

PETITORIO

13 003728 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIASUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 63003728 00000000
Fecha (HUB): 2003-01-21 16:58:36 Folios: 41 radicación
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Presidencia de la República de ColombiaFORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Dirección: One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

Lugar de Constitución: Una corporación organizada bajo las leyes de Commonwealth de Pensilvania, E. U. A.

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐Número Cual

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Número 79.782.747 Btd TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Pradip K. Bhatnagar, James F. Callahan, Amparo M. Lago.

Dirección: 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 U.S.A.; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426-0989 U.S.A.; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426-0989 U.S.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE; ESTADOUNIDENSE; ESPAÑOLA.

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US01/22267

Fecha Julio 16, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/07673

Fecha Enero 31, 2002

⑥ Título (54)

Antagonistas de Receptores de Calcio.

⑦ Clasificación Internacional (51)

A61K31/44

⑧ Prioridad

SI ☒NO ☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Julio 21, 2000

Julio 25, 2000

(31) Número de Solicitud

60/219,842

60/220,636

⑨ Comprobante de pago No. 1,898

Fecha 10/01/03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

12

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295



3 4

Industria y Comercio

VIT : 0303-1203-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 03003728 00000000

Folios: 01

Fecha (MM): 2003-01-21 16:58:56

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTAC

Declaratoria: PAPA DIVISION DE MARCAS COFACIOMF9

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 1,676
FECHA : DIENE 10 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BAJOS	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	Vº. PAGO
JULIAN ANDRES MADRAC	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 0	3205710	10/01/2003	15,070,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. DETENCION	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	0005 01-01 SOLICITUDES	
	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN
		TOTAL :
		400,000.00

CON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

APOSTILLA EN PODER DE SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : Estados Unidos de América
Este documento Público
2. ha sido firmado por Deborah Ann Spearman
3. Quien ejerce funciones de Notario Público del Condado de Montgomery
4. lleva el sello de Deborah Ann Spearman, Notario Público del Estado de Pensilvania

CERTIFICADO

5. En Harrisburg, Pensilvania
6. El 3 de diciembre de 2002.
7. Por C. Michael Weaver, Secretario de Estado de Pensilvania
8. Bajo el No. A 0214797
9. Gran Sello del Estado de Pensilvania
10. Firma ilegible de C. Michael Weaver, Secretario de Estado de Pensilvania

PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés - español otorgado a Carlos Reinaldo Olarte y/o Alvaro Correa Ordoñez. Firmado en King of Prussia, Pensilvania el 22 de noviembre, 2002 por Stephen Venetianer- Vicepresidente de Patentes farmacéuticas.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

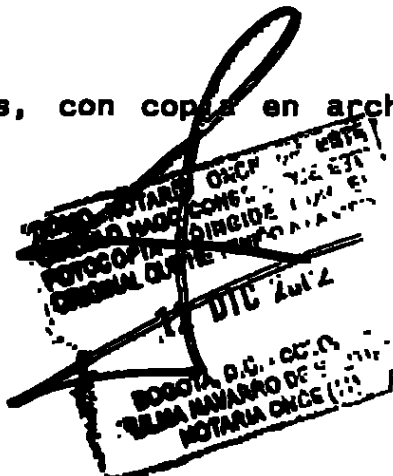
Bilingüe inglés - español del 22 de noviembre, 2002 certificando que Stephen Venetianer ejerce funciones de Vicepresidente de Farmacéuticos de Smithkline Beecham Corporation.

Firmado por Deborah Ann Spearman.

Sello: Deborah Ann Spearman Notario Público - Upper Merion Twp. Condado Montgomery. Sus funciones vencen el 10 de enero, 2004. Miembro de la Asociación de Notarios de Pensilvania.

Sello en alto relieve del Notario de Público: Deborah Ann Spearman.

Traducción fiel del inglés, con copia en archivo. Bogotá 11-12-2002.



Marlén Neira C.

Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

57X

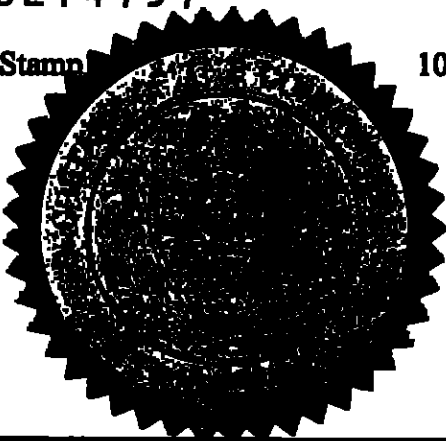
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by Deborah Ann Spearman
3. acting in the capacity of Notary Public, Montgomery County
4. bears the seal/stamp of Deborah Ann Spearman, Notary Public, Commonwealth of Pennsylvania

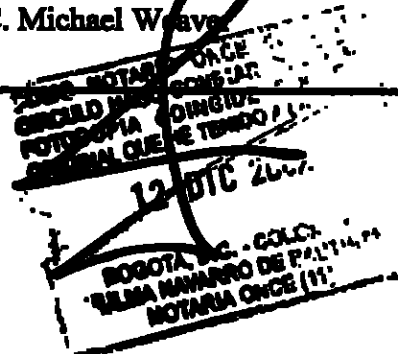
Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 3rd day of December, 2002
7. by C. Michael Weaver, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No 0214797
9. Seal/Stamp
10. Signature:



C. Michael Weaver

C. Michael Weaver



POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned,

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

located in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

declares that it hereby grants to

**CARLOS REINALDO OLARTE AND/OR
ALVARO CORREA ORDONEZ**

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper
national officers and authorities for the issue of:

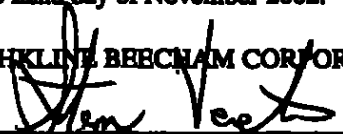
Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial
Design Registrations, mergers, changes of name,
assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of
address,

to which end it empowers them to take all steps necessary
before said authorities for the objects stated, to file petitions,
prepare descriptions, make protests, declarations, appeals
and objections, pay imposts, apply for certifications, receive
documents and securities, abandon applications and collect
refunds. To the said mandatories sufficient power is granted
hereby to receive notifications for and on behalf of the
Company, to confer powers on those who are to represent
the company judicially and extrajudicially, to answer in
court in the matter of all claims and demands that may be
presented in connection with the patents, and to do
everything that may be required, before administrative or
judicial officers of any class giving them likewise power to
substitute these presents and revoke such substitutions if
necessary.

Done and subscribed in King of Prussia, Pennsylvania,
U.S.A.

On the 22nd day of November 2002.

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

BY: 

Stephen Venetianer
Vice President
Pharmaceutical Patents

La abajo firmada,

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,

domiciliada en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

declara por el presente otorgar a

**CARLOS REINALDO OLARTE Y/O
ALVARO CORREA ORDONEZ**

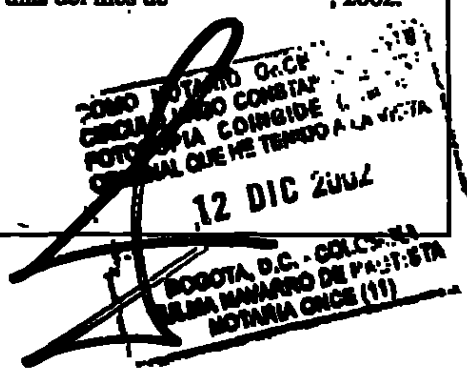
poder especial amplio y bastante para recabar de las
oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la
obtención de:

Patentes de invención, Patentes de Modelo de Utilidad,
Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de
nombre, cesiones, presentación y trámite de
oposiciones, cambios de dirección.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas
autoridades, todos los pasos necesarios al objeto
indicado, elevar solicitudes, formular descripciones,
protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar
impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y
valores, desistir y percibir. Se concede a los
expresados mandatarios poder bastante para recibir
notificaciones a nombre de la compañía, otorgar
poderes a quienes vayan a representar a la compañía
judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a
todas las reclamaciones o demandas que por motivo de
las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere
necesario, ante las autoridades administrativas o
judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo
facultad para sustituir el presente y en caso necesario
revocar dichas sustituciones.

Dado y firmado en

A los días del mes de , 2002.


BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
NOTARIA ONCE (11)

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 22nd day of November 2002,

A los dias del mes de de 2002,

the undersigned Notary

el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1. That Stephen Venetianer, of legal age and domiciled in One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America, set his hand on the foregoing document.
2. That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.
3. That the grantor has executed the foregoing document as Vice President, Pharmaceuticals
of the judicial person.
4. That the judicial person
having its home office in One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America,
is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. That the grantor has in fact referred to the authority and that his/her representation is legal
6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

1. Que Stephen Venetianer, mayor y domiciliado en One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America, suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de Vice President, Pharmaceuticals
de la persona jurídica.
4. Que la persona jurídica
con sede en One Franklin Plaza, Philadelphia, Pennsylvania 19103, United States of America,
está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, y que esta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:


Notary Public

El Notario Público

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAY CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
2002
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
DEBORA ANNA DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

Notarial Seal
Deborah Ann Spearman, Notary Public
Upper Merion Twp. Montgomery County
My Commission Expires Jan 10, 2004

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
31 January 2002 (31.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/07673 A2

- (51) International Patent Classification: A61K (74) Agent: VENETIANER, Stephen; UJW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (21) International Application Number: PCT/US01/22267
- (22) International Filing Date: 16 July 2001 (16.07.2001)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
60/219,842 21 July 2000 (21.07.2000) US
60/220,636 25 July 2000 (25.07.2000) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; UJW2220, 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA 19406 (US).
- (81) Designated States (national): All, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SI, SG, SL, SK, SJ, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW). Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): BHATNAGAR, Pradip, K. [US/US]; 709 Swedeland Road, King of Prussia, PA PA (US). CALLAHAN, James, F. [US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). LAGO, Amparo, M. [ES/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/07673 A2

(54) Title: CALCILYTIC COMPOUNDS

(57) Abstract: Novel calcilytic compounds and methods of using them are provided.

9 12

CALCILYTIC COMPOUNDS

FIELD OF INVENTION

5 The present invention relates to novel calcilytic compounds, pharmaceutical compositions containing these compounds and their use as calcium receptor antagonists.

10 In mammals, extracellular Ca^{2+} is under rigid homeostatic control and regulates various processes such as blood clotting, nerve and muscle excitability, and proper bone formation. Extracellular Ca^{2+} inhibits the secretion of parathyroid hormone ("PTH") from parathyroid cells, inhibits bone resorption by osteoclasts, and stimulates secretion of calcitonin from C-cells. Calcium receptor proteins enable certain specialized cells to respond to changes in extracellular Ca^{2+} concentration.

15 PTH is the principal endocrine factor regulating Ca^{2+} homeostasis in the blood and extracellular fluids. PTH, by acting on bone and kidney cells, increases the level of Ca^{2+} in the blood. This increase in extracellular Ca^{2+} then acts as a negative feedback signal, depressing PTH secretion. The reciprocal relationship between extracellular Ca^{2+} and PTH secretion forms an important mechanism maintaining bodily Ca^{2+} homeostasis.

20 Extracellular Ca^{2+} acts directly on parathyroid cells to regulate PTH secretion. The existence of a parathyroid cell surface protein which detects changes in extracellular Ca^{2+} has been confirmed. See Brown et al., Nature 366:574, 1993. In parathyroid cells, this protein, the calcium receptor, acts as a receptor for extracellular Ca^{2+} , detects changes in the ion concentration of extracellular Ca^{2+} , and initiates a functional cellular response, PTH secretion.

25 Extracellular Ca^{2+} influences various cell functions, reviewed in Nemeth et al., Cell Calcium 11:319, 1990. For example, extracellular Ca^{2+} plays a role in parafollicular (C-cells) and parathyroid cells. See Nemeth, Cell Calcium 11:323, 1990. The role of extracellular Ca^{2+} on bone osteoclasts has also been studied. See Zaidi, Bioscience Reports 10:493, 1990.

10 18

Various compounds are known to mimic the effects of extra-cellular Ca^{2+} on a calcium receptor molecule. Calcilytics are compounds able to inhibit calcium receptor activity, thereby causing a decrease in one or more calcium receptor activities evoked by extracellular Ca^{2+} . Calcilytics are useful as lead molecules in the discovery, development, design, modification and/or construction of useful calcium modulators which are active at Ca^{2+} receptors. Such calcilytics are useful in the treatment of various disease states characterized by abnormal levels of one or more components, e.g., polypeptides such as hormones, enzymes or growth factors, the expression and/or secretion of which is regulated or affected by activity at one or more Ca^{2+} receptors. Target diseases or disorders for calcilytic compounds include diseases involving abnormal bone and mineral homeostasis.

Abnormal calcium homeostasis is characterized by one or more of the following activities: an abnormal increase or decrease in serum calcium; an abnormal increase or decrease in urinary excretion of calcium; an abnormal increase or decrease in bone calcium levels (for example, as assessed by bone mineral density measurements); an abnormal absorption of dietary calcium; an abnormal increase or decrease in the production and/or release of messengers which affect serum calcium levels such as PTH and calcitonin; and an abnormal change in the response elicited by messengers which affect serum calcium levels.

Thus, calcium receptor antagonists offer a unique approach towards the pharmacotherapy of diseases associated with abnormal bone or mineral homeostasis, such as hypoparathyroidism, osteosarcoma, periodontal disease, fracture healing, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget's disease, humoral hypercalcemia associated with malignancy and fracture healing, and osteoporosis.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention comprises novel calcium receptor antagonists represented by Formula (I) hereinbelow and their use as calcium receptor antagonists in the treatment of a variety of diseases associated with abnormal bone or mineral homeostasis, including but not limited to hypoparathyroidism, osteosarcoma, periodontal disease, fracture healing, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget's

11 (4)

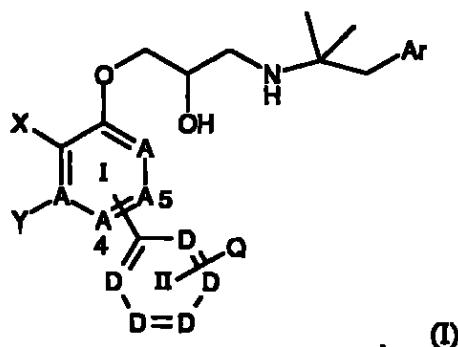
disease, humoral hypercalcemia associated with malignancy and fracture healing, and osteoporosis.

The present invention further provides a method for antagonizing calcium receptors in an animal, including humans, which comprises administering to an animal in need thereof an effective amount of a compound of Formula (I), indicated hereinbelow.

The present invention further provides a method for increasing serum parathyroid levels in an animal, including humans, which comprises administering to an animal in need thereof an effective amount of a compound of Formula (I), indicated herein below.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The compounds of the present invention are selected from Formula (I) herein below:



wherein:

A represents C or N with one or two N in ring I;

D represents C or N with one or two N in the ring II that is attached at position 4 or 5 to ring I as indicated;

X is selected from the group consisting of CN, NO₂, Cl, F, and H;

Y is selected when A is C from the group consisting of Cl, F, Br, I and H;

Q is selected when D is C from the group consisting of H, R₁, SO₂R₁';

R₁C(O)OR₁', tetrazole, CH₂OH, COH, SO₂NR₁'R₁'', C(O)N R₁'R₁'', and

NR₁SO₂R₁', wherein R₁ is independently selected from the group consisting of bond, hydrogen, C₁₋₄ alkyl, and optionally substituted alkyl;

12 f.s

R₁' and R₁" are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁-4 alkyl, and optionally substituted alkyl, or R₁' and R₁" together form a 3 to 7 membered optionally substituted heterocyclic ring; and

Ar is phenyl or naphthyl, unsubstituted or substituted, heteroaryl or fused heteroaryl, such that the hetero-ring may contain N, O or S and may be aromatic, dihydro or tetrahydro, unsubstituted or substituted.

As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined by single carbon-carbon bonds and having 1-20 carbon atoms joined together. The alkyl hydrocarbon group may be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated. Preferably, substituents on optionally substituted alkyl are selected from the group consisting of aryl, CO₂R, CO₂NHR, OH, OR, CO, NH₂, halo, CF₃, OCF₃ and NO₂, wherein R represents H, C₁₋₄ alkyl, C₃₋₆ cycloalkyl, C₂₋₅ alkenyl, C₂₋₅ alkynyl, heterocycloalkyl, aryl or aryl C₁₋₄ alkyl; Additional substituents are selected from F, Cl, Br, I, N, S and O. Preferably, no more than three substituents are present. More preferably, the alkyl has 1-12 carbon atoms and is unsubstituted. Preferably, the alkyl group is linear.

As used herein "cycloalkyl" refers to optionally substituted 3-7 membered carbocyclic rings wherein any substituents are selected from the group consisting of, F, Cl, Br, I, N(R₄)₂, SR₄ and OR₄, unless otherwise indicated.

As used herein, "aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with at least one ring having a conjugated pi-electron system, containing up to two conjugated or fused ring systems. Aryl includes carbocyclic aryl, and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. Preferred aryl include phenyl and naphthyl. More preferred aryl include phenyl. Preferred substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₄ alkyl, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂ R and NO₂, wherein R represents C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl.

As used herein, "alkenyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond and containing up to 5 carbon atoms joined together. The alkenyl hydrocarbon chain may be straight, branched or cyclic. Any substituents are selected from the group consisting of

13
16

halogen, C₁₋₄ alkyl, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂ R and NO₂, wherein R represents C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl.

As used herein, "alkynyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon triple bond between the carbon atoms and containing up to 5 carbon atoms joined together. The alkynyl hydrocarbon group may be straight-chained, branched or cyclic. Any substituents are selected from the group consisting of halogen, C₁₋₄ alkyl, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂ R and NO₂, wherein R represents C₁₋₄ alkyl or C₃₋₆ cycloalkyl.

The compounds of the present invention may contain one or more asymmetric carbon atoms and may exist in racemic and optically active forms. All of these compounds and diastereomers are contemplated to be within the scope of the present invention.

Preferred compounds of the present inventions include:

- 15 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
- 20 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
- 25 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
- 30

14 ~~17~~

- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
- 5 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
- 10 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
- 15 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine; and
- N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.
- 20

Pharmaceutically acceptable salts are non-toxic salts in the amounts and concentrations at which they are administered.

- Pharmaceutically acceptable salts include acid addition salts such as those
- 25 containing sulfate, hydrochloride, fumarate, maleate, phosphate, sulfamate, acetate, citrate, lactate, tartrate, methanesulfonate, ethanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate, cyclohexylsulfamate and quinate. A preferred salt is a hydrochloride. Pharmaceutically acceptable salts can be obtained from acids such as hydrochloric acid, maleic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, sulfamic acid, acetic
- 30 acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malonic acid, methanesulfonic acid,

18 15

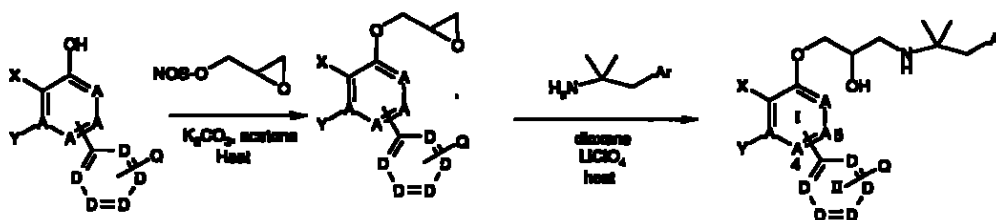
ethanesulfonic acid, benzenesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, cyclohexylsulfamic acid, fumaric acid, and quinic acid.

Pharmaceutically acceptable salts also include basic addition salts such as those containing benzathine, chlorprocaine, choline, diethanolamine, ethylenediamine, meglumine, procaine, aluminum, calcium, lithium, magnesium, potassium, sodium, ammonium, alkylamine, and zinc, when acidic functional groups, such as carboxylic acid or phenol are present.

The present invention provides compounds of Formula (I) above which can be prepared using standard techniques. An overall strategy for preparing preferred compounds described herein can be carried out as described in this section. The examples which follow illustrate the synthesis of specific compounds. Using the protocols described herein as a model, one of ordinary skill in the art can readily produce other compounds of the present invention.

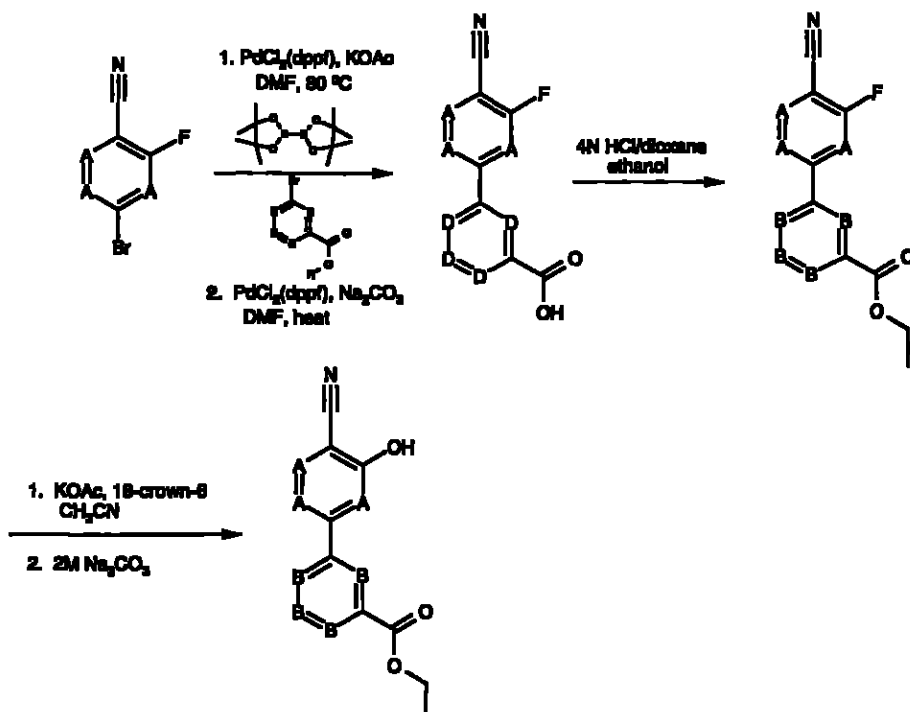
All reagents and solvents were obtained from commercial vendors. Starting materials were synthesized using standard techniques and procedures.

Scheme 1

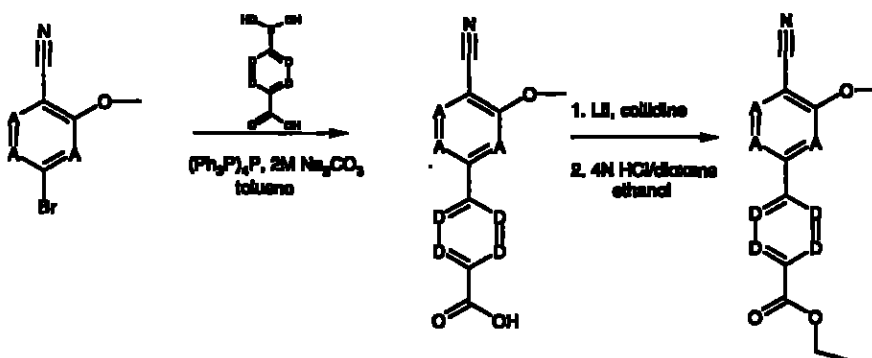


1916

Scheme 2



Scheme 3



5

A general procedure used to synthesize many of the compounds can be carried out as described in Scheme 1, above: A solution of biaryl alcohol in acetone was treated with an appropriate base such as K_2CO_3 , heated for 15 min. R-glycidyl nosylate was added and the reaction continued overnight to give the corresponding glycidyl ether (Scheme 1). A solution of the substituted glycidyl ether and excess amine (e.g., 1,1-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamine) in absolute ethanol,

17 28

acetonitrile, THF, dioxane or any other similar solvent in the presence of a suitable catalyst such as LiClO_4 is stirred overnight at reflux.

The product is purified by chromatography. Hydrochloride salts are prepared by treatment of the corresponding free base with HCl either in gas phase or 4M dioxane solution, or any other standard method. Methods to prepare the biarylphenol are outlined in Schemes 2 and 3.

A 2-fluoro-4-bromobenzonitrile in DMF is treated with boronate, potassium acetate and catalytic $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ at 80 °C. After the aryl bromide is consumed (about 2 h), the reaction is cooled to room temperature and treated with an aryl acid, 2 M sodium carbonate and additional palladium catalysis and then heated for 18 h to give the fluorine substituted biaryl product.

The fluorine is displaced with potassium acetate in acetonitrile in the presence of 18-crown-6 to give the corresponding phenol (see Scheme 2). Alternatively, a 2-methoxy-4-bromobenzonitrile can be coupled to a boronic acid substituted arylcarboxylic acid using a catalytic amount tetrakis(triphenylphosphine) palladium in a mixture of toluene and 2M sodium carbonate to give a biarylmethyl ether. Deprotection of the methyl ether (e.g., lithium iodide, collidine) followed by esterification gives the corresponding biarylphenol (Scheme 3).

In order to use a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for the treatment of humans and other mammals, it is normally formulated in accordance with standard pharmaceutical practice as a pharmaceutical composition.

The calcilytic compounds can be administered by different routes including intravenous, intraperitoneal, subcutaneous, intramuscular, oral, topical (transdermal), or transmucosal administration. For systemic administration, oral administration is preferred. For oral administration, for example, the compounds can be formulated into conventional oral dosage forms such as capsules, tablets, and liquid preparations such as syrups, elixirs, and concentrated drops.

Alternatively, injection (parenteral administration) may be used, e.g., intramuscular, intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous. For injection, the compounds of the invention are formulated in liquid solutions, preferably, in

18
21

physiologically compatible buffers or solutions, such as saline solution, Hank's solution, or Ringer's solution. In addition, the compounds may be formulated in solid form and redissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized forms can also be produced.

- 5 Systemic administration can also be by transmucosal or transdermal means. For transmucosal or transdermal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated are used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art, and include, for example, for transmucosal administration, bile salts and fusidic acid derivatives. In addition, detergents may be used to facilitate permeation.
- 10 Transmucosal administration, for example, may be through nasal sprays, rectal suppositories, or vaginal suppositories.

For topical administration, the compounds of the invention can be formulated into ointments, salves, gels, or creams, as is generally known in the art.

- 15 The amounts of various calcilytic compounds to be administered can be determined by standard procedures taking into account factors such as the compound IC₅₀, EC₅₀, the biological half-life of the compound, the age, size and weight of the patient, and the disease or disorder associated with the patient. The importance of these and other factors to be considered are known to those of ordinary skill in the art.

- 20 Amounts administered also depend on the routes of administration and the degree of oral bioavailability. For example, for compounds with low oral bioavailability, relatively higher doses will have to be administered.

- 25 Preferably the composition is in unit dosage form. For oral application, for example, a tablet, or capsule may be administered, for nasal application, a metered aerosol dose may be administered, for transdermal application, a topical formulation or patch may be administered and for transmucosal delivery, a buccal patch may be administered. In each case, dosing is such that the patient may administer a single dose.

- 30 Each dosage unit for oral administration contains suitably from 0.01 to 500 mg/Kg, and preferably from 0.1 to 50 mg/Kg, of a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, calculated as the free base. The daily

19
22

dosage for parenteral, nasal, oral inhalation, transmucosal or transdermal routes contains suitably from 0.01 mg to 100 mg/Kg, of a compound of Formula(I). A topical formulation contains suitably 0.01 to 5.0% of a compound of Formula (I). The active ingredient may be administered, for example, from 1 to 6 times per day, preferably once, sufficient to exhibit the desired activity, as is readily apparent to one skilled in the art.

As used herein, "treatment" of a disease includes, but is not limited to prevention, retardation and prophylaxis of the disease.

Diseases and disorders which might be treated or prevented, based upon the affected cells, include bone and mineral-related diseases or disorders; hypoparathyroidism; those of the central nervous system such as seizures, stroke, head trauma, spinal cord injury, hypoxia-induced nerve cell damage, such as occurs in cardiac arrest or neonatal distress, epilepsy, neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Huntington's disease and Parkinson's disease, dementia, muscle tension, depression, anxiety, panic disorder, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, schizophrenia, neuroleptic malignant syndrome, and Tourette's syndrome; diseases involving excess water reabsorption by the kidney, such as syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH), cirrhosis, congestive heart failure, and nephrosis; hypertension; preventing and/or decreasing renal toxicity from cationic antibiotics (*e.g.*, aminoglycoside antibiotics); gut motility disorders such as diarrhea and spastic colon; GI ulcer diseases; GI diseases with excessive calcium absorption such as sarcoidosis; autoimmune diseases and organ transplant rejection; squamous cell carcinoma; and pancreatitis.

In a preferred embodiment of the present invention, the present compounds are used to increase serum parathyroid hormone ("PTH") levels. Increasing serum PTH levels can be helpful in treating diseases such as hypoparathyroidism, osteosarcoma, periodontal disease, fracture, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget's disease, humoral hypercalcemia malignancy and osteoporosis.

In a preferred embodiment of the present invention, the present compounds are co-administered with an anti-resorptive agent. Such agents include, but are not limited estrogen, 1, 25 (OH)₂ vitamin D₃, calcitonin, selective estrogen receptor

20 23

modulators, vitronectin receptor antagonists, V-H+-ATPase inhibitors, src SH2 antagonists, bisphosphonates and cathepsin K inhibitors.

Another aspect of the present invention describes a method of treating a patient comprising administering to the patient an amount of a present compound
5 sufficient to increase the serum PTH level. Preferably, the method is carried out by administering an amount of the compound effective to cause an increase in duration and/or quantity of serum PTH level sufficient to have a therapeutic effect.

In various embodiments, the compound administered to a patient causes an increase in serum PTH having a duration of up to one hour, about one to about
10 twenty-four hours, about one to about twelve hours, about one to about six hours, about one to about five hours, about one to about four hours, about two to about five hours, about two to about four hours, or about three to about six hours.

In an alternative embodiment of the present invention, the compound administered to a patient causes an increase in serum PTH having a duration of more
15 than about twenty four hours provided that it is co-administered with an anti resorptive agent.

In additional different embodiments, the compound administered to a patient causes an increase in serum PTH of up to two fold, two to five fold, five to ten fold, and at least 10 fold, greater than peak serum PTH in the patient. The peak serum
20 level is measured with respect to a patient not undergoing treatment.

Composition of Formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as syrups, tablets, capsules and lozenges. A syrup formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or salt in a liquid carrier for example, ethanol, peanut oil, olive oil,
25 glycerine or water with a flavoring or coloring agent. Where the composition is in the form of a tablet, any pharmaceutical carrier routinely used for preparing solid formulations may be used. Examples of such carriers include magnesium stearate, terra alba, talc, gelatin, acacia, stearic acid, starch, lactose and sucrose. Where the composition is in the form of a capsule, any routine encapsulation is suitable, for
30 example using the aforementioned carriers in a hard gelatin capsule shell. Where the composition is in the form of a soft gelatin shell capsule any pharmaceutical carrier

21 24

routinely used for preparing dispersions or suspensions may be considered, for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils, and are incorporated in a soft gelatin capsule shell.

5 Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of a compound or salt in a sterile aqueous or non-aqueous carrier optionally containing a parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil.

10 Typical compositions for inhalation are in the form of a solution, suspension or emulsion that may be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant such as dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane.

A typical suppository formulation comprises a compound of Formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof which is active when administered in this way, with a binding and/or lubricating agent, for example polymeric glycols, 15 gelatins, cocoa-butter or other low melting vegetable waxes or fats or their synthetic analogs.

Typical dermal and transdermal formulations comprise a conventional aqueous or non-aqueous vehicle, for example a cream, ointment, lotion or paste or are in the form of a medicated plaster, patch or membrane.

20 Preferably the composition is in unit dosage form, for example a tablet, capsule or metered aerosol dose, so that the patient may administer a single dose.

No unacceptable toxological effects are expected when compounds of the present invention are administered in accordance with the present invention.

25 The biological activity of the compounds of Formula (I) are demonstrated by the following tests:

(I) Calcium Receptor Inhibitor Assay

Calcilytic activity was measured by determining the IC₅₀ of the test compound for blocking increases of intracellular Ca²⁺ elicited by extracellular Ca²⁺ in HEK 293 4.0-7 cells stably expressing the human calcium receptor. HEK 293 30 4.0-7 cells were constructed as described by Rogers *et al.*, *J. Bone Miner. Res.* 10 Suppl. 1:S483, 1995 (hereby incorporated by reference herein). Intracellular Ca²⁺

22 

increases were elicited by increasing extracellular Ca^{2+} from 1 to 1.75 mM. Intracellular Ca^{2+} was measured using fluo-3, a fluorescent calcium indicator.

The procedure was as follows:

1. Cells were maintained in T-150 flasks in selection media (DMEM
5 supplemented with 10% fetal bovine serum and 200 ug/mL hygromycin B), under 5% CO_2 :95% air at 37 °C and were grown up to 90% confluency.
2. The medium was decanted and the cell monolayer was washed twice with phosphate-buffered saline (PBS) kept at 37 °C. After the second wash, 6 mL of
10 0.02% EDTA in PBS was added and incubated for 4 minutes at 37 °C. Following the incubation, cells were dispersed by gentle agitation.
3. Cells from 2 or 3 flasks were pooled and pelleted (100 x g). The cellular pellet was resuspended in 10-15 mL of SPF-PCB+ and pelleted again by centrifugation. This washing was done twice.
- 15 Sulfate- and phosphate-free parathyroid cell buffer (SPF-PCB) contains 20 mM Na-Hepes, pH 7.4, 126 mM NaCl, 5 mM KCl, and 1 mM MgCl_2 . SPF-PCB was made up and stored at 4 °C. On the day of use, SPF-PCB was supplemented with 1 mg/mL of D-glucose and 1 mM CaCl_2 and then split into two fractions. To one fraction, bovine serum albumin (BSA; fraction V, ICN) was added at 5 mg/mL.
20 (SPF-PCB+). This buffer was used for washing, loading and maintaining the cells. The BSA-free fraction was used for diluting the cells in the cuvette for measurements of fluorescence.
4. The pellet was resuspended in 10 mL of SPF-PCB+ containing 2.2 uM fluo-3 (Molecular Probes) and incubated at room temperature for 35 minutes.
- 25 5. Following the incubation period, the cells were pelleted by centrifugation. The resulting pellet was washed with SPF-PCB+. After this washing, cells were resuspended in SPF-PCB+ at a density of $1-2 \times 10^6$ cells/mL.
6. For recording fluorescent signals, 300 uL of cell suspension were diluted in 1.2 mL of SPF buffer containing 1 mM CaCl_2 and 1 mg/mL of D-glucose.
- 30 Measurements of fluorescence were performed at 37 °C with constant stirring using a spectrofluorimeter. Excitation and emission wavelengths were measured at 485

23
2/2

and 535 nm, respectively. To calibrate fluorescence signals, digitonin (5 mg/mL in ethanol) was added to obtain F_{max} , and the apparent F_{min} was determined by adding Tris-EGTA (2.5 M Tris-Base, 0.3 M EGTA). The concentration of intracellular calcium was calculated using the following equation:

5 Intracellular calcium = $(F - F_{min} / F_{max}) \times K_d$; where $K_d = 400$ nM.

7. To determine the potential calcilytic activity of test compounds, cells were incubated with test compound (or vehicle as a control) for 90 seconds before increasing the concentration of extracellular Ca^{2+} from 1 to 2mM. Calcilytic compounds were detected by their ability to block, in a concentration-dependent manner, increases in the concentration of intracellular Ca^{2+} elicited by extracellular Ca^{2+} .
- 10

- In general, those compounds having lower IC_{50} values in the Calcium Receptor Inhibitor Assay are more preferred compounds. Compounds having an IC_{50} greater than 50 μ M were considered to be inactive. Preferred compounds are those having an IC_{50} of 10 μ M or lower, more preferred compounds have an IC_{50} of 1 μ M, and most preferred compounds have an IC_{50} of 0.1 μ M or lower.
- 15

(II) Calcium Receptor Binding Assay

- HEK 293 4.0-7 cells stably transfected with the Human Parathyroid Calcium Receptor ("HuPCaR") were scaled up in T180 tissue culture flasks. Plasma membrane is obtained by polytron homogenization or glass douncing in buffer (50mM Tris-HCl pH 7.4, 1mM EDTA, 3mM $MgCl_2$) in the presence of a protease inhibitor cocktail containing 1 μ M Leupeptin, 0.04 μ M Pepstatin, and 1 mM PMSF. Aliquoted membrane was snap frozen and stored at -80°C. 3H labeled compound was radiolabeled to a radiospecific activity of 44Ci/mmol and was aliquoted and stored in liquid nitrogen for radiochemical stability.
- 20
- 25

- A typical reaction mixture contains 2 nM 3H compound ((R,R)-N-4'-Methoxy-t-3-3'-methyl-1'-ethylphenyl-1-(1-naphthyl)ethylamine), or 3H compound (R)-N-[2-Hydroxy-3-(3-chloro-2-cyanophenoxy)propyl]-1,1-dimethyl-2-(4-methoxyphenyl)ethylamine 4-10 μ g membrane in homogenization buffer containing 0.1% gelatin and 10% EtOH in a reaction volume of 0.5 mL. Incubation is
- 30

24 ~~27~~

performed in 12 x 75 polyethylene tubes in an ice water bath. To each tube 25 uL of test sample in 100% EtOH is added, followed by 400 uL of cold incubation buffer, and 25 uL of 40 nM ³H-compound in 100% EtOH for a final concentration of 2nM. The binding reaction is initiated by the addition of 50 uL of 80-200 ug/mL HEK 293 4.0-7 membrane diluted in incubation buffer, and allowed to incubate at 4°C for 30 min. Wash buffer is 50 mM Tris-HCl containing 0.1% PFI. Nonspecific binding is determined by the addition of 100-fold excess of unlabeled homologous ligand, and is generally 20% of total binding. The binding reaction is terminated by rapid filtration onto 1% PFI pretreated GF/C filters using a Brandel Harvester. Filters are placed in scintillation fluid and radioactivity assessed by liquid scintillation counting.

Examples

Nuclear magnetic resonance spectra were recorded at either 250 or 400 MHz using, respectively, a Bruker AM 250 or Bruker AC 400 spectrometer. CDCl₃ is deuteriochloroform, DMSO-d₆ is hexadeuteriodimethylsulfoxide, and CD₃OD is tetradeuteriomethanol. Chemical shifts are reported in parts per million (°) downfield from the internal standard tetramethylsilane. Abbreviations for NMR data are as follows: s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet, dd=doublet of doublets, dt=doublet of triplets, app=apparent, br=broad. J indicates the NMR coupling constant measured in Hertz. Continuous wave infrared (IR) spectra were recorded on a Perkin-Elmer 683 infrared spectrometer, and Fourier transform infrared (FTIR) spectra were recorded on a Nicolet Impact 400 D infrared spectrometer. IR and FTIR spectra were recorded in transmission mode, and band positions are reported in inverse wavenumbers (cm⁻¹). Mass spectra were taken on either VG 70 FE, PE Syx API III, or VG ZAB HF instruments, using fast atom bombardment (FAB) or electrospray (ES) ionization techniques. Elemental analyses were obtained using a Perkin-Elmer 240C elemental analyzer. Melting points were taken on a Thomas-Hoover melting point apparatus and are uncorrected. All temperatures are reported in degrees Celsius.

Analtech Silica Gel GF and E. Merck Silica Gel 60 F-254 thin layer plates were used for thin layer chromatography. Both flash and gravity chromatography

25 28.

were carried out on E. Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh) silica gel. Analytical and preparative HPLC were carried out on Rainin or Beckman chromatographs. ODS refers to an octadecylsilyl derivatized silica gel chromatographic support. 5 μ Apex-ODS indicates an octadecylsilyl derivatized silica gel chromatographic support having a nominal particle size of 5 μ , made by Jones Chromatography, Littleton, Colorado. YMC ODS-AQ® is an ODS chromatographic support and is a registered trademark of YMC Co. Ltd., Kyoto, Japan. PRP-1® is a polymeric (styrene-divinylbenzene) chromatographic support, and is a registered trademark of Hamilton Co., Reno, Nevada) Celite® is a filter aid composed of acid-washed diatomaceous silica, and is a registered trademark of Manville Corp., Denver, Colorado. Following the general procedure described above the following compounds have been synthesized:

Example 1

Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy] propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothiényl)ethylamine

a) 5-(4-Cyano-3-fluoro-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester

A solution of 2-fluoro-4-bromobenzonitrile in DMF is treated with potassium acetate, bispinacolatoboronate (1.1 equiv.) and catalytic PdCl₂(dppf) and heated for 2 h at 80 °C. The reaction mixture is cooled to room temperature and 4-bromonicotinic acid (1 equiv.) is added along with fresh catalyst and 2 M Na₂CO₃ and the resulting mixture is stirred at 80 °C for 18 h. Solvent is removed and the residue is treated with 4N HCl/dioxane in refluxing ethanol for 18 h. The reaction is evaporated and the residue in ethyl acetate is washed with NaHCO₃ (aqueous), dried over MgSO₄ and evaporated to give 5-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester.

b) 5-(4-Cyano-3-hydroxy-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester

A mixture of 5-(4-cyano-3-fluoro-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester from Example 1a, potassium acetate (2 equiv.), and 18-crown-6 ether (2 equiv.) in MeCN is heated at reflux in 36 h. The mixture is cooled, aqueous sodium carbonate is

26 29

added and stirred at room temperature overnight. The mixture was extracted with ether (discarded). The aqueous layer is neutralized with 1N HCl, extracted with EtOAc, dried over MgSO₄, and concentrated. Purification by flash column chromatography gives 5-(4-cyano-3-hydroxy-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester.

5

c) 5-(4-Cyano-3-R-oxiranylmethoxy-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester

A mixture of the 5-(4-cyano-3-hydroxy-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester from Example 1b (1 equiv.), potassium carbonate (2 equiv.), and R-glycidyl-3-nitrobenzenesulfonate (1 equiv.) in acetone is heated at reflux in 24 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O and is extracted with ethyl acetate. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated to afford 5-(4-cyano-3-R-oxiranylmethoxy-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester.

10

d) N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy] propyl]] 1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine

15

A mixture of 5-(4-cyano-3-R-oxiranylmethoxy-phenyl)-nicotinic acid ethyl ester from Example 1c (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, and purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl] phenoxy] propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine.

20

Example 2

25 Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy] propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine

To a stirred solution of the compound from Example 1d in dioxane is added 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy] propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine as its bis-hydrochloride salt.

30

27 80

Example 3**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine**

A mixture of the compound from Example 1c (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, and purified by flash column chromatography to N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine.

Example 4**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine**

To a stirred solution of the compound from Example 3 in dioxane is added 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine.

Example 5**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine**

A mixture of Example 1c (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.

20 31

Example 6**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy] propyl]]- 1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine**

- 5 To a stirred solution of the compound from Example 5 in dioxane is added 2.5N NaOH (aqueous), and is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy] propyl]]- 1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.

10

Example 7**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine**

- 15 a) 6-(4-Cyano-3-R-oxiranylmethoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester.

Utilizing the procedure outlined in Example 1a-c but replacing 4-bromonicotinic acid with 6-bromopicolinic acid in Example 1a give 6-(4-Cyano-3-R-oxiranylmethoxy-phenyl)-pyridine-2-carboxylic acid ethyl ester.

20

b) N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine

- A mixture of Example 7b (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux
25 for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, and purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine.

30

29 38

Example 8**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine**

- To a stirred solution of the compound from Example 7b in dioxane is added
- 5 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine as its bis-hydrochloride salt.

10

Example 9**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine**

- A mixture of Example 7b (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux for 48
- 15 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, and purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine.

20

Example 10**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine**

- To a stirred solution of the compound from Example 9 in dioxane is added
- 25 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine.

30

Example 11

30 23

Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine

A mixture of Example 7b (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux
5 for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, and purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.

10

Example 12

Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine

To a stirred solution of the compound from Example 11 in dioxane is added
15 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.

20

Example 13

Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothienyl)ethylamine

a) 2-Bromo-3-methoxy-pyridine

A solution of 2-bromo-3-hydroxy-pyridine (1 equiv., Aldrich Chemical
25 Company) in THF is treated with NaH (1 equiv.) at 0 °C for 30 min. Methyl iodide (1 equiv.) is added and stirred for 18 h. The reaction mixture is evaporated, the residue is taken into ethyl acetate, washed with 5% Na₂CO₃ (aqueous), dried over MgSO₄ and evaporated to give 2-bromo-3-methoxy-pyridine.

30

31
34**b) 3-Methoxy-pyridine-2-carbonitrile**

A solution of 2-bromo-3-methoxy-pyridine from Example 13a in DMSO is treated with NaCN at 120 °C for 18 h. The reaction mixture is evaporated, the residue is taken into ethyl acetate, washed with 5% Na₂CO₃ (aqueous), dried over
5 MgSO₄ and evaporated to give 3-methoxy-pyridine-2-carbonitrile.

c) 6-Bromo-3-methoxy-pyridine-2-carbonitrile

A solution of 3-methoxy-pyridine-2-carbonitrile from Example 13b in CCl₄ is treated with N-bromosuccinimide (1 equiv.) and catalytic 2,2-
10 azobisisobutyronitrile and is heated at reflux for 18 h. The reaction mixture is evaporated, the residue is taken into ethyl acetate, washed with 5% Na₂CO₃ (aqueous), 5 % Na₂S₂O₃ (aqueous), dried over MgSO₄ and evaporated to give 6-bromo-3-methoxy-pyridine-2-carbonitrile.

d) 4-(6-Cyano-5-methoxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester

A solution of 6-bromo-3-methoxy-pyridine-2-carbonitrile from Example 13c in toluene is treated with 2 M Na₂CO₃ (aqueous), 4-carboxylphenylboronic acid (1 equiv.), ethanol and catalytic (Ph₃P)₄Pd and is heated at 80 °C for 18 h. The
20 reaction mixture is evaporated and the residue is dissolved in ethanol with 4 N HCl in dioxane and heated at reflux for 18 h. The reaction mixture is evaporated, the residue taken into ethyl acetate, washed with 5% Na₂CO₃ (aqueous), dried over MgSO₄ and evaporated to give 4-(6-cyano-5-methoxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester.

e) 4-(6-Cyano-5-hydroxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester

A solution of 4-(6-cyano-5-methoxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester from Example 13d in collidine is treated with LiI and heated at 120 °C for 24 h. The
30 reaction mixture is evaporated, the residue is taken into water and neutralized with 1 N HCl. The resulting precipitate is collected and dried to give 4-(6-cyano-5-hydroxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester.

32
3/**f) 4-(6-Cyano-5-oxiranylmethoxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester**

A mixture of the compound from Example 13e (1 equiv.), potassium carbonate (2 equiv.), and R-glycidyl-3-nitrobenzenesulfonate (1 equiv.) in acetone is heated at reflux in 24 h. The mixture was cooled, concentrated, is taken up in H₂O and is extracted with ethyl acetate. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, and concentrated to afford 4-(6-cyano-5-oxiranylmethoxy-pyridin-2-yl)-benzoic acid ethyl ester.

g) N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine

A mixture of Example 13f (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux in 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated and purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine.

Example 14**20 Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine**

To a stirred solution of the compound from Example 13g in dioxane is added 2.5N NaOH (aqueous), and is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine.

Example 15**30 Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(Indan-2-yl)ethylamine**

33 7/8

- A mixture of Example 13c (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine.

Example 16

- 10 Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine

- To a stirred solution of the compound from Example 15 in dioxane is added 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]]-1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine.

Example 17

- 20 Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy] propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine

- A mixture of Example 13c (1 equiv.), lithium perchlorate (1 equiv.), and 1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine (1.1 equiv.) in dioxane is heated at reflux for 48 h. The mixture is cooled, concentrated, taken up in H₂O, extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts are washed with brine, dried over MgSO₄, concentrated, purified by flash column chromatography to afford N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.

34 32

Example 18**Preparation of N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine**

- 5 To a stirred solution of the compound from Example 5 in dioxane is added 2.5N NaOH (aqueous). The resulting solution is stirred at room temperature for 18 h. The mixture is concentrated, taken up in H₂O, acidified with 2N HCl to pH= 4 to give N-[(2R)-hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine.

10

Example 19**Parenteral Formulation**

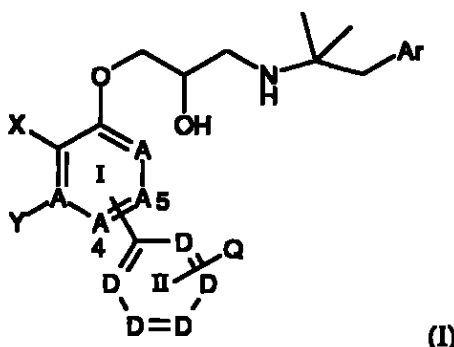
- A pharmaceutical composition for parenteral administration is prepared by dissolving an appropriate amount of a compound of Formula (I) in polyethylene glycol with heating. This solution is then diluted with water for injections (to 100 ml). The solution is then rendered sterile by filtration through a 0.22 micron membrane filter and sealed in sterile containers.

- All publications, including but not limited to patents and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference as though fully set forth.

35

What is claimed is:

1. A compound according to formula (I) hereinbelow:



wherein:

- 5 A represents C or N with one or two N in ring I;
 D represents C or N with one or two N in the ring II that is attached at position 4 or 5 to ring I as indicated;
 X is selected from the group consisting of CN, NO₂, Cl, F, and H;
 Y is selected when A is C from the group consisting of Cl, F, Br, I and H;
 10 Q is selected when D is C from the group consisting of H, R₁, SO₂R₁['],
 R₁C(O)OR₁['], tetrazole, CH₂OH, COH, SO₂NR₁[']R₁["], C(O)N R₁[']R₁["], and
 NR₁SO₂R₁['], wherein R₁ is independently selected from the group consisting of
 bond, hydrogen, C₁₋₄ alkyl, and optionally substituted alkyl,
 R₁['], and R₁["] are independently selected from the group consisting of hydrogen, C₁₋₄
 15 4 alkyl, and optionally substituted alkyl, or R₁['], and R₁["] together form a 3 to 7
 membered optionally substituted heterocyclic ring;
 Ar is phenyl or naphthyl, unsubstituted or substituted, heteroaryl or fused heteroaryl,
 such that the hetero-ring may contain N, O or S and may be aromatic, dihydro or
 tetrahydro, unsubstituted or substituted,
 20 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
2. A compound according to claim 1 selected from the group consisting of:
 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-
 dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
 25 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-

36 38

- dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
5 dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-ethylcarboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[5-carboxyl]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
10 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
15 dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-ethylcarboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
20 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-5-[[3-carboxyl]-2-pyridyl]phenoxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-
25 dimethyl-2-(5-chlorothieryl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-
1,1-dimethyl-2-(indan-2-yl)ethylamine;
N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]]-1,1-dimethyl-
2-(indan-2-yl)ethylamine;
30 N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-ethylcarboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]]-1,1-
dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;

37 ~~40~~

N-[(2R)-Hydroxy-3-[[2-cyano-4-[[4-carboxyl]phenyl]-3-pyridyloxy]propyl]-1,1-dimethyl-4-(methoxyphenyl)ethylamine;

3. A method of antagonizing a calcium receptor, which comprises administering to a subject in need thereof, an effective amount of a compound
- 5 according to claim 1.
4. A method of treating a disease or disorder characterized by an abnormal bone or mineral homeostasis, which comprises administering to a subject in need of treatment thereof an effective amount of a compound of claim 1.
- 10
5. A method according to claim 4 wherein the bone or mineral disease or disorder is selected from the group consisting of osteosarcoma, periodontal disease, fracture healing, osteoarthritis, joint replacement, rheumatoid arthritis, Paget's disease, humoral hypercalcemia, malignancy and osteoporosis.
- 15
6. A method according to claim 5 wherein the bone or mineral disease or disorder is osteoporosis.
7. A method according to claim 6 wherein the compound is co-administered
- 20 with an anti-resorptive agent.
8. A method according to claim 7 wherein the anti-resorptive agent is selected from the group consisting of estrogen, 1, 25 (OH)₂ vitamin D₃, calcitonin, selective estrogen receptor modulators, vitronectin receptor antagonists, V-H⁺-ATPase
- 25 inhibitors, src SH2 antagonists, bisphosphonates and cathepsin K inhibitors.
9. A method of increasing serum parathyroid levels which comprises administering to a subject in need of treatment an effective amount of a compound of claim 1.

30

33 41

10. A method according to claim 9 wherein the compound is co-administered with an anti-resorptive agent.
11. A method according to claim 10 wherein the anti-resorptive agent is selected from the group consisting of: estrogen, 1, 25 (OH)₂ vitamin D3, calcitonin, selective estrogen receptor modulators, vitronectin receptor antagonists, V-H+-ATPase inhibitors, src SH2 antagonists, bisphosphonates and cathepsin K inhibitors.
- 5

COMPUESTOS CALCILÍTICOS

5

CAMPO DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con compuestos calcilítricos novedosos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y su uso como antagonistas de los receptores de calcio.

10 En mamíferos, el Ca^{2+} extracelular está bajo un rígido control homeostático y regula varios procesos tales como la coagulación sanguínea, excitabilidad nerviosa y muscular, y formación ósea apropiada. El Ca^{2+} extracelular inhibe la secreción de la hormona paratiroides ("PTH", por su sigla en inglés) a partir de células paratiroides, inhibe la resorción ósea por osteoclastos, y estimula la secreción de calcitonina a partir de células-C. Las proteínas de los receptores de calcio permiten que ciertas células
15 especializadas respondan a cambios en la concentración del Ca^{2+} extracelular.

La PTH es el principal factor endocrino que regula la homeostasis del Ca^{2+} en la sangre y fluidos extracelulares. La PTH al actuar sobre hueso y células del riñón, aumenta el nivel del Ca^{2+} en la sangre. El aumento en Ca^{2+} extracelular luego actúa como una señal negativa de retroalimentación, deprimiendo la secreción de PTH. La
20 relación recíproca entre el Ca^{2+} extracelular y secreción de PTH forma un mecanismo importante que mantiene la homeostasis del Ca^{2+} corporal.

El Ca^{2+} extracelular actúa directamente sobre células paratiroides para regular la secreción de PTH. Se ha confirmado la existencia de una proteína superficial de las células paratiroides la cual detecta cambios en Ca^{2+} extracelular. Ver Brown, Nature
25 366:574, 1993. En las células paratiroides, esta proteína, el receptor de calcio, actúa como un receptor para el Ca^{2+} extracelular, detecta cambios en la concentración iónica del Ca^{2+} extracelular, e inicia una respuesta celular funcional; la secreción de la PTH.

El Ca^{2+} extracelular influye sobre varias funciones celulares, reseñadas en Nemeth, Calcio Celular 11:319, 1990. Por ejemplo, el Ca^{2+} extracelular juega un papel
30 en células parafoliculares (células-C) y paratiroides. Ver Nemeth, Calcio Celular 11:323, 1990. También se ha estudiado el papel del Ca^{2+} extracelular sobre los osteoclastos óseos. Ver Zaidi, Bioscience Reports 10: 493, 1990.

Varios compuestos se conocen que mimetizan los efectos del Ca^{2+} extracelular sobre una molécula receptora de calcio. Los calcilítricos son compuestos capaces de

AP GH

inhibir la actividad de los receptores de calcio, produciendo así una disminución en una o más de las actividades de los receptores de calcio producidas por el Ca^{2+} extracelular. Los calcilíticos son útiles como moléculas líderes en el descubrimiento, desarrollo, diseño, modificación y/o construcción de moduladores de calcio útiles los cuales son

5 activos en receptores del Ca^{2+} . Tales calcilíticos son útiles en el tratamiento de varios estados patológicos caracterizados por niveles anormales de uno o más componentes, e.j., polipéptidos tales como hormonas, enzimas o factores de crecimiento, la expresión y/o secreción de los mismos es regulada o afectada por la actividad en uno o más receptores del Ca^{2+} . Las enfermedades o trastornos que son objetivo de los compuestos

10 calcilíticos incluyen enfermedades que involucran homeostasis anormal ósea y mineral.

La homeostasis de calcio anormal se caracteriza por una o más de las siguientes actividades: un aumento o disminución anormal en calcio sérico; un aumento o disminución anormal en la excreción urinaria de calcio; un aumento o disminución anormal en niveles de calcio óseo (por ejemplo, tal como se evaluó mediante

15 mediciones de densidad mineral ósea); una absorción anormal de calcio de la dieta; un aumento o disminución anormal en la producción y/o liberación de mensajeros los cuales afectan los niveles de calcio sérico tales como la PTH y calcitonina; y un cambio anormal en la respuesta producida por los mensajeros la cual afecta los niveles de calcio sérico.

20 Por lo tanto, los antagonistas de los receptores de calcio ofrecen una única aproximación hacia la farmacoterapia de enfermedades asociadas con la homeostasis anormal ósea y mineral, tales como el hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, consolidación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada con malignidad y consolidación de fracturas, y

25 osteoporosis.

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento comprende antagonistas de los receptores de calcio

30 novedosos representados por la fórmula (I) a continuación y su uso como antagonistas de los receptores de calcio en el tratamiento de una variedad de enfermedades asociadas con homeostasis anormal ósea o mineral, incluyendo pero no limitadas a hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, consolidación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada

41 ~~63~~

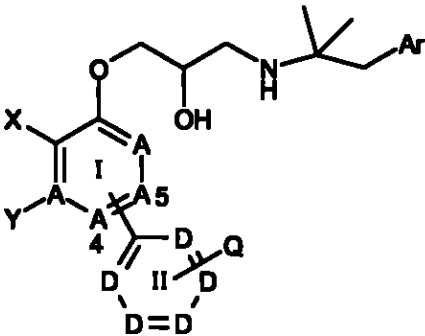
con malignidad y consolidación de fracturas, y osteoporosis.

El presente invento además suministra un método para antagonizar los receptores de calcio en un animal, incluyendo humanos, el cual comprende la administración a un animal en necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de un compuesto de la formula (I).

El presente invento además suministra un método para aumentar los niveles paratiroides en suero en un animal, incluyendo humanos, el cual comprende la administración a un animal en necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Los compuestos del presente invento son seleccionados de la fórmula (I) a continuación:



(I)

en donde:

- 20 A representa C o nitrógeno con uno o dos nitrógenos en el anillo I;
D represente C o nitrógeno con uno o dos nitrógenos en el anillo II que esta unido en la posición 4 o 5 al anillo I tal como se indica;
X es seleccionado del grupo que consta de CN, NO₂, Cl, F, y H;
Y es seleccionado cuando A es C del grupo que consta de Cl, F, Br, I y H;
- 25 Q es seleccionado cuando D es C del grupo que consta de H, R₁, SO₂R₁', R₁C(O)OR₁', tetrazol, CH₂OH, COH, SO₂NR₁'R₁", C(O)NR₁'R₁", y NR₁SO₂R₁', en donde R₁ es independientemente seleccionado del grupo que consta de enlace, hidrogeno, alquiloC1-4, y opcionalmente alquilo substituido;

42 46

R1', y R1" son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrogeno, alquiloC1- 4, y opcionalmente alquilo sustituido, o R1' y R1" juntos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros; y

Ar es fenilo o naftilo, sustituido o no sustituido, heteroarilo o heteroarilo fusionado, tal que el anillo hetero puede contener N, O ó S y puede ser aromático, dihidro o tetrahidro, sustituido o no sustituido.

Como se utiliza en la presente, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido unido por enlaces simples carbono- carbono con 1- 20 átomos de carbono unidos entre si. El grupo alquilo puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o no saturado. Preferiblemente, los sustituyentes sobre alquilo 10 opcionalmente sustituido son seleccionados del grupo que consta de arilo, CO₂R, CO₂NHR, OH, OR, CO, NH₂, halo, CF₃, OCF₃ y NO₂, en donde R representa H, alquilo C1- 4, cicloalquilo C3- 6, alquenilo C2- 5, alquinilo C2- 5, heterocicloalquilo, arilo o aril- alquiloC1- 4. Sustituyentes adicionales son seleccionados de F, Cl, Br, I, N, 15 S y O. Preferiblemente no más de tres sustituyentes están presentes. Más preferiblemente, el alquilo tiene 1- 12 átomos de carbono y no es sustituido. Preferiblemente, el grupo alquilo es lineal.

Como se utiliza en la presente "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos opcionalmente sustituidos con 3- 7 miembros en donde cualquier sustituyente es 20 seleccionado del grupo que consta de F, Cl, Br, I, N(R₄)₂, SR₄ y OR₄, a menos que se indique lo contrario.

Como se utiliza en la presente, "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema conjugado de pi- electrones, conteniendo hasta dos sistemas cíclicos conjugados o fusionados. Arilo 25 incluye arilo carbocíclico, y grupos biarilo, los cuales pueden opcionalmente ser sustituidos. Arilo preferido incluye fenilo y naftilo. Arilo más preferido incluye fenilo. Los sustituyentes preferidos son seleccionados del grupo consta de halógeno, alquiloC1- 4, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂ R y NO₂, en donde R representa alquiloC1- 4 o cicloalquilo C3- 6.

30 Como se utiliza en la presente, "alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido con al menos un enlace doble carbono- carbono y que contiene hasta cinco átomos de carbono unidos entre si. La cadena de alquenilo puede ser lineal, ramificada o cíclica. Cualquier sustituyente es seleccionado del grupo que consta de halógeno, alquiloC1- 4, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂ R y NO₂, en donde R representa

alquilo C1- 4 o cicloalquilo C3- 6.

Como se utiliza en la presente, "alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido que contiene al menos un enlace triple carbono- carbono entre los átomos de carbono y conteniendo hasta cinco átomos de carbono unidos entre si. El grupo hidrocarburo de alquinilo puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica.

Cualquier sustituyente es seleccionado del grupo que consta de halógeno, alquilo C1- 4, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂ R y NO₂, en donde R representa alquilo C1- 4 o cicloalquilo C3- 6.

Los compuesto del presente invento puede contener uno o más átomos de carbono asimétricos y puedan existir en formas racémicas y opcionalmente activas. Todos estos compuestos y diastereoisómeros son contemplados dentro del alcance del presente invento.

Compuestos preferidos del presente invento incluyen:

- 15 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1-
20 dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
25 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1-
30 dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;

- N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
- N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
- 5 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
- N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
- N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
- 10 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
- N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina; y
- 15 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones en las cuales son administradas.

- 20 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácida tales como aquellas que contienen sulfato, hidrocloreuro, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato, citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p- toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Una sal preferida es un hidrocloreuro. Sales farmacéuticamente aceptables pueden ser obtenidas a partir de
- 25 ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido maléico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p- toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico y ácido quínico.

- Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición básica
- 30 tales como aquellas que contienen benztatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y zinc, cuando los grupos funcionales acídicos, tales como el ácido carboxílico o fenol están presentes.

El presente invento suministra compuestos de la fórmula (I) anterior, los cuales

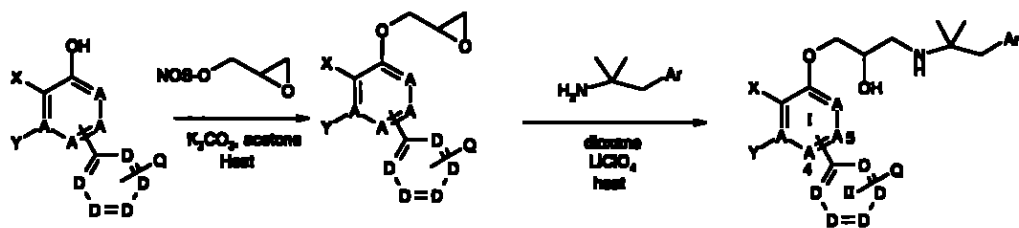
45 69

pueden ser preparados utilizando técnicas estándares. Una estrategia global para preparar compuestos preferidos descritos en la presente puede ser llevada a cabo como se describe en esta sección. Los ejemplos que siguen ilustran la síntesis de los compuestos específicos. Utilizando los protocolos descritos en la presente como modelo, alguien de habilidad común en el estado de la técnica puede fácilmente producir otros compuestos del presente invento.

Todos los reactivos y solventes fueron obtenidos de fuentes comerciales. Los materiales de inicio fueron sintetizados utilizando técnicas y procedimientos estándares.

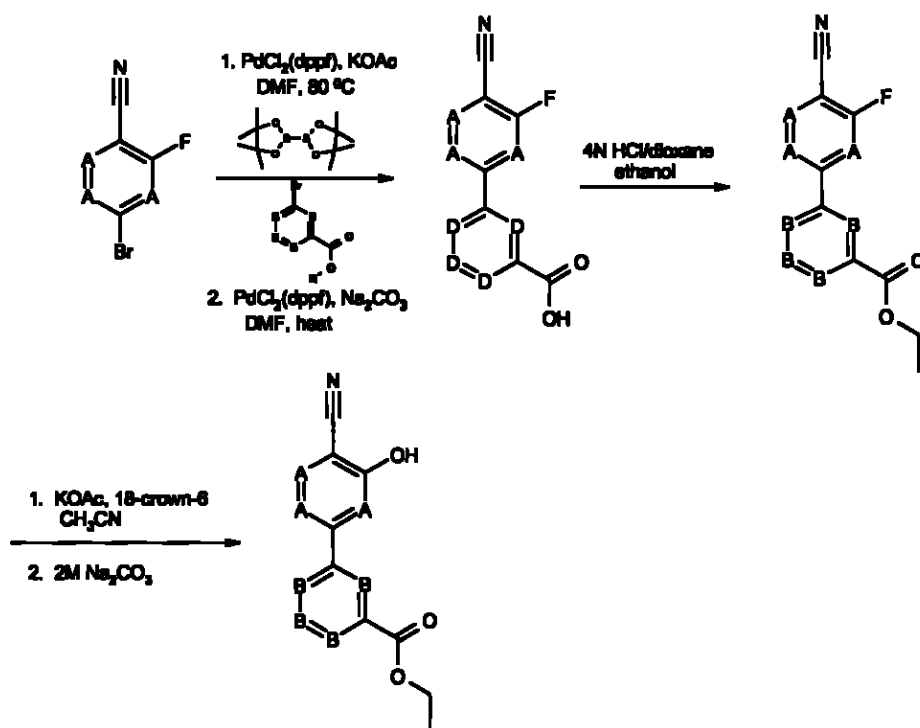
10

Esquema 1



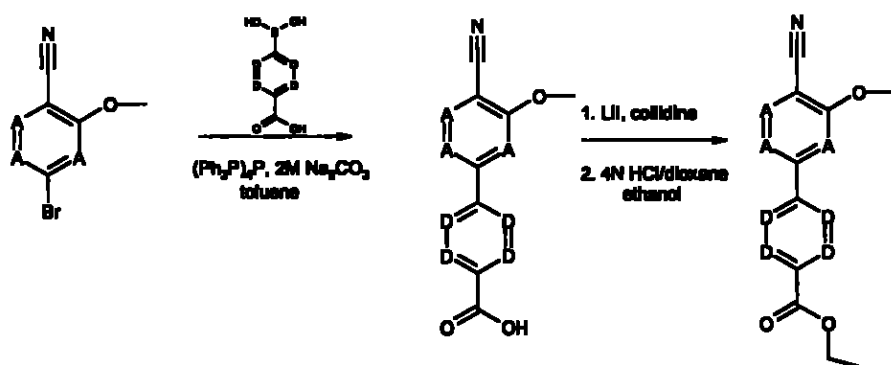
15

Esquema 2



5

Esquema 3



Un procedimiento general utilizado para sintetizar muchos de los compuestos puede ser llevado a cabo como se describió en el esquema 1 anterior: Una solución de alcohol biarílico en acetona fue tratada con una base apropiada tal como K_2CO_3 , calentada durante 15 minutos. Se agregó nosilato de R- glicidilo y la reacción continuó durante la noche para obtener el correspondiente éter de glicidilo (Esquema 1). Una solución del éter de glicidilo sustituido y amina de exceso (ej., 1,1- dimetil- 2- (4- metiloxifenil)etilamina) en etanol absoluto, acetonitrilo, THF, dioxano o cualquier otro

47 

solvente similar en presencia de un catalizador apropiado tal como LiClO_4 es agitado durante la noche en reflujo.

El producto es purificado mediante cromatografía. Las sales son preparadas mediante tratamiento de la correspondiente base libre con HCl ya sea en fase de gas o
5 solución de dioxano 4M, o cualquier otro método estándar. Los métodos para preparar el biarilfenol son descritos en los esquemas 2 y 3.

Un 2- fluoro- 4- bromobenzonitrilo en DMF es tratado con boronato, acetato de potasio y PdCl_2 catalítico (dppf) a 80°C . Después que el bromuro de arilo es consumido (aproximadamente 2h), la reacción es enfriada hasta temperatura ambiente y tratada con
10 un ácido de arilo, carbonato de sodio 2M y catálisis de paladio adicional y luego calentada durante 18 horas para obtener el producto de biarilo flúor- sustituido.

El flúor es desplazado con acetato de potasio en acetonitrilo en presencia de 18-corona- 6 para obtener el correspondiente fenol (ver Esquema 2). Alternativamente, un 2- metoxi- 4- bromobenzonitrilo puede ser acoplado a un ácido arilcarboxílico
15 substituido con ácido borónico utilizando una cantidad catalítica de tetrakis(trifenil)fosfina en una mezcla de tolueno y carbonato de sodio 2M para obtener un éter de biarilmetilo. La desprotección del éter de metilo (ej., yoduro de litio, colidina) seguido por esterificación produce el correspondiente biarilfenol (Esquema 3).

Con el objeto se utilizar un compuesto de la fórmula (I) o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de humanos y otros mamíferos, normalmente es formulado según la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

Los compuestos calcilíticos pueden ser administrados mediante diferentes rutas incluyendo administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral,
25 tópica (transdérmica), o administración transmucosa. Para administración sistémica, se prefiere la administración oral. Para administración oral, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados en formas de dosificación oral convencionales tales como cápsulas, tabletas, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires, y gotas concentradas.

30 Alternativamente, se puede utilizar inyección (administración parenteral), ej., intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, y subcutánea. Para inyección, los compuestos del invento son formulados en soluciones líquidas, preferiblemente, en amortiguadores o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank, o solución de Ringer. Además, los compuestos pueden ser

formulados en forma sólida y redisueltos o suspendidos inmediatamente antes de utilizar. También pueden ser producidas formas liofilizadas.

La administración sistémica también puede ser mediante medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosa o transdérmica, se utilizan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a ser permeada. Tales penetrantes generalmente son conocidos en el estado de la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden utilizar detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosa, por ejemplo, puede ser a través de atomizadores nasales, supositorios rectales, o supositorios vaginales.

Para administración tópica, los compuestos del invento pueden ser formulados en ungüentos, bálsamos, geles, o cremas, como se conoce generalmente en el estado de la técnica.

Las cantidades de los diferentes compuestos calcilfticos a ser administrados pueden ser determinadas mediante procedimientos estándares tomando en cuenta factores tales como el IC50, EC50 del compuesto, la vida media biológica del compuesto, la edad, tamaño y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado con el paciente. La importancia de estos y otros factores a ser considerados son conocidos por aquellos con habilidad común en el estado de la técnica.

Las cantidades administradas también dependen de las rutas de administración y el grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con biodisponibilidad oral baja, se deben administrar dosis relativamente mayores.

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo se puede administrar una tableta o cápsula, para aplicación nasal se puede administrar una dosis medida de aerosol, para aplicación transdérmica se puede administrar una formulación tópica o parche y para liberación transmucosa se puede administrar un parche bucal. En cada caso, la dosificación es tal que el paciente puede administrar una dosis simple.

Cada unidad de dosificación para administración oral contiene apropiadamente entre 0.01 y 500 mg/Kg, y preferiblemente entre 0.1 y 50 mg/Kg, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculada como la base libre. La dosificación diaria para rutas parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosa o transdérmica contiene apropiadamente entre 0.01 mg y 100 mg/Kg, de un compuesto de la fórmula (I). Una formulación tópica contiene apropiadamente entre 0.01 y 5.0% de un

compuesto de la formula (I). El ingrediente activo puede ser administrado, por ejemplo, entre 1 y 6 veces por día, preferiblemente una vez, suficiente para exhibir la actividad deseada, como es fácilmente manifiesto para alguien con habilidad en el estado de la técnica.

5 Como se utiliza en la presente, "tratamiento" de una enfermedad incluye pero no está limitado a prevención, retraso y profilaxis de la enfermedad.

Las enfermedades y trastornos que se pueden tratar o prevenir con base en las células afectadas, incluyen trastornos o enfermedades óseas y relacionadas con minerales; hipoparatiroidismo; aquellas del sistema nervioso central tales como ataques, 10 apoplejía, trauma de cabeza, lesión de médula espinal, daño de células nerviosas inducido por hipoxia, tal como ocurre en paro cardíaco o distrés neonatal, epilepsia, enfermedades degenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, dimensión, tensión muscular, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo- compulsivo, trastorno de estrés 15 postraumático, esquizofrenia, síndrome maligno neuroléptico, y síndrome de Tourette; enfermedades que involucren resorción excesiva de agua por parte del riñón, tal como síndrome de secreción ADH inapropiada (SIADH), cirrosis, falla cardíaca congestiva, y nefrosis; hipertensión; prevención y/o disminución de toxicidad renal por antibióticos catiónicos (ej., antibióticos de aminoglicósido); trastornos del peristaltismo tales como 20 diarrea y colon espástico; enfermedades ulcerativas del tracto gastrointestinal; enfermedades gastrointestinales con absorción excesiva de calcio tales como sarcoidosis; enfermedades autoinmunes y rechazo a trasplante de órganos; carcinoma de escamocelular; y pancreatitis.

En una realización preferida del presente invento, los actuales compuestos son 25 utilizados para aumentar los niveles de la hormona paratiroides sérica ("PTH"). Aumentar los niveles de la PTH sérica puede ser útil para tratar enfermedades tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, fractura, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, malignidad por hipercalcemia humoral y osteoporosis.

30 En una realización preferida del presente invento, los actuales compuestos son co- administrados con un agente de anti-reabsorción. Tales agentes incluyen pero están limitados al estrógeno, vitamina D3 1, 25 (OH)2, calcitonina, moduladores selectivos de receptores de estrógeno, antagonistas de receptores de vitronectina, inhibidores de V-H+- ATPasa, antagonistas de la src SH2, bisfosfonatos e inhibidores de la catepsina K.

52A

Otro aspecto del presente invento describe un método para tratar un paciente el cual comprende la administración al paciente de una cantidad de uno de estos compuestos suficiente para aumentar el nivel de la PTH sérica. Preferiblemente, el método es llevado a cabo mediante la administración de una cantidad del compuesto efectivo para producir un aumento en la duración y/o cantidad del nivel sérico de la PTH suficiente para lograr un efecto terapéutico.

En varias realizaciones, el compuesto administrado al paciente produce un aumento en la PTH sérica con una duración de hasta una hora, aproximadamente entre 1 y 24 horas, aproximadamente entre 1 y 12 horas, aproximadamente entre 1 y 6 horas, aproximadamente entre 1 y 5 horas, aproximadamente entre 1 y 4 horas, aproximadamente entre 2 y 5 horas, aproximadamente entre 2 y 4 horas, o aproximadamente entre 3 y 6 horas.

En una realización alternativa del presente invento, el compuesto administrado a un paciente produce un aumento en PTH de suero con una duración de más de 24 horas aproximadamente siempre y cuando sea co- administrado con un agente de anti-reabsorción.

En realizaciones adicionales diferentes, el compuesto administrado a un paciente produce un aumento en la PTH sérica de hasta dos veces, dos a cinco veces, cinco a diez veces, y al menos 10 veces, mayor al pico de la PTH en el paciente. El nivel en suero máximo es medido con respecto a un paciente no sometido al tratamiento.

La composición de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables las cuales son activas cuando son dadas oralmente pueden ser formuladas como jarabes, tabletas, cápsulas y ungüentos. Una formulación de jarabe generalmente constará de suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo líquido por ejemplo, etanol, aceite de maní, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente saborizante o colorante. Donde la composición está en forma de una tableta, se puede utilizar cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, yeso, gelatina, acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Donde la composición está en forma de una cápsula, cualquier encapsulación de rutina es apropiada, por ejemplo utilizando los vehículos antes mencionados en una cápsula de gelatina dura. Donde la composición está en la forma de una cápsula de gelatina suave cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente utilizado para preparar dispersiones o suspensiones puede ser considerado, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y son incorporados en una cápsula de

51 5/5

gelatina suave.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo acuoso o no acuoso estéril opcionalmente conteniendo un aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo glicol de polietileno, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de ajonjolí.

Las composiciones típicas para inhalación están en la forma de una solución, suspensión o emulsión que pueden ser administradas como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

Una formulación supositoria típica comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo la cual es activa cuando se administra en esta forma, con un agente aglomerante y/o lubricante, por ejemplo glicoles poliméricos, gelatinas, manteca de cacao u otras grasas o ceras vegetales de baja fusión o sus análogos sintéticos.

Las formulaciones típicas dérmicas y transdérmicas comprenden un vehículo acuoso o no acuoso convencional, por ejemplo una crema, ungüento, loción o pasta o están en la forma de un emplaste medicado, parche o membrana.

Preferiblemente la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo una tableta, cápsula o dosis de aerosol medida, de manera que el paciente pueda administrar una dosis simple.

No se esperan ningunos efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos del presente invento son administrados según el presente invento.

La actividad biológica de los compuestos de la fórmula (I) es demostrada mediante las siguientes pruebas:

25

(I) Ensayo de los Inhibidores de los Receptores de Calcio

La actividad catalítica fue medida determinando el IC₅₀ del compuesto de prueba para bloquear los aumentos del Ca²⁺ intracelular producidos mediante el Ca²⁺ extracelular en células HEK 293 4.0- 7 expresando establemente el receptor de calcio humano. Las células HEK 293 4.0- 7 fueron construidas como se describió por Rogers., *J. Bone Miner. Res.* 10 Suppl. 1: S483, 1995 (incorporado en la presente como referencia). Los aumentos del Ca²⁺ intracelular fueron producidos aumentando el Ca²⁺ extracelular de 1 a 1.75 mM. El Ca²⁺ intracelular fue medido utilizando fluo- 3, un indicador de calcio fluorescente.

52 56

El procedimiento es el siguiente:

1. Las células fueron mantenidas en matraces T- 150 en medio de selección (DMEM suplementado con suero bovino fetal al 10% y 200 ug/mL de higromicina B), bajo CO₂ al 5%: aire al 95% en 37°C y fueron cultivadas hasta lograr un 90% de confluencia.
 2. El medio fue decantado y la monocapa de células fue lavada dos veces con salina amortiguada con fosfato (PBS) mantenida a 37 °C. Después de la segunda lavada, se agregaron 6 mL de EDTA al 0.02% PBS y se incubó durante cuatro minutos a 37°C. Después de la incubación, las células fueron dispersadas mediante agitación abundante.
 3. Las células de dos o tres matraces fueron agrupadas y peletizadas (100 x g). El pelet celular fue resuspendido en 10- 15 mL de SPF- PCB+ y peletizado nuevamente mediante centrifugación. Este lavado fue realizado dos veces.
- En amortiguador de células paratiroides libre de sulfato y fosfato (SPF- PCB) contiene 20 mM de Na- Hepes, pH 7.4, 126 mM de NaCl, 5 mM de KCl, y 1 mM de MgCl₂. El SPF- PCB fue hecho y almacenado a 4°C. El día de uso, el SPF- PCB fue suplementado con 1 mg/mL de D- glucosa y 1 mM de CaCl₂ y luego dividido en dos fracciones. A una fracción, se agregó albúmina de suero bovino (BSA; fracción V, ICN) en 5 mg/mL (SPF- PCB+). Este amortiguador fue utilizado para lavado, carga y mantenimiento de las células. La fracción libre de BSA fue utilizada para diluir las células en la cubeta para mediciones de fluorescencia.
4. El pelet fue resuspendido en 10 mL de SPF- PCB+ conteniendo fluo- 3 2.2 uM (Sondas Moleculares) e incubado a temperatura ambiente durante 35 minutos.
 5. Después del período de incubación, las células fueron peletizadas mediante centrifugación. El pelet resultante fue lavado con SPF- PCB+. Después de éste lavado, las células fueron suspendidas en SPF- PCB+ a una densidad de 1- 2 x 10⁶ células/mL.
 6. Para registrar señales fluorescentes, 300 uL de suspensión celular fueron diluidos en 1.2 mL de amortiguador SPF conteniendo 1 mM de CaCl₂ y 1 mg/mL de D- glucosa. Las mediciones de fluorescencia fueron realizadas a 37°C con agitación constante utilizando un espectrofluorímetro. Las longitudes de onda de excitación y emisión fueron medidas a 485 y 535 nm, respectivamente. Para calibrar las señales de fluorescencia, se agregó digitonina (5 mg/mL en etanol) para obtener F_{max}, y el F_{min} aparente fue determinado agregando Tris- EGTA (2.5 M Tris- Base, 0.3 M EGTA). La concentración de calcio intracelular fue calculada utilizando la siguiente ecuación: $\text{calcio intracelular} = (F - F_{\text{min}}/F_{\text{max}}) \times K_d$; donde K_d = 400 nM.

53 SK

7. Para determinar la actividad calcilítica potencial de los compuestos de prueba, las células fueron incubadas con el compuesto de prueba (o vehículo como un control) durante 90 segundos antes de aumentar la concentración de Ca^{2+} extracelular de 1 a 2mM. Los compuestos calcilíticos fueron detectados por su capacidad para bloquear en una forma dependiente de la concentración, aumentos en la concentración de Ca^{2+} intracelular producidos por el Ca^{2+} extracelular.

En general, aquellos compuestos con valores IC_{50} menores en el Ensayo de Inhibidores de Receptores de Calcio son los compuestos más preferidos. Los compuestos con un IC_{50} mayor que 50 μM fueron considerados inactivos. Los compuestos preferidos son aquellos con un IC_{50} de 10 μM o menos, compuestos más preferidos tienen un IC_{50} de 1 μM , y los compuestos más preferidos tienen un IC_{50} de 0.1 μM o menos.

(II) Ensayo de Unión de Receptores de Calcio

Las células HEK 293 4.0- 7 establemente transfectadas con el receptor de calcio paratiroides humano ("HuPCaR") fueron llevadas a matraces de cultivo de tejido T180. La membrana de plasma es obtenida mediante homogenización (homogenizador Polytron) en amortiguador (Tris- HCl 50mM pH 7.4, 1mM EDTA, 3mM de MgCl_2) en presencia de un cóctel inhibitorio de proteasa que contiene Leupeptina 1 μM , Pepstatina 0.04 μM , y PMSF 1 mM. La membrana fraccionada fue congelada al instante y almacenada a - 80°C. El compuesto 3H rotulado fue radiorotulado a una actividad radioespecífica de 44Ci/mmol y fue fraccionado y almacenado en nitrógeno líquido para estabilidad radioquímica.

Una mezcla de reacción típica contiene compuesto 3H 2 nM ((R,R)- N- 4'- metoxi- t- 3- 3'- metil- 1'- etilfenil- 1- (1- naftil)etilamina), o compuesto 3H (R)- N- [2- hidroxil- 3- (3- cloro- 2- cianofenoxi)propil]- 1,1- dimetil- 2- (4- metoxifenil)etilamina y 4- 10 μg de membrana en amortiguador de homogenización conteniendo gelatina al 0.1% y EtOH al 10% en volumen de reacción de 0.5 mL. la incubación es realizada en tubos de polietileno de 12 x 75 en un baño de agua helada. A cada tubo se agrega 25 μL de la muestra de prueba en EtOH al 100%, seguido por 400 μL de amortiguador de incubación frío, y 25 μL de compuesto 3H 40 nM en EtOH al 100% para una concentración final de 2 nM. La reacción de unión es iniciada mediante la adición de 50 μL de 80- 200 $\mu\text{g/mL}$ de membrana HEK 293 4.0- 7 diluida en amortiguador de incubación, y dejada incubación a 4°C durante 30 minutos. El amortiguador de lavado

- es Tris- HCl 50 mM conteniendo PEI al 0.1%. La unión no específica es determinada mediante la adición de exceso de 100 veces de ligando homólogo no rotulado, y generalmente es 20% de la unión total. La reacción de unión es finalizada mediante filtración rápida sobre filtros GF/C pretratados PEI al 1% utilizando un Cosechador
- 5 Bradel. Los filtros son colocados en fluido de centelleo y la radiactividad es evaluada mediante conteo de centelleo líquido.

Ejemplos

- Los espectros de resonancia magnética nuclear fueron registrados a 250 o 400
- 10 MHz, utilizando respectivamente un espectrómetro Bruker AM 250 o Bruker AC 400. CDCl₃ es deuteriocloroformo, DMSO- d₆ es hexadeuteriodimetilsulfóxido, y CD₃OD es tetradeuteriometanol. Los cambios químicos son reportados en partes por millón (□) campo abajo del estándar interno tetrametilsilano. Las abreviaturas para datos NMR son: S=sencillo, d=doblete, t=triplete, q=cuarteto, m=múltiple, dd=doble doblete,
- 15 dt=doble triplete, app=aparente, br=amplio. J indica la constante de acople NMR medida en Hertz. Los espectros infrarrojos (IR) de onda continua fueron registrados sobre un espectrómetro infrarrojo Perkin- Elmer 683, y los espectros infrarrojos de la transformada de Fourier (FTIR) fueron registrados sobre un espectrómetro infrarrojo Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR fueron registrados en modo de
- 20 transmisión, y las posiciones de banda son reportadas en números de onda inversa (cm⁻¹). Los espectros de masa fueron tomados sobre instrumentos VG 70 FE, PE Syx API III, o VG ZAB HF, utilizando bombardero atómico rápido (FAB) o técnicas de ionización con electrospray (ES). Análisis elementales fueron obtenidos utilizando un analizador elemental Perkin- Elmer 240C. Los puntos de fusión fueron tomados sobre
- 25 un aparato de puntos de fusión Thomas- Hoover y están sin corregir. Todas temperaturas son reportadas en grados Celsius.

- Placas de capas delgadas Analtech Silica Gel GF y E. Merc Silica Gel 60 F- 254 fueron utilizadas para cromatografía de capas delgadas. Ambas la cromatografía de
- rápida y la cromatografía de gravedad fueron realizadas sobre gel de sílice E. Merck
- 30 Kieselgel 60 (malla 230- 400). Las HPLC analítica y preparativa fueron llevadas a cabo sobre cromatógrafos Rainin o Beckman. ODS se refiere a un soporte cromatográfico de gel de sílice derivado de octadecilsililo con un tamaño de partículas nominal de 5 u, realizado por Jones Chromatography, Littleton, Colorado. YMC ODS- AQ es un soporte cromatográfico ODS y es una marca registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japón.

55

PRP- 1 es un soporte cromatográfico polimérico (estireno- divinilbenceno), y es una marca registrada de Hamilton Co., Reno, Nevada). Celite® es una ayuda de filtro compuesta de sílice diatomácea lavada con ácido, y es una marca registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

- 5 Siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, los siguientes compuestos han sido sintetizados:

EJEMPLO 1

Preparación de N- [

- 10 **)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxil] propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina**

a) éster etílico del ácido 5- (4- Ciano- 3- fluoro- fenil)- nicotínico

- 15 Una solución de 2- fluoro- 4- bromobencenonitrilo en DMF fue tratada con acetato de potasio, bispinacolatoborato (1.1 equiv) y PdCl₂ (dppf) catalítico y calentada durante 2 h a 80°C. la mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se agregó ácido 4- bromonicotínico (1 equiv.) junto con catalizador fresco y 2 M Na₂CO₃ y la mezcla resultante fue agitada a 80°C durante 18 horas. El solvente es removido y el
- 20 residuo es tratado con HCl 4 N/dioxano en etanol en reflujo durante 18 h. La reacción es evaporada y el residuo en acetato de etilo es lavado con NaHCO₃ (acuoso), secado sobre MgSO₄ y evaporado para obtener el éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- fluoro- fenil)- nicotínico.

- 25 **b) Éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- hidroxi- fenil)- nicotínico**

- Una mezcla de éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- fluoro- fenil)- nicotínico del ejemplo 1a, acetato de potasio (2 equiv.), y 18- corona- 6 éter (2 equiv.) en MeCN es calentada a reflujo en 36 horas. La mezcla es enfriada, se agrega carbonato de sodio acuoso y se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue extraída con
- 30 éter (descartada). La capa acuosa es neutralizada con 1N HCl, extraída con EtOAc, secada sobre MgSO₄, y concentrada. La purificación mediante cromatografía de columna *rápida* produce el éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- hidroxi- fenil)- nicotínico.

56 00

c) Éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- R- oxiranilmetoxi- fenil)- nicotínico

Una mezcla del éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- hidroxil- fenil)- nicotínico del Ejemplo 1b (1 equiv.), carbonato de potasio (2 equiv.), y R- glicidil- 3- nitrobenzenosulfonato (1 equiv.) en acetona es calentada a reflujo en 24 h. La mezcla es
5 enfriada, concentrada, absorbida en H₂O y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secado los sobre MgSO₄, concentrados para obtener el éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- hidroxil- fenil)- nicotínico.

d) N- [(2R)- Hidroxil- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxil]propil]]1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

Una mezcla de éster etílico del ácido 5- (4- ciano- 3- R- oxiranilmetoxi- fenil)- nicotínico del Ejemplo 1c (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante 48 horas. La
15 mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados, y purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- Hidroxil- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxil]propil]]1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina.

20

EJEMPLO 2

Preparación del N- [(2R)- hidroxil- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxil]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 1d en dioxano se agregó
25 NaOH 2.5 (acuoso). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2 N a pH=4 para obtener N- [(2R)- hidroxil- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxil]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina como su sal de bis- hidrocloreuro.

30

EJEMPLO 3

Preparación de N- [(2R)- Hidroxil- 3- [[ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxil]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina

Una mezcla del compuesto del ejemplo 1c (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante 48 h. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄,
 5 concentrados, y purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina.

EJEMPLO 4

10

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxílico]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 3 en dioxano se agregó NaOH 2.5N (acuoso). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante
 15 18 h. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH=4 para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxílico]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina.

EJEMPLO 5

20

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

Una mezcla del ejemplo 1c (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante
 25 48 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados, purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina.

30

EJEMPLO 6

Preparación del N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

50 62

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 5 en dioxano se agregó NaOH 2.5N (acuoso), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH=4 para obtener N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina.

EJEMPLO 7

Preparación del N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

a) Éster etílico del ácido 6- (4- ciano- 3- R- oxiranilmetoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico.

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1a- c pero reemplazando el ácido 4- bromonicotínico con ácido 6- bromopicolínico en el Ejemplo 1a se obtuvo el éster etílico del ácido 6- (4- ciano- 3- R- oxiranilmetoxi- fenil)- piridina- 2- carboxílico.

b) N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

Una mezcla del Ejemplo 7b (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante 48 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados, y purificados mediante cromatografía en columna rápida para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina.

Ejemplo 8

Preparación de N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 7b en dioxano se agrega NaOH 2.5N (acuoso). La solución resultante es agitada temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con 2N HCl a pH=4 para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2-

piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina como su sal de bis-hidrocloruro.

Ejemplo 9

- 5 **Preparación de N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina**

Una mezcla del ejemplo 7b (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il) etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante 48 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂.

- 10 Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados, y purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina

Ejemplo 10

- 15 **Preparación de N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina**

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 9 en dioxano se agregó NaOH 2.5N (acuoso). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante

- 20 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH=4 para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina.

Ejemplo 11

- 25 **Preparación de N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina**

Una mezcla del ejemplo 7b (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante 48h. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los

- 30 extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados, y purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

6064

Ejemplo 12

Preparación de N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 11 en dioxano se agregó
5 NaOH 2.5 (acuoso). La solución restante es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH=4 para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

10

Ejemplo 13

Preparación de N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

a) 2- bromo- 3- metoxi- piridina

15 Una solución de 2- bromo- 3- hidroxi- piridina (1 equiv., Aldrich Chemical Company) en THF es tratada con NaH (1 equiv.) a 0°C durante 30 minutos. Se agrega yoduro de dimetilo(1 equiv.) y se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada, el residuo es tomado en acetato de etilo, lavado con Na₂CO₃ al 5% (acuoso), secado sobre MgSO₄ y evaporado para obtener 2- bromo- 3- metoxi- piridina.

20

b) 3- metoxi- piridina- 2- carbonitrilo

una solución de 2- bromo- 3- metoxi- piridina del ejemplo 13a en DMSO es tratada con NaCN a 120°C durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada, el residuo es tomado en acetato de etilo, lavado con Na₂CO₃ al 5% (acuoso), secado sobre
25 MgSO₄ y evaporado para obtener 3- metoxi- piridina- 2- carbonitrilo.

c) 6- bromo- 3- metoxi- piridina- 2- carbonitrilo

Una solución de 3- metoxi- piridina- 2- carbonitrilo del ejemplo 13b en CCl₄ es tratada con N- bromosuccinimida (1 equiv.) y 2, 2- azobisisobutironitrilo catalítico y es
30 calentada a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada, el residuo es tomado en acetato de etilo, lavado con Na₂CO₃ al 5% (acuoso), secado sobre MgSO₄ y evaporado para obtener 6- bromo- 3- metoxi- piridina- 2- carbonitrilo.

d) Éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- metoxi- piridin- 2- il)- benzoico

6165

- Una solución de 6- bromo- 3- metoxi- piridina- 2- carbonitrilo del ejemplo 13c en tolueno es tratada con Na₂CO₃ 2M (acuoso), ácido 4- carboxifenilborónico (1 equiv.), etanol y (Ph₃P)₄Pd catalítico y es calentada a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada y el residuo es disuelto en etanol con HCl 4N en dioxano y calentada a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción es evaporada, el residuo es tomado en acetato de etilo, lavado con Na₂CO₃ al 5% (acuoso), secado sobre MgSO₄ y evaporado para obtener éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- metoxi- piridin- 2- il)- benzoico.
- 5
- 10 e) **Éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- hidroxi- piridin- 2- il)- benzoico**
una solución del éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- metoxi- piridin- 2- il)- benzoico del ejemplo 13d en colidina es tratada con LiI y calentada a 120°C durante 24 horas. La mezcla de reacción es evaporada, el residuo es tomado en agua y neutralizado con HCl 1 N. el precipitado resultante es recolectado y secado para obtener éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- hidroxi- piridin- dos- il)- benzoico.
- 15
- f) **Éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- oxiranilmetoxi- piridin- 2- il)- benzoico**
Una mezcla del compuesto del ejemplo 13e (1 equiv.), carbonato de potasio (2 equiv.), y R- glicidil- 3- nitrobencenosulfonato (1 equiv.) en acetona es calentada a reflujo en 24 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, es absorbida en agua y extraída con acetato de etilo. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, y concentrados para obtener éster etílico del ácido 4- (6- ciano- 5- oxiranilmetoxi- piridin- 2- il)- benzoico.
- 20
- 25 g) **N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina**
Una mezcla del ejemplo 13f (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante 48 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados y purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina.
- 30

62 66

Ejemplo 14

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 13g en dioxano se agregó
5 NaOH 2.5N (acuoso), y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH= 4 para proporcionar N- [(2R)- hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina.

10

Ejemplo 15

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 2- (indan- 2- il)etilamina

Una mezcla del ejemplo 13e (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante
15 48 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos son lavados con salmuera, secados sobre MgSO₄, concentrados, purificados mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 2- (indan- 2- il)etilamina

20

Ejemplo 16

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina

A una solución agitada del compuesto del ejemplo 15 en dioxano se agregó
25 NaOH 2.5N (acuoso). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH=4 para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina.

30

Ejemplo 17

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi] propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

Una mezcla del ejemplo 13e (1 equiv.), perclorato de litio (1 equiv.), y 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina (1.1 equiv.) en dioxano es calentada a reflujo durante

63 62

48 horas. La mezcla es enfriada, concentrada, absorbida en agua, extraída con CH₂Cl₂, purificada mediante cromatografía en columna *rápida* para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi] propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

5

Ejemplo 18

Preparación de N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi] propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

10 A una solución agitada del compuesto del ejemplo 5 en dioxano se agregó NaOH 2.5N (acuoso). La solución resultante es agitada a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla es concentrada, absorbida en agua, acidificada con HCl 2N a pH 4 para proporcionar N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi] propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina

15

Ejemplo 19

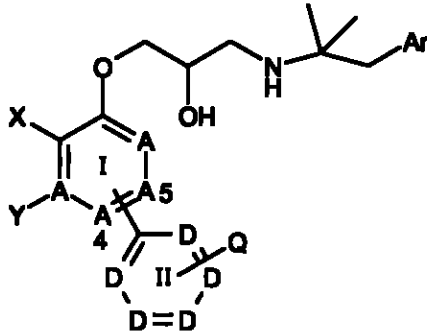
Formulación Parenteral

20 Una composición farmacéutica para administración parenteral es preparada disolviendo una cantidad apropiada de un compuesto la fórmula (I) en glicol de polietileno con calentamiento. Esta solución es luego diluida con agua para inyecciones (hasta 100 ml). La solución es luego hecha estéril mediante filtración a través de un filtro de membrana de 0.22 micras y sellada en recipientes estériles.

25 Todas las publicaciones, incluyendo, pero no limitándose exclusivamente a patentes y solicitudes de patente, citadas en esta especificación están incorporadas en la presente como referencia.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto según la fórmula (I) a continuación:



(I)

en donde:

- A representa C o nitrógeno con uno o dos nitrógenos en el anillo I;
- D represente C o nitrógeno con uno o dos nitrógenos en el anillo II que esta unido en la posición 4 o 5 al anillo I tal como se indica;
- X es seleccionado del grupo que consta de CN, NO₂, Cl, F, y H;
- Y es seleccionado cuando A es C del grupo que consta de Cl, F, Br, I y H;
- Q es seleccionado cuando D es C del grupo que consta de H, R₁, SO₂R₁', R₁C(O)OR₁', tetrazol, CH₂OH, COH, SO₂NR₁'R₁", C(O)NR₁'R₁", y NR₁SO₂R₁', en donde R₁ es independientemente seleccionado del grupo que consta de enlace, hidrogeno, alquiloC₁-4, y opcionalmente alquilo substituido;
- R₁', y R₁" son independientemente seleccionados del grupo que consta de hidrogeno, alquiloC₁-4, y opcionalmente alquilo substituido, o R₁' y R₁" juntos forman un anillo heterociclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros; y
- Ar es fenilo o naftilo, sustituido o no sustituido, heteroarilo o heteroarilo fusionado, tal que el anillo hetero puede contener N, O ó S y puede ser aromático, dihidro o tetrahidro, sustituido o no sustituido,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado a partir del grupo que consiste de:
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
5 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
10 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- etilcarboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[5- carboxil]- 3- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
15 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
20 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- etilcarboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
25 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 5- [[3- carboxil]- 2- piridil]fenoxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (5- clorotienil)etilamina;
30 N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;
N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]]- 1,1- dimetil- 2- (indan- 2- il)etilamina;

N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- etilcarboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina; y

N- [(2R)- Hidroxi- 3- [[2- ciano- 4- [[4- carboxil]fenil]- 3- piridiloxi]propil]]- 1,1- dimetil- 4- (metoxifenil)etilamina.

5

3. Un método de antagonizar un receptor de calcio, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, a un sujeto en necesidad del mismo.

10

4. Un método para tratar una enfermedad o trastorno caracterizado por una homeostasis anormal ósea o mineral, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, a un sujeto en necesidad del mismo.

15

5. Un método según la reivindicación 4 en donde la enfermedad mineral o ósea es seleccionada a partir del grupo que consiste de osteosarcoma, enfermedad periodontal, consolidación de fracturas, osteoartritis, reemplazo de articulaciones, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral, malignidad y osteoporosis.

20

6. Un método según la reivindicación 5 en donde la enfermedad mineral o ósea es la osteoporosis.

7. Un método según la reivindicación 6 en donde el compuesto es co- administrado con un agente de anti- reabsorción.

25

8. Un método según la reivindicación 7 en donde el agente de anti- reabsorción es seleccionado a partir del grupo que consiste de estrógeno, vitamina D3 1,25(OH)₂, calcitonina, moduladores de selectivos de receptores de estrógeno, antagonistas de receptores de vitronectina, inhibidores de la V- H⁺- ATPasa, antagonistas de src SH2, bisfosfonatos, e inhibidores de la catepsina K.

30

9. Un método de incrementar los niveles séricos de paratiroide, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, a un sujeto en necesidad del mismo.

67 #

10. Un método según la reivindicación 9 en donde el compuesto es co- administrado con un agente de anti- reabsorción.

5 11. Un método según la reivindicación 10 en donde el agente de anti- reabsorción es seleccionado a partir del grupo que consiste de estrógeno, vitamina D3 1,25(OH)₂, calcitonina, moduladores de selectivos de receptores de estrógeno, antagonistas de receptores de vitronectina, inhibidores de la V- H⁺- ATPasa, antagonistas de src SH2, bisfosfonatos, e inhibidores de la catepsina K.

68 7/2

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se divulga compuestos calcilíticos novedosos y métodos para usarlos.

69 74

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51159	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPBA/416)	
International application No. PCT/US91/08867	International filing date (day/month/year) 16 JULY 2001	Priority date (day/month/year) 21 JULY 2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC Please See Supplemental Sheet.		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority. (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

I ☒ Basis of the report

II ☐ Priority

III ☐ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Article 36(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 JANUARY 2002	Date of completion of this report 01 MAY 2002
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20501 Facsimile No. (703) 305-5250	Authorized officer CHANA AULAKH Telephone No. 305-1835

Form PCT/IPBA/408 (cover sheet) (July 1998)*

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/22267

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages 1-26, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 27-30, as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the drawings:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____
- ☒ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in printed form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☒ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☒ the description, pages NONE
- ☒ the claims, Nos. NONE
- ☒ the drawings, sheets/fig NONE

5. ☐ This report has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

**Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under Item I and annexed to this report.

71 70

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US01/89267

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement:

1. statement

Novelty (N)

Claims 1-11 YES
Claims NONE NO

Inventive Step (IS)

Claims 1-11 YES
Claims NONE NO

Industrial Applicability (IA)

Claims 1-11 YES
Claims NONE NO

2. citations and explanations (Rule 70.7)

Claims 1-11 meet the criteria set out in PCT Article 36(a)-(c), because the prior art does not teach or fairly suggest the instant compounds of formula (I) and a method of using these compounds.

NEW CITATIONS

NONE

22 27

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US01/00007

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Boxes I - VIII

Sheet 10

CLASSIFICATION:

The International Patent Classification (IPC) and/or the National classification are as listed below:

IPC(7): C07D 213/78, 409/12; A61K 31/44, 31/515 and US CL: 544/309, 310, 315, 328; 546/280.4, 300; 514/274, 351

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P51158	FOR FURTHER ACTION	see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/890) as well as, where applicable, item 6 below.
International application No. PCT/US01/09987	International filing date (day/month/year) 16 JULY 2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21 JULY 2000
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 28.1(b)).
- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the
- ☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.
2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box I).
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box II).
4. With regard to the title,
- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:
5. With regard to the abstract,
- ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
- ☒ the text has been established, according to Rule 28.9(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
- ☐ as suggested by the applicant.
- ☐ because the applicant failed to suggest a figure.
- ☐ because this figure better characterizes the invention.
- ☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

724 8C
International application No.
PCT/US01/02207

Box III TEXT OF THE ABSTRACT (Continuation of item 5 of the first sheet)

Certain N-(2R)-hydroxy--3-cyano-5-[[carboxy]-3-pyridyl]phenoxy]propyl]-1,1-dimethyl-2-(aryl or heteroaryl)-ethylamines and derivatives thereof, methods for their preparation and their use as calcylitic agents

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US01/02267

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) :C07D 513/78, 409/18; A61K 31/44, 31/315 US CL :544/309, 310, 315, 328; 546/380.4, 300; 514/374, 351 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 544/309, 310, 315, 328; 546/380.4, 300; 514/374, 351 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE -STN DATABASES(File Registry, File CAPlus, File Marpat) 1907-2001		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,158,956 A (GIDDA et al.) 27 October 1992, cols. 1-46	1-3
A	US 5,258,379 A (GIDDA et al.) 02 November 1993, cols. 1-43	1-3
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* "A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B"	earlier document published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (to be specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"G"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"G" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 04 OCTOBER 2001		Date of mailing of the international search report 30 OCT 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703) 305-9890		Authorized officer ALAN L. ROTMAN Telephone No. 305-1835

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(X)
Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(X)
Descripción de la invención.	()	(X)
Ejemplos de ser estos pertinentes.	()	(X)
Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(X)

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Eduar Nuñez
 Firma Responsable

21-01-2003

Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Smithkline Beecham Corporation

Oficio N° 07239

ASUNTO:	Radicación N°	03-3728
	Solicitud Internacional	PCT/US2001/22267
	Fecha inicio fase nacional	21/02/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

05 SET. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.