



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0110769  
(43) 공개일자 2008년12월19일

- (51) Int. Cl.  
C07D 401/06 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7023787  
(22) 출원일자 2008년09월29일  
심사청구일자 없음  
번역문제출일자 2008년09월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2007/002763  
국제출원일자 2007년03월28일
- (87) 국제공개번호 WO 2007/112913  
국제공개일자 2007년10월11일
- (30) 우선권주장  
0606426.5 2006년03월30일 영국(GB)
- (71) 출원인  
노파르티스 아게  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자  
게르스파허, 마르크  
스위스 체하-4616 카펠 그로스마트 8  
크라빈클러, 카를, 하인츠  
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 13
- (74) 대리인  
양영준, 위혜숙

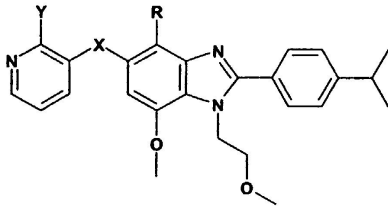
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 벤즈이미다졸 유도체

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 전구약물 에스테르를 제공한다.

<화학식 I>



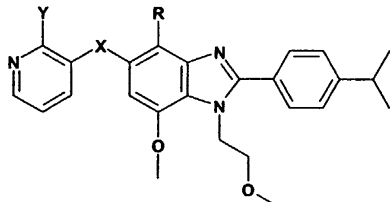
식 중, R, X 및 Y는 명세서에 개시된 바와 같다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 전구약물 에스테르.

<화학식 I>



식 중,

R은 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

X는 O, NH, CH<sub>2</sub>, CO, SO, SO<sub>2</sub> 또는 S로 구성된 군으로부터 선택되며;

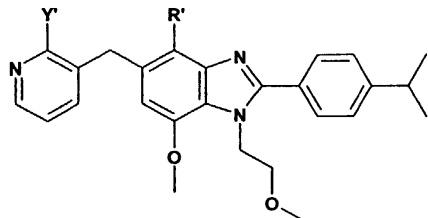
Y는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OR<sub>2</sub>로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬닐로부터 선택되고;

R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 Y 상의 임의의 치환체(들)은 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술폰닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 할로젠을 제외한 이들 모두는 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술폰닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

**청구항 2**

하기 화학식 Ia의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 전구약물 에스테르.

<화학식 Ia>



식 중,

R'은 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

Y'은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OR<sub>2</sub>로부터 선택된 기를 나타내며, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬닐로부터 선택되며;

R, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 상의 임의의 치환체(들)은 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

알킬아미노, 아미노카르보닐, 술폰닐, 술폰닐, 술폰닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아틸로 구성된 군으로부터 선택되고; 할로젠을 제외한 이들 모두는 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술폰닐, 술폰닐, 술폰닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아틸로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

**청구항 3**

제1항에 있어서, X가 CH<sub>2</sub> 또는 O인 화합물.

**청구항 4**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub> 및 -OR<sub>2</sub>로부터 선택된 화합물.

<청구항 4>

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, Y가 -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub> 및 -OR<sub>2</sub>로부터 선택되고, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>가 메틸인 화합물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, R이 할로 또는 트리플루오로메틸인 화합물.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸,

2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰닐-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸,

2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메톡시-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

5-(2-에톡시-피리딘-3-일메틸)-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

5-(2-이소프로폭시-피리딘-3-일메틸)-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-프로프-2-이닐옥시-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-5-[2-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일메틸]-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

(2-{3-[2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일메틸]-피

리딘-2-일옥시)-에틸)-디메틸아민

으로부터 선택된 화합물.

**청구항 7**

제1항에 정의된 화학식 I의 화합물을 제약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 화학식 I의 화합물 0.03 내지 300 mg을 함유하는 제약 조성물.

**청구항 9**

부갑상선 호르몬의 방출을 촉진시키기 위한 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물.

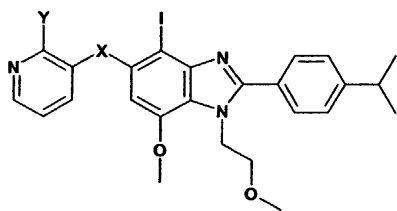
**청구항 10**

유효량의 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 제약학적으로 허용가능한 또한 제약학적으로 절단가능한 그의 에스테르 또는 산 부가염을, 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 뼈 상태의 예방 또는 치료가 필요한 환자에게 투여하는, 상기 뼈 상태의 예방 또는 치료 방법.

**청구항 11**

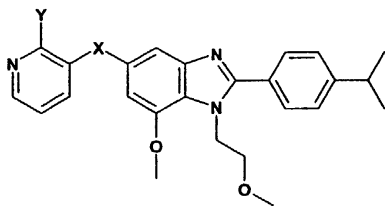
(a) R이 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 화학식 I의 화합물의 경우, 하기 화학식 XV의 화합물과 적합한 유기금속 시약의 반응에 의한 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 도입,

<화학식 XV>



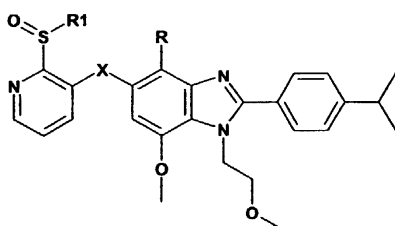
(b) R이 할로인 화학식 I의 화합물의 경우, 적합한 할로젠화제를 사용한 하기 화학식 X의 화합물의 할로겐화,

<화학식 X>



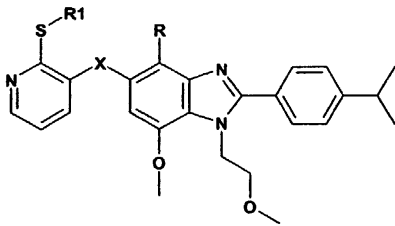
(c) Y가 -SR<sub>1</sub>인 화학식 I의 화합물의 경우, 적합한 환원제를 사용한 하기 화학식 XI의 화합물의 환원,

<화학식 XI>



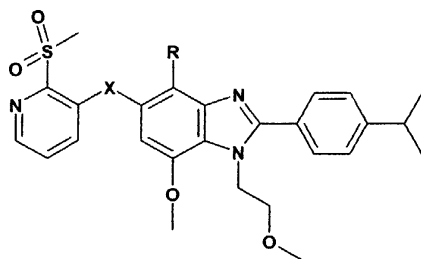
(d) Y가  $-S(O)R_1$  또는  $-S(O)_2R_1$ 인 화합물의 경우, 하기 화학식 XII의 화합물의 산화,

<화학식 XII>



(e) Y가  $-OR_2$  또는  $-SR_1$ 인 화합물의 경우,  $R_2O^-$  또는  $R_1S^-$  등의 적합한 친핵체를 사용한 하기 화학식 XIII의 화합물의 피리딘 고리 내의 입소(ipso)-치환

<화학식 XIII>



을 포함하는, 제1항에 정의된 유리 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

### 청구항 12

화학식 I의 화합물의, 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 뼈 상태의 예방 또는 치료를 위한 의약 제조에서의 용도.

### 청구항 13

동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한, 화학식 I의 화합물, 및 칼시토닌 또는 그의 유사체 또는 유도체, 스테로이드 호르몬, SERM (선택적 에스트로젠 수용체 조절제), 비타민 D 또는 그의 유사체, 비스포스포네이트, RNKL 억제제, PTH, PTH 단편 또는 PTH 유도체, 또는 카텝신 K 억제제로부터 선택된 추가의 활성제를 포함하는 제약 조성물.

## 명세서

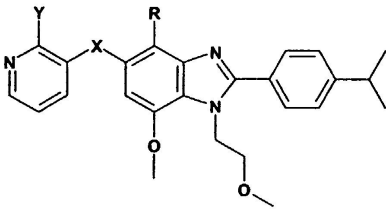
### 기술분야

<1> 본 발명은, 바이시클릭 화합물, 특히 벤즈이미다졸 유도체 및 그의 제약학적 용도에 관한 것이다.

### 발명의 상세한 설명

<2> 따라서, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 전구약물 에스테르를 제공한다.

화학식 I



<3>

<4> 식 중,

<5> R은 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

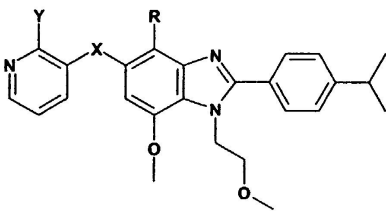
<6> X는 O, NH, CH<sub>2</sub>, CO, SO, SO<sub>2</sub> 또는 S로 구성된 군으로부터 선택되며;

<7> Y는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OR<sub>2</sub>로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬닐로부터 선택되고;

<8> R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> 및 Y 상의 임의의 치환체(들)은 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐옥시, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알킬닐옥시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 할로젠을 제외한 이들 모두는 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

<9> 추가로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 전구약물 에스테르를 제공한다.

<10> <화학식 I>



<11>

<12> 식 중,

<13> R은 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

<14> X는 O, NH, CH<sub>2</sub>, CO, SO, SO<sub>2</sub> 또는 S로 구성된 군으로부터 선택되며;

<15> Y는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OR<sub>1</sub>로부터 선택된 기를 나타내고, 여기서 R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

<16> R 및 Y 상의 임의의 치환체(들)은 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택되며; 할로젠을 제외한 이들 모두는 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는

디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술폰닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시 카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

- <17> 오해를 피하기 위해, 하기에 열거된 용어들은 본 명세서 및 청구의 범위 전반에 걸쳐 하기 의미를 갖는 것으로 이해되어야 한다.
- <18> 유기 라디칼 또는 화합물을 언급할 때, 용어 "저급"은 7개 이하의 탄소 원자를 갖는 분지화 또는 비분지화될 수 있는 화합물 또는 라디칼을 의미한다.
- <19> 저급 알킬기는 분지화 또는 비분지화되거나 시클릭일 수 있고, 1개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유한다. 저급 알킬은, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 이소프로필, 이소부틸, tert-부틸 또는 2,2-디메틸프로필을 나타낸다.
- <20> 저급 알콕시기는 분지화 또는 비분지화될 수 있고, 1개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유한다. 저급 알콕시는, 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 이소프로톡시, 이소부톡시 또는 tert-부톡시를 나타낸다. 저급 알콕시는, 시클로알킬옥시 및 시클로알킬 (저급 알킬옥시)를 포함한다.
- <21> 저급 알켄, 알케닐 또는 알케닐옥시기는 분지화 또는 비분지화되고, 2개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하며, 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 함유한다. 저급 알켄, 저급 알케닐 또는 저급 알케닐옥시는, 예를 들어 비닐, 프로프-1-에닐, 알릴, 부테닐, 이소프로페닐 또는 이소부테닐 및 이들의 옥시 등가물을 나타낸다.
- <22> 저급 알킨 또는 알키닐기는 분지화 또는 비분지화되고, 2개 내지 7개의 탄소 원자, 바람직하게는 1개 내지 4개의 탄소 원자를 함유하며, 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 함유한다. 저급 알킨 또는 저급 알키닐 또는 저급 알케닐옥시는, 예를 들어 에티닐, 프로피닐 또는 프로파르길을 나타낸다.
- <23> 본원에서, 산소 함유 치환체, 예를 들어 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 카르보닐 등은 그의 황 함유 동족체, 예를 들어 티오알킬, 알킬-티오알킬, 티오알케닐, 알케닐-티오알킬, 티오알키닐, 티오카르보닐, 술폰, 술포시드 등을 포함한다.
- <24> 할로 또는 할로젠은 클로로, 플루오로, 브로모 또는 요오도를 나타낸다.
- <25> 아릴은 카르보시클릭 아릴, 헤테로시클릭 아릴 또는 바이아릴을 나타낸다.
- <26> 카르보시클릭 아릴은 6개 내지 18개의 고리 원자를 함유하는 방향족 시클릭 탄화수소이다. 이는 모노시클릭, 바이시클릭 또는 트리시클릭, 예를 들어 나프틸, 페닐, 또는 1개, 2개 또는 3개의 치환체로 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐일 수 있다.
- <27> 헤테로시클릭 아릴은 5 내지 18개의 고리 원자를 함유하고, 이들 중 1개 이상은 O, N 또는 S로부터 선택된 헤테로원자인 방향족 모노시클릭 또는 바이시클릭 탄화수소이다. 바람직하게는 1개 또는 2개의 헤테로원자가 존재한다. 헤테로시클릭 아릴은, 예를 들어 피리딜, 인돌릴, 퀴놀살리닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤조티에닐, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조티오피라닐, 푸라닐, 피롤릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티에닐, 옥사디아졸릴, 벤즈이미다졸릴을 나타낸다. 헤테로시클릭 아릴은 또한, 이러한 치환된 라디칼을 포함한다.
- <28> 시클로알킬은 3개 내지 12개의 고리 원자, 바람직하게는 3개 내지 6개의 고리 원자를 함유하는 시클릭 탄화수소를 나타낸다. 시클로알킬은, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 나타낸다. 시클로알킬은 임의로 치환될 수 있다.
- <29> 헤테로시클로알킬은, 포화되거나 불포화될 수 있고, O, N 또는 S로부터 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1개 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 모노-, 디- 또는 트리시클릭 탄화수소를 나타낸다. 바람직하게는, 이는 3개 내지 18개의 고리 원자를 함유한다. 용어 헤테로시클로알킬은, 브릿지결합된 헤테로시클릭알킬기, 예컨대 3-히드록시-8-아자-바이시클로[3.2.1]옥트-8-일을 포함하도록 의도된다.
- <30> 제약학적으로 허용가능한 염은, 통상의 산, 예를 들어 무기산, 예를 들면 염산, 황산 또는 인산, 또는 유기산, 예를 들면 지방족 또는 방향족 카르복실산 또는 술폰산, 예컨대 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 푸마르산, 히드록시말레산, 피

루브산, 파모산(pamoic acid), 메탄술포산, 톨루엔술포산, 나프탈렌술포산, 술파닐산 또는 시클로헥실술포산; 또한 아미노산, 예컨대 아르기닌 및 리신과의 산 부가염을 포함한다. 산성 기, 예를 들어 유리 카르복시기를 갖는 본 발명의 화합물의 경우, 제약학적으로 허용가능한 염은 또한, 금속 또는 암모늄염, 예컨대 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염, 예를 들면 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘염, 및 암모니아 또는 적합한 유기 아민에 의해 형성된 암모늄염을 나타낸다.

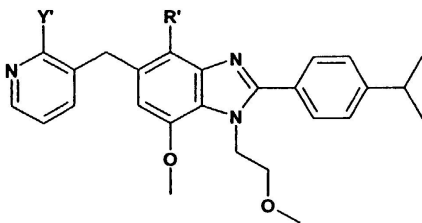
<31> 유리 히드록실기를 포함하는 본 발명의 제제는, 제약학적으로 허용가능한, 생리적으로 절단가능한 에스테르의 형태로 존재할 수도 있고, 그 자체가 본 발명의 범위내에 포함된다. 이러한 제약학적으로 허용가능한 에스테르는, 바람직하게는 전구약물 에스테르 유도체이며, 이는 생리적 조건 하에서의 절단 또는 가용매분해에 의해 유리 히드록실기를 포함하는 본 발명의 상응하는 제제로 전환가능하다. 제약학적으로 허용가능한 적합한 전구약물 에스테르는, 카르복실산, 탄산 모노에스테르 또는 카르바산으로부터 유도된 것들, 유리하게는 임의로 치환된 저급 알칸산 또는 아릴카르복실산으로부터 유도된 에스테르이다.

<32> 바람직한 화학식 I의 화합물에서, X는 CH<sub>2</sub> 또는 O이다.

<33> 보다 바람직하게는, X는 CH<sub>2</sub>이다.

<34> 본 발명의 제2면은, 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 전구약물 에스테르를 제공한다.

**화학식 Ia**



<35>

<36> 식 중,

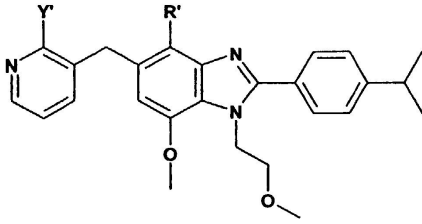
<37> R'은 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

<38> Y'은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OR<sub>2</sub>로부터 선택된 기를 나타내며, 여기서 R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알케닐 또는 C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> 알키닐로부터 선택되며;

<39> R, R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub> 상의 임의의 치환체(들)은 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아틸로 구성된 군으로부터 선택되고; 할로젠을 제외한 이들 모두는 독립적으로 할로젠, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아틸로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

<40> 추가로 제2면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 제약학적으로 허용가능한 염 또는 그의 전구약물 에스테르를 제공한다.

<41> <화학식 Ia>



<42>

<43> 식 중,

<44> R'은 할로 또는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

<45> Y'은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>, -OR<sub>1</sub>로부터 선택된 기를 나타내며, 여기서 R<sub>1</sub>은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이며;

<46> R 상의 임의의 치환체(들)은 독립적으로 할로겐, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노 카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, 저급 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택되고; 할로겐을 제외한 이들 모두는 독립적으로 할로겐, 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노, 아미노카르보닐, 술피닐, 술포닐, 술파닐, 모노 또는 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬아미노카르보닐, 아미노, 카르복시, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시, C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> 시클로알킬, C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub> 헤테로시클로알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬카르보닐, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알콕시카르보닐, 니트릴, 아릴로 구성된 군으로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

<47> 상기한 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물에 대하여, 하기 의미 중 하나 이상이 적용될 수 있다.

<48> 바람직하게는, Y는 -OR<sub>2</sub>, -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub> 및 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>로부터 선택된다.

<49> 보다 바람직하게는, Y는 -OR<sub>2</sub> 및 -SR<sub>1</sub>로부터 선택되고, 더욱 더 바람직하게는 -OR<sub>2</sub>이다.

<50> 별법으로 바람직하게는, Y는 -SR<sub>1</sub>, -S(O)R<sub>1</sub> 및 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>로부터 선택된다.

<51> R<sub>1</sub>은 바람직하게는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

<52> R<sub>1</sub>은 보다 바람직하게는 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이다.

<53> 보다 바람직하게는, R<sub>1</sub> 또는 R<sub>2</sub>는 메틸이다.

<54> 더욱 더 바람직하게는, Y는 -SMe, -S(O)Me 및 -S(O)<sub>2</sub>Me로부터 선택된다.

<55> 바람직하게는 R은 할로 또는 트리플루오로메틸이다.

<56> 보다 바람직하게는 R은 트리플루오로메틸이다.

<57> 바람직한 화학식 I의 화합물은,

<58> 4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸,

<59> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

<60> 4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술피닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸,

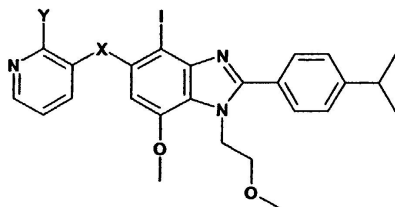
<61> 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술피닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,

<62> 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술포닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-

1H-벤조이미다졸,

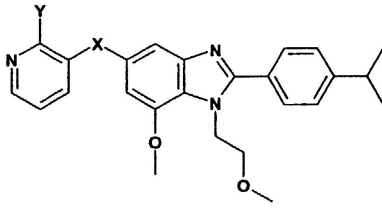
- <63> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메톡시-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,
- <64> 5-(2-에톡시-피리딘-3-일메틸)-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,
- <65> 5-(2-이소프로필-피리딘-3-일 메틸)-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸,
- <66> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-프로프-2-이닐옥시-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로 메틸-1H-벤조이미다졸,
- <67> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-5-[2-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일메틸]-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로 메틸-1H-벤조이미다졸,
- <68> (2-{3-[2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일메틸]-피리딘-2-일옥시}-에틸)-디메틸아민
- <69> 이다.
- <70> 본 발명의 제3면에 따라, 화학식 I의 화합물을 제약학적으로 허용가능한 부형제, 희석제 또는 담체와 함께 포함 하는 제약 조성물이 제공된다.
- <71> 본 발명의 제4면에 따라, 부갑상선 호르몬의 방출을 촉진시키기 위한 화학식 I의 화합물이 제공된다.
- <72> 본 발명에 의해, 부갑상선 호르몬 (PTH) 및 그의 유사체 및 단편을 사용한 환자의 조절된 치료는 뼈 형성에 대 하여 현저한 동화 효과를 가질 수 있음이 입증된다. 따라서, 본 발명의 화합물과 같이 PTH 방출을 촉진시키는 화합물은 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 뼈 상 태의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- <73> 따라서, 본 발명의 제5면은, 유효량의 상기에 정의된 바와 같은 화학식 I의 화합물, 또는 제약학적으로 허용가 능한 또한 제약학적으로 절단가능한 그의 에스테르 또는 산 부가염을, 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 뼈 상태의 예방 또는 치료가 필요한 환자에게 투여하는, 상기 뼈 상태의 예방 또는 치료 방법을 포함한다.
- <74> 본 발명의 제6면은,
- <75> (a) R이 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬인 화학식 I의 화합물의 경우, 하기 화학식 XV의 화합물과 적합한 유기금속 시 약의 반응에 의한 임의로 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬의 도입,

**화학식 XV**



- <76>
- <77> (b) R이 할로인 화학식 I의 화합물의 경우, 적합한 할로젠화제를 사용한 하기 화학식 X의 화합물의 할로겐화,

**화학식 X**

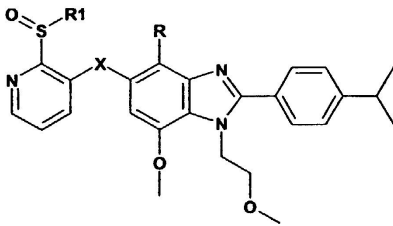


<78>

<79>

(c) Y가 -SR<sub>1</sub>인 화학식 I의 화합물의 경우, 적합한 환원제를 사용한 하기 화학식 XI의 화합물의 환원,

**화학식 XI**

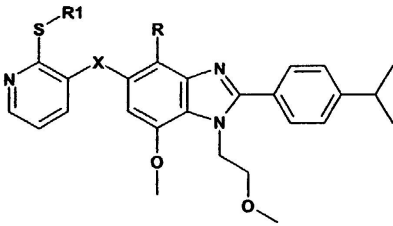


<80>

<81>

(d) Y가 -S(O)R<sub>1</sub> 또는 -S(O)<sub>2</sub>R<sub>1</sub>인 화합물의 경우, 하기 화학식 XII의 화합물의 산화,

**화학식 XII**

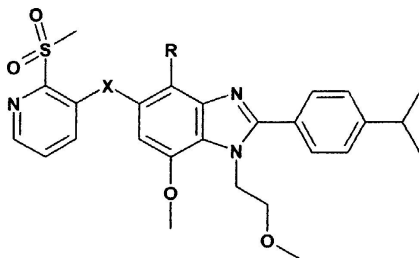


<82>

<83>

(e) Y가 -OR<sub>2</sub> 또는 -SR<sub>1</sub>인 화합물의 경우, 하기 화학식 XIII의 화합물의 피리딘 고리 내의 입소(ipso)-치환

**화학식 XIII**



<84>

<85>

을 포함하는, 유리 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<86>

단계 (a)에서, R 위치에서의 메틸기의 도입에 적합한 시약의 일례는 Me<sub>2</sub>CuLi이다.

<87>

단계 (b)에서, 예를 들어 화학식 XV의 화합물의 브롬화는 브롬/아세트산을 사용하여 수행할 수 있다.

<88>

단계 (c)에서는, 화합물 XI의 환원을 수행하기 위해 아세토니트릴 중의 4-톨루엔-술폰산, 요오드화나트륨을 편리하게 사용할 수 있다.

<89>

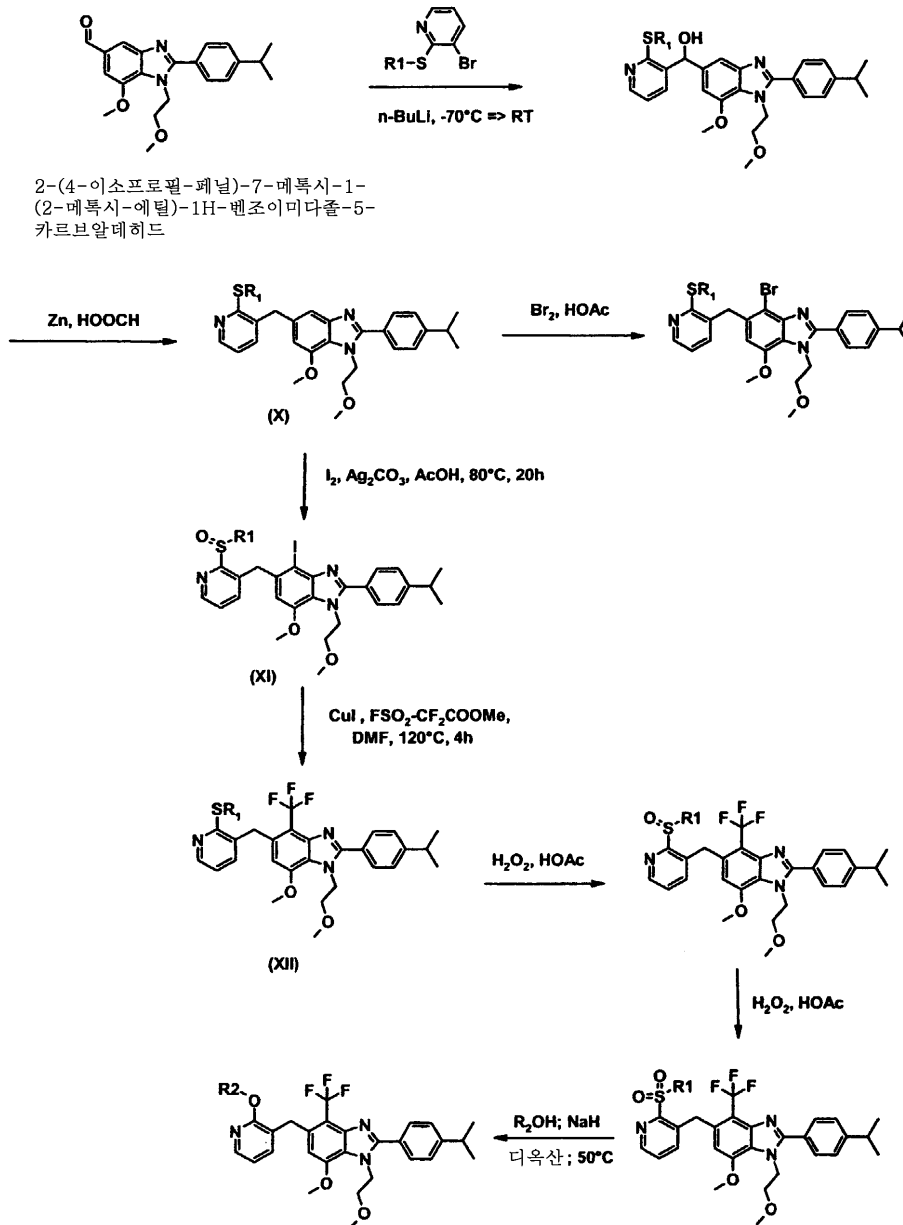
단계 (d)에서는, 예를 들어 과산화수소 및 아세트산을 사용하여 산화를 편리하게 수행할 수 있다.

<90> 단계 (e)에서는,  $R_2O^-$  및  $R_1S^-$  등의 친핵체를 사용하여 피리딘 고리 내의 선택적 입소-치환을 달성할 수 있다.

<91> 상기한 화학식 XV, XI, XII 및 XIII의 화합물은 하기 반응식 1에 개략적으로 나타낸 바와 같이 제조할 수 있다.

<92> 또한, X가  $-CH_2-$ 인 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물의 합성을 하기 반응식 1에 예시하였다.

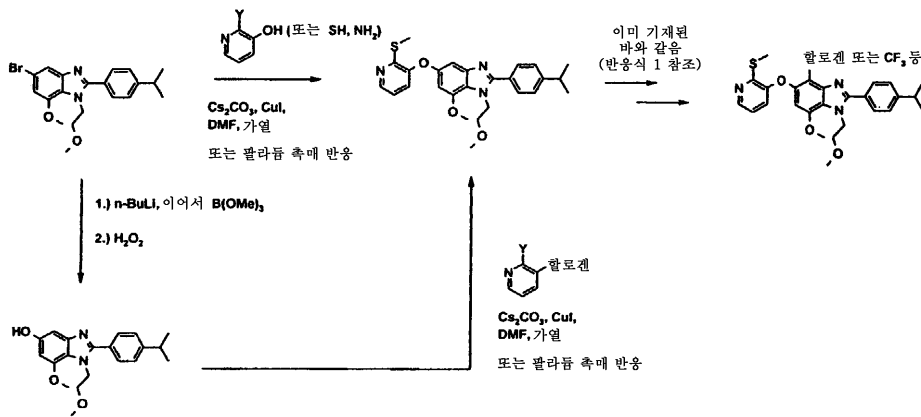
**반응식 1**



<93>

<94> X가  $-CH_2-$  이외의 기인 본 발명의 화합물은, 예를 들어 하기 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

반응식 2



<95>

<96> 유리 형태의 화학식 I의 화합물은 통상의 방식으로 염 형태로 전환시킬 수 있고, 그 반대의 경우도 가능하다.

<97> 본 발명의 화합물을 반응 혼합물로부터 회수하고, 통상의 방식으로 정제할 수 있다. 거울상이성질체 등의 이성질체를 통상의 방식으로, 예를 들어 분별 결정화 또는 상응하는 비대칭 치환된, 예를 들어 광학 활성인 출발 물질로부터 비대칭 합성에 의해 얻을 수 있다.

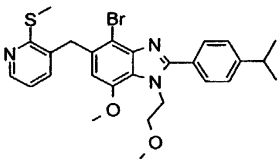
<98> 본 발명의 제7면은, 화학식 I의 화합물의, 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 뼈 상태의 예방 또는 치료를 위한 의약 제조에서의 용도를 포함한다.

<99> 본 발명의 화합물은 단독으로 또는 다른 적합한 활성제와 조합하여 사용할 수 있다. 본 발명의 제8면에서는, 동시, 별도 또는 순차적 사용을 위한, 화학식 I의 화합물, 및 칼시토닌 또는 그의 유사체 또는 유도체, 스테로이드 호르몬, SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조절제), 비타민 D 또는 그의 유사체, 비스포스포네이트, RNKL 억제제, PTH, PTH 단편 또는 PTH 유도체, 또는 카텝신 K 억제제로부터 선택된 추가의 활성제를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

실시예

<100> 본 발명의 제제는 하기하는 방법에 의해 제조될 수 있었다.

<101> 실시예 1: 4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰과닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸



<102>

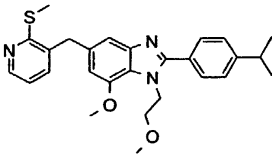
<103> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰과닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸 0.95 g (1.97 mmol), 브롬 0.103 ml 및 아세트산 70 ml의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 4 N NaOH 용액 (2x), 물 (3x) 및 염수 (2x)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬-크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 => EtOAc) 및 디에틸 에테르/헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 수득하였다.

<104> R<sub>t</sub> = 2.26분 (워터스 시메트리(Waters Symmetry) C8, 2.1 x 50 mm, 검출 210 내지 250 nM, 2분 내에 H<sub>2</sub>O 중의 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA, 유속 1.0 ml/분)

<105> MS: 540 (M+1)<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br), 542 (M+1)<sup>+</sup> (<sup>81</sup>Br)

<106> 출발 물질은 하기와 같이 제조할 수 있었다.

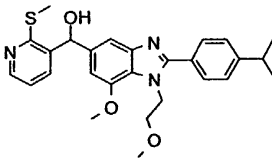
<107> a) 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸:



<108>

<109> 포름산 200 ml 중의 [2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일)-메탄올 10.65 g (14.6 mmol)의 용액을 환류 온도로 가열하였다. 약 24시간 동안, 아연 (분말) 18.2 g을 환류 온도에서 소량씩 첨가하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 4 N NaOH 용액 (2x), 물 (3x) 및 염수 (2x)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬-크로마토그래피 (헥산/EtOAc 2:1 => EtOAc), 그 후 디에틸 에테르/헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 결정으로서 수득하였다.

<110> b) [2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-일]-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일)-메탄올:



<111>

<112> -70°C에서, 무수 THF 165 ml 중의 3-브로모-2-메틸술파닐-피리딘 8.86 g (43.4 mmol)의 용액에 n-BuLi (31 ml, 헥산 중의 1.6 M)를 서서히 첨가하였다. 이 온도에서 2시간 동안 교반을 계속하고, 무수 THF 165 ml 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸-5-카르보알데히드 (이 화합물의 제법은 WO 2005/068433 A1에 기재되어 있음) 10 g (28.4 mmol)의 용액을 10분 내에 첨가하였다. 반응 혼합물이 실온에 도달하도록 하고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물 (3x) 및 염수 (2x)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬-크로마토그래피 (헥산/EtOAc 1:1 => EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 황색 발포체로서 수득하였다.

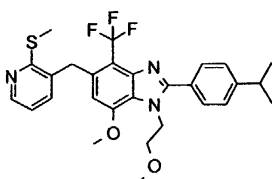
<113> c) 3-브로모-2-메틸술파닐-피리딘:



<114>

<115> 무수 THF 100 ml 중의 3-브로모-2-클로로-피리딘 10 g (50.9 mmol), 나트륨 메탄-티올레이트 4.66 g (63.1 mmol)의 혼합물을 60°C에서 7시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물 (1x) 및 염수 (1x)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

<116> 실시예 2: 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸:



<117>

<118> 디메틸포름아미드 15 ml 중의 4-요오도-2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메틸술파닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸 530 mg (0.7 mmol), 요오드화구리(I) 62.7 mg (0.351 mmol) 및 메틸-2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐) 아세테이트 (알드리치(Aldrich) 390755) 0.225 ml (1.76 mmol)의 혼합물을 120°C

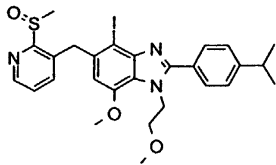
에서 4시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 물 (3x) 및 염수 (2x)로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 상의 플래쉬-크로마토그래피 (헥산/EtOAc 3:1 => 2:1), 그 후 디에틸 에테르/헥산으로부터의 재결정화에 의해 정제하여 표제 화합물을 무색 결정으로서 수득하였다.

<119> R<sub>t</sub> = 2.38분 (워터스 시메트리 C8, 2.1 x 50 mm, 검출 210 내지 250 nM, 2분 내에 H<sub>2</sub>O 중의 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA, 유속 1.0 ml/분)

<120> MS: 530 (M+1)<sup>+</sup>

<121> 출발 물질은 하기와 같이 제조할 수 있었다.

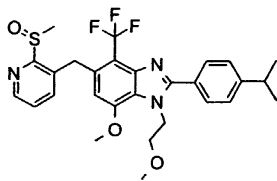
<122> a) 4-요오도-2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-1H-벤조이미다졸:



<123>

<124> 아세트산 50 ml 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸 2.38 g (5.0 mmol), 요오드 1.3 g 및 황산은 1.6 g의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고, 여기에 추가의 요오드 1.3 g 및 황산은 1.6 g을 첨가하였다 (황을 산화시키기 위해 1 당량의 시약이 시약이 사용됨으로써, 추가 당량의 첨가가 필수적임). 3시간 동안 교반을 계속하였다. 그 후, 반응 혼합물 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 유기층을 4 N NaOH 용액, 물 (3x) 및 염수 (2x)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄/디에틸 에테르로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 회백색 결정으로서 수득하였다.

<125> 실시예 3: 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸:



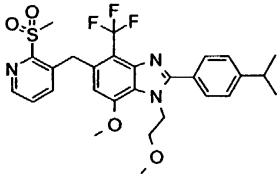
<126>

<127> 아세트산 1 ml 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰닐-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (실시예 2) 30 mg (0.057 mmol) 및 과산화수소/물 용액 6.4 μl의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 4 N NaOH 용액 (1x), 물 (1x) 및 NaHSO<sub>3</sub> 용액 (1x)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

<128> R<sub>t</sub> = 2.11분 (워터스 시메트리 C8, 2.1 x 50 mm, 검출 210 내지 250 nM, 2분 내에 H<sub>2</sub>O 중의 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA, 유속 1.0 ml/분)

<129> MS: 546 (M+1)<sup>+</sup>

<130> 실시예 4: 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸:



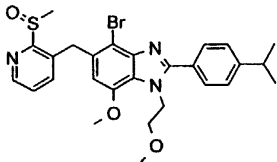
<131>

<132> 아세트산 1 ml 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰피닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (실시예 3) 16 mg (0.029 mmol) 및 과산화수소/물 용액 6.0  $\mu$ l의 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 4 N NaOH 용액 (1x), 물 (1x) 및 NaHSO<sub>3</sub> 용액 (1x)으로 세척하고, 건조시키고 (MgSO<sub>4</sub>), 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.

<133> R<sub>t</sub> = 2.27분 (워터스 시메트리 C8, 2.1 x 50 mm, 검출 210 내지 250 nM, 2분 내에 H<sub>2</sub>O 중의 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA, 유속 1.0 ml/분)

<134> MS: 562 (M+1)<sup>+</sup>

<135> 실시예 5: 4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰피닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸:



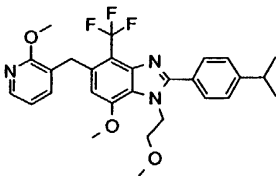
<136>

<137> 실시예 3의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 방법을 이용하여 4-브로모-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메틸술폰피닐-피리딘-3-일메틸)-1H-벤조이미다졸로부터 표제 화합물을 제조할 수 있었다.

<138> R<sub>t</sub> = 2.04분 (워터스 시메트리 C8, 2.1 x 50 mm, 검출 210 내지 250 nM, 2분 내에 H<sub>2</sub>O 중의 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA, 유속 1.0 ml/분)

<139> MS: 556 (M+1)<sup>+</sup> (<sup>79</sup>Br), 558 (M+1)<sup>+</sup> (<sup>81</sup>Br)

<140> 실시예 6: 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-메톡시-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸



<141>

<142> R<sub>t</sub> = 2.11분 (워터스 시메트리 C8, 2.1 x 50 mm, 검출 210 내지 250 nM, 2분 내에 H<sub>2</sub>O 중의 5% 내지 100% CH<sub>3</sub>CN + 0.1% TFA, 유속 1.0 ml/분)

<143> MS: 514 (M+1)<sup>+</sup>

<144> 실시예 2의 제조에 대해 기재된 것과 동일한 방법을 이용하여 3-브로모-2-메틸술폰피닐-피리딘 대신에 3-브로모-2-메톡시-피리딘을 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

<145> 별법의 절차:

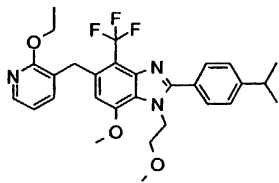
<146> R<sub>t</sub> = 2.39분 (페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C8, 2 x 50 mm, 3  $\mu$ m, 검출 190 내지 270 nm, 용매: A: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 95/5/0.1, B: CH<sub>3</sub>CN/TFA = 100/0.1, 구배: 5% B로 출발하여 2분 내에 95% B까지, 이어서 1분

동안 95% B, 또한 0.3분 내에 5% B로 되돌아 옴, 유속 1.0 ml/분)

<147> 디옥산 (2 ml) 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (100 mg, 0.177 mmol, 제법은 실시예 4 참조)의 용액을 나트륨 메틸레이트 (201 mg, 3.54 mmol)로 처리하였다. 용액을 얻기 위해 소량의 MeOH (1 ml)를 첨가할 필요가 있었다. 반응 혼합물을 50°C에서 60시간 동안 교반하였다. 물 (10 ml)을 첨가한 후, 실온에서 2시간 동안 교반함으로써 후처리 (work-up)를 수행하여, 그 결과로 백색 결정이 형성되었다. 이를 여과시키고, 물로 세척하여 순수한 생성물을 수득하였다.

<148> 실시예 7:

<149> 5-(2-에톡시-피리딘-3-일메틸)-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸:



<150>

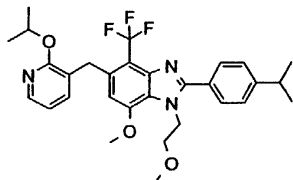
<151>  $R_t = 2.45$ 분 (페노메넥스 루나 C8, 2 x 50 mm, 3  $\mu$ m, 검출 190 내지 270 nm, 용매: A: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 95/5/0.1, B: CH<sub>3</sub>CN/TFA = 100/0.1, 구배: 5% B로 출발하여 2분 내에 95% B까지, 이어서 1분 동안 95% B, 또한 0.3분 내에 5% B로 되돌아 옴, 유속 1.0 ml/분)

<152> MS: 528 (M+1)<sup>+</sup>

<153> 디옥산 (1.30 ml) 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (100 mg, 0.177 mmol, 제법은 실시예 4 참조)의 현탁액을 에탄올 중의 나트륨 에틸레이트 용액 (21%, 1.3 ml, 3.5 mmol)과 혼합하였다. 생성된 용액을 50°C에서 밤새 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (포화됨)과 혼합하고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (실리카, 용매: 헥산/에틸 아세테이트 75/25)로 정제하여 생성물을 담황색 분말 형태로 수득하였다.

<154> 실시예 8:

<155> 5-(2-이소프로폭시-피리딘-3-일 메틸)-2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸:



<156>

<157>  $R_t = 2.50$ 분 (페노메넥스 루나 C8, 2 x 50 mm, 3  $\mu$ m, 검출 190 내지 270 nm, 용매: A: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 95/5/0.1, B: CH<sub>3</sub>CN/TFA = 100/0.1, 구배: 5% B로 출발하여 2분 내에 95% B까지, 이어서 1분 동안 95% B, 또한 0.3분 내에 5% B로 되돌아 옴, 유속 1.0 ml/분)

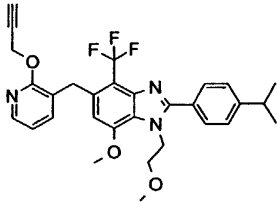
<158> MS: 542.1 (M+1)<sup>+</sup>, 1083.3 (2M+1)<sup>+</sup>

<159> 디옥산 (1.30 ml) 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (100 mg, 0.177 mmol, 제법은 실시예 4 참조)의 현탁액을 이소프로필 알콜 (208  $\mu$ l, 3.54 mmol)과 혼합하였다. 이어서, NaH (광유 중 60%, 3.9 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을, LC/MS 분석에 의해 목적인 생성물로의 90% 초과 전환율이 측정될 수 있을 때까지 50°C에서 수일 동

안 교반하였다. 이어서, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액 (50 ml)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 순수한 물질을 무색 오일로서 수득하였다.

<160> 실시예 9:

<161> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-5-(2-프로프-2-이닐옥시-피리딘-3-일메틸)-4-트리플루오로 메틸-1H-벤조이미다졸:



<162>

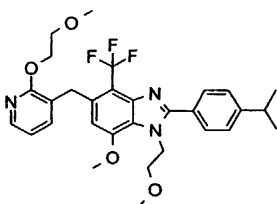
<163> R<sub>t</sub> = 2.44분 (페노메넥스 루나 C8, 2 x 50 mm, 3 μm, 검출 190 내지 270 nm, 용매: A: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 95/5/0.1, B: CH<sub>3</sub>CN/TFA = 100/0.1, 구배: 5% B로 출발하여 2분 내에 95% B까지, 이어서 1분 동안 95% B, 또한 0.3분 내에 5% B로 되돌아 옴, 유속 1.0 ml/분)

<164> MS: 538.1 (M+1)<sup>+</sup>, 1075.3 (2M+1)<sup>+</sup>

<165> 디옥산 (1.30 ml) 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (100 mg, 0.177 mmol, 제법은 실시예 4 참조)의 현탁액을 프로파르길 알콜 (208 μl, 3.54 mmol)과 혼합하였다. NaH (광유 중 60%, 156 mg, 3.9 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 50℃에서 밤새 교반하고, 그 후 추가의 NaH (광유 중 60%, 20 mg)를 첨가하였다. LC/MS 분석에서 목적인 생성물로의 대략 95%의 전환율이 나타날 때까지 (16시간) 50℃에서 교반을 계속하였다. 이어서, 물 (5 ml)을 혼합물에 첨가하였고, 이에 따라 생성물이 결정화되기 시작하였다. 물질을 여과시키고, 물로 세척하여 순수한 백색 결정을 수득하였다.

<166> 실시예 10:

<167> 2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-5-[2-(2-메톡시-에톡시)-피리딘-3-일메틸]-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로 메틸-1H-벤조이미다졸:



<168>

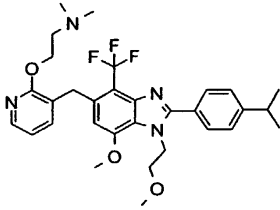
<169> R<sub>t</sub> = 2.18분 (페노메넥스 루나 C8, 2 x 50 mm, 3 μm, 검출 190 내지 270 nm, 용매: A: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 95/5/0.1, B: CH<sub>3</sub>CN/TFA = 100/0.1, 구배: 5% B로 출발하여 2분 내에 95% B까지, 이어서 1분 동안 95% B, 또한 0.3분 내에 5% B로 되돌아 옴, 유속 1.0 ml/분)

<170> MS: 558 (M+1)<sup>+</sup>

<171> 디옥산 (2 ml) 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (100 mg, 0.177 mmol, 제법은 실시예 4 참조)의 용액을 2-메톡시에탄올 (281 μl, 3.56 mmol)과 혼합하였다. NaH (광유 중 60%, 14.2 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 60℃에서 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 퀘칭시키고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 조 생성물을 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 담황색 점착성 물질을 수득하였다.

<172> 실시예 11:

<173> (2-{3-[2-(4-이소프로필-페닐)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸-5-일메틸]-피리딘-2-일옥시}-에틸)-디메틸아민:



<174>

<175>  $R_t = 1.87$ 분 (페노메넥스 루나 C8, 2 x 50 mm, 3  $\mu$ m, 검출 190 내지 270 nm, 용매: A: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/TFA = 95/5/0.1, B: CH<sub>3</sub>CN/TFA = 100/0.1, 구배: 5% B로 출발하여 2분 내에 95% B까지, 이어서 1분 동안 95% B, 또한 0.3분 내에 5% B로 되돌아 오, 유속 1.0 ml/분)

<176> MS: 571 (M+)<sup>+</sup>

<177> 디옥산 (2 ml) 중의 2-(4-이소프로필-페닐)-5-(2-메탄술폰닐-피리딘-3-일메틸)-7-메톡시-1-(2-메톡시-에틸)-4-트리플루오로메틸-1H-벤조이미다졸 (100 mg, 0.177 mmol, 제법은 실시예 4 참조)의 용액을 2-디메틸아미노에탄올 (415  $\mu$ l, 3.56 mmol)과 혼합하였다. NaH (광유 중 60%, 14.2 mg, 0.36 mmol)를 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 60°C에서 60시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액으로 켄칭시키고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합쳐진 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피 (DCM/MeOH)로 정제하여 담황색 점착성 물질을 수득하였다.

<178> 상기에 정의된 바와 같은 본 발명의 제제, 예를 들어 화학식 I의 제제, 특히 예시된 바와 같은, 유리 또는 제약학적으로 허용가능한 산 부가염 형태의 제제는, 약리 활성을 나타내며, 예를 들어 본원에서 하기에 기재하는 질병 및 상태의 치료에서 치료요법을 위한 의약품으로서 유용하다.

<179> 이노시톨 포스페이트 형성 분석:

<180> 인간 부갑상선 칼슘-감지 수용체 (PCaR)에서의 길항 활성을 측정하기 위해, 화합물을 인간 PCaR로 안정하게 형질감염된 CCL39 섬유모세포에서의 칼슘-유도된 이노시톨 포스페이트 형성의 억제를 측정하는 기능 분석으로 테스트하였다.

<181> 세포를 24-웰 플레이트 내에 시딩(seeding)하고, 융합되도록 성장시켰다. 이어서, 배양물을 무혈청 배지 중에서 24시간 동안 [<sup>3</sup>H]이노시톨 (74 Mbq/ml)로 라벨링하였다. 라벨링 후, 세포를 개질된 헤페스(Hepes)-완충 염용액 (mHBS: 130 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 0.5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0.9 mM MgSO<sub>4</sub>, 10 mM 글루코스, 20 mM HEPES, pH 7.4)으로 1회 세척하고, 20 mM LiCl의 존재 하에 37°C에서 mHBS와 인큐베이션시켜 이노시톨 모노포스파타제 활성을 차단시켰다. 테스트 화합물을 첨가하고, 3분 후에 5.5 mM 칼슘으로 PCaR을 자극하고, 추가의 20분 동안 인큐베이션을 계속하였다. 그 후, 세포를 10 mM 빙냉 포름산으로 추출하고, 형성된 이노시톨 포스페이트를 음이온 교환 크로마토그래피 및 액체 섬광 계측을 이용하여 측정하였다.

<182> 세포내 유리 칼슘의 분석:

<183> PCaR에서의 길항작용을 측정하기 위한 별법은, 세포의 칼슘에 의해 자극된 세포내 칼슘 일시적 과도 현상 (calcium transient)의 억제를 측정하는 것이었다. 인간 PCaR로 안정하게 형질감염된 CCL39 섬유모세포를 웰 당 40,000개의 세포로 96-웰 뷰플레이트(Viewplate) 내에 시딩하고, 24시간 동안 인큐베이션시켰다. 이어서, 배지를 제거하고, 2  $\mu$ M의 플루오(Fluo)-3 AM (몰레큘라 프로브즈(Molecular Probes, 네덜란드 레이덴 소재)을 함유하는 새로운 배지로 교체하였다. 통상의 실험에서, 세포를 37°C, 5% CO<sub>2</sub>에서 1시간 동안 인큐베이션시켰다. 그 후, 플레이트를 mHBS로 2회 세척하고, 웰을 테스트 화합물을 함유하는 mHBS 100  $\mu$ l로 채 충전시켰다. 실온에서 15분 동안 인큐베이션을 계속하였다. 세포내 유리 칼슘의 변화를 기록하기 위해, 플레이트를 형광 영상 플레이트 판독기 (몰레큘라 디바이스즈(Molecular Devices, 미국 캘리포니아주 서니베일 소재))로 읽었다. 각각 0.4초의 5개 측정치 (레이저 여기파장 488 nm)에서의 기준선을 기록하였다. 이어서,

세포를 칼슘 (최종 농도 2.5 mM)으로 자극하고, 형광 변화를 3분 동안 기록하였다.

<184> 상기 분석에서 측정시, 본 발명의 제제는 전형적으로 약 1000 nM 이하에서 약 10 nM 이하 범위의 IC<sub>50</sub>을 가졌다. 본 발명의 제제의 활성을 입증하기 위해, 하기 실시예를 상기한 분석을 기초로 하여 나타내었다.

실시에 번호	IC <sub>50</sub> [nM]
1	3.4
3	2.6
8	3.2
9	1.8

<185>  
<186> 본 발명에 의해, 부갑상선 호르몬 (PTH) 및 그의 유사체 및 단편을 사용한 환자의 조절된 치료는 뼈 형성에 대하여 현저한 동화 효과를 가질 수 있음이 입증된다. 따라서, 본 발명의 제제와 같이 PTH 방출을 촉진시키는 화합물은 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 뼈 상태의 예방 또는 치료에 사용할 수 있다.

<187> 따라서, 본 발명의 제제는 증가된 칼슘 결핍 또는 흡수와 관련된, 또는 뼈 내의 칼슘 고착 및 뼈 형성의 자극이 바람직한 모든 뼈 상태, 예를 들어 각종 기원의 골다공증 (예를 들어 소아, 폐경, 폐경후, 외상후 골다공증 (고령에 의해 또는 코르티코-스테로이드 치료요법 또는 비활성에 의해 발생된 것)), 골절, 골격 탈회와 관련된 급성 및 만성 상태를 포함한 골병증, 골연화증, 치주골 손실, 또는 관절염 또는 골관절염으로 인한 뼈 손실의 예방 또는 치료, 또는 부갑상선기능저하증의 치료를 위해 지시된다.

<188> 예방 또는 치료가능한 추가의 질병 및 질환으로는, 예를 들어 발작, 뇌졸중, 두부 외상, 척수 손상, 저산소증-유도된 신경 세포 손상 (예컨대 심장 정지 또는 신생아 곤란증에서), 간질, 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 헌팅턴병 및 파킨슨병, 치매, 근육 긴장, 우울증, 불안증, 공황 장애, 강박 장애, 외상후 스트레스 장애, 정신분열증, 항정신병 약물 약성증후군, 울혈성 심부전증; 고혈압; 창자 운동 장애, 예컨대 설사, 및 경련성 대장 및 피부과적 장애 (예를 들어 조직 치유, 예컨대 화상, 궤양 및 상처에서)가 포함된다.

<189> 본 발명의 제제는 특히 각종 기원의 골다공증의 예방 또는 치료를 위해 지시된다.

<190> 상기 모든 용도에서, 지시된 1일 투여량은 본 발명의 화합물 약 0.03 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 0.03 내지 200 mg, 보다 바람직하게는 0.03 내지 30 mg, 더욱 더 바람직하게는 0.1 내지 10 mg의 범위이다. 본 발명의 제제는 1일 2회 또는 1주 2회 이하로 투여할 수 있다.

<191> 본 발명의 제제는 유리 형태 또는 제약학적으로 허용가능한 염 형태로 투여할 수 있다. 이러한 염은 통상의 방식으로 제조될 수 있고, 이는 유리 화합물과 동일한 정도 크기의 활성을 나타낸다. 본 발명은 또한, 유리 염기 형태 또는 제약학적으로 허용가능한 염 형태의 본 발명의 제제를 제약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 이러한 조성물은 통상의 방식으로 제제화될 수 있다. 본 발명의 제제는 임의의 통상의 방식으로, 예를 들어 비경구로, 예를 들면 주사가능 용액 또는 현탁액의 형태로, 소화관내로, 예를 들어 경구로, 예를 들면 정제 또는 캡슐 형태로, 또는 경피, 비강 또는 좌약 형태로 투여할 수 있다.

<192> 상기한 본 발명에 따라, 추가로,

<193> a) 의약품으로서 사용하기 위한 본 발명의 제제 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염;

<194> b) 유효량의 본 발명의 제제 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염을 상기한 질환 및 질병의 예방 또는 치료가 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체의 상기 질환 및 질병의 예방 또는 치료 방법;

<195> c) 예를 들어 상기 b)에서와 같은 방법에 사용하기 위한 제약 조성물의 제조에 사용하기 위한 본 발명의 제제 또는 제약학적으로 허용가능한 그의 염

<196> 이 제공된다.

<197> 본 발명의 추가의 실시양태에 따라, 본 발명의 제제는 다른 치료요법, 예를 들어 뼈 흡수 억제제 또는 뼈 형성 촉진제를 사용한 치료요법 (예를 들어, 골다공증 치료요법에서, 또는 암 치료요법에서와 같은), 특히 칼슘, 칼시토닌 또는 그의 유사체 또는 유도체, 예를 들어 연어, 뱀장어 또는 인간 칼시토닌, 스테로이드 호르몬, 예를 들어 에스트로겐, 부분적 에스트로겐 작용제 또는 에스트로겐-게스타겐 조합, SERM (선택적 에스트로겐 수용체 조절제), 예를 들어 탈록시펜, 라소폭시펜, 바제독시펜, 아르족시펜, TSE-424, FC1271, 티볼론 (리비알(Livia

1)Ⓣ), 비타민 D 또는 그의 유사체, 비스포스포네이트, 예를 들어 주사가능한 제제, 예컨대 졸레드론산 또는 이반드로네이트, RNKL 억제제, 예를 들어 테노수맵, PTH, PTH 단편 또는 PTH 유도체, 예를 들어 PTH (1-84), PTH (1-34), PTH (1-36), PTH (1-38), PTH (1-31)NH<sub>2</sub> 또는 PTS 893, 또는 카텡신 K 억제제, 예를 들어 발리카탐을 사용한 치료요법에 대한 보조제 또는 보강제로서 사용될 수 있다.

<198>

본 발명의 제제를, 예를 들어 뼈 흡수 억제 치료요법에 대한 보강제로서 이와 함께 투여하는 경우, 동시 투여되는 억제제에 대한 투여량은 물론 사용된 억제제 약물의 유형에 따라, 예를 들어 이것이 스테로이드인지 칼시토닌인지에 따라, 치료되는 상태에 따라, 이것이 치유적 치료요법인지 예방적 치료요법인지에 따라, 요법 등에 따라 달라질 것이다. 투여는 임의의 편리한 방식으로, 예를 들어 비경구로, 경구로 수행할 수 있고, 또한 동시에, 별도로 또는 순차적으로, 또는 상이한 시간 간격으로 투여할 수 있다.