



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0710180-5 A2**

(22) Data de Depósito: 28/03/2007
(43) Data da Publicação: 09/08/2011
(RPI 2118)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 401/06 2006.01
A61P 19/10 2006.01
A61K 31/4439 2006.01

(54) Título: **DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL**

(30) Prioridade Unionista: 30/03/2006 GB 06 06426.5

(73) Titular(es): Novartis AG

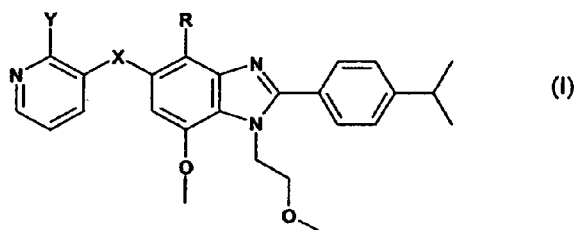
(72) Inventor(es): Karl Heinz Krawinkler, Marc Gerspacher

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2007002763 de 28/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/112913 de 11/10/2007

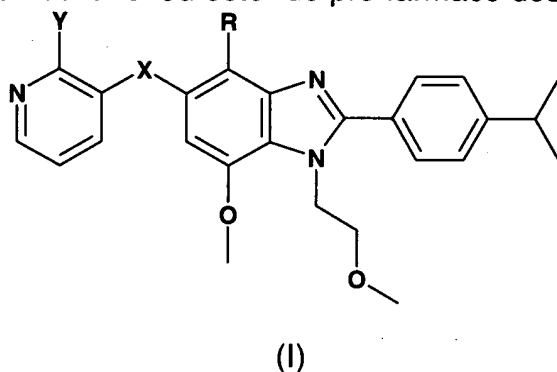
(57) Resumo: DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL. A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou sal farmacologicamente aceitável ou éster de pró-fármaco do mesmo em que R, X e Y são conforme descritos no relatório descritivo



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL".

A presente invenção refere-se a compostos bicíclicos, em particular aos derivados de benzimidazol e aos usos farmacêuticos dos mesmos.

5 Portanto, a invenção provê compostos de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster de pró-fármaco dos mesmos:



em que

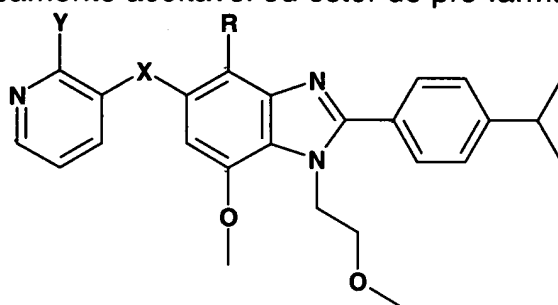
R é halo ou opcionalmente C₁-C₆ alquila substituída;

X é selecionado do grupo consistindo em O, NH, CH₂, CO, SO,
10 SO₂ ou S;

Y representa um grupo selecionado a partir do seguinte: C₁-C₆ alquila, -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₂, opcionalmente substituído, em que R₁ e R₂ são selecionados de: C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquenila ou C₁-C₄ alquinila opcionalmente substituídas;

15 o substituinte ou substituintes opcionais em R, R₁, R₂ e Y sendo independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di- C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di- C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₂-C₆ alquenilóxi, C₂-C₆ alquinilóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila,
20 C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila; todo os quais, exceto halogênio, são independentemente opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, selecionados do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di- C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di- C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila.
25

Adicionalmente, a invenção provê compostos de fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável ou éster de pró-fármaco dos mesmos:



(I)

em que

R é halo ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída;

5 X é selecionado do grupo que consiste em O, NH, CH₂, CO, SO, SO₂ ou S;

Y representa um grupo selecionado a partir do seguinte: C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₁, em que R₁ é C₁-C₄ alquila;

10 o substituinte ou substituintes opcionais em R e Y sendo independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di- C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfonila, sulfonila, sulfanila, mono ou di- C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquila-

15 carbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila; todos os quais, exceto halogênio, são independentemente opcionalmente substituídos por um ou mais substituintes, selecionados do grupo que consiste em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di- C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfonila, sulfonila, sulfanila, mono ou di- C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilacarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila.

20

Para evitar dúvidas, os termos listados abaixo devem ser compreendidos como tendo o significado a seguir em toda a presente descrição e reivindicações:

25 O termo "inferior", quando se refere a radicais ou compostos orgânicos, significa um um composto ou radical que pode ser ramificado ou

não-ramificado com até e incluindo 7 átomos de carbono.

Um grupo alquila inferior pode ser ramificado, não-ramificado ou cíclico e contém 1 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono. A alquila inferior representa, por exemplo: metila, etila, propila, butila, isopropila, isobutila, butila terciária ou 2,2-dimetilpropila.

Um grupo alcóxi inferior pode ser ramificado ou não-ramificado e contém 1 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 6 átomos de carbono. Alcóxi inferior representa, por exemplo: metóxi, etóxi, propóxi, butóxi, isopropóxi, isobutóxi ou butóxi terciário. Alcóxi inferior inclui cicloalquilóxi e cicloalquil - alquilóxi inferior.

Um grupo alceno, alquenila ou alquenóxi inferior é ramificado ou não-ramificado e contém 2 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono e contém pelo menos uma ligação dupla carbono-carbono. Alceno inferior, alquenila inferior ou alquenilóxi inferior representa por exemplo vinila, prop-1-enila, alila, butenila, isopropenila ou isobutenila e os equivalentes óxi dos mesmos.

Um grupo acina ou alquinila inferior é ramificado ou não-ramificado e contém 2 a 7 átomos de carbono, preferivelmente 1 a 4 átomos de carbono e contém pelo menos uma ligação tripla carbono-carbono. Alquila inferior ou alquinila inferior ou alquenilóxi inferior representa por exemplo etinila, propinila ou propargila.

No presente pedido, oxigênio contém substituintes, por exemplo, alcóxi, alquenilóxi, alquinilóxi, carbonila etc. abrangendo seus homólogos contendo enxofre, por exemplo, tioalquila, alquil-tioalquila, tioalquenila, alquenil-tioalquila, tioalquinila, tiocarbonila, sulfona, sulfóxido etc.

Halo ou halogênio representa cloro, flúor, bromo ou iodo.

Arila representa arila carbocíclica, arila heterocíclica ou biarila.

A arila carbocíclica é um hidrocarboneto cíclico aromático contendo 6 a 18 átomos de anel. Pode ser monocíclica, bicíclica ou tricíclica, por exemplo naftila, fenila ou fenila mono-, di- ou trissubstituída por um, dois ou três substituintes.

A arila heterocíclica é um hidrocarboneto monocíclico ou bicícli-

co aromático contendo 5 a 18 átomos de anel, dos quais um ou mais são heteroátomos selecionados a partir de O, N ou S. Preferivelmente, existem um ou dois heteroátomos. A arila heterocíclica representa, por exemplo: piri-
 5 dila, indolila, quinoxalinila, quinolinila, isoquinolinila, benzotienila, benzofur-
 nila, benzopiránila, benzotiopiránila, furanila, pirrolila, tiazolila, oxazolila, iso-
 xazolila, triazolila, tetrazolila, pirazolila, imidazolila, tienila, oxadiazolila, ben-
 zimidazolila. A arila heterocíclica também inclui esses radicais substituídos.

A cicloalquila representa um hidrocarboneto cíclico contendo 3 a
 12 átomos de anel, preferivelmente 3 a 6 átomos de anel. A cicloalquila re-
 10 presenta, por exemplo: ciclopropila, ciclobutila, ciclopentila, ou ciclohexila. A
 cicloalquila pode ser opcionalmente substituída.

A heterocicloalquila representa um hidrocarboneto mono-, di- ou
 trícíclico, que pode ser saturado ou não-saturado e que contém um ou mais,
 preferivelmente um a três heteroátomos selecionados a partir de O, N ou S.
 15 Preferivelmente, contém entre três e 18 átomos de anel. O termo heteroci-
 cloalquila é reservado também para incluir grupos heterocicloalquila em pon-
 te, como 3-hidróxi-8-aza-biciclo[3,2,1]oct-8-ila.

Os sais farmaceuticamente aceitáveis incluem sais de adição de
 ácidos com ácidos convencionais, como, por exemplo, ácidos minerais, por
 20 exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico ou fosfórico, ou ácidos orgânicos,
 por exemplo, ácidos alifáticos ou carboxílicos aromáticos ou ácidos sulfôni-
 cos, por exemplo, ácidos acético, trifluoroacético, propiônico, succínico, gli-
 cólico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maléico, fumárico, hidro-
 ximaléico, pirúvico, pamóico, metanossulfônico, toluenossulfônico, naftale-
 25 nossulfônico, sulfanílico ou ciclohexilsulfâmico; bem como aminoácidos, tais
 como arginina e lisina. Para compostos da invenção, que apresentam grupos
 ácidos, como, por exemplo, um grupo carbóxi livre, os sais farmaceutica-
 mente aceitáveis também representam sais metálicos ou de amônio, tais
 como sais de metais alcalinos ou de metais alcalino-terrosos, por exemplo,
 30 sais de sódio, potássio, magnésio ou cálcio, bem como sais de amônio, que
 são formados com amônia e aminas orgânicas apropriadas.

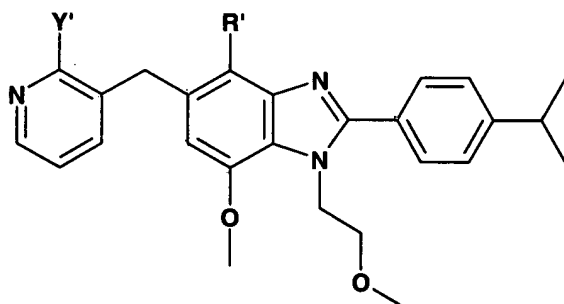
Os agentes da invenção que compreendem grupos hidroxila li-

vres também podem existir na forma de ésteres fisiologicamente passíveis de clivagem e farmacologicamente aceitáveis, e, como tais, são incluídos no escopo da invenção. Esses ésteres farmacologicamente aceitáveis são, de preferência, derivados de ésteres de pró-fármacos, que são passíveis de conversão por solvólise ou clivagem em condições fisiológicas nos agentes correspondentes da invenção, que compreendem grupos hidroxila livres. Os ésteres de pró-fármacos apropriados e farmacologicamente aceitáveis são aqueles derivados de um ácido carboxílico, um monoéster de ácido carbônico ou um ácido carbâmico, vantajosamente ésteres derivados de um ácido alcanóico inferior opcionalmente substituído ou de um ácido arilcarboxílico.

Nos compostos preferidos de fórmula (I), X é CH₂ ou O.

Mais preferivelmente, X é CH₂.

Um segundo aspecto da invenção fornece um composto de fórmula (I') ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster de pró-fármaco do mesmo:



(I')

em que

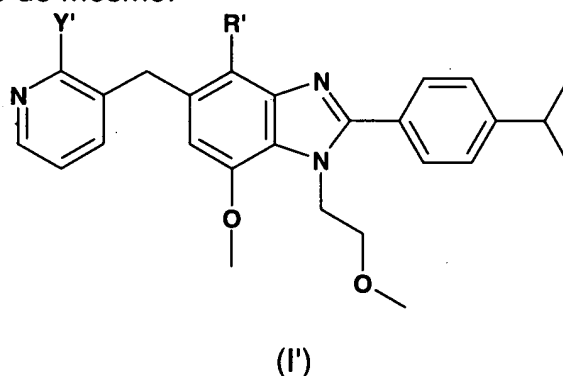
R' é halo ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída;

Y' representa um grupo selecionado a partir dos seguintes: C₁-C₆ alquila, -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₂, em que R₁ e R₂ são selecionados a partir de opcionalmente substituídas: C₁-C₄ alquila, C₂-C₄ alquenila ou C₂-C₄ alquinila;

o substituinte ou os substituintes opcionais em R, R₁ e R₂ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆

alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila; todos os quais, à exceção do halogênio, são independentemente substituídos opcionalmente por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila.

Além disso, em um segundo aspecto, a invenção fornece um composto de fórmula (I') ou um sal farmacologicamente aceitável ou um éster de pró-fármaco do mesmo:



em que

R' é halo ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída;

Y' representa um grupo selecionado a partir dos seguintes: C₁-C₆ alquila, -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₁, em que R₁ é C₁-C₄ alquila;

o substituinte ou os substituintes opcionais em R são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, alcóxi inferior, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila; todos os quais, à exceção do halogênio, são independentemente substituídos opcionalmente por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila.

No que diz respeito aos compostos descritos acima de fórmula (I) e de fórmula (I'), um ou mais dos seguintes significados podem ser aplicados.

Preferivelmente, Y é selecionado a partir de: -OR₂, -SR₁, -
5 S(O)R₁ e -S(O)₂R₁.

Mais preferivelmente, Y é selecionado a partir de -OR₂ e -SR₁, contudo mais preferivelmente -OR₂.

De modo alternativo, preferivelmente, Y é selecionado a partir de: -SR₁, -S(O)R₁ e -S(O)₂R₁.

10 R₁ é, preferivelmente, C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída ou C₁-C₄ alquinila.

R₁ é, mais preferivelmente, C₁-C₄ alquila opcionalmente substituída.

Mais preferivelmente, R₁ ou R₂ é metila.

15 Contudo, mais preferivelmente, Y é selecionado a partir de: -SMe, -S(O)Me e -S(O)₂Me.

Preferivelmente, R é halo ou trifluorometila.

Mais preferivelmente, R é trifluorometila.

Os compostos preferidos de fórmula I são:

20 4-Bromo-2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

25 4-Bromo-2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfinil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfinil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

30 2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

5-(2-Etóxi-piridin-3-ilmetil)-2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-

metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

5-(2-Isopropóxi-piridin-3-ilmetil)-2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-prop-2-inilóxi-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-5-[2-(2-metóxi-etóxi)-piridin-3-ilmetil]-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

(2-{3-[2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil]-piridin-2-ilóxi}-etil)-dimetilamina.

10 De acordo com um terceiro aspecto da invenção, é provida uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) em associação com um excipiente, diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.

15 De acordo com um quarto aspecto da invenção, é provido um composto da fórmula (I) para promover a liberação do hormônio paratireóide.

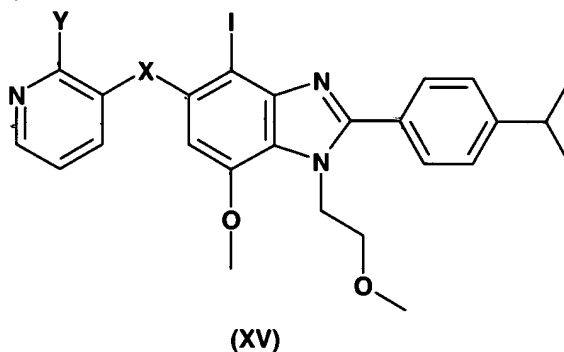
Na atualidade, está bem-estabelecido que o tratamento controlado de pacientes com hormônio paratireóideo (PTH) e análogos e fragmentos do mesmo pode exercer um efeito anabólico pronunciado sobre a formação óssea. Por conseguinte, os compostos que promovem a liberação de PTH, tais como os compostos da presente invenção, podem ser usados para prevenir ou tratar afecções do osso, que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou nos quais a estimulação da formação óssea e da fixação de cálcio no osso é desejável.

25 Por conseguinte, um quinto aspecto da invenção inclui um método para a prevenção ou o tratamento de afecções ósseas que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou nos quais a estimulação da formação óssea e da fixação de cálcio no osso é desejável, em que uma quantidade efetiva de um composto da fórmula (I), conforme definido acima, ou de um éster farmaceuticamente aceitável e passível de clivagem, ou de um sal de adição de ácido do mesmo, é administrada a um

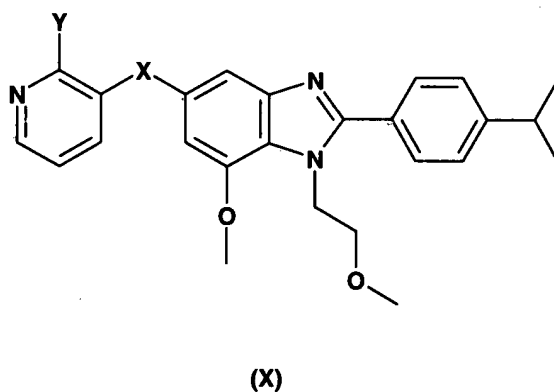
30 paciente que necessita desse tratamento.

Em um sexto aspecto, a invenção fornece um processo para a preparação de um composto da fórmula (I) na forma livre ou de sal, compreendendo:

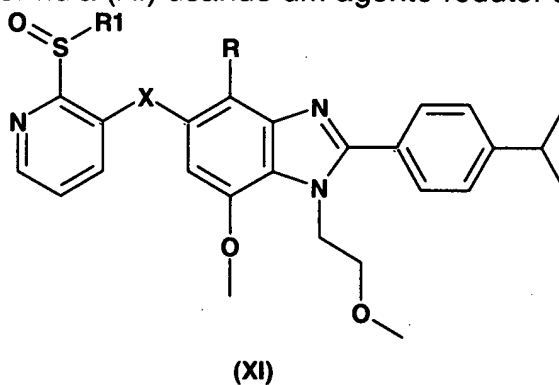
- 5 (a) para compostos de fórmula (I) em que R é C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, introdução da C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída pela reação de um composto de fórmula (XV) com um reagente organometálico apropriado:



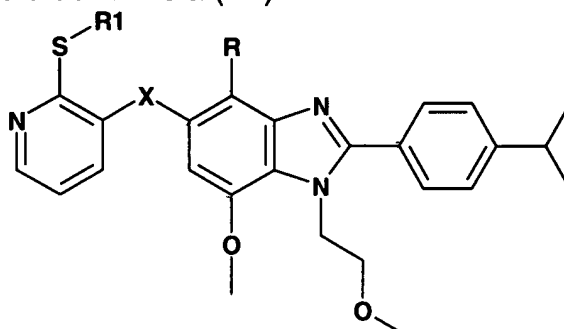
- 10 (b) para compostos de fórmula (I) em que R é halo, halogenação de um composto de fórmula (X) usando um agente de halogenação apropriado:



- (c) para compostos de fórmula (I) em que Y é -SR₁, redução de um composto de fórmula (XI) usando um agente redutor apropriado:

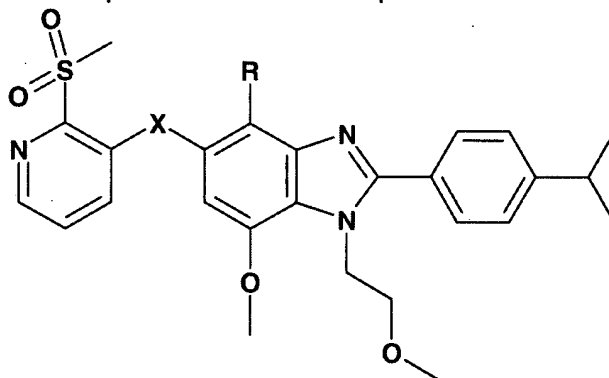


(d) para compostos em que Y é $-S(O)R_1$ ou $-S(O)_2R_1$, por oxidação de um composto de fórmula (XII):



(XII)

(e) para compostos em que Y é $-OR_2$, ou $-SR_1$, por ipso-substituição no anel de piridina de um composto de fórmula (XIII):



(XIII)

5 Na etapa (a), um exemplo de um reagente apropriado para a introdução de um grupo metila na posição R seria Me_2CuLi .

Na etapa (b), a bromação, por exemplo, do composto da fórmula (XV) pode ser efetuada usando brometo/ácido acético.

10 Na etapa (c), o ácido 4-tolueno-sulfônico, o iodeto de sódio em acetonitrila podem ser convenientemente usados para efetuar a redução do composto (XI).

Na etapa (d), a oxidação pode ser convenientemente realizada, por exemplo, usando peróxido de hidrogênio e ácido acético.

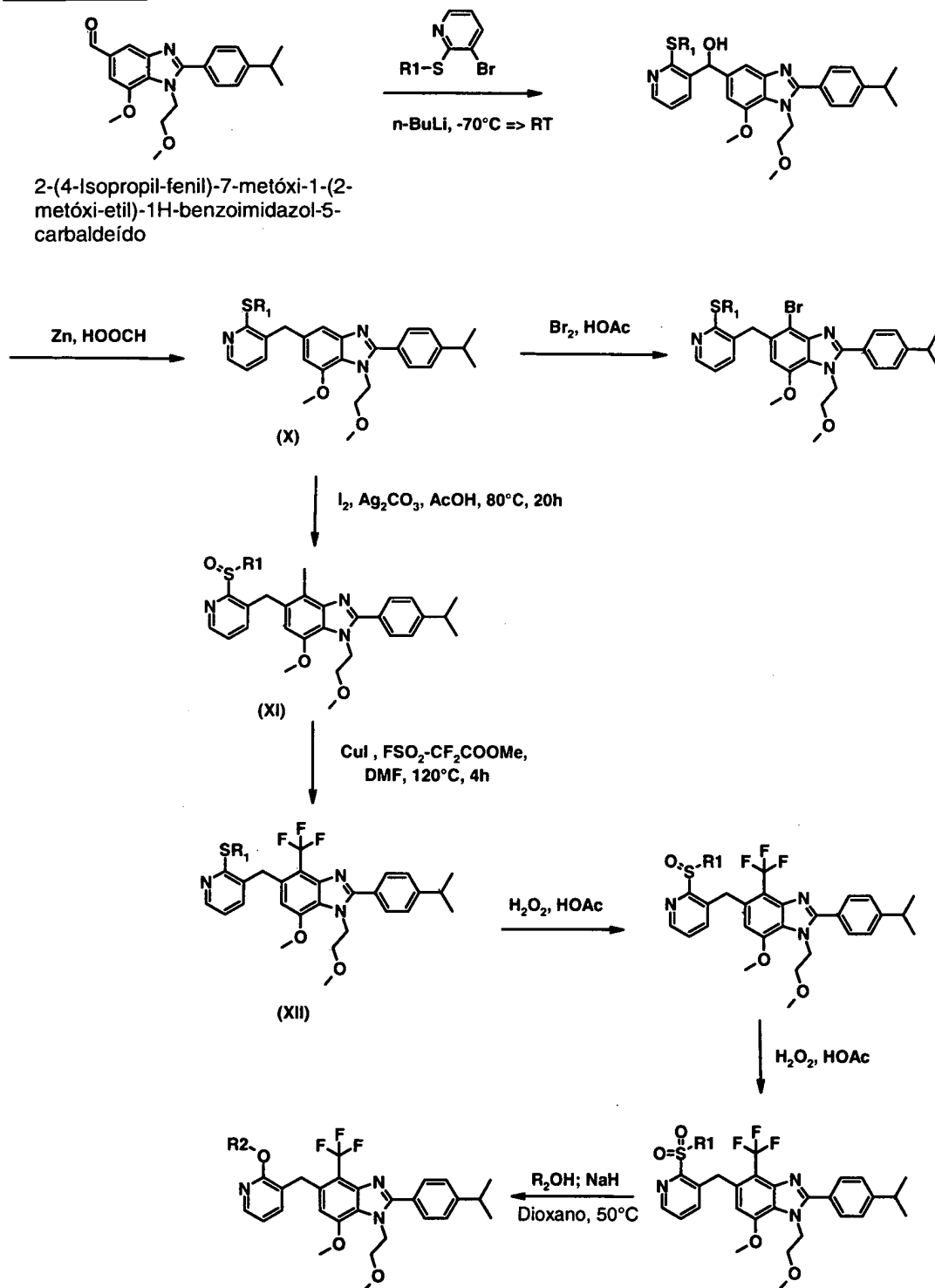
15 Na etapa (e), a ipso-substituição no anel de piridina pode ser efetuada com nucleófilos, tais como R_2O^- e R_1S^- .

Os compostos acima mencionados de fórmulas (XV), (XI), (XII) e (XIII) podem ser preparados conforme delineado nos seguintes esquemas.

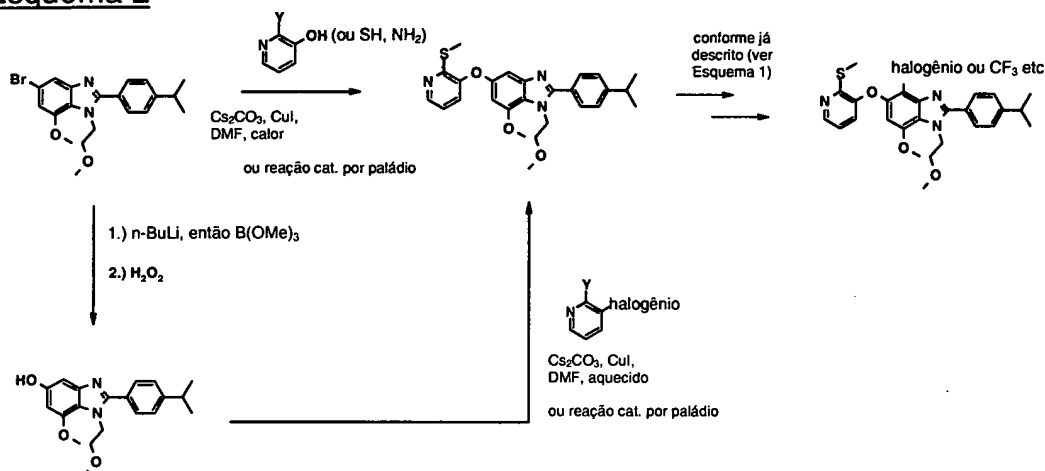
A síntese de compostos de acordo com a invenção de fórmula

(I), em que X é $-\text{CH}_2-$, é adicionalmente ilustrada pelo Esquema 1 seguinte:

Esquema 1



Os compostos da invenção em que X é um grupo diferente de $-\text{CH}_2-$ podem ser preparados, por exemplo, de acordo com o Esquema 2 seguinte:

Esquema 2

Os compostos da invenção podem ser recuperados a partir da

- 5 mistura da reação e purificados de maneira convencional. Os isômeros, tais como os enantiômeros, podem ser obtidos de maneira convencional, por exemplo, por cristalização fracionária ou síntese assimétrica a partir de correspondentes assimetricamente substituídos, como, por exemplo, materiais de partida opticamente ativos.

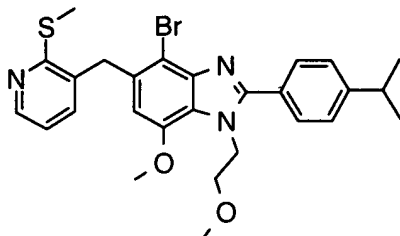
- 10 Em um sétimo aspecto, a invenção inclui o uso de um composto de fórmula (I) na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de afecções ósseas, que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou em que a estimulação da formação óssea e da fixação de cálcio no osso é desejável.

- 15 Os compostos da invenção podem ser usados isoladamente ou em combinação com outros agentes ativos apropriados. Em um oitavo aspecto da invenção, é provido como composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) e um agente ativo adicional selecionado a partir de: uma calcitonina ou um análogo ou derivado da mesma, um hormônio esteróide, um SERM (Modulador Seletivo dos Receptores de Estrogênio), vitamina D ou um análogo da mesma, um bifosfonato, um inibidor de RNKL, PTH, um fragmento de PTH ou um derivado de PTH, ou um inibidor da catepsina K para uso simultâneo, separado ou seqüencial.
- 20

Os Agentes da invenção podem ser preparados pelos processos

descritos abaixo.

Exemplo 1: 4-Bromo-2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol



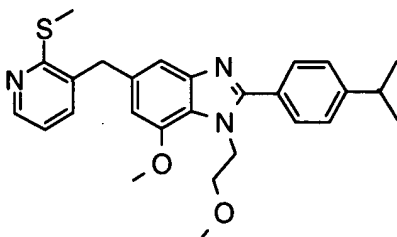
Uma mistura de 0,95 g de (1,97 mmol) de 2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol, 0,103 ml de brometo, 70 ml ácido acético é agitada à temperatura ambiente durante 1 hora. Depois desse período, a mistura da reação é despejada em água e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com uma solução 4N de NaOH (2 x), água (3 x) e salmoura (2 x), secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel (hexanos/EtOAc 3:1 => EtOAc) e recristalização a partir de éter dietílico / hexano para produzir o composto do título na forma de cristais brancos.

$R_t = 2,26$ min (Waters Simmetry C8, 2,1 x 50 mm, detecção 210-250 nM, 5 % a 100 % de CH₃CN em H₂O em 2 min + 0,1 % de TFA, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 540 (M+1)⁺ (⁷⁹Br), 542 (M+1)⁺ (⁸¹Br)

Os materiais de partida podem ser preparados da seguinte maneira:

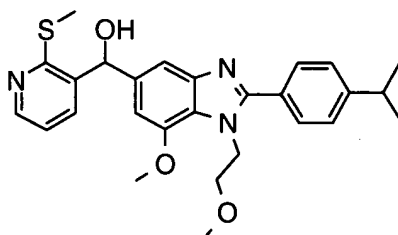
a) 2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol:



Uma solução de 10,65 g (14,6 mmols) de [2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-

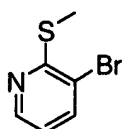
metanol em 200 ml de ácido fórmico é aquecida à temperatura de refluxo. Durante um período de cerca de 24 horas, 18,2 g de zinco (em pó) são adicionados em pequenas porções em temperatura de refluxo. Em seguida, a mistura da reação é resfriada à temperatura ambiente, despejada em água e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com solução 4N de NaOH (2 x), água (3 x) e salmoura (2 x), secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel (hexanos/EtOAc 2:1 => EtOAc) seguida de recristalização a partir de éter dietílico / hexano para produzir o composto do título na forma de cristais incolores.

b) [2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol-5-il]-(2-metilsulfanil-piridin-3-il)-metanol:



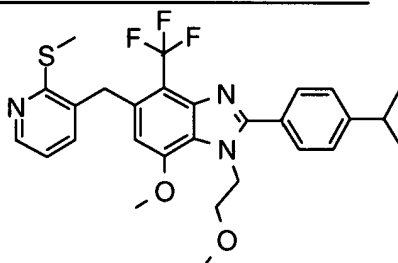
A uma solução de 8,86 g (43,4 mmols) de 3-bromo-2-metilsulfanil-piridina em 165 ml de THF seco, adiciona-se lentamente n-BuLi (31 ml, 1,6M em hexano) a -70°C. Continua-se a agitação a essa temperatura durante 2 horas, e uma solução de 10 g (28,4 mmols) de 2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol-5-carbaldeído (a preparação desse composto é descrita no WO 2005/068433 A1) em 165 ml de THF seco é adicionada dentro de 10 minutos. A mistura da reação é deixada para atingir a temperatura ambiente e é despejada em água e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com água (3 x) e salmoura (2 x), secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel (hexanos/EtOAc 1:1 => EtOAc) para produzir o composto do título na forma de espuma amarela.

c) 3-Bromo-2-metilsulfanil-piridina:



Uma mistura de 10 g (50,9 mmols) de 3-bromo-2-cloro-piridina, 4,66 g (63,1 mmols) de metano-tiolato de sódio em 100 ml de THF seco é agitada a 60°C durante 7 horas. A seguir, a mistura da reação é resfriada à temperatura ambiente e despejada em água e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com água (1 x) e salmoura (1 x), seca-da (MgSO₄) e concentrada a vácuo para produzir o composto do título na forma de óleo incolor.

Exemplo 2: 2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:



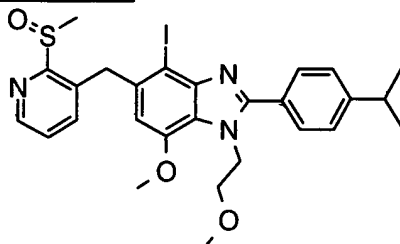
Uma mistura de 530 mg (0,7 mmol) de 4-iodo-2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol, 62,7 mg (0,351 mmol) de iodeto de cobre (I) e 0,225ml (1,76 mmol) de acetato de metil-2,2-difluor-2-(fluorossulfonila) (Aldrich 390755) em 15 ml de dimetilformamida é agitada a 120°C durante 4 horas. Em seguida, a mistura da reação é resfriada à temperatura ambiente, despejada em água e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com água (3 x) e salmoura (2 x), secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo é purificado por cromatografia instantânea em sílica gel (hexanos/EtOAc 3:1 => 2:1), seguida de recristalização a partir de éter dietílico / hexano para produzir o composto do título na forma de cristais incolores.

$R_t = 2,38$ min (Waters Symmetry C8, 2,1 x 50 mm, detecção 210-250 nM, 5 % a 100 % de CH₃CN em H₂O em 2 min + 0,1 % de TFA, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 530 (M+1)⁺

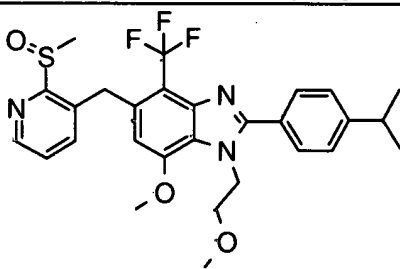
Os materiais de partida podem ser preparados da seguinte maneira:

a) 4-Iodo-2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-

(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol:

Uma mistura de 2,38 g (5,0 mmols) de 2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol, 1,3 g de iodeto e 1,6 g de sulfato de prata em 50 ml de ácido acético é agitada a 80°C durante 4 horas, em que são adicionados outros 1,3 g de iodeto e 1,6 g de sulfato de prata (como um equivalente de reagentes é usado para oxidar o enxofre, a adição de outro equivalente é necessário). Continua-se a agitação durante 3 horas. Em seguida, a mistura da reação é resfriada à temperatura ambiente, despejada em água e extraída 3 vezes com acetato de etila. A camada orgânica é lavada com solução 4N de NaOH, água (3 x) e salmoura (2 x), secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo. O resíduo é recristalizado a partir do diclorometano / éter dietílico para produzir o composto do título na forma de cristais esbranquiçados.

Exemplo 3: 2-(4-Isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfinil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:

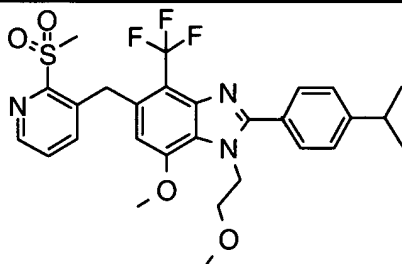


Uma mistura de 30 mg (0,057 mmol) de 2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (exemplo 2) e 6,4 microlitros de solução de peróxido de hidrogênio/ água em 1 ml ácido acético são agitados à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, a mistura da reação é diluída com acetato de etila e lavada com uma solução 4N de NaOH (1 x), água (1 x) e solução de NaHSO₃ (1 x), secada (MgSO₄) e concentrada a vácuo para produzir o composto do título na forma de óleo incolor.

$R_t = 2,11$ min (Waters Symmetry C8, 2,1 x 50 mm, detecção 210-250 nM, 5 % a 100 % de CH_3CN em H_2O em 2 min + 0,1% de TFA, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 546 (M+1)⁺

- 5 Exemplo 4: 2-(4-Isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:

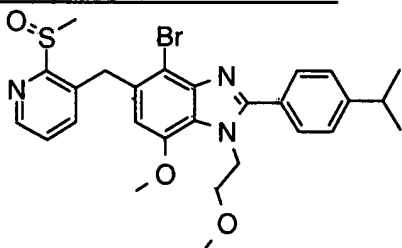


- Uma mistura de 16 mg (0,029 mmol) de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (exemplo 3) e 6.0 microlitros de solução de peróxido de hidrogênio/água em 1 ml de ácido acético são agitados à temperatura ambiente durante 3 horas. Em seguida, a mistura da reação é diluída com acetato de etila e lavada com solução 4N de NaOH (1 x), água (1 x) e solução de NaHSO₃ (1 x), secada (MgSO_4) e concentrada a vácuo para produzir o composto do título na forma de óleo incolor.

- 15 $R_t = 2,27$ min (Waters Symmetry C8, 2,1 x 50mm, detecção 210-250 nM, 5 % a 100 % CH_3CN em H_2O em 2 min + 0,1 % de TFA, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 562 (M+1)⁺

- 20 Exemplo 5: 4-Bromo-2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfonil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol:



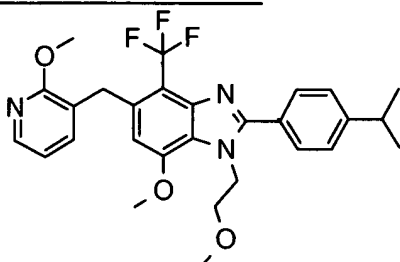
O composto do título pode ser preparado a partir do 4-bromo-2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfonil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol, usando a mesma metodologia daquela descrita para pre-

paração do exemplo 3.

$R_t = 2,04$ min (Waters Simmetry C8, 2,1 x 50mm, detecção 210-250 nM, 5 % a 100 % de CH_3CN em H_2O em 2 min + 0,1 % de TFA, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

5 EM: 556 $(\text{M}+1)^+$ (^{79}Br), 558 $(\text{M}+1)^+$ (^{81}Br)

Exemplo 6: 2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol



10 $R_t = 2,11$ min (Waters Simmetry C8, 2,1 x 50mm, detecção 210-250 nM, 5 % a 100 % de CH_3CN em H_2O em 2 min + 0,1 % de TFA, taxa de fluxo 1,0 ml/min).

EM: 514 $(\text{M}+1)^+$

O composto do título é preparado usando a mesma metodologia daquela descrita para a preparação do exemplo 2 a partir da 3-bromo-2-metóxi-piridina em lugar da 3-bromo-2-metilsulfanil-piridina.

15 Procedimento Alternativo:

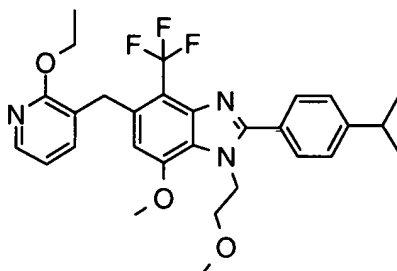
20 $R_t = 2,39$ min (Phenomenex Luna C8, 2 x 50 mm, 3 μm , detecção 190-270 nm, Solvente: A: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 95/5/0,1$, B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA} = 100/0,1$, Gradiente: começando com 5 % de B e atingindo 95 % de B dentro de 2 min, a seguir 95 % de B durante 1 min e retornando para 5 % de B dentro de 0,3 min, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

25 Uma solução de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0,177 mmol, para a preparação, ver o Exemplo 4) em dioxano (2 ml) é tratada com metilato de sódio (201 mg, 3,54 mmols). Uma pequena quantidade de MeOH (1 ml) precisa ser adicionada para obter uma solução. A mistura da reação é agitada a 50°C durante 60 horas. Efetua-se o tratamento pela adição de água (10 ml), seguida de agitação durante 2 horas à tempe-

ratura ambiente, resultando na formação de cristais brancos. Elas são filtrados e lavados com água para produzir o produto puro.

Exemplo 7:

5-(2-Etóxi-piridin-3-ilmetil)-2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:



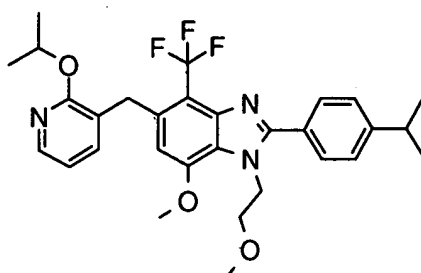
$R_t = 2,45$ min (Phenomenex Luna C8, 2 x 50 mm, 3 μ m, detecção 190-270 nm, Solvente: A: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA} = 95/5/0,1$, B: $\text{CH}_3\text{CN}/\text{TFA} = 100/0,1$, Gradiente: começando com 5 % de B e atingindo 95 % de B dentro de 2 min, a seguir, 95 % de B durante 1 min e retornando para 5 % de B dentro de 0,3 min, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 528 ($\text{M}+1$)⁺

Uma suspensão de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0,177 mmol, para a preparação, ver o Exemplo 4) em dioxano (1,30 ml) é misturada com uma solução de etilato de sódio em etanol (21 %, 1,3 ml, 3,5 mmols). A solução resultante é agitada durante a noite a 50°C. A mistura da reação é, em seguida, resfriada à temperatura ambiente, misturada com solução aquosa de NaHCO_3 (saturada) e extraída com acetato de etila (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na_2SO_4 , e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia (sílica, solvente: hexano/acetato de etila 75/25) para produzir o produto na forma de um pó amarelo pálido.

Exemplo 8:

5-(2-Isopropóxi-piridin-3-ilmetil)-2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:



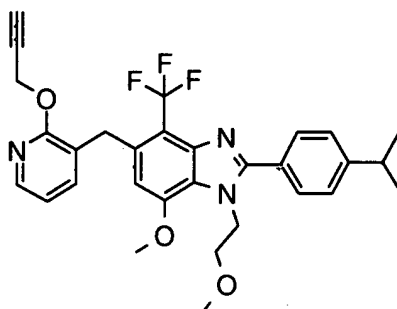
$R_t = 2,50$ min (Phenomenex Luna C8, 2 x 50 mm, 3 μ m, detecção 190-270 nm, Solvente: A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0,1, B: CH₃CN/TFA = 100/0,1, Gradiente: começando com 5 de B e atingindo 95 % de B dentro de 2 min, em seguida 95 % de B durante 1 min e retornando para 5 % de B dentro de 0,3 min, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 542,1 (M+1)⁺, 1083,3 (2M+1)⁺

Uma suspensão de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0,177 mmol, para a preparação, ver o Exemplo 4) em dioxano (1,30 ml) é misturada com álcool isopropílico (208 μ l, 3,54 mmol). Adiciona-se NaH (60 % em óleo mineral, 3,9 mmol) e a mistura da reação resultante é agitada a 50°C durante vários dias, até que mais de 90 % da conversão no produto desejado possam ser determinados por análise LC/EM. A seguir, uma solução de NaHCO₃ aquosa saturada (50 ml) é adicionada, e a mistura resultante é extraída com acetato de etila (3 x). As fases orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia em coluna (acetato de etila / hexanos) para produzir o material puro na forma de óleo incolor.

20 Exemplo 9:

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-prop-2-inilóxi-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:



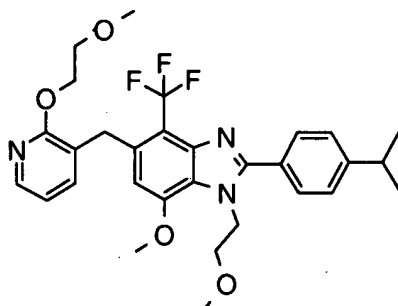
$R_t = 2,44$ min (Phenomenex Luna C8, 2 x 50 mm, 3 μ m, detec-
ção 190-270 nm, Solvente: A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0,1, B: CH₃CN/TFA =
100/0,1, Gradiente: começo com 5 % de B e atingindo 95 % de B dentro
de 2 min, em seguida 95 % de B durante 1 min e retornando para 5 % de B
dentro de 0,3 min, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

EM: 538,1 (M+1)⁺, 1075,3 (2M+1)⁺

Uma suspensão de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-
piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol
(100 mg, 0,177 mmol, para a preparação, ver o Exemplo 4) em dioxano
(1,30 ml) é misturada com álcool propargílico (208 μ l, 3,54 mmols). Adiciona-
se NaH (60% em óleo mineral, 156 mg, 3,9 mmols) e a solução resultante é
agitada durante a noite a 50°C, após o que se acrescenta NaH adicional
(60% em óleo mineral, 20 mg). A agitação é continuada a 50°C até que a
análise LC/EM mostre uma conversão de aproximadamente 95 % no produto
desejado (16 horas). Em seguida, adiciona-se água (5 ml) à mistura, após o
que o produto começa a cristalizar. O material foi filtrado e lavado com água
para fornecer cristais brancos puros.

Exemplo 10:

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-5-[2-(2-metóxi-etóxi)-piridin-3-ilmetil]-1-(2-
metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol:



$R_t = 2,18$ min (Phenomenex Luna C8, 2 x 50 mm, 3 μ m, detec-

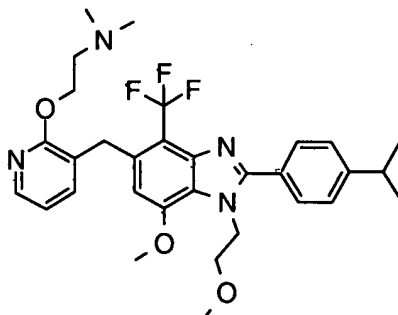
ção 190-270 nm, Solvente: A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0,1, B: CH₃CN/TFA = 100/0,1, Gradiente: começando com 5 % de B e atingindo 95 % de B dentro de 2 minutos, em seguida, 95 % de B durante 1 minuto e retornando para 5 % de B dentro de 0,3 minuto, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

5 EM: 558 (M+1)⁺

Uma solução de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0,177 mmol, para a preparação, ver o Exemplo 4) em dioxano (2 ml) é misturada com 2-metoxietanol (281 µl, 3,56 mmol). Acrescenta-se NaH (60 % em óleo mineral, 14,2 mg, 0,36 mmol) e a mistura da reação resultante é agitada durante 60 horas a 60°C. A mistura da reação é interrompida bruscamente com solução de NaHCO₃ aquosa saturada e extraída com acetato de etila (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente é removido sobre pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia (acetato de etila/hexanos) para produzir uma substância viscosa de cor amarelo pálida.

Exemplo 11:

(2-{3-[2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil]-piridin-2-ilóxi}-etil)-dimetilamina:



20 R_t = 1,87 min (Phenomenex Luna C8, 2 x 50 mm, 3 µm, detecção 190-270 nm, Solvente: A: CH₃CN/H₂O/TFA = 95/5/0,1, B: CH₃CN/TFA = 100/0,1, Gradiente: começando com 5 % de B e atingindo 95 % de B dentro de 2 minutos, em seguida, 95 % de B durante 1 minuto e retornando para 5 % de B dentro de 0,3 minuto, taxa de fluxo de 1,0 ml/min)

25 EM: 571 (M+1)⁺

Uma solução de 2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-

3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol (100 mg, 0,177 mmol, para preparação, ver o Exemplo 4) em dioxano (2 ml) é misturada com 2-dimetilaminoetanol (415 µl, 3,56 mmols). Acrescenta-se NaH (60 % em óleo mineral, 14,2 mg, 0,36 mmol) e a mistura da reação resultante é agitada durante 60 horas a 60°C. A mistura da reação é interrompida com solução de NaHCO₃ aquosa saturada e extraída com acetato de etila (3 x). As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água e salmoura, secadas sobre Na₂SO₄, e o solvente é removido sob pressão reduzida. O produto bruto é purificado por cromatografia em sílica gel (DCM/MeOH) para produzir uma substância viscosa de cor amarelo pálida.

Os Agentes da Invenção, conforme definidos acima, por exemplo, de fórmula (I), particularmente como exemplificado, na forma de sal livre ou de sal de adição de ácido farmacologicamente aceitável, exibem atividade farmacológica e são úteis como agentes farmacêuticos, como, por exemplo, para terapia no tratamento de doenças e afecções, como descrito daqui em diante.

Ensaio de formação do fosfato de inositol:

Para determinar a atividade antagonista no cálcio-receptor de sentido da paratireóide humano (PCaR), compostos são testados em ensaios funcionais que medem a inibição da formação de fosfato de inositol induzida pelo cálcio em fibroblastos CCL39 transfectados de modo estável com PCaR humano.

São semeadas células em placas de 24 cavidades, que crescem até a confluência. Em seguida, as culturas são marcadas com [³H]inositol (74 Mbq/ml) em meio desprovido de soro durante 24 horas. Após marcação, as células são lavadas uma vez com uma solução de sal tamponado Hepes modificado (mHBS: 130 mM de NaCl, 5,4 mM de KCl, 0,5 mM de CaCl₂, 0,9 mM de MgSO₄, 10 mM de glicose, 20 mM de HEPES, pH 7,4) e incubadas com mHBS a 37 °C na presença de 20 mM de LiCl para bloquear a atividade da inositol monofosfatase. Os compostos do teste são adicionados 3 minutos antes da estimulação do PCaR com 5,5 mM de cálcio, e continua-se a incubação por 20 minutos adicionais. Daí em diante, as células são extraídas

com 10 mM de ácido fórmico gelado, e os fosfatos de inositol formados são determinados usando cromatografia de troca aniônica e contagem por cintilação líquida.

Ensaio para cálcio livre intracelular:

- 5 Um método alternativo para determiniar o antagonismo no PCaR consiste em medir a inibição de transitórios do cálcio intracelular estimulada pelo cálcio extracelular. Fibroblastos CCL39 transfectados de modo estável com PCaR humano são semeados em 40.000 células/cavidade em placas de 96 cavidades e incubados durante 24 horas. As meio é então removido e
- 10 substituído por meio fresco contendo 2 μ M de Fluo-3 AM (Molecular Probes, Leiden, Países Baixos). Em experimentos de rotina, as células são incubadas a 37°C, 5 % de CO₂ durante 1 hora. Em seguida, as placas são lavadas duas vezes com mHBS e as cavidades são novamente preenchidas com 100 μ l de mHBS contendo os compostos do teste. A incubação é continuada
- 15 em temperatura ambiente durante 15 minutos. Para registrar alterações do cálcio livre intracelular, as placas são transferidas para o leitor de placas com imagem de fluorescência (Molecular Devices, Sunnyvale, CA, USA). Registra-se a linha de base consistindo em 5 medidas de 0,4 segundo cada (excitação do laser 488 nm). Em seguida, as células são estimuladas com
- 20 cálcio (2,5 mM final), e as mudanças de fluorescência são registradas durante um período de 3 minutos.

- Quando medidos pelos ensaios acima, os Agentes da Invenção apresentam tipicamente IC₅₀s na faixa de cerca de 1000 nM até cerca de 10 nM ou menos. Para ilustrar a atividade dos agentes da invenção, os seguintes exemplos são fornecidos com base no ensaio acima descrito:
- 25

Exemplo nº	IC ₅₀ [nM]
1	3,4
3	2,6
8	3,2
9	1,8

Hoje em dia, está bem-estabelecido que o tratamento controlado de pacientes com hormônio paratireóideo (PTH) e análogos e fragmentos do

mesmo pode exercer um efeito anabólico pronunciado sobre a formação óssea. Por conseguinte, os compostos que promovem a liberação de PTH, tais como os Agentes da Invenção, podem ser usados na prevenção ou no tratamento de afecções do osso que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou em que a estimulação da formação óssea e fixação do cálcio no osso é desejável.

Os Agentes da Invenção estão, dessa maneira, indicados para prevenção ou para o tratamento de todas as afecções ósseas que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou em que a estimulação da secreção óssea e da fixação de cálcio no osso é desejável, como, por exemplo, osteoporose de várias origens (por exemplo, juvenil, da menopausa, pós-menopausa, pós-traumática, causada pela idade avançada ou por terapia com corticosteróides ou inatividade), fraturas, osteopatia, incluindo estados agudos e crônicos associados à desmineralização esquelética, osteomalacia, perda de osso periodontal ou perda óssea devido à artrite ou osteoartrite, ou para tratamento do hipoparatiroidismo.

Doenças e distúrbios adicionais que poderiam ser prevenidos ou tratados incluem, por exemplo, convulsões, acidente vascular cerebral, traumatismo cranioencefálico, lesão da medula espinhal, lesão de células nervosas induzida por hipoxia, como a que ocorre na parada cardíaca ou angústia neonatal, epilepsia, doenças neurodegenerativas, tais como a doença de Alzheimer, a doença de Huntington e a doença de Parkinson, demência, tensão muscular, depressão, ansiedade, distúrbio do pânico, distúrbio obsessivo-compulsivo, distúrbio de estresse pós-traumático, esquizofrenia, síndrome maligna neuroléptica, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, distúrbios da motilidade intestinal, tais como diarreia e cólon espástico; e distúrbios dermatológicos, como, por exemplo, na cicatrização de tecidos, por exemplo, queimaduras, ulcerações e feridas.

Os Agentes da Invenção estão particularmente indicados para prevenção ou tratamento da osteoporose de várias origens.

Para todos os usos apresentados acima, uma dose diária indicada situa-se na faixa de cerca de 0,03 a cerca de 1000 mg, preferivelmente

0,03 a 200 mg, mais preferivelmente 0,03 a 30, contudo mais preferivelmente de 0,1 a 10 mg de um composto da invenção. Os Agentes da Invenção podem ser administrados duas vezes ao dia ou até duas vezes por semana.

Os Agentes da Invenção podem ser administrados na forma livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável. Esses sais podem ser preparados de maneira convencional e exibem a mesma ordem de atividade dos compostos livres. A presente invenção também provê uma composição farmacêutica compreendendo um Agente da Invenção na forma de base livre ou na forma de sal farmaceuticamente aceitável em associação a um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável. Tais composições podem ser formuladas de maneira convencional. Os Agentes da Invenção podem ser administrados por qualquer via convencional, como, por exemplo, por via parenteral, por exemplo, na forma de soluções ou suspensões injetáveis, por via enteral, por exemplo, oral, por exemplo, na forma de comprimidos ou de cápsulas, ou em uma forma transdérmica, nasal ou de supositório.

De acordo com o precedente, a presente invenção provê adicionalmente:

a) um Agente da Invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso como um farmacêutico;

b) um método de prevenção ou de tratamento das doenças e distúrbios acima mencionados em um indivíduo que necessita desse tratamento, cujo método compreende a administração a esse dito indivíduo de uma quantidade efetiva de um Agente da Invenção ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

c) um Agente da Invenção ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo para uso na preparação de uma composição farmacêutica, como, por exemplo, para uso no método como em b) acima.

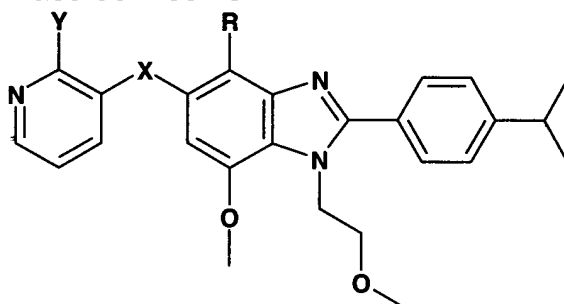
De acordo com uma modalidade adicional da invenção, os Agentes da Invenção podem ser empregados como auxiliares ou adjuvantes de outra terapia, como, por exemplo, uma terapia usando um inibidor da reabsorção óssea ou um promotor da formação óssea, por exemplo, como na terapia da osteoporose ou na terapia do câncer, em particular uma terapia

que emprega cálcio, uma calcitonina ou um análogo ou derivado da mesma, como, por exemplo, calcitonina de salmão, de enguia ou humana, um hormônio esteróide, como por exemplo, um estrogênio, um agonista parcial de estrogênio ou uma combinação de estrogênio-gestagênio, um SERM (Modu-
5 lador Seletivo do Receptor de Estrogênio), por exemplo, raloxifeno, lasofoxifeno, bazedoxifeno, arzoxifeno, TSE-424, FC1271, Tibolona (Livial ®), vitamina D ou um análogo da mesma, um bifosfonato, por exemplo, uma forma injetável como ácido zoledrônico ou ibandronato, um inibidor de RNKL, por exemplo, denosumab, PTH, um fragmento do PTH, ou um derivado do PTH,
10 por exemplo, PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH₂ ou PTS 893, ou um inibidor da catepsina K, por exemplo, balicatib.

Quando os Agentes da Invenção são administrados em conjun-
ção, por exemplo, como adjuvantes da terapia de inibição da reabsorção óssea, as doses do inibidor co-administrado naturalmente irão variar, depen-
15 dendo do tipo de fármaco inibidor empregado, por exemplo, se se trata de um esteróide ou de uma calcitonina, da condição a ser tratada, do fato de ser uma terapia curativa ou preventiva, do esquema e assim por diante. A administração pode ser por qualquer via conveniente, por exemplo, via pa-
renteral, oral e podem ser administrados simultânea, separada ou seqüenci-
20 almente ou em diferentes intervalos.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável ou éster de pró-fármaco do mesmo:



(I)

em que

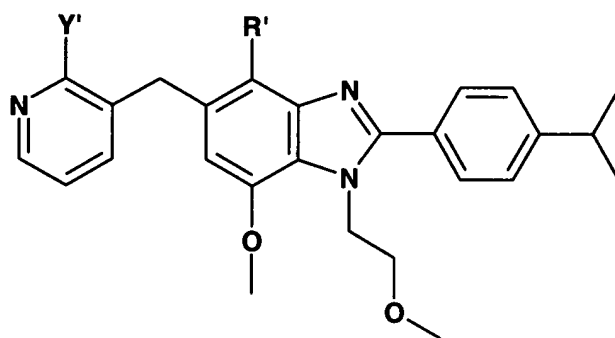
5 R é halo ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída;

X é selecionado do grupo consistindo em O, NH, CH₂, CO, SO, SO₂ ou S;

Y representa um grupo selecionado a partir dos seguintes: C₁-C₆ alquila, -SR₁, S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₂ opcionalmente substituídas, em que R₁ e R₂ são selecionados a partir de C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquenila ou C₁-C₄ alquinila opcionalmente substituídas;

o substituinte ou os substituintes opcionais em R, R₁, R₂ e Y sendo independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₂-C₆ alquenilóxi, C₂-C₆ alquinilóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila; todos os quais, com a exceção do halogênio, são independentemente substituídos opcionalmente por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfinila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila.

25 2. Composto de fórmula (I') ou um sal farmaceuticamente aceitável ou um éster de pró-fármaco do mesmo:



(I')

em que

R' é halo ou C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída;

Y' representa um grupo selecionado a partir dos seguintes: C₁-C₆ alquila, -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₂, em que R₁ e R₂ são selecionados a partir de C₁-C₄ alquila, C₁-C₄ alquenila ou C₁-C₄ alquinila opcionalmente substituídas;

o substituinte ou substituintes opcionais em R, R₁ e R₂ são independentemente selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfonila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila; todos os quais, com a exceção do halogênio, são independentemente substituídos opcionalmente por um ou mais substituintes, selecionados a partir do grupo consistindo em halogênio, hidróxi, C₁-C₆ alquila, mono ou di-C₁-C₆ alquilamino, aminocarbonila, sulfonila, sulfonila, sulfanila, mono ou di-C₁-C₆ alquilaminocarbonila, amino, carbóxi, C₁-C₆ alcóxi, C₃-C₁₂ cicloalquila, C₃-C₁₈ heterocicloalquila, C₁-C₆ alquilcarbonila, C₁-C₆ alcoxicarbonila, nitrila, arila.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, em que X é CH₂ ou O.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que Y é selecionado a partir de -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁ e -OR₂.

5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que Y é selecionado a partir de -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁ e -

OR₂ e R₁ ou R₂ é metila.

6. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, em que R é halo ou trifluorometila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, selecionado a partir de:

4-Bromo-2-(4-isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metilsulfanil-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

4-Bromo-2-(4-isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfinil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfinil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-5-(2-metanossulfonil-piridin-3-ilmetil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-metóxi-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

5-(2-Etóxi-piridin-3-ilmetil)-2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

5-(2-Isopropóxi-piridin-3-ilmetil)-2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-5-(2-prop-2-inilóxi-piridin-3-ilmetil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-5-[2-(2-metóxi-etóxi)-piridin-3-ilmetil]-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol

(2-{3-[2-(4-Isopropil-fenil)-7-metóxi-1-(2-metóxi-etil)-4-trifluorometil-1H-benzoimidazol-5-ilmetil]-piridin-2-ilóxi}-etil)-dimetilamina.

8. Composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1 em associação a um excipiente, diluente ou veículo farmacêuticamente aceitável.

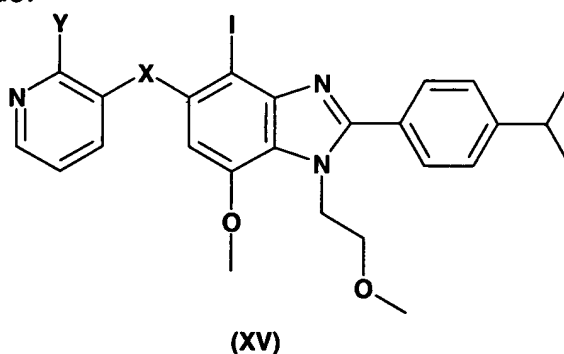
9. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 8, contendo 0,03 a 300 mg do composto de fórmula (I).

10. Composto de fórmula (I) de acordo com a reivindicação 1, para promover a liberação de hormônio paratireóideo.

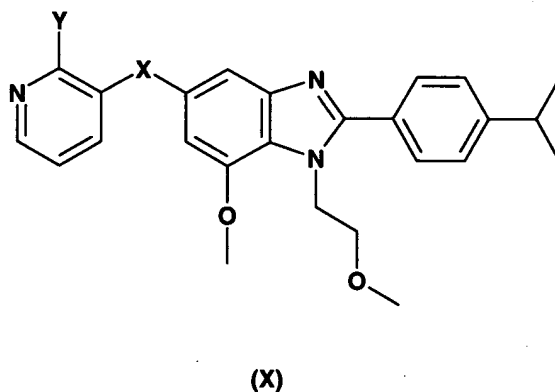
11. Método de prevenção ou de tratamento de afecções ósseas que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou em que a estimulação da formação óssea e a fixação de cálcio no osso é desejável, em que uma quantidade efetiva de um composto de fórmula (I), como definido na reivindicação 1, ou um éster farmacologicamente aceitável e passível de clivagem ou sal de adição de ácido do mesmo, é administrada a um paciente que necessita desse tratamento.

12. Processo para a preparação de um composto de fórmula (I) na forma livre ou de sal, como definido na reivindicação 1, compreendendo:

(a) para compostos de fórmula (I), em que R é C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída, introdução da C₁-C₆ alquila opcionalmente substituída por reação de um composto de fórmula (XV) com um reagente organometálico apropriado:

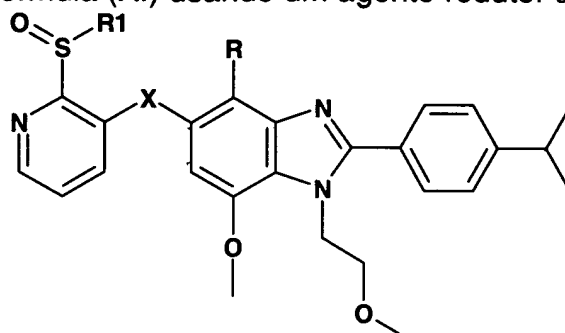


(b) para compostos de fórmula (I), em que R é halo, halogenação de um composto de fórmula (X) usando um agente de halogenação apropriado:



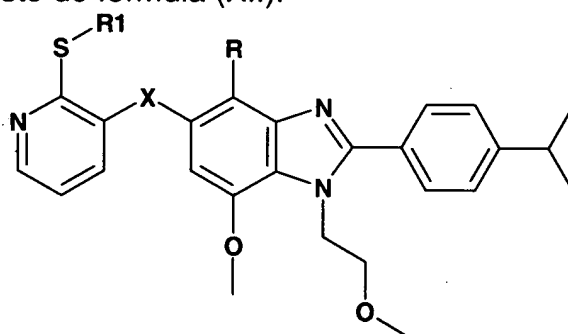
(c) para compostos de fórmula (I), em que Y é -SR₁, redução de

um composto de fórmula (XI) usando um agente redutor apropriado:



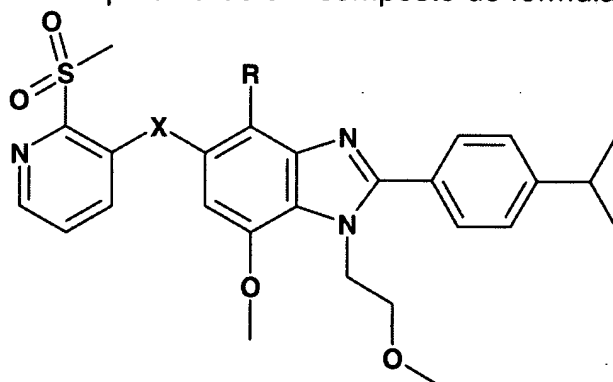
(XI)

(d) para compostos em que Y é -S(O)R₁ ou -S(O)₂R₁, por oxidação de um composto de fórmula (XII):



(XII)

(e) para compostos em que Y é -OR₂, ou -SR₁ por ipso-substituição no anel de piridina de um composto de fórmula (XIII):



(XIII)

usando nucleófilos apropriados, tais como R₂O⁻ ou R₁S⁻.

13. Uso de um composto de fórmula (I) na fabricação de um medicamento para prevenção ou tratamento de afecções ósseas que estão associadas a um aumento da depleção de cálcio ou da reabsorção, ou em que a estimulação da formação óssea e da fixação de cálcio no osso é desejável.

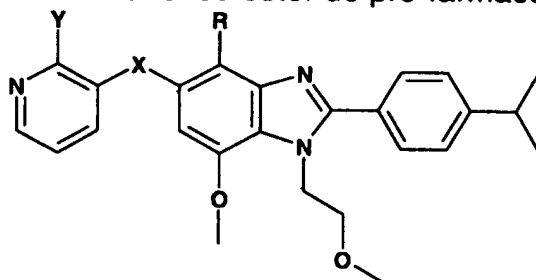
14. Composição farmacêutica compreendendo um composto de

- fórmula (I) e um agente ativo adicional selecionado a partir de: uma calcitonina ou um análogo ou derivado da mesma, um hormônio esteróide, um SERM (Modulador Seletivo do Receptor de Estrogênios), vitamina D ou um análogo da mesma, um bifosfonato, um inibidor de RNKL, PTH, um fragmento de PTH ou um derivado de PTH, ou um inibidor de catepsina K para uso simultâneo, separado ou sequencial.
- 5

RESUMO

Patente de Invenção: "**DERIVADOS DE BENZIMIDAZOL**".

A presente invenção refere-se a um composto de fórmula (I) ou sal farmaceuticamente aceitável ou éster de pró-fármaco do mesmo:



(I)

5 em que R, X e Y são conforme descritos no relatório descritivo