

[0070] 本发明所述的化合物结构参考文献(Nature, 372:107-110, 1994.)报道,可由专业的化合物合成服务机构提供,本发明使用的化合物来自上海药明康德新药开发有限公司。

[0071] 本发明的视黄酸及其衍生化合物可以通过口腔,静脉,鼻腔,直肠或其他任何可以输送有效剂量的活性物质的方式给药。合适的剂量是那些能得到所需要的最终量的剂量。而防治不同的疾病也可能需要不同的剂量。

[0072] 具有常规技术的研究人员将能够确定本项发明所提供的试剂的最有效的给药剂

量和时间考虑给药方式,药物代谢,以及其他一些药代动力学参数例如药物分布,清除率等。

[0073] 活性的试剂可以通过一个药物载体或者稀释液给药。这项发明所提供的试剂还可以和其他试剂例如化疗或者免疫激活药物或者防治药物联合给药。对这项发明适用的药物载体或者稀释液的实例包括任何溶有水溶性有机载体的生理缓冲液,例如环糊精磷酸盐缓冲液以及 pH7.0 到 7.4 的含有合适的水溶性有机载体其它缓冲液。合适的水溶性有机载体包括但是不限于环糊精,玉米油,DMSO,胶囊等。

[0074] 本发明通过体内对骨质疏松模型进行例证。此处的动物包括但是不限于:小鼠,大鼠,驯养动物包括但是不限于猫,狗,以及其它一些动物例如但是不限于牛,羊,猪,马,灵长类动物例如但是不限于猴子和人。大鼠骨质疏松模型的体内检测是被广泛认可和接受的体内药物活性检测的模型,同时也可以为其它生物例如人,但是不仅限于人提供参考。

[0075] 本发明的视黄酸及其衍生化合物在制备防治骨质疏松药物中的应用,单一的化合物视黄酸及其衍生化合物的一种的使用能够防治骨质疏松,那么显然,上述化合物的各种形式的混配亦能够达到一定的治疗效果。

[0076] 本发明提供了一种视黄酸及其衍生化合物在制备预防防治骨质疏松疾病药物中的应用,通过给予视黄酸及其衍生化合物以及其制剂来抑制和阻断骨质疏松的发作。同时,本发明所使用的小分子药物易于获取,价格低廉,性质稳定,便于保存和运输。

## 具体实施方式

[0077] 下面的例子用以解释本发明,但是该相关技术领域的技术人员应当理解,其并不应被视作对本发明实质精神的限制。

### [0078] 【动物实验例】

[0079] 1、视黄酸及其衍生物对卵巢切除大鼠骨质疏松的防治作用。

[0080] 原发性骨质疏松症是机体衰老在骨骼的表现,目前研究表明:随着年龄的增加,晚期糖化终末产物(advanced glycosylation end product AGE)在体内积累增多,高水平的 AGE 可导致成骨细胞数量的减少,活性降低,骨形成降低,增龄和糖代谢紊乱是引起 AGE 增加的主要原因。而绝经可引起糖代谢紊乱,产生胰岛素抵抗,绝经伴随骨质疏松的发生已经为许多流行病学研究所证实。目前,对绝经后骨质疏松的治疗主要是采用激素替代疗法,虽然对骨质疏松有一定疗效,但可引起乳腺癌和子宫内膜癌的发生。本发明采用卵巢切除方法制作大鼠骨质疏松模型,探讨视黄酸及其衍生物对绝经后骨质疏松的防治作用。选用 10 月龄大鼠,通过卵巢切除诱导骨质疏松并用视黄酸及其衍生物防治其骨量丢失,测定其骨密度及骨胶原中晚期糖化终末产物的含量及血、尿生化指标。卵巢切除大鼠骨密度明显低于假手术大鼠( $P < 0.01$ ),而骨胶原中晚期糖化终末产物的含量明显升高( $P < 0.01$ )。血清雌激素降低( $P < 0.01$ ),24 小时尿钙、尿钙与肌酐比值、24 小时尿磷、尿磷与肌酐比值均有升高趋势。

[0081] 1-1、动物模型的制作及处理:

[0082] 实验选用 10 月龄 SD 大鼠 624 只,随机分成 48 组,每组 13 只,假手术组、卵巢切除组及分别用上述化合物治疗的治疗组。假手术组在无菌条件下,经背部切口,切除少量脂肪。其余组在无菌条件下,经背部切口,切除双侧卵巢。手术后一周,治疗组分别给予玉米

油溶解配成的 2.0mg/ml 的化合物口服液备用,自由饮水,其余两组饮用自来水。常规喂养 3 个月,禁食 24 小时,代谢笼收集尿液,用于尿液生化指标测定。股动脉放血处死,收集血清,用于生化指标的测定。取左侧股骨和胫骨测定骨密度。右侧股骨和胫骨用于骨胶原中 AGE 的测定。

[0083] 1-2、各组大鼠骨密度的变化:

[0084] 10 月龄大鼠切除卵巢后三个月股骨和胫骨骨密度均明显降低,与假手术组比较有显著性差异,分别为  $P < 0.002$  和  $P < 0.001$ 。经本发明药物治疗 3 个月股骨与胫骨骨密度明显增加,与卵巢切除组比较有显著差异  $P < 0.05$ 。(见表 1)。

[0085] 表 1:各组大鼠骨密度的变化(平均值  $\pm$  标准偏差)

[0086]

组别	例数(只)	股骨(g/cm <sup>2</sup> )	胫骨(g/cm <sup>2</sup> )
假手术组	13	0.264 $\pm$ 0.021	0.237 $\pm$ 0.015
卵巢切除组	13	0.214 $\pm$ 0.005	0.208 $\pm$ 0.009
化合物 1 治疗组	13	0.244 $\pm$ 0.021	0.228 $\pm$ 0.014
化合物 2 治疗组	13	0.247 $\pm$ 0.017	0.225 $\pm$ 0.011
化合物 3 治疗组	13	0.248 $\pm$ 0.011	0.213 $\pm$ 0.022
化合物 4 治疗组	13	0.249 $\pm$ 0.017	0.215 $\pm$ 0.015
化合物 5 治疗组	13	0.245 $\pm$ 0.023	0.227 $\pm$ 0.021
化合物 6 治疗组	13	0.244 $\pm$ 0.013	0.216 $\pm$ 0.021
化合物 7 治疗组	13	0.245 $\pm$ 0.019	0.221 $\pm$ 0.023
化合物 8 治疗组	13	0.246 $\pm$ 0.018	0.211 $\pm$ 0.024
化合物 9 治疗组	13	0.245 $\pm$ 0.019	0.226 $\pm$ 0.023
化合物 10 治疗组	13	0.245 $\pm$ 0.022	0.229 $\pm$ 0.018
化合物 11 治疗组	13	0.247 $\pm$ 0.021	0.226 $\pm$ 0.011
化合物 12 治疗组	13	0.249 $\pm$ 0.013	0.219 $\pm$ 0.014
化合物 13 治疗组	13	0.252 $\pm$ 0.019	0.227 $\pm$ 0.016
化合物 14 治疗组	13	0.253 $\pm$ 0.021	0.216 $\pm$ 0.012
化合物 15 治疗组	13	0.245 $\pm$ 0.014	0.226 $\pm$ 0.025

化合物 16 治疗组	13	0.248±0.019	0.215±0.023
化合物 17 治疗组	13	0.246±0.011	0.224±0.011
化合物 18 治疗组	13	0.245±0.018	0.212±0.019
化合物 19 治疗组	13	0.249±0.011	0.224±0.012

[0087]

化合物 20 治疗组	13	0.242±0.018	0.221±0.026
化合物 21 治疗组	13	0.241±0.013	0.215±0.018
化合物 22 治疗组	13	0.246±0.017	0.227±0.024
化合物 23 治疗组	13	0.246±0.011	0.216±0.013
化合物 24 治疗组	13	0.242±0.019	0.219±0.012
化合物 25 治疗组	13	0.243±0.018	0.224±0.018
化合物 26 治疗组	13	0.244±0.009	0.212±0.014
化合物 27 治疗组	13	0.251±0.011	0.228±0.019
化合物 28 治疗组	13	0.247±0.022	0.221±0.026
化合物 29 治疗组	13	0.244±0.022	0.227±0.019
化合物 30 治疗组	13	0.246±0.013	0.228±0.017
化合物 31 治疗组	13	0.243±0.023	0.216±0.013
化合物 32 治疗组	13	0.244±0.015	0.222±0.024
化合物 33 治疗组	13	0.242±0.011	0.213±0.014
化合物 34 治疗组	13	0.248±0.013	0.216±0.014
化合物 35 治疗组	13	0.244±0.017	0.214±0.011
化合物 36 治疗组	13	0.242±0.009	0.216±0.024
化合物 37 治疗组	13	0.243±0.015	0.216±0.015
化合物 38 治疗组	13	0.244±0.023	0.217±0.023

化合物 39 治疗组	13	$0.250 \pm 0.018$	$0.227 \pm 0.013$
化合物 40 治疗组	13	$0.245 \pm 0.016$	$0.218 \pm 0.014$
化合物 41 治疗组	13	$0.244 \pm 0.023$	$0.225 \pm 0.025$
化合物 42 治疗组	13	$0.246 \pm 0.012$	$0.214 \pm 0.016$
化合物 43 治疗组	13	$0.245 \pm 0.022$	$0.217 \pm 0.016$
化合物 44 治疗组	13	$0.246 \pm 0.024$	$0.213 \pm 0.022$
化合物 45 治疗组	13	$0.244 \pm 0.014$	$0.212 \pm 0.012$
化合物 46 治疗组	13	$0.250 \pm 0.019$	$0.214 \pm 0.023$