



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2008142831/04, 28.03.2007

(30) Конвенционный приоритет:
30.03.2006 GB 0606426.5

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2010 Бюл. № 13

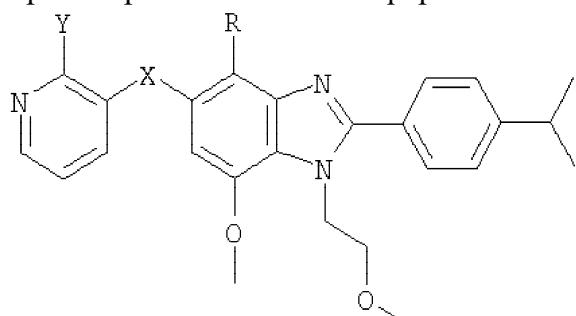
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 30.10.2008(86) Заявка РСТ:
EP 2007/002763 (28.03.2007)(87) Публикация РСТ:
WO 2007/112913 (11.10.2007)Адрес для переписки:
101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ"(71) Заявитель(и):
НОВАРТИС АГ (CH)(72) Автор(ы):
ГЕРШПАХЕР Марк (CH),
КРАВИНКЛЕР Карл Хайнц (CH)

A

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство - сложный эфир:



(I)

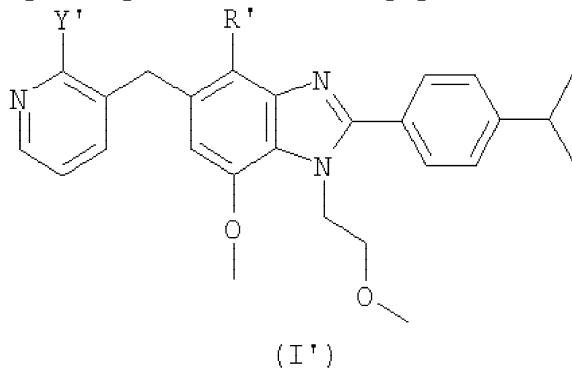
в которой R обозначает галоген или необязательно замещенный C₁-C₆-алкил;
X выбран из группы, включающей O, NH, CH₂, CO, SO, SO₂ и S;Y обозначает группу, выбранную из числа следующих: необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, -SR₁, -S(O)R₁, -S(O)₂R₁, -OR₂, где R₁ и R₂ выбраны из группы, включающей необязательно замещенный C₁-C₄-алкил, C₁-C₄-алкенил и C₁-C₄-алкинил;
необязательный заместитель или заместители у R, R₁, R₂ и Y независимо выбраны из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C₁-C₆-алкил, моно- или ди-C₁-C₆-

RU 2008142831 A

RU 2008142831 A

алкиламиногруппу, аминокарбонил, сульфинил, сульфонил, сульфанил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, аминогруппу, карбоксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_2 - C_6 -алкенилокси, C_2 - C_6 -алкинилокси, C_3 - C_{12} -циклоалкил, C_3 - C_{18} -гетероциклоалкил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, нитрильную группу, арил; каждый из которых, за исключением галогена, независимо содержит один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, аминокарбонил, сульфинил, сульфонил, сульфанил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, аминогруппу, карбоксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_3 - C_{12} -циклоалкил, C_3 - C_{18} -гетероциклоалкил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, нитрильную группу, арил.

2. Соединение по п.1 формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или пролекарство - сложный эфир:



в которой R' обозначает галоген или необязательно замещенный C_1 - C_6 -алкил;

Y' обозначает группу, выбранную из числа следующих: C_1 - C_6 -алкил, $-SR_1$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$, $-OR_2$, где R_1 и R_2 выбраны из группы, включающей необязательно замещенный C_1 - C_4 -алкил, C_1 - C_4 -алкенил и C_1 - C_4 -алкинил; необязательный заместитель или заместители у R , R_1 и R_2 независимо выбраны из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, аминокарбонил, сульфинил, сульфонил, сульфанил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, аминогруппу, карбоксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_3 - C_{12} -циклоалкил, C_3 - C_{18} -гетероциклоалкил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, нитрильную группу, арил; каждый из которых, за исключением галогена, независимо содержит один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, гидроксигруппу, C_1 - C_6 -алкил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламиногруппу, аминокарбонил, сульфинил, сульфонил, сульфанил, моно- или ди- C_1 - C_6 -алкиламинокарбонил, аминогруппу, карбоксигруппу, C_1 - C_6 -алкоксигруппу, C_3 - C_{12} -циклоалкил, C_3 - C_{18} -гетероциклоалкил, C_1 - C_6 -алкилкарбонил, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил, нитрильную группу, арил.

3. Соединение по п.1, в котором X обозначает CH_2 или O .

4. Соединение по любому из пп.1-3, в котором Y выбран из группы, включающей $-SR_1$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$ и $-OR_2$.

5. Соединение по любому из пп.1-3, в котором Y выбран из группы, включающей $-SR_1$, $-S(O)R_1$, $-S(O)_2R_1$ и $-OR_2$, и R_1 или R_2 обозначает метил.

6. Соединение по любому из пп.1-3, в котором R обозначает галоген или трифторметил.

7. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

4-Бром-2-(4-изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-5-(2-метилсульфанилпиридин-3-илметил)-1Н-бензимидазол

2-(4-Изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-5-(2-метилсульфанилпиридин-3-

илметил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

4-Бром-2-(4-изопропилфенил)-5-(2-метансульфинилпиридин-3-илметил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-1Н-бензимидазол

2-(4-Изопропилфенил)-5-(2-метансульфинилпиридин-3-илметил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

2-(4-Изопропилфенил)-5-(2-метансульфонилпиридин-3-илметил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

2-(4-Изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-5-(2-метоксипиридин-3-илметил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

5-(2-Этоксипиридин-3-илметил)-2-(4-изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

5-(2-Изопропоксипиридин-3-илметил)-2-(4-Изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

2-(4-Изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-5-(2-проп-2-инилоксипиридин-3-илметил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

2-(4-Изопропилфенил)-7-метокси-5-[2-(2-метоксиэтокси)-пиридин-3-илметил]-1-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол

(2-{3-[2-(4-Изопропилфенил)-7-метокси-1-(2-метоксиэтил)-4-трифторметил-1Н-бензимидазол-5-илметил]-пиридин-2-илокси}-этил)-диметиламин.

8. Фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы по пп.1-7 совместно с фармацевтически приемлемым инертным наполнителем разбавителем или носителем.

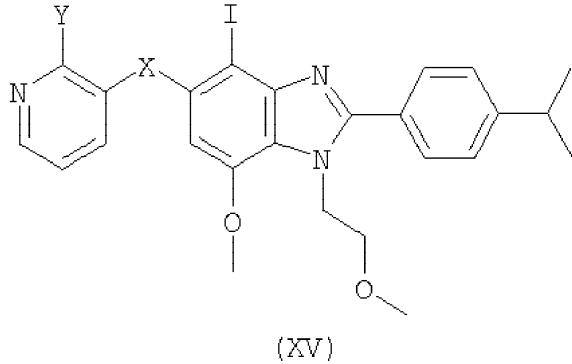
9. Фармацевтическая композиция по п.8, содержащая от 0,03 до 300 мг соединения формулы (I).

10. Соединение формулы (I) по п.1, предназначенное для стимулирования выработки паратиреоидного гормона.

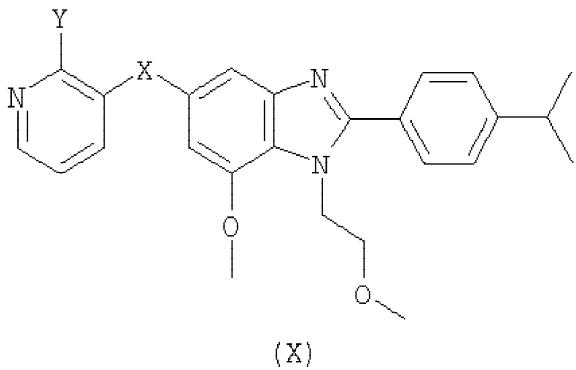
11. Способ предупреждения или лечения патологических состояний костей, которые связаны с усиленным уменьшением содержания кальция или резорбцией, или при которых желательно стимулирование образования костей и фиксация кальция в костях, в котором пациенту, нуждающемуся в таком лечении, вводят эффективное количество соединения по пп.1-7 или его фармацевтически приемлемого и расщепляющегося сложного эфира, или соли присоединения с кислотой.

12. Способ получения соединения по пп.1-7 в свободной форме или в форме соли по п.1, включающий:

(а) для соединений формулы (I), в которой R обозначает необязательно замещенный C₁-C₆-алкил, введение необязательно замещенного C₁-C₆-алкила с помощью реакции соединения формулы (XV) с подходящим металлоорганическим реагентом:

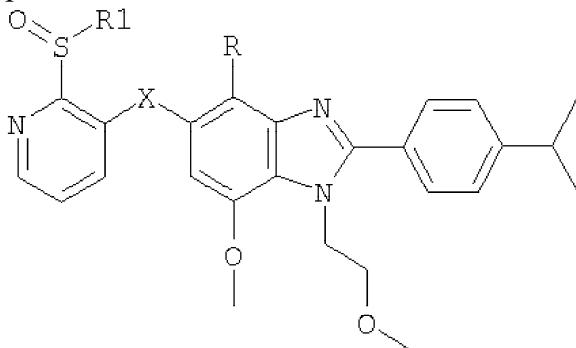


(б) для соединений формулы (I), в которой R обозначает галоген, галогенирование соединения формулы (X) с использованием подходящего галогенирующего реагента:



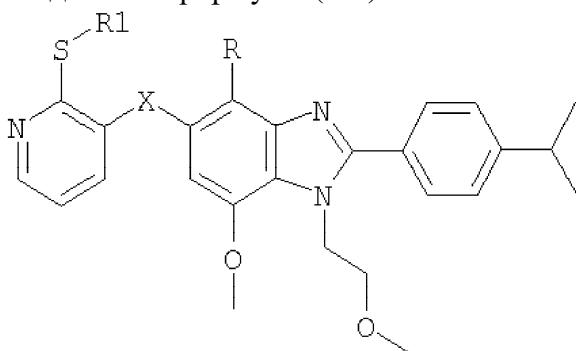
(X)

(c) для соединений формулы (I), в которой Y обозначает $-SR_1$, восстановление соединения формулы (XI) с использованием подходящего восстановительного реагента:



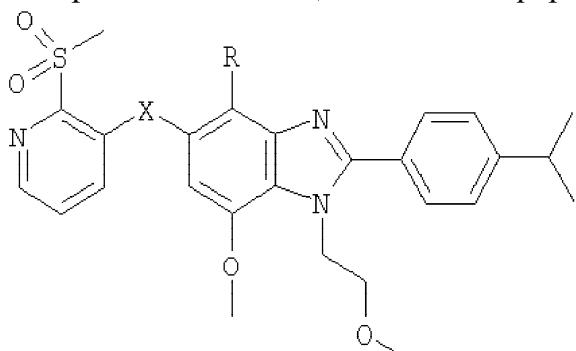
(XI)

(d) для соединений, в которых Y обозначает $-\text{S}(\text{O})\text{R}_1$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_1$, окисление соединения формулы (XII):



(XII)

(e) для соединений, в которых Y обозначает $-\text{OR}_2$ или $-\text{SR}_1$, ипсо-замещение в пиперидиновом кольце соединения формулы (XIII):



(XIII)

с использованием подходящих нуклеофильных реагентов, таких как R_2O^- или R_1S^- .

13. Применение соединения по пп.1-7 для приготовления лекарственного средства, предназначенного для предупреждения или лечения патологических состояний костей,

которые связаны с усиленным уменьшением содержания кальция или резорбцией, или при которых желательно стимулирование образования костей и фиксация кальция в костях.

14. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по пп.1-7 и дополнительное активное средство, выбранное из группы, включающей: кальцитонин или его аналог или производное, стероидный гормон, СМЭР (селективный модулятор эстрогенового рецептора), витамин D или его аналог, бисфосфонат, ингибитор RNKL, ПТГ, фрагмент ПТГ или производное ПТГ, или ингибитор катепсина K, предназначенная для одновременного, раздельного или последовательного применения.