

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037199**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента	2021.02.18	(51) Int. Cl.	<i>C07D 403/04</i> (2006.01) <i>A61P 3/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/08</i> (2006.01) <i>A61P 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 25/28</i> (2006.01) <i>A61P 29/00</i> (2006.01) <i>A61P 35/00</i> (2006.01) <i>A61P 37/00</i> (2006.01) <i>A61K 31/506</i> (2006.01)
(21) Номер заявки	201991294		
(22) Дата подачи заявки	2017.12.08		

(54) **ЗАМЕЩЕННОЕ ПРОИЗВОДНОЕ БЕНЗИМИДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРА АКТИВНОСТИ TNF**

(31) 1620948.8	(56) WO-A1-2013186229
(32) 2016.12.09	
(33) GB	
(43) 2019.12.30	
(86) PCT/EP2017/082092	
(87) WO 2018/104534 2018.06.14	

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЮСБ БАЙОФАРМА СПРЛ (BE)

(72) Изобретатель:
Хер Яг Паул (GB)

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к 2-(5-{1-[2-(диформетокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-олу или его фармацевтически приемлемой соли, который является активным модулятором активности TNF α человека и поэтому может быть полезным для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, включая аутоиммунные и воспалительные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, боль и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, метаболические нарушения, офтальмологические нарушения и онкологические нарушения.

B1

037199

037199 B1

Настоящее изобретение относится к замещенному конденсированному производному имидазола и к его применению в терапии. В частности, настоящее изобретение относится к фармакологически активному замещенному производному 1H-бензимидазола. Это соединение действует как модулятор передачи сигнала TNF α и поэтому является полезным для применения в качестве фармацевтического средства, в особенности для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, офтальмологических нарушений и онкологических нарушений.

TNF α является прототипическим представителем надсемейства белков фактора некроза опухоли (TNF), которые обладают общей основной функцией, регулированием жизнеспособности клеток и гибели клеток. Одной особенностью структуры, общей для всех известных представителей надсемейства TNF, является образование тримерных комплексов, которые связываются с конкретными рецепторами надсемейства TNF и активируют их. Так, например, TNF α существует в растворимой и трансмембранной формах и передает сигнал через два рецептора, известных как TNFR1 и TNFR2, в разные функциональные конечные точки.

В продаже уже имеются различные продукты, обеспечивающие модулирование активности TNF α . Все они утверждены к применению для лечения воспалительных и аутоиммунных нарушений, таких как ревматоидный артрит и болезнь Крона. Все в настоящее время утвержденные к применению продукты являются макромолекулярными и действуют путем ингибирования связывания TNF α человека с его рецептором. Типичные макромолекулярные ингибиторы TNF α включают антитела к TNF α и растворимые белки слияния рецептора TNF α . Примеры имеющихся в продаже антител к TNF α включают полные антитела человека, такие как адалимумаб (Гумира®) и голимумаб (Симпони®), химерные антитела, такие как инфликсимаб (Ремикаде®), и пэгилированные фрагменты Fab', такие как цертолизумабпэгол (Цимзия®). Примером имеющегося в продаже растворимого белка слияния рецептора TNF α является этанерцепт (Энбрел®).

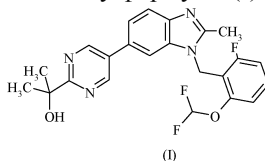
Представители надсемейства TNF, включая сам TNF α , участвуют в различных физиологических и патологических функциях, которые предположительно играют роль в ряде патологических состояний, имеющих важное значение в медицине (см. например, статью M.G. Tansey & D.E. Szymkowski, *Drug Discovery Today*, 2009, 14, 1082-1088 и статью F.S. Carneiro et al., *J. Sexual Medicine*, 2010, 7, 3823-3834).

Поэтому соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются активными модуляторами активности TNF α человека и могут быть полезными для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека, которые включают аутоиммунные и воспалительные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, боль и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения; метаболические нарушения, офтальмологические нарушения и онкологические нарушения.

Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут быть полезными для использования в качестве фармакологических стандартов при разработке новых биологических тестов и при поиске новых фармакологических средств. Так, в одном варианте осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать в качестве радиолигандов при анализах, предназначенных для обнаружения фармакологически активных соединений. В другом варианте осуществления некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно использовать для присоединения к флуорофору с получением флуоресцентных конъюгатов, которые можно использовать при анализах (например, в исследовании поляризации флуоресценции) для обнаружения фармакологически активных соединений.

В документе WO 2013/186229 описан класс производных бензимидазола, для которых показано, что они являются модуляторами передачи сигнала TNF α , полезных для лечения неблагоприятных воспалительных и аутоиммунных нарушений, неврологических и нейродегенеративных нарушений, боли и ноцицептивных нарушений, сердечно-сосудистых нарушений, метаболических нарушений, офтальмологических нарушений и онкологических нарушений.

Настоящее изобретение относится к 2-(5-{1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-олу формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, входят в общий объем документа WO 2013/186229. Однако в этой публикации не раскрывается конкретное соединение формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли для применения для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемая соль для применения для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

Другим объектом настоящего изобретения является применение соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, неврологического или нейродегенеративного нарушения, боли или ноцицептивного нарушения, сердечно-сосудистого нарушения, метаболического нарушения, офтальмологического нарушения или онкологического нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, соединения формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

Для применения в медицине соли соединений формулы (I) должны являться фармацевтически приемлемыми солями. Однако для получения соединений, применимых в настоящем изобретении, или их фармацевтически приемлемых солей можно использовать другие соли. Стандартные принципы, лежащие в основе выбора и получения фармацевтически приемлемых солей, описаны, например, в публикации Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, ed. P.H. Stahl & C.G. Wermuth, Wiley-VCH, 2002. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединения формулы (I) включают соли присоединения с кислотами, которые можно получить, например, путем смешивания раствора соединения формулы (I) с раствором фармацевтически приемлемой кислоты.

Следует понимать, что каждый отдельный атом, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, в действительности может содержаться в форме любого из его изотопов, встречающихся в природе, причем наиболее часто встречающийся изотоп (изотопы) является предпочтительным. Так, например, каждый отдельный атом водорода, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^1H , ^2H (дейтерий) или ^3H (тритий), предпочтительно в виде ^1H . Аналогичным образом, например, каждый отдельный атом углерода, содержащийся в формуле (I) или в формулах, представленных ниже в настоящем изобретении, может содержаться в виде атома ^{12}C , ^{13}C или ^{14}C , предпочтительно в виде ^{12}C .

Соединения, предлагаемые настоящим изобретением, полезны для лечения и/или предупреждения различных заболеваний человека. Они включают аутоиммунные и воспалительные нарушения, неврологические и нейродегенеративные нарушения, боль и ноцицептивные нарушения, сердечно-сосудистые нарушения, метаболические нарушения, офтальмологические нарушения и онкологические нарушения.

Воспалительные и аутоиммунные нарушения включают системные аутоиммунные нарушения, аутоиммунные эндокринные нарушения и органоспецифические аутоиммунные нарушения. Системные аутоиммунные нарушения включают системную красную волчанку (SLE), псориаз, псориатическую артропатию, васкулит, воспалительную миопатию (включая полимиозит, дерматомиозит, миозит с включенными тельцами), склеродермию, рассеянный склероз, системный склероз, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, неспецифический воспалительный артрит, ювенильный воспалительный артрит, ювенильный идиопатический артрит (включая его олигосуставный и полисуставный типы), анемию при хроническом заболевании (ACD), болезнь Стилла (возникающую в юности и/или у взрослых), болезнь Бехчета и синдром Шегрена. Аутоиммунные эндокринные нарушения включают тиреоидит. Органоспецифические аутоиммунные нарушения включают болезнь Аддисона, гемолитическую или злокачественную анемию, острое повреждение почек (AKI; включая индуцированную цисплатином AKI), диабетическую нефропатию (DN), обструктивную уропатию (включая индуцированную цисплатином обструктивную уропатию), гломерулонефрит (включая синдром Гудпасчера, гломерулонефрит опосре-

дуемый иммунным комплексом, и гломерулонефрит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA)), волчаночный нефрит (LN), болезнь минимальных изменений, болезнь Грейвса, идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, воспалительную болезнь кишечника (включая болезнь Крона, язвенный колит, колит неопределенной этиологии и резервуарный илеит (паучит)), пузырчатку, атопический дерматит, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз, аутоиммунный пневмонит, аутоиммунный кардит, злокачественную миастению, самопроизвольное бесплодие, остеопороз, остеопению, эрозивное заболевание кости, хондрит, дистрофию и/или разрушение хрящей, фиброзные нарушения (включая различные типы фиброза печени и легких), астму, ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (COPD), респираторный дистресс-синдром, сепсис, лихорадку, мышечную дистрофию (включая мышечную дистрофию Дюшенна), отторжение трансплантата органа (включая отторжение аллотрансплантата почки), склерит (включая гигантоклеточный артериит, склерит), артериит Такаясу, гнойный гидраденит, гангренозную пиодермию, саркоидоз, ревматическую полимиалгию и осевой спондилоартрит.

Неврологические и нейродегенеративные нарушения включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, ишемию, удар, боковой амиотрофический склероз, повреждение спинного мозга, травму головы, припадки и эпилепсию.

Сердечно-сосудистые нарушения включают тромбоз, гипертрофию сердца, гипертензию, нерегулярные сердечные сокращения (например, при сердечной недостаточности) и сексуальные нарушения (включая эректильную дисфункцию и женскую половую дисфункцию). Модуляторы функции TNF α также можно применять для лечения и/или предупреждения инфаркта миокарда (см. J.J. Wu et al., JAMA, 2013, 309, 2043-2044).

Метаболические нарушения включают диабет (включая инсулинозависимый сахарный диабет и юношеский диабет), дислипидемию и метаболический синдром.

Офтальмологические нарушения включают ретинопатию (включая диабетическую ретинопатию, пролиферативную ретинопатию, непролиферативную ретинопатию и ретролетальную фиброплазию), отек желтого пятна (включая диабетический отек желтого пятна), возрастную дегенерацию желтого пятна (ARMD), васкуляризацию (включая васкуляризацию роговицы и неоваскуляризацию), окклюзию вены сетчатки и разные типы увеита (включая ирит) и кератита.

Онкологические нарушения, которые могут быть острыми или хроническими, включают пролиферативные нарушения, в особенности рак и связанные с раком осложнения (включая осложнения со стороны скелета, кахексию и анемию). Конкретные категории рака включают гематологические злокачественные заболевания (включая лейкоз и лимфому) и негематологические злокачественные заболевания (включая солидные опухоли, саркому, менингиому, мультиформную глиобластому, нейробластому, меланому, карциному желудка и почечно-клеточную карциному). Хронический лейкоз может быть миелодным или лимфоидным. Целый ряд лейкозов включает лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), хронический лимфоцитарный/лимфоидный лейкоз (СLL), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (АLL), острый миелогенный лейкоз (АМL), миелодиспластический синдром, хронический нейтрофильный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, лейкоз из клеток зоны мантии, множественную миелому, острый мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз и эритролейкоз. Целый ряд лимфом включает злокачественную лимфому, ходжкинскую лимфому, неходжкинскую лимфому, лимфобластную Т-клеточную лимфому, лимфому Беркитта, фолликулярную лимфому, MALT1-лимфому и лимфому краевой зоны. Целый ряд негематологических злокачественных заболеваний включает рак предстательной железы, легких, молочной железы, прямой кишки, толстой кишки, лимфатических узлов, мочевого пузыря, почек, предстательной железы, печени, яичников, матки, шейки матки, головного мозга, кожи, кости, желудка и мышц. Модуляторы функции TNF α также можно использовать для повышения безопасности активного противоракового воздействия TNF (см. F.V. Hauwermeiren et al., J. Clin. Invest, 2013, 123, 2590-2603).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, которая содержит соединение формулы (I), как описано выше, или его фармацевтически приемлемую соль совместно с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей.

Фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в форме, пригодной для перорального, трансбуккального, парентерального, назального, местного, глазного или ректального введения, или в форме, пригодной для введения путем ингаляции или вдувания.

Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме таблеток, лепешек или капсул, приготовленных по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых инертных наполнителей, таких как связующие (например, предварительно желатинизированный кукурузный крахмал, поливинилпирролидон или гидроксипропилметилцеллюлоза); наполнители (например, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза или гидрофосфат кальция); смазывающие вещества (например, стеарат магния, тальк или диоксид кремния); разрыхлители (например, картофельный крахмал или натриевая соль гликолята крахмала) или смачивающие агенты

(например, лаурилсульфат натрия). На таблетки можно нанести покрытия по методикам, хорошо известным в данной области техники. Жидкие препараты, предназначенные для перорального введения, могут находиться, например, в форме растворов, сиропов или суспензий или они могут представлять собой сухой препарат, предназначенный для проводимого перед использованием восстановления водой или другим подходящим разбавителем. Такие жидкие препараты можно приготовить по обычным методикам с использованием фармацевтически приемлемых добавок, таких как суспендирующие агенты, эмульгирующие агенты, неводные растворители или консерванты. Эти препараты также могут содержать соли, оказывающее буферное воздействие, вкусовые добавки, красители или подсластители, если это является целесообразным.

Препараты, предназначенные для перорального введения, можно готовить в таком виде, чтобы обеспечить регулируемое высвобождение активного соединения.

Композиции, предназначенные для трансбуккального введения, могут находиться, например, в форме таблеток или лепешек, приготовленных обычным образом.

Соединения формулы (I) можно приготовить для парентерального введения путем инъекции, например инъекции ударной дозы вещества, или путем вливания. Препараты для инъекции могут поставляться в разовой дозированной форме, например в стеклянных ампулах, или содержащих множество доз контейнерах, например в стеклянных флаконах. Композиции для инъекции могут находиться в таких формах, как суспензии, растворы или эмульсии в масле или водных разбавителях и могут содержать применяющиеся для приготовления препаратов средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие, консервирующие и/или диспергирующие средства. Альтернативно, активный ингредиент может находиться в порошкообразной форме для проводимого перед применением восстановления с помощью подходящего разбавителя, например стерильной апиrogenной воды.

В дополнение к препаратам, описанным выше, соединения формулы (I) также можно приготовить в виде препаратов-депо. Такие препараты пролонгированного действия можно вводить путем имплантации или внутримышечной инъекции.

В случае назального введения или введения путем ингаляции соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде материалов для распыления с использованием в упаковках под давлением или устройствах типа небулайзер с применением подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, фтортрихлорметана, дихлортетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа или смеси газов.

При необходимости композиции можно использовать в упаковке или дозирующем устройстве, которое может включать одну или большее количество разовых дозированных форм, содержащих активный ингредиент. К упаковке или дозирующему устройству могут прилагаться инструкции по введению.

В случае местного введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, жидкие нефтепродукты, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона, содержащего активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Предпочтительные носители включают, например, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, бензиловый спирт, 2-октилдодеканол и воду.

В случае введения в глаза соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом обладающем необходимым значением pH стерильном физиологическом растворе без добавления или с добавлением консерванта, такого как бактерицидное или фунгицидное средство, например фенолмеркурнитрат, бензилалконийхлорид или хлоргексидинацетат. Альтернативно, в случае введения в глаза соединения можно приготовить в виде мази, такой как на основе вазелинового масла.

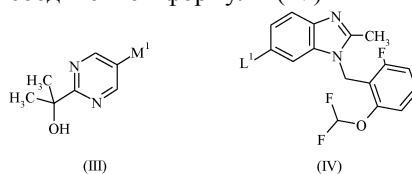
В случае ректального введения соединения, предназначенные для применения в настоящем изобретении, обычным образом можно приготовить в виде суппозиториев. Их можно приготовить путем смешивания активного компонента с подходящим не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением активного компонента. Такие вещества включают, например, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Количество соединения, предназначенного для применения в настоящем изобретении, необходимое для профилактики или лечения конкретного патологического состояния, будет меняться в зависимости от выбранного соединения и состояния подвергающегося лечению пациента. Однако обычно суточные дозы могут составлять примерно от 10 нг/кг до 1000 мг/кг, обычно от 100 нг/кг до 100 мг/кг, например примерно от 0,01 до 40 мг/(кг массы тела) при пероральном или трансбуккальном введении, от примерно 10 нг/кг до 50 мг/(кг массы тела) при парентеральном введении и от примерно 0,05 до примерно 1000 мг, например от примерно 0,5 до примерно 1000 мг, при назальном введении или введении путем ингаляции

или вдувания.

При необходимости соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить совместно с другим фармацевтически активным средством, например противовоспалительным средством.

Соединение формулы (I), приведенной выше, можно получить по методике, которая включает реакцию соединения формулы (III) с соединением формулы (IV)

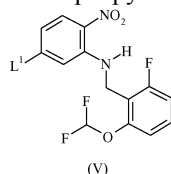


в которой L^1 обозначает подходящую отщепляющуюся группу, и M^1 обозначает фрагмент бороновой кислоты $-B(OH)_2$ или ее циклического эфира, полученного с органическим диолом, например пинаколом, 1,3-пропандиолом или неопентилгликолем; в присутствии катализатора на основе переходного металла.

Отщепляющаяся группа L^1 обычно представляет собой атом галогена, например брома.

Предпочтительно, если катализатором на основе переходного металла, используемым для реакции соединения (III) и соединения (IV), является [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), дихлор[1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II), тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) или комплекс бис-[3-(дифенилфосфанил)циклопента-2,4-диен-1-ил]железо-дихлорпалладий-дихлорметан. Предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии основания, например неорганического основания, такого как карбонат натрия, или карбонат калия, или фосфат калия. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например простом циклическом эфире, таком как 1,4-диоксан.

Промежуточные продукты формулы (IV), приведенной выше, можно получить по двухстадийной методике, которая включает (i) восстановление нитрогруппы, содержащейся в соединении формулы (V)



в которой L^1 является таким, как определено выше; и (ii) реакцию полученного таким образом производного амина с уксусной кислотой.

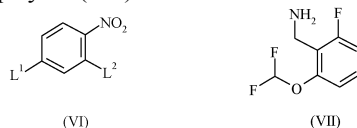
Стадию (i) указанной выше методики обычно можно провести путем каталитического гидрирования соединения (V), которое обычно включает обработку соединения (V) газообразным водородом в присутствии катализатора гидрирования, такого как палладий на угле.

Альтернативно, восстановление соединения (V) можно провести путем обработки элементарным железом или цинком, обычно при повышенной температуре в присутствии уксусной кислоты.

Альтернативно, восстановление соединения (V) можно провести путем обработки хлоридом олова(II), обычно при повышенной температуре в присутствии неорганической кислоты, такой как хлористоводородная кислота.

Стадию (ii) указанной выше методики обычно проводят путем нагревания полученного производного амина в уксусной кислоте.

Промежуточные продукты формулы (V), приведенной выше, можно получить по реакции соединения формулы (VI) с соединением формулы (VII)



в которой L^1 является таким, как определено выше, и L^2 обозначает заменяемую группу.

Заменяемая группа L^2 обычно представляет собой атом галогена, например фтор.

Предпочтительно, если реакцию проводят в присутствии основания, например неорганического основания, такого как карбонат калия. Реакцию обычно проводят при повышенной температуре в подходящем растворителе, например циклическом амине, таком как 1-метил-2-пирролидинон.

Если они не имеются в продаже, то исходные вещества формул (III), (VI) и (VII) можно получить по методикам, аналогичным описанным в прилагающихся примерах, или по стандартным методикам, хорошо известным в данной области техники.

Если при использовании любой из описанных выше методик получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, образуется смесь продуктов, то искомым продуктом можно из нее выделить на подходящей стадии с помощью обычных методик, таких как препаративная ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография) или колоночная хроматография с использованием, например, диоксида

кремния и/или оксида алюминия вместе с подходящей системой растворителей.

В ходе проведения любой из указанных выше последовательностей синтеза может оказаться необходимой и/или желательной защита чувствительных или реакционноспособных групп в любой из участвующих в реакциях молекул. Это можно выполнить с помощью обычных защитных групп, таких как описанные в публикациях *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F. W. McOmie, Plenum Press, 1973 и *T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 3rd edition, 1999. Защитные группы можно удалить на любой подходящей последующей стадии по методикам, известным в данной области техники.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют активность TNF α в имеющихся в продаже полученных из НЕК-293 клетках репортерной линии, известной как НЕК-BlueTM CD40L. Клетки этой линии НЕК-293 являются стабильными трансфектантами, экспрессирующими SEAP (секретируемая эмбриональная щелочная фосфатаза) при регулировании минимальным промотором IFN β , слитым с 5 связывающими центрами NF- κ B. Секреция SEAP этими клетками с помощью TNF α стимулируется зависимым от концентрации образом. По данным биологического исследования НЕК-293, также называющегося в настоящем изобретении исследованием репортерного гена, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным менее 50 нМ.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, эффективно подавляют связывание флуоресцирующего конъюгата с TNF α при исследовании с помощью анализа поляризации флуоресценции, описанного в настоящем изобретении. В действительности, при исследовании с помощью этой методики анализа соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, характеризуются значением IC₅₀, равным менее 20 нМ.

Анализ поляризации флуоресценции.

Получение соединения (A).

1-(2,5-Диметилбензил)-6-[4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-2-(пиридин-4-илметил)-1H-бензимидазол - ниже в настоящем изобретении называющееся "соединением (A)" - можно получить по методике, описанной в примере 499 в WO 2013/186229; или по аналогичной методике.

Получение флуоресцирующего конъюгата.

Соединение (A) (27,02 мг, 0,0538 ммоль) растворяли в DMSO (диметилсульфоксид) (2 мл). 5-(6)-Карбоксифлуоресцеинсукциниловый эфир (24,16 мг, 0,0510 ммоль) (Invitrogen catalogue number: C1311) растворяли в DMSO (1 мл) и получали ярко-желтый раствор. Эти два раствора смешивали при комнатной температуре, смесь приобретала красный цвет. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Вскоре после смешивания отбирали аликвоту объемом 20 мкл и разбавляли в 80:20 смеси AcOH:H₂O для анализа с помощью ЖХ-МС (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) с использованием системы для ЖХ-МС 1200RR-6140. На хроматограмме обнаружены 2 близких по времени элюирования пика при временах удерживания, равных 1,42 и 1,50 мин, оба отвечающих массе (M+H)⁺=860,8 ат. ед. массы, соответствующие двум продуктам, образовавшимся с 5- и 6-замещенными карбоксифлуоресцеиновой группой. Другой пик при времени удерживания, равном 2,21 мин, соответствовал массе (M+H)⁺=502,8 ат. ед. массы, соответствующему соединению (A). Не обнаружены пики непрореагировавшего 5-(6)карбоксифлуоресцеинсукцинилового эфира. Площади пиков составляли 22,0, 39,6 и 31,4% для трех сигналов, что указывало на равную 61,6% степень превращения этих двух изомеров искомого флуоресцирующего конъюгата в этот момент времени. Дополнительные аликвоты объемом 20 мкл отбирали через несколько часов и затем после перемешивания в течение ночи разбавляли, как и выше, и анализировали с помощью ЖХ-МС. В эти моменты времени степень превращения была найдена равной 79,8 и 88,6% соответственно. Смесь очищали с помощью препаративной системы ВЭЖХ с УФ-детектированием. Объединенные очищенные фракции сушили вымораживанием для удаления избытка растворителя. После сушки вымораживанием выделяли оранжевое твердое вещество (23,3 мг), эквивалентное 0,027 ммоль флуоресцирующего конъюгата, что соответствовало полному выходу реакции и очистки с помощью препаративной ВЭЖХ, равному 53%.

Ингибирование связывания флуоресцирующего конъюгата с TNF α .

Соединения исследовали при 10 концентрациях, начиная с 25 мкМ, при конечной концентрации DMSO при анализе, равной 5%, путем предварительного инкубирования с TNF α в течение 60 мин при температуре окружающей среды в 20 мМ Tris (Tris - трис(гидроксиметиламинометан)), 150 мМ NaCl, 0,05% Tween 20, затем добавляли флуоресцирующий конъюгат и дополнительно инкубировали в течение 20 ч при температуре окружающей среды. Конечные концентрации TNF α и флуоресцирующего конъюгата равнялись 10 и 10 нМ соответственно при полном объеме исследуемого раствора, равном 25 мкл. Планшеты считывали в считывающем устройстве для планшетов, способном регистрировать поляризацию флуоресценции (например, в считывающем устройстве Analyst HT или в считывающем устройстве Envision). Значение IC₅₀ рассчитывали с помощью XLfitTM (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции соединение, приведенное в прилагающемся примере, обладало значением IC₅₀, равным менее 20 нМ или ме-

нее.

Таким образом, установлено, что по данным исследования с помощью анализа поляризации флуоресценции соединение, приведенное в прилагающемся примере, обладало значением IC_{50} , равным от 0,1 до 20 нМ.

Исследование репортерного гена.

Ингибирование индуцированной с помощью $TNF\alpha$ активации NF- κ B.

Стимулирование клеток HEK-293 с помощью $TNF\alpha$ приводит к активации пути NF- κ B. Линию репортерных клеток, использующуюся для определения активности $TNF\alpha$, приобретали у фирмы InvivoGen. HEK-Blue™ CD40L является линией стабильных трансфицированных клеток HEK-293, экспрессирующих SEAP (секретированная эмбриональная щелочная фосфатаза) под контролем IFNP минимального промотора, слитого с пятью связывающими центрами NF- κ B. Секретирование SEAP этими клетками стимулируется зависимым от концентрации образом с помощью $TNF\alpha$ при EC_{50} , равной 0,5 нг/мл для $TNF\alpha$ человека. Разведения соединений готовили из 10 мМ исходных растворов в DMSO (конечная концентрация DMSO при анализе равна 0,3%) и получали построенную по 10 точкам зависимость для 3-кратных серийных разведений (например, конечные концентрации, равные от 30000 до 2 нМ). Разведенное соединение предварительно инкубировали с $TNF\alpha$ в течение 60 мин и затем помещали в 384-луночный планшет для микротитрования и инкубировали в течение 18 ч. Конечная концентрация $TNF\alpha$ в планшете для анализа равнялась 0,5 нг/мл. Активность SEAP определяли в надосадочной жидкости с использованием субстрата для колориметрического исследования, например среды для детектирования QUANTI-Blue™ или HEK-Blue™ (InvivoGen). Выраженное в процентах ингибирование для разведений соединения рассчитывали в диапазоне от контрольного DMSO и максимального ингибирования (при избытке контрольного соединения), и значения IC_{50} рассчитывали с помощью XLfit™ (4-параметрическая логистическая модель) с использованием программного обеспечения ActivityBase.

Установлено, что по данным исследования с помощью анализа репортерного гена соединение, приведенное в прилагающемся примере, обладало значением IC_{50} , равным менее 50 нМ.

Таким образом, установлено, что по данным исследования с помощью анализа репортерного гена соединение, приведенное в прилагающемся примере, обладало значением IC_{50} , равным от 0,5 до 50 нМ.

Приведенный ниже пример иллюстрирует получение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении.

Примеры

Аббревиатуры.

DCM - дихлорметан,

EtOAc - этилацетат,

DMSO - диметилсульфоксид,

ч - час(ы),

ЖХМС - жидкостная хроматография-масс-спектрометрия,

ГХМС - газовая хроматография-масс-спектрометрия,

М - масса,

ВУ - время удерживания.

Номенклатура.

Названия соединений получены с помощью программного обеспечения ACD/Name Batch (Network) version 12.0 и/или Accelrys Draw 4.0.

Условия проведения анализа.

ЖХМС.

Методика 1.

Waters Acquity-SQD, колонка Waters Acquity UPLC ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7 мкм.

Подвижная фаза А: 10 мМ формиат аммония+0,1% аммиака.

Подвижная фаза В: 95% ацетонитрила+5% H₂O+0,1% аммиака.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура колонки: 40°C.

Программа градиентного режима

Время	А,%	В,%
0,00	95	5
0,50	95	5
1,75	5	95
2,00	5	95
2,25	95	5

ЖХМС, SC_ACID.

Колонка: Waters XSelect (C18, 30×2,1 мм, 3,5 мкм) с клапаном: 1.

Скорость потока: 1 мл/мин.

Температура колонки: 35°C.
 Элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.
 Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде.
 Линейный градиентный режим: t=0 мин 5% А, t=1,6 мин 98% А, t=3 мин 98% А.
 Детектирование: ДДМ (детектор с диодной матрицей) (220-320 нм).
 Детектирование: МСД (масс-селективный детектор) (ИЭР (ионизация электрораспылением) в режиме положительных/отрицательных ионов), диапазон масс: 100-800.
 Детектирование: ИДСР (испарительное детектирование с использованием светорассеяния) (PL-ELS 2100): скорость потока газа: 1,2 мл/мин, температура газа: 70°C, температура небулайзера: 50°C.
 ЖХМС, AN_ACID.
 Колонка: Waters XSelect (C18, 50×2,1 мм, 3,5 мкм) с клапаном: 2.
 Скорость потока: 0,8 мл/мин.
 Температура колонки: 35°C.
 Элюент А: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле.
 Элюент В: 0,1% муравьиной кислоты в воде.
 Линейный градиентный режим: t=0 мин 5% А, t=3,5 мин 98% А, t=6 мин 98% А.
 Детектирование: ДДМ (220-320 нм).
 Детектирование: МСД (ИЭР в режиме положительных/отрицательных ионов), диапазон масс: 100-800.
 Детектирование: ИДСР (PL-ELS 2100): скорость потока газа: 1,2 мл/мин, температура газа: 70°C, температура небулайзера: 50°C.
 ГХМС.
 Методика S.
 Прибор: Agilent 6890N.
 Колонка: Rxi-5MS, 20 м, ВД (внутренний диаметр): 180 мкм, ТП (толщина пленки): 0,18 мкм.
 Средняя скорость: 50 см/с.
 Газ-носитель: He.
 Начальная температура: 60°C.
 Начальное время: 1,0 мин.
 Задержка растворителя: 1,3 мин.
 Скорость: 50°C/мин.
 Конечная температура: 250°C.
 Конечное время: 3,5 мин.
 Коэффициент деления пробы: 20:1.
 Температура инжектора: 250°C.
 Инжектируемый объем: 1 мкл.
 Детектирование: МСД (ЭУ (ионизация электронным ударом) в режиме положительных ионов).
 Температура детектора: 280°C.
 Диапазон масс: 50-550.
 Детектирование: ПИД (пламенный ионизационный детектор).
 Температура детектора: 300°C.
 Промежуточный продукт 1. 2-(Дифторметокси)-6-фторбензонитрил.
 К раствору 2-фтор-6-гидроксибензонитрила (14,78 г, 108 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) добавляли гидроксид натрия (25,9 г, 647 ммоль) в воде (120 мл). Смесь нагревали до 65°C и с помощью фильтрационной свечи через раствор пропускали хлордиформетан (13,98 г, 162 ммоль). Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и образовавшиеся осадки отфильтровывали. Слои фильтрата разделяли и органическую фазу объединяли с органическим слоем, полученным при повторении такого же эксперимента с использованием в качестве исходного вещества 2-фтор-6-гидроксибензонитрила (20,0 г, 146 ммоль). Объединенный органический слой промывали рассолом (2×100 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученную суспензию разбавляли диэтиловым эфиром (80 мл) и промывали водой (3×40 мл) и рассолом (2×40 мл), затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (34,2 г, 68%) в виде желтого масла, которое использовали без дополнительной очистки. δ_H (300 МГц, DMSO-d₆) 7,88 (td, J 8,6, 6,8 Гц, 1H), 7,50 (t, J 72,0 Гц, 1H), 7,43 (t, J 8,8 Гц, 1H), 7,34 (d, J 8,6 Гц, 1H). ГХМС (методика S) [M]⁺ 187, ВУ 3,40 мин (95,5%).
 Промежуточный продукт 2. [2-(Дифторметокси)-6-фторфенил]метанамин.
 В стальном автоклаве в атмосфере аргона никель Ренея (~8 г, 50 мас.% суспензия в воде) добавляли к раствору промежуточного продукта 1 (44,5 г, 214 ммоль, чистота 90%) в метанольном растворе аммиака (7М, 400 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода при давлении, равном 10 бар, до тех пор, пока больше не наблюдалось потребление водорода. Реакционную смесь фильтровали через слой кизельгура, затем фильтрат частично концентрировали (>225 мбар, 40°C) и получали искомое соединение (146,1 г) в виде зеленой жидкости, которую использовали без дополнительной очи-

стки. ГХМС (методика S) $[M-H]^+$ 190, ВУ 3,35 мин (чистота 87%).

Промежуточный продукт 3. 5-Бром-N-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-нитроанилин.

Карбонат калия (22,11 г, 160 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-2-фтор-1-нитробензола (32 г, 145 ммоль) и промежуточного продукта 2 (30,6 г, 160 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (320 мл). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (~750 мл) и водой (~750 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (7×200 мл) и раствором (2×250 мл), затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали, концентрировали в вакууме и выпаривали совместно с диэтиловым эфиром и получали искомое соединение (68,6 г) в виде темно-желтого/оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. δ_H (300 МГц, CDCl₃) 8,35 (br s, 1H), 8,02 (d, J 9,1 Гц, 1H), 7,44-7,23 (m, 2H), 7,02 (t, J 8,8 Гц, 2H), 6,78 (dd, J 9,1, 1,9 Гц, 1H), 6,63 (t, J 72,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J 5,8 Гц, 2H). ЖХМС (SC_ACID) $[M+H]^+$ 391/393 (содержащие Br фрагменты), ВУ 2,31 мин (чистота 85%).

Промежуточный продукт 4. 6-Бром-1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол.

Порошкообразный цинк (34,4 г, 527 ммоль) добавляли к раствору промежуточного продукта 3 (68,68 г, 176 ммоль) в уксусной кислоте (350 мл). Полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч и затем осторожно добавляли дополнительное количество цинка (34,4 г, 527 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение еще 18 ч, затем охлаждали до комнатной температуры без перемешивания. Густую суспензию фильтровали через стеклянный фильтр и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали в вакууме и маслообразный остаток перемешивали в этаноле (500 мл) в течение 2 ч. Белое твердое вещество, которое кристаллизовалось, собирали фильтрованием и суспендировали в DCM (600 мл). Органические слои промывали водой (3×200 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (31,1 г, 45%) в виде белого твердого вещества. δ_H (300 МГц, DMSO-d₆) 7,57 (d, J 1,8 Гц, 1H), 7,55-7,43 (m, 2H), 7,35 (t, J 72,7 Гц, 1H), 7,25 (dd, J 8,5, 1,8 Гц, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,53 (s, 3H). ЖХМС (AN_ACID) $[M+H]^+$ 385/387 (содержащие Br фрагменты), ВУ 1,79 мин (чистота 98%).

Пример. 2-(5-{1-[2-(Дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-ол.

Раствор промежуточного продукта 4 (12,88 г, 33,4 ммоль), 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (9,72 г, 36,8 ммоль) и карбоната натрия (10,63 г, 100 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (250 мл) и воды (25 мл) продували аргоном. Добавляли [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (II) (0,819 г, 1,003 ммоль) и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь объединяли с реакционной смесью, полученной при повторении такого же эксперимента с использованием в качестве исходных веществ промежуточного продукта 4 (18,26 г, 47,4 ммоль) и 2-[5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (13,77 г, 52,1 ммоль), затем перемешивали в течение ночи. Твердые вещества (соли), включая большую часть содержащейся воды, отделяли декантацией и промывали диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои разбавляли диэтиловым эфиром до объема, равного ~1000 мл, затем сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали фильтрованием через слой диоксида кремния (50-100% EtOAc в гептане) и фракции, содержащие продукт, концентрировали в вакууме до объема, равного ~100-200 мл, при этом продукт начинал кристаллизоваться. Твердые вещества отфильтровывали, промывали этилацетатом и сушили и получали искомое соединение (24,8 г, 69%) в виде кремово-белого твердого вещества. Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме в течение ночи и растирали с диэтиловым эфиром. Осадок отфильтровывали и сушили и получали вторую порцию искомого соединения (5,82 г, 16%) в виде бежевого твердого вещества. δ_H (300 МГц, DMSO-d₆) 9,03 (s, 2H), 7,78 (br s, 1H), 7,65 (d, J 8,3 Гц, 1H), 7,56 (dd, J 8,4, 1,7 Гц, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,37 (t, J 73,1 Гц, 1H), 7,24-7,11 (m, 2H), 5,55 (s, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,55 (s, 6H). ЖХМС (AN_ACID) $[M+H]^+$ 443, ВУ 2,26 мин (чистота 99%).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 2-(5-{1-[2-(Дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция, обладающая модулирующей активностью в отношении TNF α , содержащая 2-(5-{1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-ол или его фармацевтически приемлемую соль совместно с фармацевтически приемлемым носителем.

3. Применение 2-(5-{1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-ола или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α .

4. Применение 2-(5-{1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-ола или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения.

5. Способ лечения и/или предупреждения нарушений, для которых показано введение модулятора функции TNF α , который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, 2-(5-{1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)-пропан-2-ола или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

6. Способ лечения и/или предупреждения воспалительного или аутоиммунного нарушения, который включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, 2-(5-{1-[2-(дифторметокси)-6-фторбензил]-2-метил-1H-бензимидазол-6-ил}пиримидин-2-ил)пропан-2-ола или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве.

