

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **2003.11.25**

(30) Prioridade(s): **2002.11.26 US 429105 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2005.09.07**

(45) Data e BPI da concessão: **2012.06.13**  
**172/2012**

(73) Titular(es):

**GLAXOSMITHKLINE LLC**

**ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH  
STREET PHILADELPHIA, PA 19102**

**US**

(72) Inventor(es):

**ROBERT W. MARQUIS**

**US**

**LINDA N. CASILLAS**

**US**

**JOSHI M. RAMANJULU**

**US**

**JAMES FRANCIS CALLAHAN**

**US**

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS  
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA**

**PT**

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS CALCILÍTICOS**

(57) Resumo:

SÃO PROVIDENCIADOS NOVOS COMPOSTOS CALCILÍTICOS E MÉTODOS DE OS UTILIZAR.

**RESUMO**

**"COMPOSTOS CALCILÍTICOS"**

São providenciados novos compostos calcilíticos e métodos de os utilizar.

## **DESCRIÇÃO**

### **"COMPOSTOS CALCILÍTICOS"**

#### **CAMPO DA INVENÇÃO**

A presente invenção relaciona-se com novos compostos capazes de inibir a atividade do recetor de cálcio e a utilização de tais compostos. Preferencialmente, os compostos aqui descritos são administrados a pacientes para atingir um efeito terapêutico.

#### **FUNDAMENTO DA INVENÇÃO**

A presente invenção relaciona-se com novos compostos calcilíticos, composições farmacêuticas que contêm estes compostos e a sua utilização como antagonistas do recetor de cálcio.

Em mamíferos, o  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular está sob um controlo homeostático rígido e regula vários processos tais como a coagulação do sangue, a excitabilidade nervosa e muscular, e formação apropriada de osso. O  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular inibe a secreção da hormona paratiroide ("PTH") a partir das células paratiroides, inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos, e estimula a secreção

da calcitonina a partir das células C. As proteínas recetoras de cálcio permitem que certas células especializadas respondam a variações na concentração de  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.

A PTH é o principal fator endócrino que regula a homeostase de  $\text{Ca}^{2+}$  no sangue e nos fluidos extracelulares. A PTH, através da ativação no osso e nas células do fígado, aumenta o nível de  $\text{Ca}^{2+}$  no sangue. Este aumento no  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular atua seguidamente como um sinal de retorno negativo, suprimindo a secreção de PTH. A relação recíproca entre o  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular e a secreção de PTH forma um importante mecanismo mantendo a homeostase de  $\text{Ca}^{2+}$  corporal.

O  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular atua diretamente em células paratiroides para regular a secreção de PTH. A existência de uma proteína da superfície da célula paratiroide que deteta variações no  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular foi confirmada. Ver Brown et al., Nature 366:574, 1993. Nas células paratiroides, esta proteína, o recetor de cálcio atua como um recetor para o  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, deteta variações na concentração iónica do  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular, e inicia uma resposta celular funcional, a secreção de PTH.

O  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular influencia várias funções da célula, revistas em Nemeth et al., Cell Calcium 11:319, 1990. Por exemplo, o  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular desempenha um papel nas células parafoliculares (células C) e paratiroides. Ver

Nemeth, Cell Calcium 11: 323, 1990. O papel do  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular nos osteoclastos ósseos foi também estudado. Ver Zaidi, Bioscience Reports 10: 493, 1990.

São conhecidos vários compostos para mimetizar os efeitos do  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular na molécula recetora de cálcio. Os calcilíticos são compostos capazes de inibir a atividade do recetor de cálcio, causando desse modo uma diminuição numa ou mais atividades do recetor de cálcio evocado pelo  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular. Os calcilíticos são úteis como moléculas condutoras na descoberta, desenvolvimento, conceção, modificação e/ou construção de moduladores de cálcio úteis, que são ativos nos recetores de  $\text{Ca}^{2+}$ . Tais calcilíticos são úteis no tratamento de vários estados de doença caracterizados pelos níveis anormais de um ou mais componentes, e.g., polipéptidos tais como hormonas, enzimas ou fatores de crescimento, a expressão e/ou secreção dos quais é regulada ou afetada pela atividade de um ou mais recetores de  $\text{Ca}^{2+}$ . As doenças ou patologias alvo para os compostos calcilíticos incluem doenças envolvendo homeostase óssea e mineral anormal.

A homeostase de cálcio anormal é caracterizada por uma ou mais das seguintes atividades: um aumento ou uma diminuição anormal de cálcio no soro; um aumento ou uma diminuição anormal na excreção urinária de cálcio; um aumento ou uma diminuição anormal nos níveis de cálcio no osso (por exemplo, como avaliado pelas medições de

densidade mineral óssea); uma absorção anormal do cálcio dietético; um aumento ou uma diminuição anormal na produção e/ou libertação de mensageiros que afetam os níveis de cálcio no soro tal como PTH e calcitonina; e uma variação anormal na resposta provocada por mensageiros que afetam os níveis de cálcio no soro.

Assim, os antagonistas do recetor de cálcio oferecem uma abordagem única no sentido da farmacoterapia de doenças associadas a homeostase óssea ou mineral anormal, tal como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, doença periodontal, consolidação de fraturas, osteoartrite, artrite reumatoide, doença de Paget, hipercalcemia humoral associada a malignidade, hipercalcemia humoral associada a cicatrização de fraturas, e osteoporose.

A US 6 022 894 revela derivados de arilalquil-amina  $\alpha, \alpha$ -disubstituídos como compostos calcilíticos. A WO99/51569 revela antagonistas do recetor de cálcio e a sua utilização no tratamento de uma variedade de doenças associadas a homeostase óssea ou mineral anormal.

## **SUMÁRIO DA INVENÇÃO**

A presente invenção caracteriza compostos calcilíticos. Os "compostos calcilíticos" referem-se a compostos capazes de inibir a atividade do recetor de

cálcio. A capacidade de um composto "inibir a atividade do recetor de cálcio" significa que o composto provoca uma diminuição numa ou mais atividades do recetor de cálcio evocadas pelo  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular.

A utilização de compostos calcilíticos para inibir a atividade do recetor de cálcio e/ou atingir um efeito benéfico num paciente estão descritos abaixo. Também descritos abaixo estão as técnicas que podem ser utilizadas para obter compostos calcilíticos adicionais.

O composto útil na presente invenção é o ácido 3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico e seus sais farmacêuticamente aceitáveis por exemplo o cloridrato do ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO**

O presente pedido demonstra a capacidade dos compostos calcilíticos para exercerem um efeito fisiologicamente relevante numa célula através da ilustração da capacidade de tais compostos aumentar a secreção de PTH e também identifica um sítio alvo para os compostos calcilíticos.

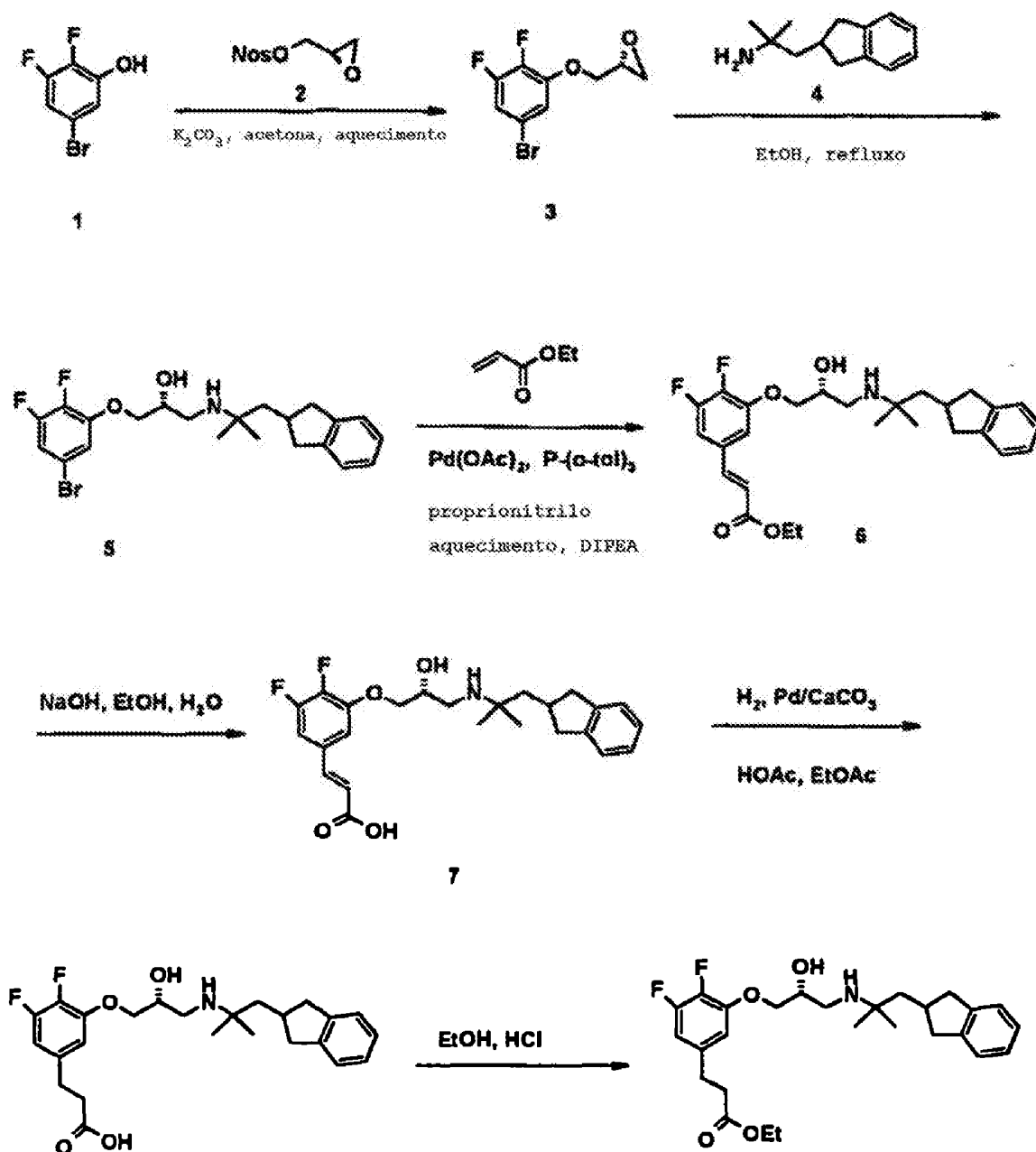
**Esquemas de Síntese.**

A síntese dos compostos da invenção poderá ser preparada como salientado baixo nos Esquemas 1 e 2. O tratamento do fenol **1** com uma base tal como o carbonato de potássio na presença do epóxido de nosilo **2** providencia um intermediário epóxido **3**. O tratamento de **3** com uma amina tal como **4** num solvente tal como etanol a temperatura elevada providencia o aminoálcool **5**. O acoplamento de Heck de **5** com uma olefina tal como acrilato de etilo providencia o éster  $\alpha,\beta$ -insaturado **6** que é saponificado com uma base tal como hidróxido de sódio em etanol e água para providenciar o derivado de ácido acrílico **7**. O ácido acrílico **7** é reduzido sob condições que são comuns na técnica tais como hidrogénio na presença de um catalisador tal como paládio suportado em carbono para providenciar o ácido **8** que é esterificado sob condições comuns na técnica para providenciar o éster **9**.

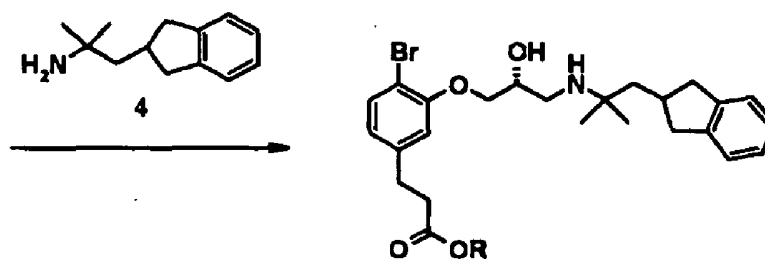
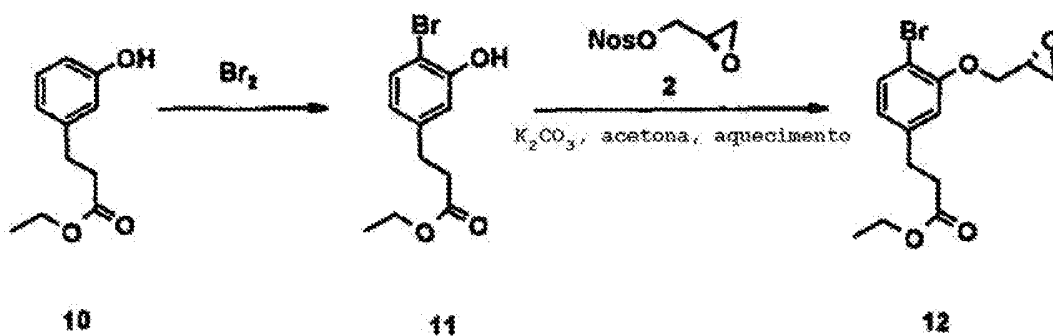
Como mostrado no Esquema 2 poderão ser preparados compostos adicionais por halogenação de um fenol tal como o éster etílico do ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico **10** para providenciar o éster etílico do ácido 3-(4-bromo-3-hidroxi-fenil)-propiónico **11**. O éster **11** poderá ser convertido no epóxido **12** como descrito acima. O epóxido **12** pode ser convertido no par ácido/éster **13** e **14** como descrito acima para a síntese de **8** e **9**.



Esquema 1.



Esquema 2.



13 R = Et

14 R = H

### Procedimentos Experimentais

Os exemplos seguintes são entendidos como sendo meramente ilustrativos da presente da invenção e não limitantes de qualquer forma.

#### Exemplo de Referência 1

Preparação de cloridrato do ácido (E)-3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxil-fenil]-acrílico

(a) (R)-2-(5-Bromo-2,3-difluoro-fenoximetil)-oxirano

A uma solução em acetona (0,1 M, 240 mL) de 5-bromo-2,3-difluorofenol (5,0 g, 23,93 mmol) comercialmente disponível foi adicionado  $K_2CO_3$  (9,92 g, 71,77 mmol), e a mistura foi aquecida a fluxo durante 30 min. Após arrefecimento até à TA, foi adicionado 3-nitrobenzenosulfonato de (2R)-(-)-glicidilo (6,20 g, 23,93 mmol), e a mistura resultante foi aquecida até ao refluxo durante a noite. Após arrefecimento até à TA, os sólidos foram removidos por filtração e lavados bem com acetato de etilo. O filtrado foi concentrado e repartido entre acetato de etilo e HCl 1 N. A porção orgânica foi lavada sucessivamente com  $NaHCO_3$  a 5% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca ( $MgSO_4$ ) filtrada e concentrada até um sólido. A purificação por FCC (acetato de etilo a 15%/ hexanos) originou o produto como um sólido branco com um rendimento de 97% (6,19 g).

(b) (R)-1-(5-Bromo-2,3-difluoro-fenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propan-2-ol

Uma solução etanólica (0,2 M, 93 mL) de oxirano do Exemplo 1a (5 g, 18,67 mmol) e 2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamina (base livre, 3,57 g, 18,67 mmol) foi aquecida ao refluxo durante 12 h. Após remoção do solvente, a mistura reacional bruta foi purificada por FCC ( $CH_3OH$  a 5%/  $CH_2Cl_2$ ) para originar o produto puro como um óleo amarelo

(solidifica por repouso) com um rendimento de 84% (7,1 g).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{dmsO}-d_6$ ):  $\delta$  9,05 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 8,65 (t,  $J = 9,0$  Hz, 1H); 7,40 (ddd,  $J = 9,75, 6,4, 2,2$  Hz, 1H); 7,34 (ddd,  $J = 6,7, 2,0, 2,0$  Hz, 1H); 7,18 (m, 2H); 7,10 (m, 2H); 6,0 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 2,58 (m, 3H); 1,97 (d,  $J = 5,43$  Hz, 2H); 1,39 (s, 6H). LCMS ( $m/z$ )  $M+H = 454/456$ .

(c) Cloridrato do ácido (*E*)-3-{3,4-difluoro-5-[(*R*)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico

A uma solução de brometo do Exemplo 1b (21,0 g, 46,26 mmol) em propionitrilo desgaseificado (0,2 M, 230 mL) foram adicionados  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,52 g, 2,31 mmol),  $\text{P}(\text{o-tol})_3$  (2,11 g, 6,94 mmol), DIPEA (17,7 mL, 101,76 mmol), e acrilato de etilo (6,51 mL, 60,13 mmol). O balão reacional foi adaptado com um condensador, mantido sob cobertura de Ar, e colocado num banho pré-aquecido (115 °C) durante 3,5 h. Após arrefecimento até à TA, a mistura reacional foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado, repartido entre acetato de etilo e HCl 1N. As fases foram separadas e porção orgânica foi lavada sucessivamente com  $\text{NaHCO}_3$  a 5% e solução aquosa saturada de cloreto de sódio, seca ( $\text{MgSO}_4$ ), filtrada e concentrada até um óleo castanho.

Uma porção do resíduo bruto (6,2 g) foi colocada em etanol e água (0,2 M, 50 mL, 13 mL) e tratada com NaOH 2

N (13 mL). A mistura reacional foi agitada à TA durante 12 h. O etanol foi removido e a porção aquosa (pH 14) foi diluída até 200 mL e extraída 3 x com porções de 30 mL de éter dietílico. Foi adicionado HCl aquoso enquanto se mantinha a agitação para ajustar o pH até 5, provocando a separação do produto da solução como uma goma. Foi adicionado CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, e a mistura bifásica foi bem agitada durante 5-30 min. Através deste método, o produto foi transformado num sólido branco e foi isolado como um zwitterião puro por filtração (3,3 g, 70 % para os 2 passos).

A uma suspensão de acetonitrilo do produto zwitteriônico foi adicionado HCl 2 M em éter dietílico. O material permaneceu brevemente na solução, e seguidamente precipitou como um sólido cristalino branco para originar o ácido (*E*)-3-{3,4-difluoro-5-[(*R*)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico como o sal de HCl puro. <sup>1</sup>H RMN (dmso-*d*<sub>6</sub>): δ 12,53 (s, 1H); 8,91 (m, 1H); 8,58 (m, 1H); 7,54 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 7,49 (m, 2H); 7,18 (m, 2H); 7,11 (m, 2H); 6,67 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H); 6,0 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,23 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,09 (dd, *J* = 13,4, 7,05 Hz, 2H); 2,96 (m, 1H); 2,56 (m, 3H); 1,96 (d, *J* = 5,4 Hz, 2H); 1,39 (s, 6H).

## Exemplo 2

Preparação de cloridrato do ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(*R*)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico

A uma solução do ácido acrílico do Exemplo de Referência 1 (2,5 g, 5,62 mmol) em ácido acético (30 mL) e acetato de etilo (20 mL) foi adicionado Pd/CaCO<sub>3</sub> a 5% (0,50 g). O balão reacional foi purgado com H<sub>2</sub> e selado sob um balão de H<sub>2</sub> durante 15 h. A mistura foi filtrada através de Celite, e o filtrado foi concentrado até aproximadamente um volume de 5 mL. Foram adicionados tolueno (100 mL) e HCl 2 M em éter dietílico (10 mL) e a solução foi concentrada até um sólido branco.

O sólido foi suspenso em acetonitrilo e tratado com HCl 2 M em éter dietílico. Esta solução foi concentrada até à secura providenciando o composto intitulado como o sal de HCl como um sólido branco: <sup>1</sup>H RMN (dmso-d<sub>6</sub>): δ 9,0 (m, 1H); 8,6 (m, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,11 (m, 2H); 6,98 (app. d, J = 7,1 Hz, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,0 (s largo, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,14 (d, J = 5,1 Hz, 2H); 3,20 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (t, J = 7,7 Hz, 2H); 2,58 (m, 5H); 1,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 1,39 (s, 6H): LCMS (m/z) M+H = 448.

Lisboa, 30 de Agosto de 2012

### **REIVINDICAÇÕES**

1. Ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico ou um seu sal farmaceuticamente aceitável.

2. O composto como reivindicado na reivindicação 1 em que o composto é o ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico.

3. O composto como reivindicado na reivindicação 1 em que o composto é o cloridrato do ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico.

4. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3 e um diluente ou excipiente farmaceuticamente aceitável.

5. Um composto como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 3 para utilização como um medicamento.

6. Um composto como reivindicado na reivindicação 5 para utilizar no tratamento de doença ou patologia **caracterizado por** homeostase óssea ou mineral anormal.

7. Um composto de acordo com a reivindicação 6, em que a doença ou patologia é selecionada a partir do grupo consistindo de hipoparatiroidismo, osteosarcoma, doença periodontal, cicatrização de fraturas, osteoartrite, artrite reumatoide, doença e Paget, hipercalcemia humoral associada a malignidade, hipercalcemia humoral associada a consolidação de fraturas, e osteoporose.

8. Um composto como reivindicado na reivindicação 5 para utilizar no incremento dos níveis da hormona paratiroide no soro em mamíferos.

9. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer das reivindicações 1 a 3 para o fabrico de um medicamento para o tratamento de doença ou patologia **caracterizada por** homeostase óssea ou mineral anormal.

10. Utilização de um composto de acordo com a reivindicação 9, em que a doença ou patologia é selecionada a partir do grupo consistindo de hipoparatiroidismo, osteosarcoma, doença periodontal, cicatrização de fraturas, osteoartrite, artrite reumatoide, doença e Paget, hipercalcemia humoral associada a malignidade, hipercalcemia humoral associada a consolidação de fraturas, e osteoporose.



11. Utilização de um composto como reivindicado em qualquer uma das reivindicações 1 a 3 para o fabrico de um medicamento para utilizar no incremento dos níveis da hormona paratiroide no soro em mamíferos.

Lisboa, 30 de Agosto de 2012

**REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO**

*Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.*

**Documentos de patentes citadas na Descrição**

- US 6022894 A
- WO 9951589 A

**Literatura que não é de patentes citada na Descrição**

- BROWN et al. *Nature*, 1993, vol. 366, 574
- NEMETH. *Cell Calcium*, 1990, vol. 11, 323
- NEMETH et al. *Cell Calcium*, 1990, vol. 11, 319
- ZAIDI. *Bioscience Reports*, 1990, vol. 10, 493