



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2011107227/13, 30.07.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
30.07.2008 US 61/084,770

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2012 Бюл. № 25

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 28.02.2011(86) Заявка РСТ:
US 2009/052225 (30.07.2009)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/014794 (04.02.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул.Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. А.В.Мицу, рег.№ 364

(71) Заявитель(и):

ОНКОТЕРАПИ САЙЕНС, ИНК. (JP)

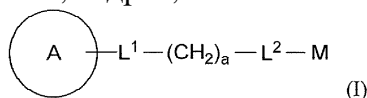
(72) Автор(ы):

ОТАНИ Мицуаки (JP),
МАЦУО Е (JP),
ЛИ Инфу (US),
УОКЕР Джоэл Р. (US),
ДЖЕНКИНС Дэвид М. (US),
АХМЕД Ферьян (US),
ОСАВА Рюдзи (JP),
ХИСАДА Содзи (JP)

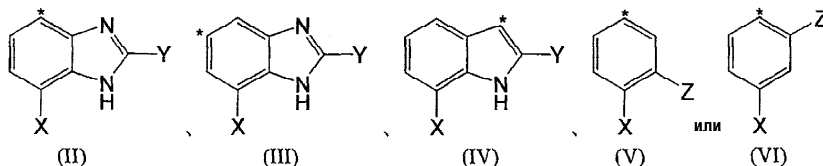
(54) БЕНЗОИМИДАЗОЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИНГИБИТОРЫ ГЛИКОГЕН-СИНТАЗА-КИНАЗЫ-3 БЕТА, СОДЕРЖАЩИЕ ТАКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(57) Формула изобретения

1. Соединение, представленное формулой (I), и его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или изомер:



где кольцо А представлено формулой:



где X представляет собой галоген или гидроксил;

Y представляет собой водород, фенил, тиафен-2-ил, фуран-2-ил, циклопропил или цикlopентил;

Z представляет собой 5-10-членный гетероциклзамещенный карбониламино; и

-L¹-(CH₂)_a-L²-M находится в положении *;где L¹ представляет собой -CONH-, -NHCO- или простую связь;

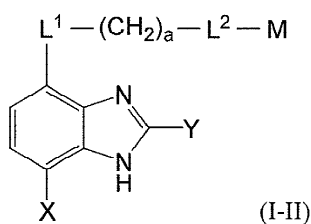
L^2 выбран из группы, состоящей из $-NH-$, $-O-$, $-CH(COOR^1)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH=CH-$ и простой связи, где R^1 представляет собой водород или C_1-C_6 алкил; и

M выбран из группы, включающей гидроксил, карбоксил, амид, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилкарбонил, C_6-C_{14} арил, C_6-C_{14} арил C_1-C_6 алкил, C_6-C_{14} арилкарбонил, C_6-C_{14} арилсульфонил, 5-14-членную насыщенную, ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, C_1-C_6 алкил, замещенный 5-14-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, сульфонил, замещенный 5-14-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, и $-NR^2R^3$, где R^2 и R^3 независимо представляют собой C_1-C_6 алкил;

где C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилкарбонил, C_6-C_{14} арил, C_6-C_{14} арил C_1-C_6 алкил, C_6-C_{14} арилкарбонил, C_6-C_{14} арилсульфонил, 5-14-членная ненасыщенная или ароматическая гетероциклическая группа, C_1-C_6 алкил, замещенный 5-14-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, и сульфонил, замещенный 5-14-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, необязательно замещены 1-3 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы А;

где группа А выбрана из группы, состоящей из гидроксила, оксо, нитро, amino, амида, галогена, сульфоамила, трифторметила, п-толуолсульфониламино, C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкилкарбониламино и C_1-C_6 алкилсульфониламино; и а равно целому числу от 0 до 5.

2. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



где L^1 представляет собой $-CONH-$;

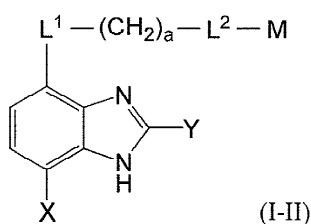
L^2 представляет собой простую связь; и

M представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членную ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы А.

3. Соединение по п.2, где M представляет собой фенил, имидазол-1-ил, имидазол-2-ил, имидазол-5-ил, тиофен-2-ил, пиррол-2-ил, 1,3-тиазол-2-ил, 2-пиразолин-4-ил или изоксазол-4-ил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы В;

где группа В выбрана из группы, включающей фтор, гидроксил, оксо, amino, метил, метокси и сульфоамила.

4. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



где L^1 представляет собой $-CONH-$;

L^2 представляет собой $-NH-$;

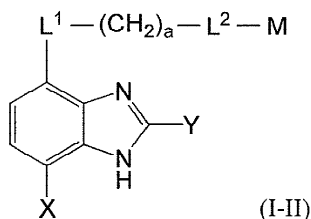
M представляет собой C_1-C_4 алкил, C_1-C_4 алкилкарбонил, C_6-C_{10} арилкарбонил, C_6-

C₁₀арилсульфонил, 5-10-членную ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, или сульфонил, замещенный 5-10-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, содержащей 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы А.

5. Соединение по п.4, где М представляет собой этил, изопропил, метилкарбонил, пиридин-2-ил, фенилкарбонил, фенилсульфонил или 4-пиридилсульфонил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы С;

где группа С выбрана из группы, включающей хлор, гидроксил, метил, метилкарбониламино, метилсульфониламино и п-толуолсульфониламино.

6. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



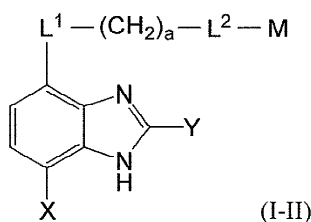
где L¹ представляет собой -CONH-;

L² представляет собой -CH(COOR¹)-, где R¹ представляет собой водород или C₁-C₄алкил; и

М представляет собой C₁-C₄алкил, C₆-C₁₀арилC₁-C₄алкил или C₁-C₄алкил, замещенный 5-10-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, содержащей 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы А.

7. Соединение по п.6, где М представляет собой метил, фенилметил, индол-3-илметил или имидазол-4-илметил, каждый из которых необязательно замещен 1-2 гидроксильными группами.

8. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



где L¹ представляет собой -CONH-;

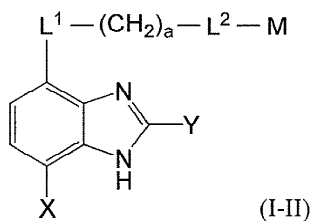
L² представляет собой -O-; и

М представляет собой C₆-C₁₀арил или 5-10-членную ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы А.

9. Соединение по п.8, где М представляет собой фенил или пиридин-2-ил, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый независимо выбранный из группы D;

где группа D выбрана из группы, включающей амид, нитро, трифторметил и п-толуолсульфониламино.

10. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



где L^1 представляет собой $-CONH-$;

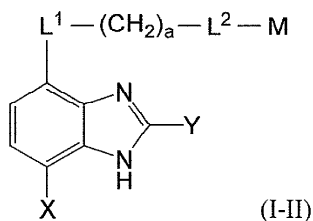
L^2 представляет собой $-CH(CH_2OH)-$; и

M выбран из группы, включающей гидроксил, C_1-C_4 алкил, C_6-C_{10} арил C_1-C_4 алкил и C_1-C_4 алкил, замещенный 5-10-членной ненасыщенной или ароматической гетероциклической группой, содержащей 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S,

где C_1-C_4 алкильная, C_6-C_{10} арил C_1-C_4 алкильная и 5-10-членная ненасыщенная или ароматическая гетероциклическая группа, каждая необязательно замещена 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы A.

11. Соединение по п.10, где M представляет собой гидроксил, фенилметил, трет-бутил или имидазол-5-илметил.

12. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



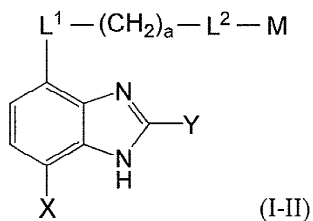
где L^1 представляет собой $CONH-$;

L^2 представляет собой простую связь;

M представляет собой NR^2R^3 ;

где R^2 и R^3 , каждый независимо представляет собой C_1-C_4 алкил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы A.

13. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-II):



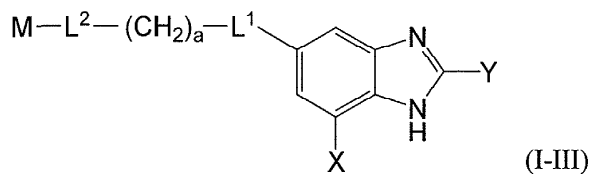
где L^1 представляет собой $-NHCO-$;

L^2 представляет собой $-NH-$, $-CH=CH-$ или простую связь; и

M представляет собой C_6-C_{10} арил или 5-10-членную ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1-2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы A.

14. Соединение по п.13, где M представляет собой фенил, необязательно содержащий 1 или 2 гидроксильных или имидазол-5-ильных групп.

15. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-III):

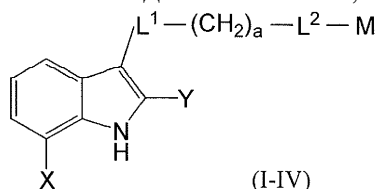


где L^1 представляет собой -CONH- или простую связь;

L^2 представляет собой простую связь; и

M представляет собой амид или 5-10 членную ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы A.

16. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-IV):

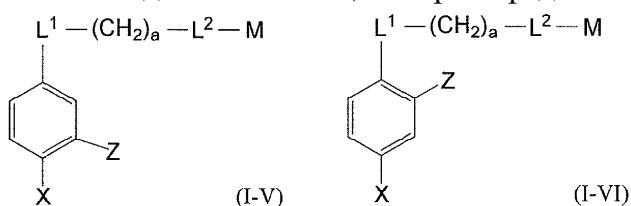


где L^1 представляет собой -CONH-;

L^2 представляет собой простую связь; и

M представляет собой 5-10 членную ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы A.

17. Соединение по п.1, которое представлено формулой (I-V) или (I-VI):



где L^1 представляет собой -CONH-;

L^2 представляет собой простую связь; и

M представляет собой 5-10 членную насыщенную, ненасыщенную или ароматическую гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 гетероатома, выбранных из группы, включающей N, O и S, необязательно замещенную 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы A.

18. Соединение по п.1,

где L^1 и L^2 оба представляют собой простую связь;

M представляет собой карбоксил или амид; и

a равен 0.

19. Соединение по любому из пп.1-16 и 18, где Y представляет собой тиафен-2-ил.

20. Соединение по любому из пп.1-16 и 18, где Y представляет собой фуран-2-ил.

21. Соединение по любому из пп.1-16 и 18, где Y представляет собой фенил.

22. Соединение по любому из пп.1-16 и 18, где Y представляет собой циклопропил.

23. Соединение по любому из пп.1-16 и 18, где Y представляет собой цикlopентил.

24. Соединение по любому из пп.1-16 и 18, где Y представляет собой водород.

25. Соединение по любому из пп.1, 17 и 18, где Z представляет собой тиафен-2-илкарбониламино.

26. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, включающей:

7-гидрокси-N-[2-(фенилсульфонамидо)этил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-

карбоксамид,

N-[2-(4-хлорфенилсульфонамидо)этил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-[2-(5-карбамоилпиридин-2-илокси)этил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-(2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-(4-сульфамоилбензил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-(3-метоксифенетил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-[2-(5-ацетамидопиридин-2-иламино)этил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-[3-(1H-имидазол-1-ил)пропил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-(4-сульфамоилфенетил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-{2-[5-(метилсульфонамидо)пиридин-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-[2-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)этил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-[2-(4-нитрофеноксид)этил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

метил 3-гидрокси-2-[7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамидо]пропаноат,

N-[2-(диметиламино)этил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

(S)-2-[7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамидо]-3-(1H-индол-3-ил)пропановая кислота,

7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-N-[2-(тиофен-2-ил)этил]-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-(2-ацетамидоэтил)-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-3-(1H-имидазол-2-ил)пропил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

метил 2-[7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамидо]-3-(4-гидроксифенил)пропаноат,

N-[2-(1H-имидазол-2-ил)этил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-N-фенетил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-N-фенил-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-N-[2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)этил]-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-N-(тиазол-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

7-гидрокси-N-[3-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-пиразол-4-ил)пропил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-(2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этил)-2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

1-(2-циклопропил-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3-(4-гидроксифенил)мочевина,

N-(2-циклопропил-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-2-(4-гидроксифенил)ацетамид,
2-циклопентил-4-гидрокси-N-(4-гидроксифенетил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,
N-(4-аминофенетил)-2-циклопентил-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,
4-гидрокси-N-(4-гидроксифенетил)-2-фенил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,
N-(4-аминофенетил)-4-гидрокси-2-фенил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,
4-гидрокси-N-фенетил-2-фенил-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,
7-гидрокси-N-(3-метоксифенетил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
N-(4-фторфенетил)-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-N-[2-(пиридин-4-сульфонамидо)этил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-N-[2-(4-метилбензамидо)этил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-N-(тиазол-2-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-N-[2-(5-(трифторметил)пиридин-2-илокси)этил]-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-N-[2-(пиридин-2-иламино)этил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-N-(4-гидроксифенетил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-N-{2-[4-(4-метилфенилсульфонамидо)феноксид]этил}-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
(S)-2-[7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамидо]-3-(1H-имидазол-5-ил)пропановая кислота,
(S)-метил 2-[7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамидо]-3-(1H-индол-3-ил)пропаноат,
(S)-метил 2-[7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамидо]-3-(1H-имидазол-5-ил)пропаноат,
7-гидрокси-N-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
N-[3-(изопропиламино)пропил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
(S)-7-гидрокси-N-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоновая кислота,
(S)-7-гидрокси-N-(1-гидрокси-3,3-диметилбутан-2-ил)-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
(R)-7-гидрокси-N-[1-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил)пропан-2-ил]-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
N-(3,4-дигидроксифенил)-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-N-{2-[5-(4-метилфенилсульфонамидо)пиридин-2-иламино]этил}-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
N-(3,4-дигидроксифенетил)-2-(фуран-2-ил)-7-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,
2-циклопропил-N-(4-гидроксифенил)-4-метокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,

2-циклопропил-4-гидрокси-N-(4-сульфамоилфенетил)-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид

2-циклопропил-N-(4-фторфенетил)-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,

2-циклопропил-N-(2,3-дигидроксипропил)-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,

2-циклопропил-N-(2-(диметиламино)этил)-4-гидрокси-1H-бензо[d]имидазол-7-карбоксамид,

7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид (пример № 65),

N-[2-(1H-имидазол-5-ил)этил]-7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-5-карбоксамид,

N-{5-[2-(1H-имидазол-5-ил)этилкарбамоил]-2-гидроксифенил}тиофен-2-карбоксамид,

N-[2-(1H-имидазол-5-ил)этил]-7-фтор-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-карбоксамид,

N-[2-(1H-имидазол-5-ил)этил]-7-гидрокси-1H-индол-3-карбоксамид,

(E)-3-(1H-имидазол-5-ил)-N-(7-метокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)акриламид,

N-(7-гидрокси-2-(тиофен-2-ил)-1H-бензо[d]имидазол-4-ил)-3-(1H-имидазол-5-ил)пропанамид и

N-(5-гидрокси-2-(пиперидин-3-илкарбамоил)фенил)тиофен-2-карбоксамид.

27. Способ получения соединения по любому из пп.2-15, который включает стадии: взаимодействия карбоксиалкилзамещенного анилинового производного с нитрилом в присутствии кислоты;

циклизации промежуточного соединения амидина с получением бензимидазольного производного;

омыления карбоксиалкила бензимидазольного производного; и

образования амидного соединения либо путем сочетания полученной карбоновой кислоты с аминным производным, которое затем может быть модифицировано и удлинено после реакции сочетания, либо путем преобразования карбоновой кислоты в амин и затем сочетания с производным карбоновой кислоты, которое затем может быть модифицировано и удлинено после реакции сочетания, с получением амидных соединений по любому из пп.2-15.

28. Способ получения соединения по п.16, который включает стадии:

обработки индольного производного ангидридом трифторуксусной кислоты с получением трифторметилкетона;

гидролиза до получения карбоновой кислоты; и

сочетания карбоновой кислоты с аминным производным с получением соединения по п.16.

29. Способ получения соединения по п.17, который включает стадии:

сочетания карбоксиалкилзамещенного анилинового производного с производным карбоновой кислоты;

гидролиза карбоксиметила полученного амида с получением карбоновой кислоты; и

сочетания карбоновой кислоты с аминным производным с получением соединения по п.17.

30. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.1 и фармацевтически приемлемый носитель.

31. Фармацевтическая композиция по п.30, которую применяют для профилактики или лечения заболеваний, выбранных из группы, включающей болезнь Альцгеймера, маниакальный синдром, депрессию, мигрень и диабет 2 типа.

32. Ингибитор гликоген-синтазы-киназы-3 бета, включающий по меньшей мере

одно соединение по п.1.

RU 2011107227 A

RU 2011107227 A