



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 166 316**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **A 61 K 31/353, 31/4025, 31/444**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96115938/14, 14.12.1994
(24) Дата начала действия патента: 14.12.1994
(30) Приоритет: 30.12.1993 US 08/175,899
(43) Дата публикации заявки: 27.10.1998
(46) Дата публикации: 10.05.2001
(56) Ссылки: Зайдиева Я.З. и др. Эстрогены в перименопаузе. Химико-фармацевтический журнал, 1993, № 2, с.79-81. US 5254568, 19.10.1993.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 30.07.1996
(86) Заявка РСТ: US 94/14568 (14.12.1994)
(87) Публикация РСТ: WO 95/17892 (06.07.1995)
(98) Адрес для переписки: 105023, Москва, ул. Б.Семеновская, д.49, оф.404, ООО Центр "ИННОТЭК", Аргасову О.В.

(71) Заявитель: ЗАЙМО-ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)
(72) Изобретатель: ЛАБРУ Вирендер М. (US)
(73) Патентообладатель: ЗАЙМО-ДЖЕНЕТИКС, ИНК. (US)
(74) Патентный поверенный: Аргасов Олег Вячеславович

(54) СПОСОБ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ РАЗРЕЖЕНИЯ КОСТИ И ОСТЕОПОРОЗА И СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ НЕГО

(57) Изобретение относится к способам и лекарственным препаратам для лечения нарушения реконструкции кости, связанного с образованием в ней разрежения. В способах и лекарственных препаратах по настоящему изобретению используют производные 2,3-диарил-1-бензопирана, ранее известные

как антиэстрагены общей формулы I, для которой значение радикалов приведены в формуле. Применение этих лекарственных препаратов позволяет предупредить заболевание остеопороза и разрежение кости, а также связанные с этим многочисленные травмы. 2 с. и 13 з.п. ф-лы, 1 табл., 2 ил.

RU 2 1 6 6 3 1 6 C 2

RU 2 1 6 6 3 1 6 C 2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 166 316** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/353, 31/4025, 31/444**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

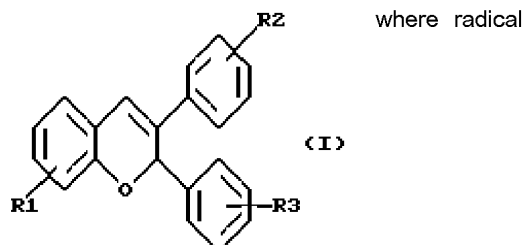
(21), (22) Application: 96115938/14, 14.12.1994
(24) Effective date for property rights: 14.12.1994
(30) Priority: 30.12.1993 US 08/175,899
(43) Application published: 27.10.1998
(46) Date of publication: 10.05.2001
(85) Commencement of national phase: 30.07.1996
(86) PCT application:
US 94/14568 (14.12.1994)
(87) PCT publication:
WO 95/17892 (06.07.1995)
(98) Mail address:
105023, Moskva, ul. B.Semenovskaja, d.49,
of.404, OOO Tsentr "INNOTEhK", Argasovu O.V.

(71) Applicant:
ZAJMO-DZhENETIKS, INK. (US)
(72) Inventor: LABRU Virender M. (US)
(73) Proprietor:
ZAJMO-DZhENETIKS, INK. (US)
(74) Representative:
Argasov Oleg Vjacheslavovich

(54) **METHOD OF TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF OSTEOPOROSIS AND COMPOUNDS FOR THIS PURPOSE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to methods and medicinal preparations for treatment of bone reconstruction damages associated with osteoporosis. Methods and medicinal preparations use derivatives of 2,3-diaryl-1-benzopyrane that are known early as antiestrogens of the general formula (I)



values are given in the invention claim. Use of these medicinal preparations ensures to prevent osteoporosis disease and associated multiple traumas. EFFECT: improved method of treatment and prophylaxis. 6 cl, 1 tbl, 2 dwg

RU 2 166 316 C2

RU 2 166 316 C2

Реконструкция кости является динамическим процессом, при котором костная масса и строение обновляются и поддерживаются. Это обновление и поддержание является равновесием между резорбцией костного вещества и образованием кости, когда остеокласт и остеобласт рассматриваются как два ключевых участника в процессе реконструкции. Остеокласт инициирует цикл реконструкции, резорбируя полость в кости, которая впоследствии заполняется, когда остеобласт синтезирует и откладывает новую костную матрицу в полость. Активность остеокласта и остеобласта регулируется сложным взаимодействием между системными гормонами и локальным продуцированием ростовых факторов и цитокинезом при активных реконструирующих сайтах.

Нарушения равновесия при реконструкции кости связаны с такими состояниями, как остеопороз, болезнь Педжета и гиперпаратиреоз. Остеопороз, характеризующийся уменьшением костной массы, одно из наиболее частых заболеваний женщин в менопаузе и часто является причиной изнурительных и болезненных переломов позвоночника, бедра и запястья.

Примерно 25% всех женщин в менопаузе страдают остеопорозом, обычно считается, что этиология заболевания включает сокращение циркулирующих эстрогенов (Komm et al., Science 241:81-84, 1988). Далее Komm et al. сообщают, что доля белых женщин в Соединенных Штатах, рискующих получить перелом бедра, составляет 15%, или 247 000 переломов бедра в год у женщин в возрасте выше 45 лет.

Издержки при остеопорозе как личные, так и материальные огромны. В 1984 году было осуществлено 145 000 вправлений переломов у стационарных больных и 107 000 операций по артропластике и замене тазобедренного сустава на американских женщинах старше 65 лет. Среди больных, которые проживали одни до перелома тазобедренного сустава, от 15 до 25% больных нуждались в длительном уходе во время лечения, и еще целый год после перелома они не могли обходиться без посторонней помощи. Общая стоимость лечения остеопороза, включая лечение переломов, составила в Соединенных Штатах в 1986 году 7 - 10 миллиардов долларов (Pesk et al., Am. J. Med. 84:275 - 282, 1988).

Разрежение кости, связанное с остеопорозом, можно остановить при введении экзогенных эстрогенов. Для эффективности терапию эстрогенами надо начинать в течение нескольких лет от начала менопаузы и следует продолжать от 10 до 15 лет согласно Thorneycroft (Am. J. Obstet. Gynecol. 160:1306 - 1310, 1989). В то время как имеется несколько различных типов эстрогенов, 17 β -эстрадиол является первичным эстрогеном, обнаруживаемым у женщин в предменопаузе, и его часто выбирают для терапии. При рекомендуемой дозе, однако, наблюдаются значительные побочные эффекты, наиболее неприятным является четко прослеживаемая корреляция между терапией эстрогенами и раком груди и эндометрия. Частота возникновения карциномы зависит от дозы и продолжительности терапии.

Избежать риска возникновения рака можно при сопутствующем использовании прогестогена с эстрогеном. Однако такая комбинация вызывает возобновление менструации, что для многих женщин неприемлемо. Другим недостатком является то, что полностью еще не установлены последствия длительного применения прогестогена. Таким образом, большое количество женщин нуждается в альтернативных вариантах гормональной замещающей терапии, которые бы безопасно предотвращали быстрое разрежение кости, сопровождающее менопаузу.

Показано, что некоторые замещенные 2,3-диарил-1-бензопираны обладают с антиэстрогенной активностью с незначительной или отсутствующей эстрогенностью, эти соединения были предложены для использования в терапии рака груди. См. Kapil et al., патент США 5 254 568; Saeed et al., J. Med. Chem. 33: 3210 - 3216, 1990; Sharma et al., J. Med. Chem. 33: 3222 - 3229, 1990 и Sharma et al., J. Med. Chem. 33: 3216 - 3222, 1990. Ранее не было известно влияние этих соединений на резорбцию костного вещества.

Остается необходимость в создании соединений и методов, используемых для уменьшения разрежения кости, в частности разрежения кости, связанного с остеопорозом. Существует и дальнейшая потребность в таких соединениях, которые не вызывают нежелательных побочных эффектов, свойственных эстрогенам. Настоящее изобретение предлагает такие соединения и методы, а также обеспечивает другие связанные с этим преимущества.

Краткое описание чертежей

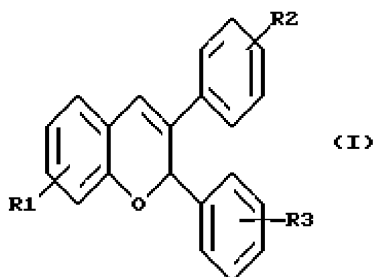
На фиг.1 показано получение некоторых соединений, полезных с точки зрения настоящего изобретения.

На фиг. 2 приведены данные по изучению влияния 2,3-диарил-1-бензопирана на плотность костей у крыс с удаленными яичниками.

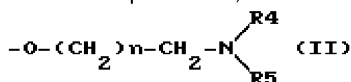
Описание изобретения

В рамках настоящего изобретения 2,3-диарил-1-бензопираны и их соли используются для лечения людей и в ветеринарии с целью регулирования метаболизма костей. Эти соединения могут быть, например, использованы для лечения больных, страдающих от (или подверженных риску) разрежения кости в результате остеопороза (включая остеопороз в постменопаузе и остеопороз, связанный с глюкокортикоидами), больных с болезнью Педжета, гиперпаратиреозом, гиперкальциемией злокачественного характера и другими состояниями, характеризующимися повышенными скоростями резорбции костного вещества и/или пониженными скоростями образования кости.

2,3-Диарил-1-бензопираны, используемые в рамках данного изобретения, описываются общей формулой 1:



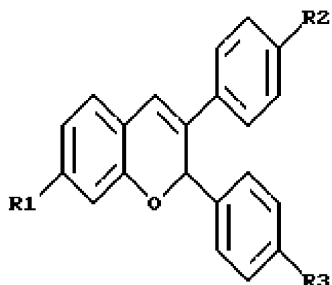
где каждый из R1 и R2 в отдельности является H, OH, C₁ - C₁₇ алкоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью, C₁ - C₁₈ ацилоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью или C₂ - C₁₈ -алкоксикарбонилем, а R3 является



где каждый из R4 и R5 в отдельности является алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до 18 углеродных атомов, или R4 и R5 вместе с N образуют кольцо (от трех- до десятичленного); а n - целое число от 1 до 6, предпочтительно 1 - 3, наиболее предпочтительно 1. Предпочтительно, каждый из R4 и R5 в отдельности - метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, или R4 и R5 вместе с N образуют пяти- или шестичленное кольцо. Наиболее предпочтительно, когда R3



В предпочтительных вариантах реализации изобретения соединения I имеют строение:



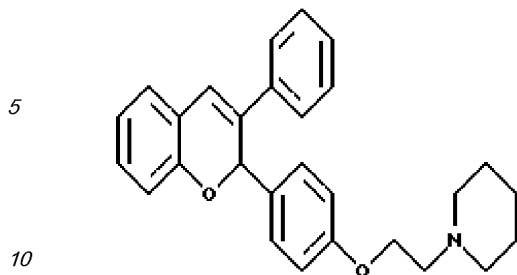
В других предпочтительных вариантах реализации изобретения R1 и R2 являются алкоксигруппами. В других предпочтительных вариантах реализации изобретения R1 и R2 в отдельности являются H, OH или C₁ - C₄-алкоксигруппой, C₂ - C₄-алкоксикарбонилем или C₂ - C₅-ацилоксигруппой. R3 предпочтительно является 2 пиперидиноэтоксильной группой. В других предпочтительных вариантах реализации изобретения R1 и R2 в отдельности - H или OH. Упомянутый здесь термин "ацилокси" относится к группам структуры



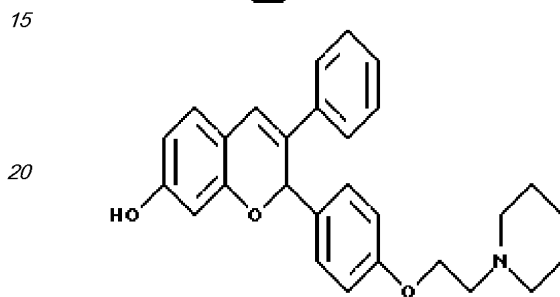
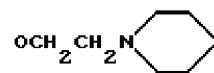
где R - алкил или аминоалкил с нормальной или разветвленной цепью.

К особенно предпочтительным соединениям для использования в рамках

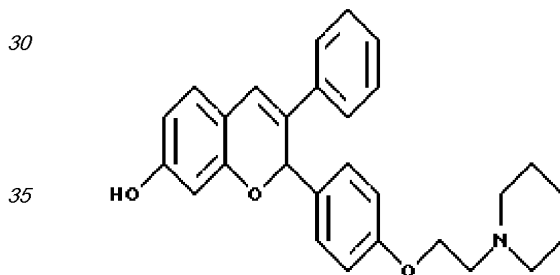
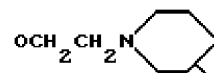
данного изобретения относятся:



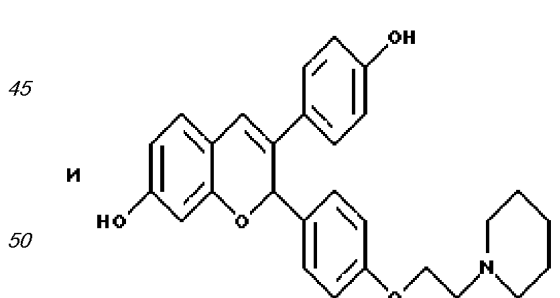
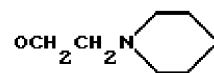
т.е. R1=R2=H и R3:



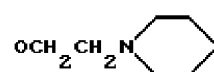
т.е. R1=OH, R2=H и R3:



т.е. R1=H, R2=OH и R3:



т.е. R1=R2=OH и R3:



Хотя предпочитают использовать 2,3-диарил-2Н-1-бензопираны, рассмотренные выше, 2,3-диарил-1-бензопираны, замещенные по положению 2, также могут быть использованы для уменьшения разрежения кости. Предпочтительные замещения в этом случае включают метильную, этильную, пропильную и бутильную группы. В дополнение к этому, каждое из ароматических колец 1 может быть далее замещено по одному или нескольким

положениям такими группами, как OH; фтор; CF₃; CN; нормальный алкил, алкокси- или ацилоксигруппа с нормальной цепью, содержащие от одного до 18 углеродных атомов: алкил, алкокси- или ацилоксигруппа с разветвленной цепью, содержащие от трех до восемнадцати углеродных атомов: NO₂; NH₂ или NHCOR", где R" - алкил с нормальной или разветвленной цепью, содержащий от одного до восемнадцати углеродных атомов. Специалисты поймут, что замещения следует обычно ограничивать числом и/или размером заместителя, чтобы не нарушить функции молекулы из-за значительных изменений в растворимости, во взаимодействии с рецепторами, в биологической активности и т. д. Таким образом, замещения предпочтительно ограничиваются числом заместителей, последние будут состоять из групп меньшего размера, например низшие (C₁ - C₄) алкилы.

Бензопираны формулы I могут быть получены согласно методам, изложенным Saeed et al., J. Med. Chem. 33: 3210 - 3216, 1990; Sharma et al., J. Med. Chem. 33: 3222 - 3229, 1990 и в патенте США 5 254 568, на которые здесь ссылаются во всей полноте. Представленная схема синтеза показана на фиг.1. Катализируемая основанием конденсация дезоксибензоина II с 4-гидроксибензальдегидом приводит к смеси дигидро-4H-1-бензопиран-4-она IV и 2-фенилхалкона VI. Аналогично, при конденсации дезоксибензоина III с 4-гидроксибензальдегидом образуется смесь дигидробензопиран-4-она V и 2-фенилхалкона VII. Восстановление фенилхалконов VI и VII боргидридом натрия и последующая термическая циклодегидратация спиртов приводят к 2H-бензопиранфенолам VIII и IX соответственно. Соединения VIII и IX затем алкилируют для получения простых эфиров X и XI соответственно. Гидроксипроизводные I (т.е. те, в которых, как минимум, один из R1 и R2 является OH) могут быть получены, как описано Sharma et al. (там же) и в патенте США 5 254 568, при конденсации соответствующих (0-тетрагидропиранил)-защищенных гидроксипроизводных дезоксибензоина с 4-гидроксибензальдегидом. Фенольные производные, имеющие пиперидиноэтоксигруппу в ароматическом кольце в положении 2 бензопирана, получают, исходя из тетрагидропиранильных эфиров соответствующих дезоксибензоинов, обеспечивая при этом селективность при присоединении боковой цепи к нужной OH-группе.

Синтез 2,3-диарил-1-бензопиранов, замещенных по одному или нескольким положениям ароматических колец, проводят с использованием обычных синтетических приемов из подходящих предшественников, например замещенных дезоксибензоинов и/или замещенных бензальдегидов, таких как 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид, 3,4-дигидроксибензальдегид или 2,4-дигидроксибензальдегид.

В рамках настоящего изобретения, 2,3-диарил-1-бензопираны могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, особенно солей, получаемых при прибавлении кислот, включая

соли органических и минеральных кислот. Примеры таких солей включают соли органических кислот, таких как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, молочная кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота и им подобные. Подходящие соли, получаемые при прибавлении неорганических кислот, включают соли соляной, бромистоводородной, серной и фосфорной кислот и им подобных. Соли, образующиеся при прибавлении кислот, могут быть получены как прямые продукты синтеза соединений. С другой стороны, свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделяется при упаривании растворителя либо соль и растворитель разделяют иным способом.

Для использования в рамках настоящего изобретения из 2,3-диарил-1-бензопиранов и их фармацевтически подходящих солей готовят лекарственные формы с применением фармацевтически приемлемого носителя для получения лекарства для парентерального введения, для введения через рот, нос, прямую кишку, для введения подкожно или через кожу согласно принятым методам. Лекарственные формы могут также содержать один или более разбавителей, наполнителей, эмульгаторов, предохраняющих агентов, буферов, эксципиентов и т.д., а могут представлять из себя такие формы, как жидкости, порошки, эмульсии, суппозитории, липосомы, накожные пластыри, подкожные имплантаты с контролируемым высвобождением лекарства, таблетки и т.д. Специалисты могут создать лекарственные формы соединений соответствующим образом и согласно принятой практике, как описано в Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990 (на что здесь подробно ссылаются).

Прием лекарства через рот является предпочтительным. Таким образом, активное соединение готовят в подходящей для введения через рот форме, например в виде таблеток или капсул. Обычно фармацевтически приемлемую соль соединения объединяют с носителем и формируют в таблетку. Подходящими носителями для этого являются крахмал, сахара, вторичный кислый фосфат кальция, стеарат кальция, стеарат магния и прочие подобные соединения. Такие смеси могут также включать одно или несколько вспомогательных веществ, как увлажняющие агенты, эмульгаторы, предохраняющие средства, стабилизаторы, красители и т.д.

Фармацевтические смеси вводятся с интервалами от дня до недели. "Эффективным количеством" такой фармацевтической смеси является то, которое обеспечивает клинически существенное подавление разрежения кости. Эти количества будут зависеть частично от особых состояний, которые подвергаются лечению, возраста и общего здоровья пациента, а также других факторов, очевидных для специалистов. Обычно подавление разрежения кости проявляется в виде статистически достоверной разницы в объеме губчатой части кости для групп, которые подвергались

лечению, и контрольных групп. Это может выражаться, например, в виде разницы (5 - 10% или более) в костной массе позвоночника или в содержании минеральных веществ в костях в течение двух лет. Данные, полученные на обычно используемых моделях животных, таких как модели остеопороза мышей и крыс с удаленными яичниками, как правило, предсказывают дозы для человека с точностью до одного порядка. Эти модели животных имитируют условия постменопаузы и являются общепризнанными моделями остеопороза. Терапевтические дозы для лечения остеопороза обычно находятся в интервале от 0,01 - 50 мг/кг/день, предпочтительно 0,05 - 10 мг/кг/день, наиболее предпочтительная доза 0,1 - 5,0 мг/кг/день.

Фармацевтические смеси могут быть введены в виде единичной дозы по определенному графику (от ежедневного до еженедельного введения). В другом варианте, они могут применяться в виде формы с контролируемым высвобождением лекарства, что подходит для подкожной имплантации. Имплантаты готовят для обеспечения высвобождения активного вещества в течение желаемого периода времени, который может доходить до нескольких лет. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением активного вещества описываются, например, Sanders et al., J.Pharm. Sci. 73: 1294 -1297, 1984; в патенте США 4 489 056 и в патенте США 4 210 644, на которые здесь ссылаются.

Следующий пример предлагается для иллюстрации, а не как лимитирующее правило.

Пример

2-[4-(2-пиперидиноэтокси)фенил]-3-фенил-2Н-1-бензопиран получен из Центрального Института по Изучению Лекарств (Central Drug Research Institute), Лахнау, Индия. Соединение обозначили как CDR1 85/287. Действие CDR1 85/287 на резорбцию костного вещества определяли на крысах с удаленными яичниками. Двухмесячным самкам крыс линии Sprague Dawley весом, как минимум, 200 г предварительно вводили 530Н-тетрациклин (Du Pont NEN Research Products, Бостон, MA; 19,6 Гбк/ммоль, 0,53 Ки/ммоль, радиохимическая чистота = 98,6%) путем внутрибрюшинной инъекции 15 мКи 530Н-тетрациклина 3 раза в неделю. Через 3 дня после последней инъекции меченого тетрациклина крыс произвольно делили для проведения лечения на следующие группы (по 10 животных в группе):

- а) мнимобольные/среда для лекарства (плацебо);
- б) крысы с удаленными яичниками (ОВЭК)/среда для лекарства;
- в) ОВЭК/CDR1 85/287; 15 мг таблетка = 1 мг/день/кг у крысы весом 250 г;
- г) ОВЭК/17-эстрадиол; 0,5 мг таблетка = 35 мкг/день/кг у крысы весом 250 г;
- д) ОВЭК/комбинированная таблетка (CDR1 85/287 + эстрадиол);
- е) контрольные для определения исходного уровня.

CDR1 85/287 и 17β-эстрадиол (E₂) были имплантированы подкожно в виде таблеток с длительным высвобождением лекарства. Таблетки, содержащие матрицу из

холестерина, лактозы, целлюлоз, фосфатов и стеаратов, были приготовлены в Innovative Research of America (Толидо, штат Огайо). Таблетки предназначались для высвобождения гормона в течение 60 дней.

Хирургические операции проводили на животных под общим наркозом (кетамин/ксилазин). Делали небольшой дорсальный разрез кожи по средней линии на полпути между серединой спины и основанием хвоста. Вход в брюшную полость проделывали через два мышечных разреза, сделанных на половине до двух третей расстояния вдоль каждой стороны тела. Яичник вытягивали через разрез в мышце и отделяли одним отсечением в месте соединения фаллопиевой трубы и рога матки. Рог матки возвращали в брюшную полость, детали один или два шва, чтобы закрыть мышечный слой. После удаления обоих яичников таблетку имплантировали подкожно через разрез кожи и помещали в область середины спины. Кожу закрывали, используя зажимы для кожи, чтобы воспрепятствовать изживанию краев разреза.

Крыс помещали по две в клетку и поддерживали 12-часовой режим смены света и темноты при температуре около 70°F. Крыс питали попарно, каждая пара получала 40 г сбалансированного рациона (Harlan/Teklad Laboratories #8604; полученного от Animal Specialities, Inc., Hubbard, OR) в день и неограниченное количество воды. Вес крыс регулярно контролировался в ходе эксперимента. Во второй и восьмой день, предшествующие лишению крыс жизни, крысам вводили внутрибрюшинно кальцеин зеленый в дозе 15 мг/кг в качестве флуоресцирующего маркера кости для использования при гистоморфометрических измерениях специфических секций кости.

Животных лишали жизни на 57 или 58 день после хирургической операции. Большеберцовые кости удаляли и очищали от оставшейся мягкой ткани. Близкую к точке прикрепления секцию в 1 см дегидратировали с помощью ряда спиртов и хлороформа для удаления оставшихся жира и ткани. Плотность кости этой секции определяли по правилу Архимеда (вес кости - объем воды, вытесняемый костью).

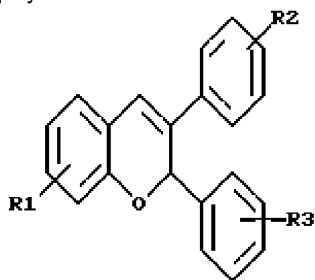
Данные анализировали с помощью ANOVA и Fisher's PLSD, используя программное обеспечение StatViewR (Abacus Concepts, Inc, Беркли Калифорния). Результаты представлены в таблице и на фиг.2. Наблюдались существенные различия между крысами с удаленными яичниками (ОВЭК), которым вводили только среду для лекарства, и крысами с удаленными яичниками (ОВЭК), которые получили CDR1 85/287. Различия между мнимобольными, которым вводили среду для лекарства, и животными с удаленными яичниками (ОВЭК), которых лечили CDR1 85/287, не были существенными.

Хотя вышеизложенное изобретение описано в некоторых деталях с помощью иллюстрации и примера для ясности и понимания, очевидно, что некоторые изменения и модификации могут быть осуществлены в рамках прилагаемых пунктов патентной формулы.

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция для лечения остеопороза в постменопаузе,

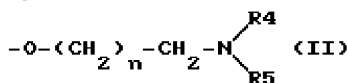
включающая эффективное количество замещенного 2,3-диарил-1-бензопирана формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

где каждый из R₁ и R₂ в отдельности является H, OH, C₁-C₁₇-алкоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью, C₂-C₁₈-ацилоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью;

R₃ является



где каждый из R₄ и R₅ в отдельности является алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до 18 углеродных атомов, или R₄ и R₅ вместе с атомом азота образуют кольцо от трех до десятичленного, и n - целое число от 1 до 6, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, и с одним или более разбавителем, наполнителем, эмульгатором.

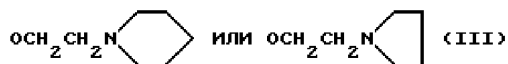
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в соединении формулы I каждый из R₁ и R₂ в отдельности являются H, OH или C₁-C₄-алкоксигруппой.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в соединении формулы I R₁ - H или OH.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в соединении формулы I R₂ - H или OH.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в соединении формулы I каждый из R₄ и R₅ в отдельности - это метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, вторичный бутил или третичный бутил; или R₄ и R₅ вместе с атомом азота образуют пяти- или шестичленное кольцо.

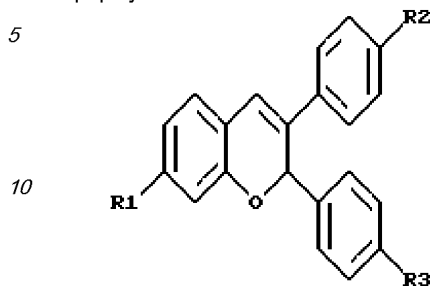
6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что в соединении формулы I R₃ является



7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что в соединении формулы I каждый из R₁ и R₂ в отдельности - H или OH.

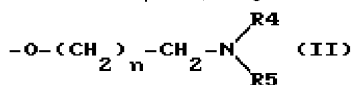
8. Фармацевтическая композиция для

лечения остеопороза в постменопаузе, включающая эффективное количество замещенного 2,3-диарил-1-бензопирана формулы IV



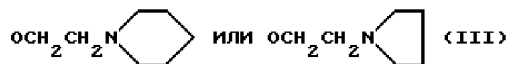
или его фармацевтически приемлемые соли,

где каждый из R₁ и R₂ в отдельности является H, OH, C₁-C₁₇-алкоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью, C₂-C₁₈-ацилоксигруппой с нормальной или разветвленной цепью или C₂-C₁₈-алкоксикарбонилем с нормальной или разветвленной цепью; и R₃ является



где каждый из R₄ и R₅ в отдельности является алкилом с нормальной или разветвленной цепью, содержащим от одного до 18 атомов углерода, или R₄ и R₅ вместе с атомом азота образуют кольцо от трех до десятичленного, и n - целое число от 1 до 6, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем и с одним или более разбавителем, наполнителем, эмульгатором.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что в соединении формулы IV каждый из R₁ и R₂ в отдельности - это H или OH, и R₃ является



10. Способ для лечения остеопороза в постменопаузе, предусматривающий введение больному эффективное количество фармацевтической композиции по пп.1 - 7.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что упомянутая смесь находится в форме, подходящей для введения через рот.

12. Способ по п.10, отличающийся тем, что упомянутое соединение вводится в дозе 0,1 - 5,0 мг/кг веса больного/день.

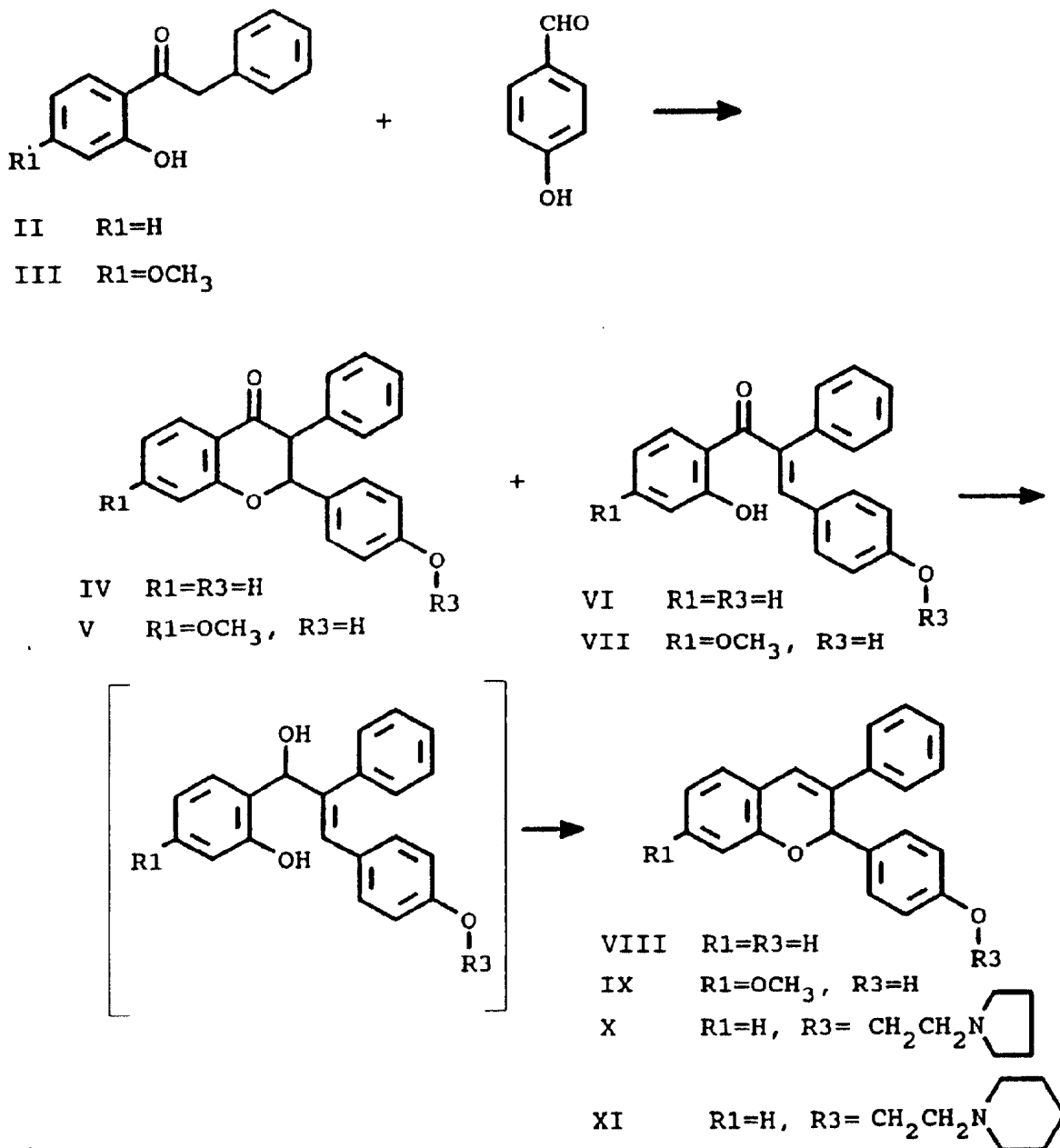
13. Способ по п.10, отличающийся тем, что упомянутая смесь вводится с интервалами от дня до недели.

14. Способ по п.10, отличающийся тем, что упомянутая смесь находится в форме подкожно вводимого имплантата.

15. Способ по пп.10 - 14, отличающийся тем, что больному вводят эффективное количество фармацевтической композиции по пп.8 - 9.

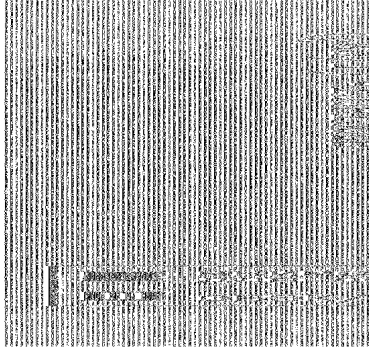
Лечение	Средняя Разница	Fisher's PLSD
Мнимобольные/среда для лекарства в сравнении с ОВЭК/среда для лекарства	0,126	0,058*
Мнимобольные/среда для лекарства в сравнении с ОВЭК/CDRI 85/287	0,055	0,058
Мнимобольные/среда для лекарства в сравнении с ОВЭК/E ₂	-0,078	0,058*
Мнимобольные/среда для лекарства в сравнении с ОВЭК/CDRI 85/287 + E ₂	0,015	0,057
ОВЭК/среда для лекарства в сравнении с ОВЭК/CDRI 85/287	-0,071	0,057*

* Доверительная вероятность 95%



Фиг. 1

ZC 918991Z RU 2166316 C2



RU 2166316 C2