

PETITORIO



02 102449 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiación 02102449 00000000 Folios: 69
Fecha (MS) 2002-11-12 17:28-04
Tramite 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
E Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO 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 Pensilvania, Estados Unidos de América

Teléfono

Fax

E Mail

IDENTIFICACION

C C

☐

NIT

☐

C E

☐

Otro

☐

Cual

Número

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

☐

Cual

Número 79 782 747 B1á TP 74 295

④

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre JOSEPH WEINSTOCK GERALD GIRARD DIMITRI GAITANOPOULOS

Dirección 709 Swedeland Road King of Prussia Pennsylvania 19406 Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio ESTADOUNIDENSE

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No PCT/US01/15324

Fecha Mayo 11, 2001

Publicación Internacional No WO 01/87294

Fecha Noviembre 22, 2001

⑥ Título (54)

INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE FOSFATO

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61 K 31/18

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Mayo 12 2000

(31) Número de Solicitud

60/203 995

⑨

Comprobante de pago No. 63,156

Fecha 23-09-02

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

22

10

ANEXOS

- ☒ 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 CARATERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

FIRMA 

C.C. 79 782 747 de Bú T P 74295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA 02 - 63,156
FECHA SEPTIEMBRE 23 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion 02102449 00000000 Folios 69
Fecha (ANS): 2002-11-12 17:28:04
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION **

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
JULIAN ANDRES VARGAS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	3135146	23/09/2002	38,825,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	378,000 00
		TOTAL	\$ 378,000 00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO 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

4

RAISBECK, LARA RODRÍGUEZ & RUEDA
MIEMBROS DE LA FIRMA
BAKER & MCKENZIE

AVENIDA 82 No 10-82 6º Piso
TELÉFONO (57 1) 634-1500
BOGOTÁ, D C COLOMBIA
WWW.BAKERNET.COM
OFFICE BOGOTÁ@BAKERNET.COM

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

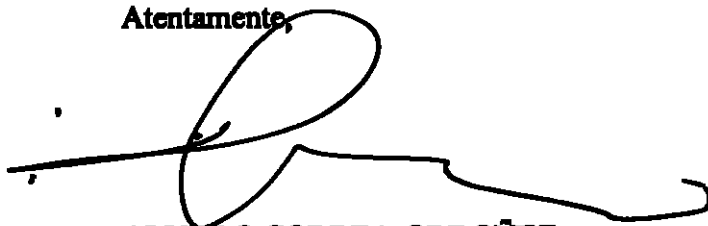
E S D

Ref Nueva solicitud de Patente de Invención
Titulada "INHIBIDORES DEL TRANSPORTE
DE FOSFATO"
Solicitante SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

ALVARO CORREA ORDOÑEZ, mayor y vecino de Bogotá D C,
identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de apoderado
de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito manifestar que
SUSTITUYO el poder a mi confendo por la mencionada sociedad en el doctor
CARLOS R. OLARTE identificado con la cédula de ciudadanía número
79 782 747 de Bogotá y con la Tarjeta Profesional número 74 295

El apoderado sustituto queda con las mismas facultades del principal

Atentamente,



ALVARO CORREA-ORDOÑEZ

C C No 79 143 366 de Usaquén

T P No 20 281

**DILIGENCIA DE RECONOCIMIENTO
Y PRESENTACION PERSONAL**

Ante el Notario Once del Circulo de Santafé de Bogotá compareció [Firma]

Quién exhibió la C.C. No. 2747 expedida en TP 2022

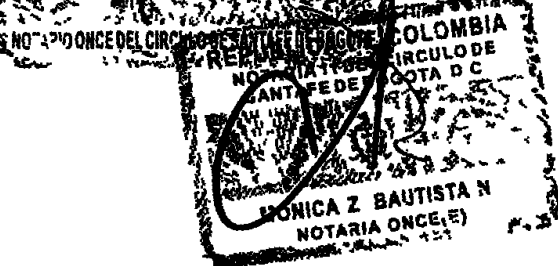
y declaró que la firma y huella que aparecen en el presente memorial son suyas y que el contenido del mismo es cierto

Memorial dirigido a Intervenido

Santafé de Bogotá D.C. 09 JUL 2022

Firma del Declarante

Autorizó la ante, lpr Diligencia



5
X

TRADUCCION OFICIAL No. 372/98 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 5 de mayo de 1998 por la Sra. María Teresa Lara R , c.c. 41 568 055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 2128 del 4 de juli de 1979, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia Certificación notarial suscrita por Deborah Ann Spearman, Notario Público del Estado de Pennsylvania, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER Y LA CERTIFICACION NOTARIAL NO SE TRADUCEN POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

[Sello notarial] SELLO NOTARIAL
Deborah Ann Spearman, Notario Público
Mpalidad. de Upper Merion, Condado de Montgomery
Mi comisión expira el 10 de enero del 2000

ESTADO DE PENNSYLVANIA

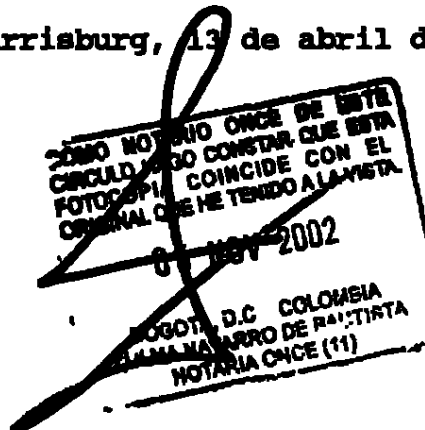
DEPARTAMENTO DE ESTADO

Cart. No. 98-5715

OFICINA DEL SECRETARIO DE ESTADO

Harrisburg, 13 de abril de 1998

PENNSYLVANIA, SS



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE JUSTICIA

Yo, Yvette Kane, Secretario del Estado de Pennsylvania,

CERTIFICO POR EL PRESENTE, Que

DEBORAH ANN SPEARMAN

cuyo testimonio oficial aparece en el instrumento adjunto, era, en el momento de firmar el mismo, una NOTARIO PUBLICO en funciones en y para el Estado de Pennsylvania, E.U.A., residente en la

MUNICIPALIDAD DE UPPER MERION, CONDADO DE MONTGOMERY

debidamente nombrada, comisionada y calificada y, como tal funcionaria, estaba facultada dentro de dicho Estado para tomar juramentos y afirmaciones, formular declaraciones y protestos, tomar declaraciones juradas y testimonios, tomar y recibir el reconocimiento o prueba de todas las escrituras, traspasos, hipotecas y demás instrumentos escritos, referentes a o relacionados con cualesquiera terrenos, tenencias o heredades situados, yacentes o existentes en cualquier parte de dicho Estado, recibir la prueba o reconocimiento de todos los instrumentos escritos relacionados con el comercio o la navegación, poderes y los demás escritos que han sido normalmente probados o reconocidos ante notarios dentro de dicho Estado, etc., de acuerdo con la ley, en todos los asuntos relacionados con o inherentes al ejercicio del cargo notarial, y por consiguiente se debe dar PLENA FE Y CREDITO a los actos oficiales de dicha notario; que considero en verdad que la firma y sello que dan fe del mismo son auténticos.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmad el presente y he hecho estampar el Sello de mi Cargo, en el día y año inicialmente señalados.

(Fdo.) Yvette Kane

Secretaria de Estado

NOTARIO ONCE DE ESTE
SE HAGO CONSTAR QUE ESTA
PERSONA COMENDE CON EL
ORIGINAL QUE RE TIENDO A LA VISTA

05 NOV 2002

SECRETARIA D.C. COLOMBIA
ALMA PAVARRO DE RIVERO
NOTARIA ONCL. 117

No 9808543-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sell del
Secretario de Estado del Estado de Pennsylvania, y que a dicho
sello se debe dar plena fe y crédito *

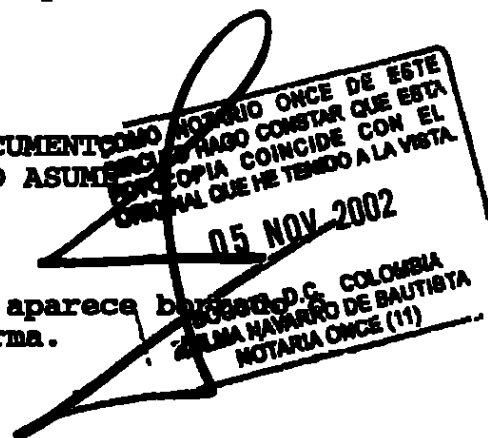
En testimonio de lo cual, yo, Madeleine K.
Albright, Secretaria de Estado, he hecho estampar
aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho
suscribir mi nombre por el Oficial de
Autenticaciones del citado Departamento, en la
ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a
los quince días del mes de abril de 1998.

(Firmado) Madeleine K. Albright
Secretaria de Estado

(Firmado) Patrick O. Hatchitt
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

* POR EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO
ADJUNTO, EL DEPARTAMENTO NO ASUME
RESPONSABILIDAD

Este Certificado carece de validez si aparece
alterado en cualquier forma.



MADELAINE K. ALBRIGHT
SECRETARIA DE ESTADO
RESOLUCION No. 372/98
DE MINISTROS

8
10

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del ficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 934 de fecha 16 de abril de 1998 y legalización de la firma de la Vicecónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No 137775 de fecha 5 de mayo de 1998.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 2128
DE MINISTERIO DE JUSTICIA

Maria Teresa Lara R.

Maria Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 2128 del
4 de julio de 1979, del
Ministerio de Justicia

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAY -6 AM 10:01

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Foresa
138214

FIRMA APARECE EN EL
HOLLAO DESFIBRADA
JIC - DESFIBRADAS

COMO NOTARIO ONCE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
05 NOV 2002
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
JESUS MANUEL DE BAUTISTA
NOTARIO ONCE (11)



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D C

No. 924

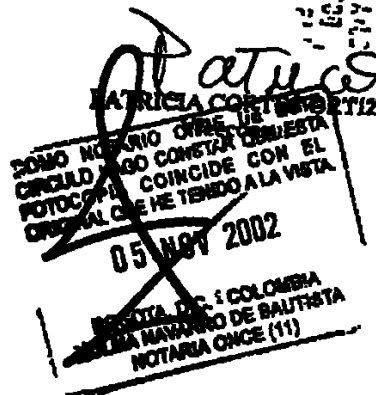
EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatcliff
quien el día 15-Abril-1998
desempeñaba las funciones de oficial Autenticación-D
la cual aparece al pie de los documentos anejos relacionados con estado certificado

Dado en Washington, D.C. a los dieciséis (16) días del mes de
Abril mil novecientos noventa y ocho (1998)

Pagado Impuesto de Timbre US\$6
Pagado Derecho Consular 15
Total 21

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anejos)



13112

EXTENSION 2
MINISTERIO DE DEFENSA



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CITA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPERHA
LAS FUNCIONES INDICADAS

13775

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 MAY -5 AM 9/13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ D C

MAIA TERESA LIMA E.
TRADUCCION ORIGINAL
REPOSICION NO. 2228
DE INMEDIATA

DOCUMENTO

BOGOTÁ D C COLOMBIA
2002 NOV 29
NOTARIA ONCE (11)
RELA NARANZA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL Y SE HA VISTO
ENCUENTRO DE LA VISTA
CON LA ONCE DE ESTE
LIBRO

United States of America

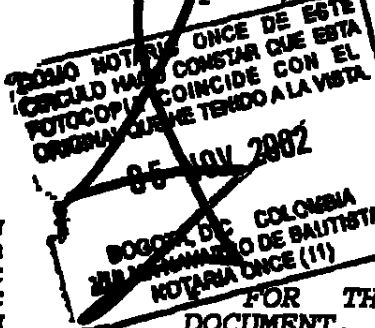


DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State of Pennsylvania, and that such Seal is entitled to full faith and credit *

In testimony whereof, I, Madeleine K Albright, Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Authentication Officer of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fifteenth day of April, 1998



Madeleine K Albright
Secretary of State
Patricia D. Norton
Assistant Authentication Officer,
Department of State

related pursuant to CIRCIV, State of
Sept. 13, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
USC 2657-22 USC 2651a; 5 USC
301 20 USC 1733 et. seq.; 8 USC
1403(c); RULE 44 Federal Rules of
Civil Procedure.

FOR THE CONTENTS OF THE ANNEXED
DOCUMENT, THE DEPARTMENT ASSUMES NO
RESPONSIBILITY

This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA
DEPARTMENT OF STATE

Cert. No. 98-5715

OFFICE OF THE SECRETARY OF THE COMMONWEALTH

Harrisburg, April 13, 1998

PENNSYLVANIA, SS

I, Yvette Kane, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania,

DO HEREBY CERTIFY, That

-----DEBORAH ANN SPEARMAN-----

whose official attestation appears upon the annexed instrument, was, at the time of signing the same, an acting NOTARY PUBLIC in and for the Commonwealth of Pennsylvania, U S A , residing in the

-----UPPER MERION TWP, MONTGOMERY COUNTY-----

duly appointed, commissioned and qualified, and, as such officer had power within said Commonwealth, to administer oaths and affirmations, to make declarations and protests, take depositions and affidavits, take and receive the acknowledgement or proof of all deeds, conveyances, mortgages and other instruments of writing, touching or concerning any lands, tenements or hereditament situate, lying or being in any part of said State, receive the proof or acknowledgement of all instruments of writing relating to commerce or navigation, letters of attorney, and such other writings as have been usually proved or acknowledge before notaries within said Commonwealth, etc , according to law, in all matters belonging or incident to the exercise of the notarial office, and accordingly FULL FAITH and CREDIT are due and ought to be given to the official acts of said notary, That I verily believe the seal and signature attesting the same are genuine.

IN TESTIMONY WHEREOF, I have hereunto
set my hand and caused the Seal of my
Office to be affixed, the day and year above
written



NO NOTARIS ONCE DE NCTE
CULO HAY CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

05 NOV 2002

Secretary of the Commonwealth

BOGOTÁ, C. COLOMBIA
JULIAN HERRERA DE BALTAZAR
NOTARIO ONCE (11)

RAISBECK LARA RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3749

TELEFONO: 388 1488

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

located in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America
declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or
LUZ HELENA VILLAMIL and/or
CARLOS REINALDO OLARTE**

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

Letters Patent, 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, USA

On the 9th day of April

19 98

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION


Stephen Venetianer

Vice President & Patent Counsel

PODER

La abajo firmada

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

domiciliada en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
Estados Unidos de América
declara por el presente otorgar a

**ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o
LUZ HELENA VILLAMIL y/o
CARLOS REINALDO OLARTE**

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

Patentes de invención, fusiones, cambios
de nombre, trasposos, 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

COMO NOTARIO PORQUE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE ME FUE PRESENTADO A LA VISTA

03 NOV 2002

Donee firmado en King of Prussia,
Pennsylvania, E.U.A

BOGOTA D.C. COLOMBIA
ALVARO CORREA ORDOÑEZ
NOTARIO A.E. (1°) A los

9 días del mes de abril

19 98

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO 286 1400

SANTAFE DE BOGOTA D C

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 9th day of April

A los 9 días del mes de abril

19 98 the undersigned Notary

de 19 98 el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1 That Stephen Venetianer

1 Que Stephen Venetianer

of legal age and domiciled in
King of Prussia, Pennsylvania, USA
set his hand on the foregoing document.

mayor y domiciliado en
King of Prussia, Pennsylvania, E U.A.
suscrito de su puño y letra el documento que antecede

2. That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

2 Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento

3. That the grantor has executed the foregoing document as
Vice President & Patent Counsel
Corporate Intellectual Property

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de
Vicepresidente & Abogado de Patentes
Propiedad Intelectual Corporativa

of the juridical person

de la persona jurídica

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

4 That the juridical person
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

4. Que la persona jurídica
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

having its home office in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America.

con sede en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19103
Estados Unidos de América

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

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 That the grantor has in fact he referred to authority and that the
representation is legal.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
otorga, y que esta es legítima

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 in the
giving their dates and their origin or source.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión de
sus fechas y de su origen o procedencia

COMO NOTARIO GACE DE ESTE
CIRCULO HAGO CONSTAR QUE ESTA
COPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

15 NOV 2002

BOGOTA
COLOMBIA
NOTARIA (11)

NOTARIAL SEAL
Babara Ann Spelman Notary Public
Upper Merion Twp. Montgomery County
Pa. Commission Expires Jan 10, 2000

Babara Ann Spelman
Notary Public

El Notario Público

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
22 November 2001 (22 11 2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/87294 A1

(51) International Patent Classification⁷ A61K 31/18
A01N 41/06, C07C 303/00, 307/00 311/00

(21) International Application Number PCT/US01/15324

(22) International Filing Date 11 May 2001 (11 05 2001)

(25) Filing Language English

(26) Publication Language English

(30) Priority Data 60/203 995 12 May 2000 (12 05 2000) US

(71) Applicant (for all designated States except US)
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US] One Franklin Plaza Philadelphia, PA 19103
(US)

(72) Inventors, and

(75) Inventors/Applicants (for US only) WEINSTOCK,
Joseph [US/US] 709 Swedeland Road, King of Prussia,
PA 19406 (US); GIRARD, Gerald [US/US] 709
Swedeland Road King of Prussia, PA 19406 (US); GAI-
TANOPOULOS, Dimitri [US/US] 709 Swedeland Road,
King of Prussia, PA 19406 (US)

(74) Agents SIMON Soma G et al SmithKline Beecham
Corporation, Corporate Intellectual Property UW2220
709 Swedeland Road PO Box 1539 King of Prussia PA
19406-0939 (US)

(81) Designated States (national) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KL, 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, SE, SG, SI, SK, SL,
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, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BI, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

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.

(54) Title PHOSPHATE TRANSPORT INHIBITORS

(57) Abstract: N Aryl 2-sulfonamidobenzamides useful for treatment of chronic renal failure and uremic bone disease are disclosed

WO 01/87294 A1

PHOSPHATE TRANSPORT INHIBITORS
FIELD OF THE INVENTION

The present invention involves the treatment of chronic renal failure, uremic bone disease and related diseases by inhibition of phosphate retention by certain N-aryl-2-sulfonamidobenzamides

BACKGROUND OF THE INVENTION

When kidneys are injured, the adaptive mechanisms involved in restoring homeostasis can lead to additional injury and an inexorable progression to end stage renal disease (ESRD) (Hostetter et al, Am. J. Physiol. 241 F85-F93 (1981)). ESRD affects more than 270,000 patients in the US. While the use of dialysis and kidney transplantation have dramatically improved the survival rate of patients with ESRD, a number of problems have appeared in these patients which complicates their long term management. Early and major contributors to the morbidity of patients with ESRD are abnormalities in mineral and bone metabolism induced by a progressive loss of renal excretory function. Among other factors, phosphate (P_i) retention has been identified as playing a major role in the progression of renal failure and in the generation of secondary hyperparathyroidism (HPTH) and uremic bone disease.

Evidence implicating a role for P_i retention in the progression of chronic renal failure (CRF) has come mainly from studies on experimental animals. Ibels et al, N Engl. J. Med. 298 122-126, (1978), first demonstrated in a rat model of CRF that dietary P_i restriction prevented renal functional deterioration as assessed by stabilization or improvement of serum creatinine levels, reduced proteinuria, improved histology and reduced mortality. Similar findings were obtained in a rat model of nephrotoxic serum nephritis (Karlinsky et al, Kidney Int. 17 293-302 (1980)). However, these studies were criticized on the basis that a low P_i diet is associated with decreased food intake and thus protein intake which by itself can reduce the progression of CRF. Therefore, Lumlertgul et al, Kidney Int. 29 658-666, (1986) placed 5/6th nephrectomized rats on a normal P_i diet but gave one group a P_i binder. All rats were pair fed and had similar caloric, protein, carbohydrate, vitamin and mineral intakes. At both 6 and 12 weeks rats ingesting the P_i binder showed a lower protein excretion, lower serum creatinine level, lower renal calcium content and less histologic scarring than rats not receiving the P_i binder. This study demonstrated

unequivocally that dietary P_i restriction can have beneficial effects on the progression of CRF independent of caloric and protein intake in experimental animals

In addition to the beneficial effects of dietary P_i restriction on the progression of CRF discussed above, evidence has also been found that dietary P_i excess can accelerate the progression of CRF. A number of studies in rat models of CRF (Kleinknecht et al, *Kidney Int.* 5 534-541, (1979), Haut et al, *Kidney Int.* 17 722-731, (1980), Gimenez et al, *Kidney Int.* 22 36-41, (1982)) have shown that diets high in P_i lead to a more rapid deterioration in renal function as assessed by serum creatinine levels and the severity of histologic lesions.

Some evidence also suggests that dietary P_i restriction may slow the progression of CRF in patients. Maschio et al, *Kidney Int.*, 22 371-376, (1982) and Maschio et al, *Kidney Int.*, 24 S 273-S 277, (1983) placed patients with mild or moderate renal insufficiency on diets restricted in protein and P_i for up to 76 months. They found that the rate of decline in renal function was slower in the dietary restricted group than in the control group, especially in patients with mild CRF. Barsotti et al, *Kidney Int.* 24 S278-S284, (1983) and Barsotti et al, *Clin Nephrol.* 21 54-59, (1984) placed CRF patients on either a low protein diet or on a low protein-low P_i diet and found that the rate of decline in renal function slowed after the institution of dietary restrictions in both groups. Importantly, they also observed a slower rate of decline in patients on the low protein-low P_i diet compared to the low protein diet alone. In a study of 4 children placed on a low P_i diet serum creatinine levels were halved during the 6 months on the restricted diet compared with a similar period on a normal diet (McCrory et al, *J Pediatr.* 111 410-412, (1987)). Furthermore, growth velocity in these children increased significantly on the low P_i diet compared with the control period.

Other human studies (Barrientos et al, *Electrolyte Metab.* 7 127-133, (1982), Ciadrella et al, *Nephron* 42 196-199, (1986), Gin et al, *Metabolism* 36 1080-1085, (1987)), mainly of short duration, have failed to observe an effect of P_i restriction on the course of CRF. Nevertheless, the bulk of the animal studies discussed above together with the less well controlled human studies suggest that dietary restriction of P_i is beneficial in slowing the progression of CRF, especially in mild to moderate renal insufficiency.

16
1/4

The mechanism by which P_i excess leads to an increase in the rate of renal failure is unknown. However, most evidence supports an interaction between P_i and cellular Ca²⁺ accumulation. In the failing kidney a rise in the filtered load of P_i together with a reduction in P_i reabsorption secondary to elevated levels of parathyroid hormone (PTH) results in an increase in tubular fluid P_i concentration. This leads to an increased transepithelial flux of Ca²⁺ and elevated cellular Ca²⁺ levels resulting in Ca²⁺-induced cell injury (Borle et al, Endocrinology 102:1725-1732, (1978)). Alternatively, or in addition, calcium-phosphate precipitation may occur resulting in renal calcification and nephrocalcinosis (Lau, K., Kidney Int 36:918-937, (1989)).

Finally, Shapiro et al, Am J Physiol 258:F183-F188, (1990) suggested that the renal hypermetabolism normally associated with the 5/6th nephrectomized model of CRF in rats may contribute to the progression of CRF in this model. Thus, restriction of dietary P_i reduced renal oxygen consumption by 50 % and reduced intracellular P_i concentrations without altering the steady state concentration of ATP as assessed by ³¹P-NMR in this model.

Chronic renal failure (CRF) affects more than 270,000 patients in the US alone and costs an estimated \$6.8 billion in annual health care costs. Early and major contributors to the morbidity of CRF patients are abnormalities in electrolyte and bone metabolism induced by the progressive loss of renal excretory function. Phosphate (P_i) retention has been identified as playing a major role in the progression of CRF and in the development of uremic bone disease.

Studies in the literature have shown that dietary P_i restriction slows the progression of CRF in animal models and in small patient studies, decreases elevated plasma PTH levels in CRF animal models and patients, and increases the circulating levels of 1, 25 (OH)₂ vitamin D and intestinal Ca²⁺ absorption.

Thus, inhibition of P_i transport by the gut and kidney is considered beneficial in slowing the progression of CRF and uremic bone disease. Thus, inhibition of P_i transport by the gut and kidney is beneficial in slowing the progression of CRF and uremic bone disease.

Consequently, there exists a need to find an alternative means of reducing phosphate retention, in mammals, in addition to diet restriction of phosphate for the treatment of renal diseases, and uremic bone disease

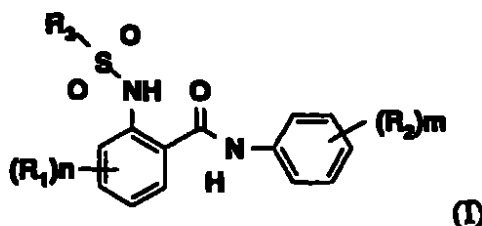
SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention involves novel methods of using of N-aryl-2-sulfonamidobenzamides as phosphate transport inhibitors for the selective inhibition of P_i transport in the kidney and/or the intestine as a therapeutic treatment in chronic renal failure and uremic bone disease

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 The present invention involves the use of inhibitors of phosphate transport, for the treatment of chronic renal failure, and uremic bone disease, as well as other related diseases, such as hyperphosphatemia, vitamin D metabolism, and secondary hyperparathyroidism caused by the retention of phosphate. Preferably, inhibitors for use herein are those which selectively inhibit Na⁺-dependent P_i transport in tissues, preferably renal and intestinal tissue, from a number of species, including human

15 The present invention relates to the use of compounds that are inhibitors of sodium-dependent phosphate transport, which are represented by the following Formula (I)



20

wherein

R₁ and R₂ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, arylalkyl, acyl, aroyl, haloalkyl, aryl, heteroaryl, halo, carboxy, carboalkoxy, carbamyl, alkylcarbamyl, arylcarbamyl, cyano, alkoxy, hydroxyl, phenylazo, amino, nitro, alkylamino, arylamino, arylalkylamino, acylamino, aroylamino, alkylthio, arylalkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, arylalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, sulfamyl, arylsulfonamido, and alkylsulfonamido,

17
/

or the R₁ and or the R₂ moiety represents a fusing element forming a benzothiophene, naphthalene, quinoline, or isoquinoline with the ring it substitutes, or (R₁)_n and or (R₂)_m and the ring it substitutes represents a heterocycle selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, and pyrazine, and benzo analogs thereof, and

R₃ is independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, R₁ aryl and R₁ aralkyl, and R₁ substituted heterocycles selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, pyrazine, imidazole, and thiazole, isoxazole, thiadiazole, oxadiazole, and benzo analogs thereof

As used herein, "alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined together by single carbon-carbon bonds. Preferred alkyl substituents are as indicated throughout. The alkyl hydrocarbon group may be linear, branched or cyclic, saturated or unsaturated.

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, heterocyclic aryl and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. Preferred aryl substituents are as indicated throughout.

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 include, but are not limited to

N-phenyl-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,

5-Methoxy-N-(3-trifluoromethylphenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonamido)benzamide,

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(5-chloro-2-thienylsulfonamido)benzamide,

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloropropylsulfonamido)benzamide,

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonamido)benzamide;

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,

- N-(4-Chlorophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 5 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3,4-dichlorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(2-thienylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(2-methoxycarbonyl-3-thienylsulfonamido)benzamide,
 N-(3,4-Dichlorophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,
 10 5-Bromo-N-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-dichlorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-difluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Butoxyphenyl)-2-(3,4-difluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3,5-dimethylisoxazole-4-sulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(2,1,3-benzothiadiazole-4-sulfonylamino)-benzamide,
 15 N-(3-Trifluoromethoxyphenyl)-2-(5-Bromo-thiophene-2-sulfonylamino)-benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(phenylsulfonamido)benzamide and
 5-Methoxy-N-(4-chlorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide

- Pharmaceutically acceptable salts for use when basic groups are present
 20 include acid addition salts such as those containing sulfate, hydrochloride, fumarate,
 maleate, phosphate, sulfamate, acetate, citrate, lactate, tartrate, methanesulfonate,
 ethanesulfonate, benzenesulfonate, *p*-toluenesulfonate, cyclohexylsulfamate and
 quinate Pharmaceutically acceptable salts can be obtained from acids such as
 hydrochloric acid, maleic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, sulfamic acid, acetic
 25 acid, citric acid, lactic acid, tartaric acid, malonic acid, methanesulfonic acid,
 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, chloroprocaine, choline, diethanolamine,
 30 ethylenediamine, meglumine, procaine, aluminum, calcium, lithium, magnesium,

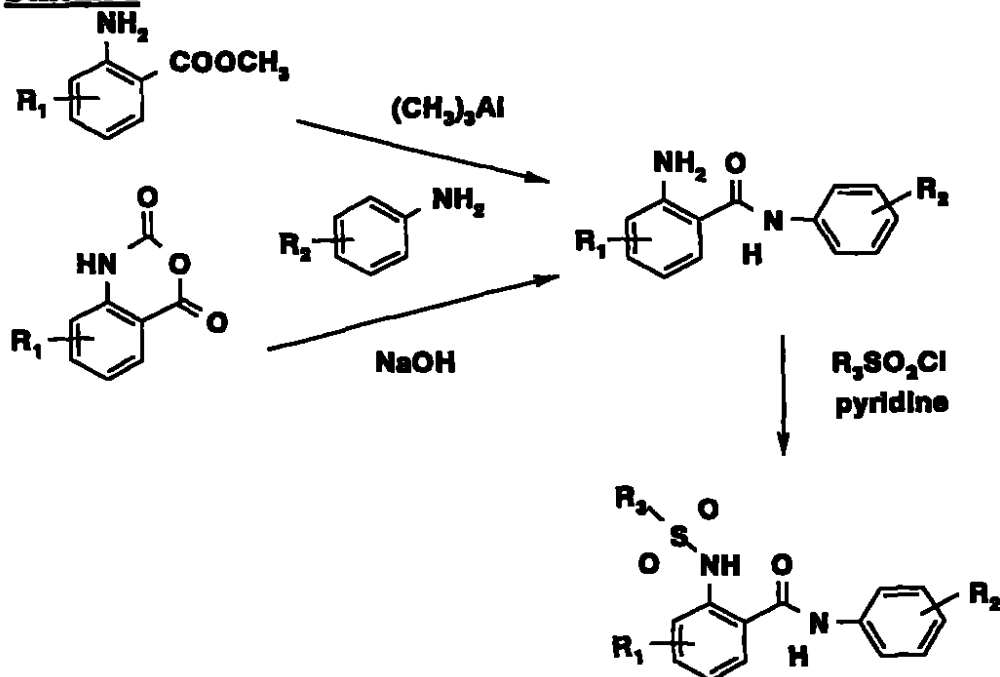
18
2

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. Using the protocols described herein as a model, one of ordinary skill in the art can readily produce other compounds of the present invention.

With appropriate manipulation and protection of any chemical functionality, synthesis of the remaining compounds of Formula (I) is accomplished by methods analogous to those above and to those described in the Experimental section.

Scheme 1



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 present 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.*,
5 intramuscular, intravenous, intraperitoneal, and subcutaneous. For injection, the compounds of the invention are formulated in liquid solutions, preferably, in 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 re-dissolved or suspended immediately prior to use. Lyophilized
10 forms can also be produced.

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
15 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. Transmucosal administration, for example, may be through nasal sprays, rectal suppositories, or vaginal suppositories.

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

The amounts of various 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
25 other factors to be considered are known to those of ordinary skill in the art.

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.

Preferably the composition is in unit dosage form. For oral application, for
30 example, a tablet, or capsule may be administered, for nasal application, a metered aerosol dose may be administered, for transdermal application, a topical formulation

19
2

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

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 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 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.

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, 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 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 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.

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

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, 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

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 toxicological effects are expected when compounds of the present invention are administered in accordance with the present invention

Sodium-dependent phosphate transport inhibition is determined by the ability of the test compound to inhibit the uptake of radio-labeled inorganic phosphate by proximal tubule cells. Appropriate cells from human, rabbit, or rat may be used

Cell Preparation and phosphate uptake assay

Rabbit proximal tubule cells were isolated and cultured according to the procedure of Sakhrani, L. M et al, Am J Physiol 246 F757-F764, (1984) whose disclosure is incorporated herein by reference in its entirety. Human proximal tubule cells were purchased from Clonetics (San Diego, CA) and grown according to the suppliers' instructions. On the day of the experiment, cells were harvested from culture plates with 0.5 mM EDTA in phosphate buffered saline. The cells were washed twice in uptake buffer (see below) and equilibrated at 37 °C in the same buffer for 30 minutes. Aliquots of cells (100 µl, 0.5 to 1 million cells) were

20
2

distributed into glass test tubes. Fifty μ l of drug solution or buffer were added followed by 50 μ l of uptake buffer containing 100 μ M [32 P]-K₂HPO₄ (0.5 to 1 μ Ci/tube). After varying periods of time (usually 4 minutes) at 37 C, uptakes were stopped with 4 ml of cold stop solution (see below) and the cells were washed 3 times in this solution by centrifugation. The pelleted cells were dissolved in 0.5 ml 1N NaOH and 32 P was counted in a liquid scintillation counter. Phosphate uptake is expressed as pmol phosphate/mg cell protein.

<u>Stop solution</u>	<u>Uptake Buffer pH 7.4</u>
Mannitol 100mM	NaCl 143 mM
NaCl 100 mM	Hepes 15 mM
Na Arsenate 10 mM	KCl 5.4 mM
Hepes 5 mM	MgCl ₂ 0.8 mM
	CaCl ₂ 1.8 mM
	Glucose 0.1 %

10 In the above noted whole cell assay system for rabbit and human proximal tubule cells the cells are harvested by filtration and 32 P uptake is measured. It is also possible to use 33 P rather than 32 P. Using human proximal tubule cells the IC₅₀ for 5-bromo-N-(4-bromophenyl)-2-(5-chloro-2-thienylsulfonamido)benzamide, 5-bromo-N-(4-bromophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide, and 5-bromo-N-(4-bromophenyl)-2-(3-chloropropylsulfonamido)benzamide are 12, 15, and 14 μ M respectively.

20 The following examples illustrate preparation of compounds and pharmaceutical compositions that may be used in this invention. The examples are not intended to limit the scope of this invention as defined hereinabove and as claimed below.

Example 1

N-(4-Bromophenyl)-2-amino-5-bromobenzamide

A 11.6 ml portion of a 2.0 M solution of trimethylaluminum (23.2 mmol) was added to a solution of 4.0 g (23.25 mmol) of 4-bromoaniline at 0° C. The reaction mixture was held at ambient temperature for 45 min, and then cooled to 0° C. Methyl 2-amino-5-bromobenzoate (4.72 g, 23.25 mmol) was added in small portions, and after a vigorous gas evolution ceased the reaction mixture was held at ambient temperature for 18 hr. The reaction mixture was then poured into 250 ml of 10% HCl (further gas evolution occurred) and the solid, which formed, collected by filtration. The solid was washed in turn with water and toluene and then dried at room temperature. TLC silica, CHCl₃/MeOH 9:1 with a drop of formic acid, R_f 0.80-0.90 and NMR identical with that of an authentic sample. This is a general procedure, which works with a wide variety of aromatic and heteroaromatic anthranilic acid and aniline analogs.

A mixture of 12.1 g (50 mmol) of 5-bromoisatoic anhydride, 9.4 g (55 mmol) of 4-bromoaniline, and 0.2 g (5 mmol) of NaOH in 150 ml of dioxane was refluxed for 18 hr. The cooled reaction mixture was filtered and concentrated under vacuum. The residue crystallized on addition of 95% EtOH. The solid was collected by filtration and washed with ethanol. A sample purified by thick layer chromatography (silica, 15 % EtOAc in hexane) gave the expected NMR, MS, and elemental analysis.

A similar procedure starting from 5-chloroisatoic anhydride and 4-bromoaniline gave N-(4-bromophenyl)-2-amino-5-chlorobenzamide which gave the expected NMR, MS, and elemental analysis.

Example 2

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)benzamide

A solution of N-(4-Bromophenyl)-2-amino-5-bromobenzamide (8.64 g, 23.3 mmol), 4-chlorobenzenesulfonyl chloride (4.98 g, 23.6 mmol), and 7.37 g (93.2 mmol) in 300 ml of CH₂Cl₂ was allowed to stand at room temperature for 2 days. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the residue dissolved in EtOAc. The solution was washed twice with 10% HCl, water, 5% NaHCO₃, water,

A
Z

and dried over MgSO_4 . Concentration and recrystallization from 10% EtOAc in hexane gave product which had satisfactory NMR, MS, and elemental analysis

Example 3

5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-bromophenylsulfonylamino)benzamide

5 A solution of 31.5 mg (85 μmol) of N-(4-Bromophenyl)-2-amino-5-bromobenzamide, 32.5 mg (127.5 μmol) of 4-bromobenzenesulfonyl chloride, and 28 μl (340 μmol) of pyridine in 1 ml of CH_2Cl_2 was agitated for 18 hr. Then 84.5 mg (382 μmol) of polyamine resin HL (Nova Biochem, 4.53 mmol/g) was added, the mixture agitated for 18 hr, and the solids removed by filtration. Concentration under vacuum and purification by preparative HPLC (C18, 20 – 95% acetonitrile – 0.1% aqueous TFA) gave product which gave a satisfactory HPLC-MS analysis.

Using procedures similar to those in Examples 2 and 3, the products from reaction of 5-bromo-N-(4-bromophenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonylamino)benzamide with the following sulfonyl chlorides were obtained: 3-chlorophenyl-, 4-chlorophenyl-, 3,4-dichlorophenyl-, 3-chloro-4-fluoro-, 2-fluorophenyl-, 2,5-dimethoxyphenyl-, 3,4-dimethoxyphenyl-, 4-n-butoxyphenyl-, 2-trifluoromethylphenyl-, 4-phenylazophenyl-, 4-trifluoromethylphenyl-, 3,5-bis-trifluoromethylphenyl-, 2-methylphenyl-, 2,4,6-trimethylphenyl-, 2-naphthyl-, methane-, trifluoromethane-, 2-thienyl-, 5-chloro-2-thienyl-, 4-biphenyl-, 3-chloropropyl-, 4-cyanophenyl-, 3,5-dichlorophenyl-, styryl-, 2-methoxycarbonyl-3-thienyl-, 4-iodophenyl-, 2,6-dichlorophenyl-, 4-t-butylphenyl-, and 2,2,2-trifluoroethyl-. The products gave satisfactory results on HPLC-MS analyses.

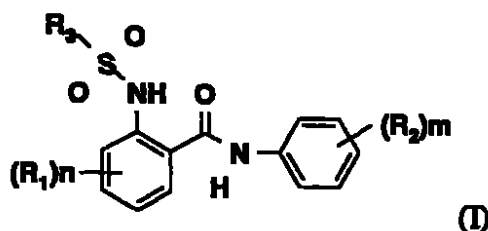
All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore the

Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way. The embodiments of the invention in which an exclusive property or privilege is claimed are defined as follows

What is claimed is

1 A method of inhibiting sodium-dependent phosphate transport by administering to a subject in need thereof a safe and effective amount of a compound according to Formula (I)



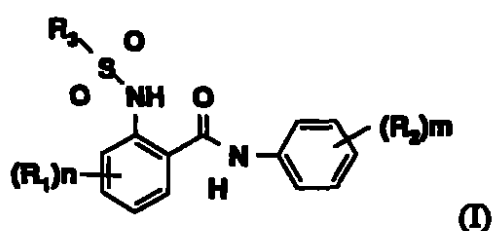
wherein

R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, arylalkyl, acyl, aroyl, haloalkyl, halo, carboxy, carboalkoxy, carbamyl, alkylcarbamyl, arylcarbamyl, cyano, alkoxy, hydroxyl, phenylazo, amino, nitro, alkylamino, arylamino, arylalkylamino, acylamino, aroylamino, alkylthio, arylalkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, arylalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, sulfamyl, arylsulfonamido, and alkylsulfonamido, or the R_1 moiety represents a fused ring forming a benzothiophene, naphthalene, quinoline, or isoquinoline with the ring it substitutes, or $(R_1)_n$ and the ring it substitutes represents a heterocycle selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, and pyrazine, and benzo analogs thereof, and R_3 is independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, R_1 aryl and R_1 aralkyl, R_1 benzoaryl and R_1 benzoaralkyl, and R_1 substituted heterocycles selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, pyrazine, imidazole, isoxazole, thiadiazole, oxadiazole, and thiazole, and benzo analogs thereof

2 The method according to claim 1 wherein the compound is selected from the group consisting of
N-phenyl-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,
5-Methoxy-N-(3-trifluoromethylphenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonamido)benzamide,

- 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(5-chloro-2-thienylsulfonamido)benzamide,
 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,
 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloropropylsulfonamido)benzamide,
 5 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonamido)benzamide,
 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 10 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3,4-dichlorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(2-thienylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(2-methoxycarbonyl-3-thienylsulfonamido)benzamide,
 N-(3,4-Dichlorophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,
 15 5-Bromo-N-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-dichlorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-difluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Butoxyphenyl)-2-(3,4-difluorophenylsulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3,5-dimethylisoxazole-4-sulfonamido)benzamide,
 N-(4-Chlorophenyl)-2-(2,1,3-benzothiadiazole-4-sulfonylamino)-benzamide,
 20 N-(3-Trifluoromethoxyphenyl)-2-(5-Bromo-thiophene-2-sulfonylamino)-benzamide,
 N-(4-Bromophenyl)-2-(phenylsulfonamido)benzamide and
 5-Methoxy-N-(4-chlorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide

- 3 A method of causing phosphate excretion and/or inhibiting phosphate
 25 absorption by administering to a subject in need thereof a safe and effective amount of
 a compound according to Formula (I)



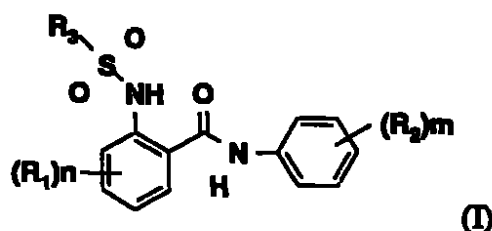
wherein

23
20

- R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, arylalkyl, acyl, aroyl, haloalkyl, halo, carboxy, carboalkoxy, carbamyl, alkylcarbamyl, arylcarbamyl, cyano, alkoxy, hydroxyl, phenylazo, amino, nitro, alkylamino, arylamino, arylalkylamino, acylamino, aroylamino, alkylthio, arylalkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, arylalkylsulfinyl, alkylsulfonyl, arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, sulfamyl, arylsulfonamido, and alkylsulfonamido, or the R_1 moiety represents a fused ring forming a benzothiophene, naphthalene, quinoline, or isoquinoline with the ring it substitutes,
- or $(R_1)_n$ and the ring it substitutes represents a heterocycle selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, and pyrazine, and benzo analogs thereof, and
- R_3 is independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, R_1 aryl and R_1 aralkyl, and R_1 substituted heterocycles selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, pyrazine, imidazole, isoxazole, thiadiazole, oxadiazole and thiazole, and benzo analogs thereof

- A pharmaceutical composition comprising a compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier

- A method of treating chronic renal failure by inhibiting the phosphate transport system in a mammal in need thereof, by administering to a subject in need thereof a safe and effective amount of a compound a compound according to Formula (I)



wherein

R_1 and R_2 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, arylalkyl, acyl, aroyl, haloalkyl, halo, carboxy, carboalkoxy, carbamyl,

- alkylcarbonyl, arylcarbonyl, cyano, alkoxy, hydroxyl, phenylazo, amino, nitro
alkylamino, arylamino, arylalkylamino, acylamino, aroylamino, alkylthio,
arylalkylthio, arylthio, alkylsulfinyl, arylsulfinyl, arylalkylsulfinyl, alkylsulfonyl,
arylsulfonyl, arylalkylsulfonyl, sulfamyl, arylsulfonamido, and alkylsulfonamido,
5 or the R₁ moiety represents a fused ring forming a benzothiophene, naphthalene,
quinoline, or isoquinoline with the ring it substitutes,
or (R₁)_n and the ring it substitutes represents a heterocycle selected from the group
consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine, and pyrazine, and benzo
analog thereof, and
- 10 R₃ is independently selected from the group consisting of alkyl, haloalkyl, R₁ aryl
and R₁ aralkyl, R₁ benzoaryl and R₁ benzoaralkyl, and R₁ substituted heterocycles
selected from the group consisting of thiophene, furan, pyridine, pyrimidine,
pyrazine, isoxazole, thiadiazole, oxadiazole, imidazole, and thiazole, and benzo
analog thereof
- 15
- 6 A method according to claim 5 wherein uremic bone disease is treated.
- 7 A method according to claim 5 wherein the phosphate transport is inhibited
in the kidney
- 20 8 A method according to claim 5 wherein the phosphate transport is inhibited
in the intestine
- 9 A pharmaceutical composition comprising a compound selected from the
group consisting of
- 25 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(5-chloro-2-thienylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloropropylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-methylphenylsulfonamido)benzamide,
30 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-thienylsulfonamido)benzamide,

- 24
X
- 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-methoxycarbonyl-3-thienylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-cyanophenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(methylsulfonamido)benzamide,
5 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(phenylsulfonamido)benzamide and
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-bromophenylsulfonamido)benzamide,
and a pharmaceutically acceptable carrier
10 N-phenyl-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,
5-Methoxy-N-(3-trifluoromethylphenyl)-2-(4-chlorophenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(5-chloro-2-thienylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
15 5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(3-chloropropylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(4-methoxyphenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-Bromophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Chlorophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Bromophenyl)-2-(3,3,3-trifluoroethylsulfonamido)benzamide,
20 N-(4-Bromophenyl)-5-chloro-2-(3-chloro-2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Chlorophenyl)-2-(3,4-dichlorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Bromophenyl)-2-(2-thienylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Bromophenyl)-2-(2-methoxycarbonyl-3-thienylsulfonamido)benzamide,
N-(3,4-Dichlorophenyl)-2-(2-fluorophenylsulfonamido)benzamide,
25 N-(4-Chlorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide,
5-Bromo-N-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-dichlorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-difluorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Butoxyphenyl)-2-(3,4-difluorophenylsulfonamido)benzamide,
N-(4-Chlorophenyl)-2-(3,5-dimethylisoxazole-4-sulfonamido)benzamide,
30 N-(4-Chlorophenyl)-2-(2,1,3-benzothiadiazole-4-sulfonylamino)-benzamide,
N-(3-Trifluoromethoxyphenyl)-2-(5-Bromo-thiophene-2-sulfonylamino)-benzamide,

N-(4-Bromophenyl)-2-(phenylsulfonamido)benzamide and
5-Methoxy-N-(4-chlorophenyl)-2-(3-trifluoromethylphenylsulfonamido)benzamide

INHIBIDORES DEL TRANSPORTE DE FOSFATO

5
2

CAMPO DEL INVENTO

5 El presente invento se relaciona con Inhibidores Del Transporte de Fosfato útiles en el tratamiento de falla renal crónica, enfermedad ósea urémica, y enfermedades relacionadas, usando ciertas N-aril-2-sulfonamidobenzamidas

10 ANTECEDENTES DEL INVENTO

Cuando los riñones sufren daños, los mecanismos de adaptación involucrados en el restablecimiento de la homeostasis pueden conducir a más daños y un avance
15 inexorable hacia una enfermedad renal de estado terminal (ESRD, por su sigla en inglés) (Hostetter, et al, Am J Physiol 241 F85-F93 (1981)) La ESRD afecta a más de 270,000 pacientes en los Estados Unidos Aunque el uso de diálisis y los trasplantes de riñón han mejorado
20 dramáticamente la tasa de supervivencia de los pacientes con ESRD, han aparecido un número de problemas en estos pacientes lo cual complica su manejo a largo plazo Los factores tempranos y principales de la morbilidad de pacientes con ESRD son las anormalidades en el metabolismo mineral y óseo

inducido por una pérdida progresiva de la función excretora renal. Entre otros factores, se ha identificado la retención del fosfato (P_i) en jugar un papel importante en la evolución de la falla renal y en la generación de un
5 hiperparatiroidismo secundario (HPTH, por su sigla en inglés) y la enfermedad ósea urémica

La evidencia que implica el papel de la retención de P_i en el avance y curso de la falla renal crónica (CRF, por su sigla en inglés), ha provenido principalmente a partir de
10 estudios en animales experimentales. Ibels et al, N Engl J Med 298 122-126, (1978), demostró por primera vez en un modelo de rata con CRF que una restricción de P_i en dieta prevenía el deterioro funcional renal tal como se evalúa al observar una estabilización o un mejoramiento en los niveles
15 de creatinina en suero, una proteinuria reducida, una histología mejorada y una mortalidad reducida. Hallazgos similares fueron obtenidos en un modelo de rata con nefritis nefrotóxica sérica (Karlinsky et al, Kidney Int 17 293-302 (1980)). Sin embargo, estos estudios fueron criticados con
20 base en que una dieta baja en P_i está asociada con un bajo ingreso alimenticio y por lo tanto un bajo ingreso proteico lo cual por sí solo puede reducir el avance de la CRF. Por consiguiente, Lumlertgul et al, Kidney Int 29 658-666, (1986) colocó cinco de seis ratas nefrectomizadas en una

28
X

dieta normal de P_i pero a un grupo le proporcionó un aglomerante de P_i. Todas las ratas fueron alimentadas en pares y tuvieron dietas similares con respecto a calorías, proteínas, carbohidratos, vitaminas y minerales. Tanto a la
5 sexta como a la duodécima semana, las ratas ingiriendo el aglomerante con P_i mostraron una menor excreción proteica, un menor nivel de creatinina en suero, un menor contenido de calcio renal, y menor cicatrización histológica que las ratas que no recibieron el aglomerante con P_i. Este estudio
10 demostró inequívocamente que la restricción de P_i en la dieta puede traer efectos benéficos sobre el avance y curso de la CRF de manera independiente al ingreso calórico y proteico de los animales experimentales.

Además de los efectos benéficos de la restricción del P_i
15 en la dieta sobre el curso de la CRF mencionados anteriormente, también se ha encontrado evidencia que un exceso de P_i en la dieta puede acelerar la evolución de la CRF. Un número de estudios en modelos de ratas con CRF (Kleinknecht et al, Kidney Int 5 534-541, (1979), Haut et
20 al, Kidney Int 17 722-731, (1980), Gimenez et al, Kidney Int 22 36-41, (1982)) han demostrado que las dietas con altos niveles de P_i conllevan a un deterioro más rápido de la función renal tal como lo demuestran los niveles de

creatinina en suero y la severidad de las lesiones histológicas

Algunas evidencias también sugieren que la restricción de P_i en la dieta puede demorar el avance de la CRF en
5 pacientes Maschio et al , Kidney Int , 22 371-376 (1982) y Maschio et al , Kidney Int , 24 S 373-S 277, (1983) colocó a unos pacientes con insuficiencia renal leve a moderada en dietas con restricciones en proteína y P_i por hasta 76 meses Encontraron que la tasa de disminución de función renal fue
10 más lenta en el grupo con restricción en la dieta en comparación con el grupo de control, especialmente en pacientes con una CRF leve Barsotti et al , Kidney Int , 24 S278-S284, (1983) y Barsotti et al , Clin Nephrol , 21 54-59, (1984) colocaron pacientes con CRF en dietas bajas
15 en proteína o bajas en proteína y P_i y encontraron que la tasa de disminución de función renal se tornó más lenta luego de instituir restricciones en la dieta en ambos grupos De manera importante, también notaron una tasa de disminución más lenta en aquellos pacientes con la dieta baja en proteína
20 y P_i en comparación con aquellos con la dieta baja en sólo proteína En un estudio con cuatro niños puestos a una dieta baja en P_i, los niveles de creatinina en suero fueron reducidos a la mitad durante los seis meses con la dieta restringida comparado con un periodo similar con una dieta

19
Z

normal (McCrorry et al , J Pediatr 111 410-412 (1987)

Adicionalmente, la velocidad de crecimiento en estos niños aumentó de manera significativa con la dieta baja en P_i comparado con el periodo de control Otros estudios en

5 humanos (Barrientos et al , Electrolyte Metab , 7 127-133, (1982), Ciadrella et al , Nephron 42 196-199, (1986), Gin et al , Metabolism 36 1080-1085, (1987)), por lo general de corta duración, no han podido observar un efecto de la restricción de P_i sobre el curso de la CRF Sin embargo, el
10 grosso de los estudios en animales discutidos anteriormente junto con los estudios en humanos menos controlados sugieren que una restricción de P_i en la dieta es benéfico para disminuir el avance de la CRF, especialmente con respecto a una leve a moderada insuficiencia renal

15 El mecanismo por el cual un exceso de P_i conlleva a un aumento en la tasa de falla renal se desconoce Sin embargo, gran parte de la evidencia apoya una interacción entre P_i y la acumulación de Ca^{2+} celular En un riñón que presenta daños, un aumento en la carga filtrada de P_i junto con una
20 reducción en la reabsorción de P_i , secundaria a niveles elevados de hormona paratiroidea (PTH), resulta en un aumento en la concentración de P_i en el fluido tubular Esto conlleva a un aumentado flujo transepitelial de Ca^{2+} y niveles elevados de Ca^{2+} celular resultando en daño celular inducido

30
1/2

por calcio (Borle, et al , Endocrinology 102 1725-1732, (1978) Alternativamente, o adicionalmente, una precipitación de calcio-fosfato puede ocurrir, resultando en una calcificación renal y una nefrocalcinosis (Lau, K , 5 Kidney Int , 36 918-937 (1989))

Finalmente, Shapiro et al , Am J Physiol 258 F183-F188, (1990) sugieren que el hipermetabolismo renal normalmente asociado con el modelo de CRF nefrectomizado 5/6 en ratas puede contribuir al avance de la CRF en este modelo

10 Por consiguiente, una restricción de P_i en la dieta, reduce el consumo de oxígeno renal en un 50% y reduce concentraciones de P_i intracelulares sin alterar la concentración estable del ATP al evaluarse mediante una ^{31}P -NMR en este modelo

15 La falla renal crónica (CRF) afecta a más de 270,000 pacientes en los Estados Unidos por sí solo y cuesta aproximadamente seis mil ochocientos millones de dólares en cuidado de salud anualmente Algunos factores tempranos y principales con respecto a la morbilidad de pacientes con CRF 20 son las anormalidades en el metabolismo de electrolitos y el metabolismo óseo inducidas por la pérdida progresiva de la función renal excretora La retención de fosfato (P_i) ha sido identificada en jugar un papel principal en el curso de la CRF y en el desarrollo de la enfermedad ósea urémica

31
X

Estudios en la literatura han demostrado que la restricción de P_i en la dieta disminuye el avance de la CRF en modelos animales y en estudios pequeños de pacientes, disminuye niveles elevados de PTH plasmáticos en modelos
5 animales y pacientes con CRF, e incrementa los niveles circulantes de vitamina D 1,25 (OH)₂ y la absorción intestinal de calcio

Por lo tanto, la inhibición del transporte de P_i por los intestinos y por el riñón es considerado benéfico en la
10 medida que disminuye el avance de la CRF y la enfermedad ósea urémica Por consiguiente, la inhibición del transporte de P_i por los intestinos y por el riñón es benéfico para la disminución del avance de la CRF y la enfermedad ósea urémica

15 De manera consecuente, existe una necesidad de encontrar un medio alternativo de reducir la retención del fosfato, en mamíferos, en adición a la restricción alimenticia de fosfato para el tratamiento de enfermedades renales, y la enfermedad ósea urémica

20

RESUMEN DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con inhibidores del transporte de fosfato que comprenden N-aril-2-

32
K

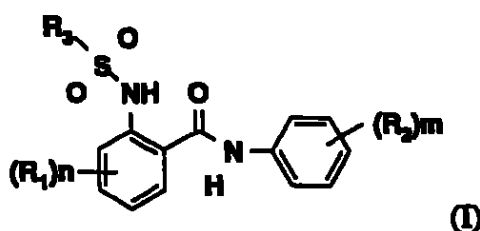
sulfonamidobenzamidas para la inhibición selectiva del transporte de P_i en el riñón y/o intestino, útiles en el tratamiento terapéutico de la falla renal crónica y la enfermedad ósea urémica

5

DESCRIPCION DETALLADA DEL INVENTO

El presente invento se relaciona con inhibidores del transporte de fosfato, para el tratamiento de la falla renal crónica, y la enfermedad ósea urémica, como también otras enfermedades relacionadas, tales como la hiperfosfatemia, metabolismo de la vitamina D, e hiperparatiroidismo secundario causado por la retención del fosfato. Preferiblemente, los inhibidores en la presente invención son aquellos que selectivamente inhiben el transporte de fosfato dependiente de sodio en tejidos, preferiblemente tejido renal e intestinal, a partir de varias especies, incluyendo la humana.

El presente invento se relaciona con inhibidores del transporte de fosfato dependiente de sodio, representados mediante la siguiente fórmula (I)



33
7/

en donde

R_1 y R_2 son seleccionados de manera independiente a partir del
5 grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo, arilaquilo, acilo, aroilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, carboxilo, carboalcoxilo, carbamilo, alquilcarbamilo, arilcarbamilo, ciano, alcoxilo, hidroxilo, fenilazo, amino, nitro, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, acilamino,
10 aroilamino, alquiltío, arilalquiltío, ariltío, alquilsufinilo, arilsufinilo, arilalquilsufinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfamilo, arilsulfonamido, y alquilsulfonamido,

15 o la fracción R_1 y/o la fracción R_2 representa un elemento de unión que forma un benzotiofeno, naftaleno, quinolina, o isoquinolina con el anillo el cual sustituye,

o $(R_1)_n$ y/o $(R_2)_m$ y el anillo el cual sustituye representa un
20 heterociclo seleccionado entre tiofeno, furano, piridina, pirimidina, y pirazina, y análogos benzo de los mismos, y

R_3 es seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, arilo R_1 y aralquilo R_1 ,

A
/

y heterociclos sustituidos con R_1 seleccionados entre tiofeno, furano, piridina, pirimidina, pirazina, imidazol, y tiazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, y análogos benzo de los mismos

5 Tal como se usa en la presente, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo opcionalmente sustituido unido mediante enlaces sencillos carbono-carbono. Los sustituyentes de alquilo preferidos son aquellos indicados en la presente. El grupo hidrocarburo alquilo puede ser lineal, ramificado, o
10 cíclico, saturado o insaturado.

 Tal como se usa en la presente, "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con por lo menos un anillo que tenga un sistema de pi-electrones conjugado, tendiendo hasta dos sistemas cíclicos conjugados o
15 fusionados. "Arilo" incluye grupos arilo carbocíclicos, arilo heterocíclicos y biarilos, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes arilo preferidos son aquellos indicados en la presente.

 Los compuestos del presente invento pueden contener uno
20 o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereoisómeros están contemplados en estar dentro del alcance del presente invento.

35

X

Compuestos preferidos incluyen, pero no están limitados

a

N-fenil-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido) benzamida,

5-metoxi-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(4-

5 clorofenilsulfonamido) benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)
benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)
benzamida,

10 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)
benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)
benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonamido)

15 benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)
benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)

20 benzamida,

N-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)
benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(2-tienilsulfonamido) benzamida,

36
\$

N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxycarbonil-3-tienilsulfonamido)
benzamida,

N-(3,4-diclorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)

5 benzamida,

5-bromo-N-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)
benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-butoxifenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido) benzamida,

10 N-(4-clorofenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamido)
benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilamino)
benzamida,

N-(3-trifluorometoxifenil)-2-(5-bromo-tiofen-2-sulfonilamino)

15 benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido) benzamida, y

5-metoxi-N-(4-clorofenil)-2-(3-

trifluorometilfenilsulfonamido) benzamida

20 Las sales farmacéuticamente aceptables para uso cuando
estén presentes grupos básicos, incluyen las sales de adición
ácida tales como aquellas que contienen sulfato,
hidrocloruro, fumarato, maleato, fosfato, sulfamato, acetato,
citrato, lactato, tartrato, metanosulfonato, etanosulfonato,

31
/

bencenosulfonato, p-toluensulfonato, ciclohexilsulfamato, y
quinato Las sales farmacéuticamente aceptables pueden
obtenerse a partir de aquellos ácidos como el ácido
clorhídrico, ácido maléico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico,
5 ácido sulfámico, ácido acético, ácido cítrico, ácido láctico,
ácido tartárico, ácido malónico, ácido metanosulfónico, ácido
etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-
toluensulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico, y
el ácido quínico

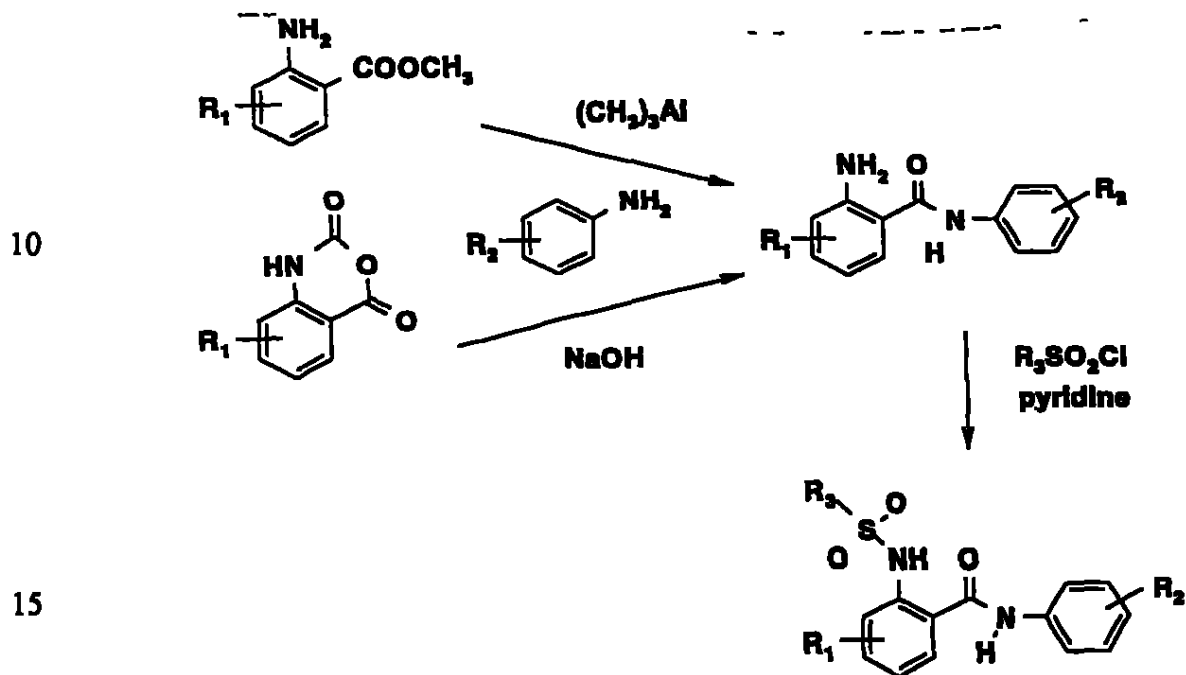
10 Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen
sales de adición básica, tales como aquellas que contienen
benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina,
etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio,
magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina, y zinc, cuando
15 estén presentes grupos funcionales acídicos, tales como el
ácido carboxílico o fenol

El presente invento proporciona compuestos de la
anterior Fórmula (I), los cuales pueden ser preparados
utilizando técnicas estándares Una estrategia general para
20 preparar los compuestos preferidos en la presente, puede ser
realizada tal como se describe en esta sección Usando los
protocolos descritos en la presente como modelo, cualquiera
con habilidades ordinarias en el estado de la técnica podrá
fácilmente producir otros compuestos del presente invento

38
 2

Con la adecuada manipulación y protección de cualquier grupo funcional químico, la síntesis de los compuestos restantes de Fórmula (I) se logra mediante métodos análogos a aquellos descritos anteriormente y aquellos descritos en la sección Experimental

Esquema 1



El compuesto de la Formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es formulado, según la práctica farmacéutica estándar, como una composición farmacéutica

Los compuestos presentes pueden ser administrados por diferentes vías incluyendo administración intravenosa,

39
2

intraperitonea, subcutánea, intramuscular, oral, tópica
(transdérmica), o transmucosa Para una administración
sistémica, se prefiere una administración oral Por ejemplo,
para la administración oral, los compuestos pueden ser

5 formulados en formas de dosificación orales convencionales
tales como cápsulas, tabletas, y preparaciones líquidas tales
como jarabes, elixires, y gotas concentradas

Alternativamente, se pueden usar las inyecciones
(administración parenteral), como por ejemplo, inyección
10 intramuscular, intravenosa, intraperitonea, y subcutánea

Para inyecciones, los compuestos del invento son formulados
en soluciones líquidas, preferiblemente en buffer o
soluciones fisiológicamente compatibles, tales como
soluciones salinas, solución de Hank, o solución de Ringer

15 Adicionalmente, los compuestos pueden ser formulados en forma
sólida y disueltos nuevamente o suspendidos inmediatamente
antes de utilizarse Formas liofilizadas también pueden ser
producidas

La administración sistémica también puede ser realizada
20 por medios transmucosa o transdérmicos Para
administraciones transmucosas o transdérmicas, se utilizan en
la formulación, penetrantes adecuados para la barrera a
infiltrar Tales penetrantes generalmente se conocen en el
estado de la técnica, e incluyen, por ejemplo en el caso de

40
77

administración transmucosa, sales biliares y derivados del ácido fusídico. Adicionalmente, también se pueden usar detergentes para facilitar la infiltración. La administración transmucosa, por ejemplo, se puede lograr a través de atomizaciones nasales, supositorios rectales o supositorios vaginales.

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

Las cantidades de varios compuestos a ser administrados se pueden determinar mediante procedimientos estándares tomando en cuenta factores tales como el IC_{50} e EC_{50} 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 de entero conocimiento por aquellos con habilidades corrientes en el estado de la técnica.

Las cantidades administradas también dependen de las vías de administración y el grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con una baja biodisponibilidad oral, se tendrá que administrar una dosis relativamente más alta.

41
✓

Preferiblemente, la composición se encuentra en forma de dosis unitaria. Para aplicaciones orales, por ejemplo, se puede administrar una cápsula o una tableta, para aplicaciones nasales, una dosis de atomización medida puede ser administrada, para aplicaciones transdérmicas, una formulación tópica o parche puede ser administrado y para aplicaciones transmucosa, un parche bucal puede ser administrado. En cada caso, la dosificación es tal que el paciente podrá administrarse una dosis única.

10 Cada unidad de dosificación para administración oral contiene adecuadamente 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, calculado como la base libre. La dosificación diaria para 15 las vías parenterales, nasales, inhalación oral, transmucosa, o transdérmicas contiene adecuadamente entre 0.01 mg y 100 mg/kg, de un compuesto de Fórmula (I). Una formulación tópica contiene adecuadamente entre 0.01 y 5.0% de un compuesto de la Fórmula (I). El ingrediente activo puede ser 20 administrado de una a seis veces por día, preferiblemente una sola vez, lo suficiente para exhibir la actividad deseada, tal como sería fácilmente aparente para cualquiera con habilidad en el estado de la técnica.

42
44

Tal como se utiliza en la presente, el término "tratamiento", con respecto a una enfermedad, incluye, pero no se limita a la prevención, retraso, y profilaxis de la enfermedad

5 La composición de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, las cuales están activas al administrarse oralmente, pueden ser formuladas como jarabes, tabletas, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe generalmente consistirá de una suspensión o solución del
10 compuesto o sal en un vehículo líquido como por ejemplo, etanol, aceite de maní, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente saborizante o colorante. Cuando la composición esté en forma de tableta, se podrá utilizar cualquier vehículo farmacéutico utilizado rutinariamente en la
15 preparación de formulaciones sólidas. Ejemplos de tales vehículos incluyen el estearato de magnesio, caolín, talco, gelatina, acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa, y sacarosa. Cuando la composición esté en forma de cápsula, cualquier rutina de encapsulación será adecuada, como por
20 ejemplo, utilizando los vehículos antes mencionados en un cascarón de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición esté en forma de una cápsula de gelatina suave, cualquier vehículo farmacéutico rutinariamente usado para preparar dispersiones o suspensiones puede considerarse, como por

ejemplo las gomas acuosas, celulosas, silicatos y aceites, los cuales son incorporados en un cascarón de cápsula de gelatina suave

13
X

5 Las composiciones parenterales típicas, consisten de una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso, el cual opcionalmente contiene un aceite parenteralmente aceptable, como por ejemplo el polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete, o el aceite de ajonjolí

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

15 Una formulación de supositorio típica, comprende un compuesto de la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo la cual está activa al ser administrada por esta vía, con un agente aglomerante y/o lubricante, como por ejemplo los glicoles poliméricos, gelatinas, mantequilla
20 de cacao, u otras ceras o grasas vegetales de baja fusión o sus análogos sintéticos

Formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, como

44
14
por ejemplo una crema, un ungüento, una loción o una pasta dermatológica o en forma de parche medicado o membrana

Preferiblemente, la composición tiene una forma de dosificación unitaria, como por ejemplo una tableta, cápsula
5 o dosis de atomización medida, para que el paciente pueda administrarse una dosis única

No se espera ningunos efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos del presente invento sean administrados según el presente invento

10 La inhibición del transporte de fosfato dependiente de sodio es determinada mediante la habilidad del compuesto de prueba de inhibir la captación de fosfato inorgánico radio-rotulado por células de túbulos proximales Se pueden usar células adecuadas de humanos, conejos o ratas

15

Preparación celular y ensayo de la captación de fosfato

Células de túbulos proximales de conejo fueron aisladas y cultivadas según el procedimiento de Sakhrani, L M et al , Am J Physiol 246 F757-F764, (1984) cuya divulgación se
20 encuentra incorporada en la presente en su totalidad como referencia Las células de túbulos proximales humanos fueron compradas en Clonetics (San Diego, CA) y cultivadas según las instrucciones del proveedor En el día del experimento, las células fueron cosechadas a partir de placas de cultivo con

5
4

0 5 mM EDTA en solución salina amortiguada con fosfato Las células fueron lavadas dos veces en buffer de captación (ver más adelante) y equilibradas a 37°C en el mismo buffer por 30 minutos Alícuotas de células (100 µl, 0 5 hasta un millón 5 de células) fueron distribuidas en tubos de ensayo de vidrio Cincuenta µl de la solución de droga o buffer fueron añadidos seguido por 50 µl de buffer de captación que contenía 100 uM [³²P]-K₂HPO₄ (0 5 hasta 1uCi/tubo) Luego de periodos 10 variantes (usualmente cuatro minutos) a 37°C, las captaciones cesaron con 4 ml de solución stop fría (ver más adelante) y las células fueron lavadas tres veces en esta solución mediante centrifugación Las células peletizadas fueron disueltas en 0 5 ml de 1N NaOH y el ³²P fue contado en un contador de centelleo líquido La captación del fosfato es 15 expresado como pmol de fosfato/mg de proteína celular

<u>Solución stop</u>		<u>Buffer de captación</u> pH 7 4	
Manitol	100mM	NaCl	143 mM
NaCl	100mM	Buffer HEPES	15 mM
20 Arsenato de Na	10mM	KCl	5 4 mM
Buffer HEPES	5 mM	MgCl ₂	0 8 mM
		CaCl ₂	1 8 mM
		Glucosa	0 1%

En el anterior sistema de ensayo de células enteras para células de túbulo proximales de humano y conejo, las células son cosechadas mediante filtración y la captación de ^{32}P es medida. También es posible utilizar ^{33}P en lugar de ^{32}P .

5 Utilizando células de túbulo proximales humanos, el IC_{50} para 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)benzamida, 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)benzamida, y 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)benzamida es de 12, 15, y 14 μM ,
10 respectivamente.

Los siguientes ejemplos ilustran la preparación de los compuestos y las composiciones farmacéuticas que pueden ser utilizadas en este invento. Los ejemplos no intentan limitar el alcance de este invento tal como se define anteriormente y
15 como se reivindica más adelante.

Ejemplo 1

N-(4-bromofenil)-2-amino-5-bromobenzamida

20

Una porción de 11.6 ml de una solución (2.0M) de trimetilaluminio (23.2 mmol) fue añadida a una solución de 4.0 g (23.25 mmol) de 4-bromoanilina a 0°C . La mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente por 45 minutos,

47
/h

y luego enfriada hasta 0°C Se agregó metil-2-amino-5-bromobenzoato (4.72 g, 23.25 mmol) en porciones pequeñas, y luego de cesar un despidio vigoroso de gas, la mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente por 18 horas

5 La mezcla de reacción fue luego vertida en 250 ml de HCl al 10% (ocurrió más despidio de gas) y el sólido que se formó, fue recolectado por filtración El sólido entonces fue lavado con agua y tolueno y luego secado a temperatura ambiente TLC sílice, CHCl₃/MeOH 9/1 con una gota de ácido
10 fórmico, R_f 0.80-0.90 y una NMR idéntica a la de una muestra auténtica Esto es un procedimiento general, el cual funciona con una amplia gama de análogos de anilina y ácido antranílico aromático y heteroaromático

Una mezcla de 12.1 g (50 mmol) de anhídrido 5-bromoisatérico, 9.4 g (55 mmol) de 4-bromoanilina, y 0.2 g (5
15 mmol) de NaOH en 150 ml de dioxano fue sometido a un proceso de reflujo por 18 horas La mezcla de reacción enfriada fue filtrada y concentrada bajo vacío El residuo se recrystalizó al agregar EtOH al 95% El sólido fue
20 recolectado por filtración y lavado con etanol Una muestra purificada mediante cromatografía de capa gruesa (sílice, 15% EtOAc en hexano) proporcionó el NMR, MS y análisis elemental esperado

Un procedimiento similar iniciando con anhídrido 5-cloroisatóico y 4-bromoanilina dio N-(4-bromofenil)-2-amino-5-clorobenzamida que proporcionó el NMR, MS y análisis elemental esperado

48
2

5

Ejemplo 2

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonilamino)benzamida

10

Se dejó reposar a temperatura ambiente por dos días una solución de N-(4-bromofenil)-2-amino-5-bromobenzamida (8.64 g, 23.3 mmol), cloruro de 4-clorobencensulfonilo (4.98 g, 23.6 mmol), y 7.37 g (93.2 mmol) en 300 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción fue concentrada bajo vacío y el residuo fue disuelto en EtOAc. La solución fue lavada dos veces con HCl al 10%, agua, NaHCO₃ al 5%, agua, y secada sobre MgSO₄. La concentración y recristalización a partir de EtOAc al 10% en hexano proporcionó un producto con una NMR, MS, y un análisis elemental satisfactorio.

Ejemplo 3

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-bromofenilsulfonilamino)benzamida

A
Z

Una solución de 31.5 mg (85 μ mol) de N-(4-bromofenil)-2-amino-5-bromobenzamida, 32.5 mg (127.5 μ mol) de cloruro de 4-bromobencensulfonilo, y 28 μ l (340 μ mol) de piridina en 1 ml de CH_2Cl_2 , fue agitada por 18 horas. Luego, se agregaron 84.5 mg (382 μ mol) de resina de poliamina HL (Nova Biochem, 4.53 mmol/g), la mezcla fue agitada por 18 horas y los sólidos removidos mediante filtración. Una concentración bajo vacío y una purificación mediante una HPLC preparativa (C18, 20-95% acetonitrilo - TFA acuoso al 0.1%) dio un producto que arrojó un análisis HPLC-MS satisfactorio.

Usando unos procedimientos similares a aquellos descritos en los Ejemplos 2 y 3, los productos de la reacción entre 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-clorofenilsulfonilamino)benzamida con los siguientes cloruros de sulfonilo fueron obtenidos: 3-clorofenil-, 4-clorofenil-, 3,4-diclorofenil-, 3-cloro-4-fluoro-, 2-fluorofenil-, 2,5-dimetoxifenil-, 3,4-dimetoxifenil-, 4-n-butoxifenil-, 2-trifluorometilfenil-, 4-fenilazofenil-, 4-trifluorometilfenil-, 3,5-bis-trifluorometilfenil-, 2-metilfenil-, 2,4,6-trimetilfenil-, 2-naftil-, metano-, trifluorometano-, 2-tienilo, 5-cloro-2-tienilo, 4-bifenililo-, 3-cloropropil-, 4-cianofenil-, 3,5-diclorofenil-, estirilo-

50
5
, 2-metoxycarbonilo-3-tienilo-, 4-yodofenilo-, 2,6-
diclorofenilo-, 4-t-butilfenilo-, y 2,2,2-trifluoroetilo-

Los productos dieron resultados satisfactorios con respecto a
los análisis HPLC-MS

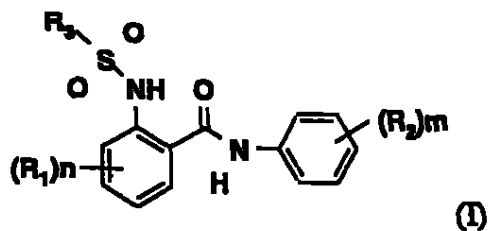
5 Todas las publicaciones, incluyendo pero no limitándose
a patentes y solicitudes de patente citadas en esta
especificación, están incorporadas en la presente como
referencia

La anterior descripción divulga totalmente el invento
10 incluyendo las realizaciones preferidas del mismo Las
modificaciones y mejoramientos de las realizaciones
específicamente divulgadas en la presente están dentro del
alcance de las siguientes reivindicaciones Sin más por
añadir, se estima que alguien con conocimiento en el estado
15 de la técnica pueda, utilizando la anterior descripción, usar
el presente invento en su totalidad Por consiguiente, los
Ejemplos descritos en la presente se deben considerar como
meramente ilustrativos y no como limitación del alcance del
presente invento en ninguna manera Las realizaciones del
20 invento en donde una propiedad exclusiva o privilegio es
reivindicado se define a continuación

REIVINDICACIONES

1 Un inhibidor de transporte de fosfato que contiene un compuesto según la Fórmula (I)

5



10 en donde

R_1 y R_2 son seleccionados de manera independiente a partir del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquenilo,

15 arilaquilo, acilo, aroilo, haloalquilo, arilo, heteroarilo, halo, carboxilo, carboalcóxilo, carbamilo, alquilcarbamilo, arilcarbamilo, ciano, alcóxilo, hidróxilo, fenilazo, amino, nitro, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, acilamino, aroilamino, alquiltío, arilalquiltío, ariltío,

20 alquilsulfínilo, arilsulfínilo, arilalquilsulfínilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfamilo, arilsulfonamido, y alquilsulfonamido,

52
X
o la fracción R_1 representa un anillo fusionado el cual forma un benzotiofeno, naftaleno, quinolina, o isoquinolina con el anillo el cual sustituye,

o $(R_1)_n$ y el anillo el cual sustituye representa un

5 heterociclo seleccionado entre tiofeno, furano, piridina, pirimidina, y pirazina, y análogos benzo de los mismos, y R_3 es seleccionado de manera independiente a partir del grupo que consiste de alquilo, haloalquilo, arilo R_1 y aralquilo R_1 , y heterociclos sustituidos con R_1 seleccionados entre
10 tiofeno, furano, piridina, pirimidina, pirazina, imidazol, y tiazol, isoxazol, tiadiazol, oxadiazol, y análogos benzo de los mismos

2 Una composición farmacéutica {inhibidora del transporte
15 de fosfato} la cual comprende un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable ✓

3 Una composición farmacéutica {inhibidora del transporte de
fosfato} según la reivindicación 2, en donde el compuesto de
20 de Fórmula (I) es seleccionado a partir del grupo consistente en

N-fenil-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido) benzamida,

5-metoxi-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(4-

clorofenilsulfonamido) benzamida,

53
X

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)

benzamida,

5 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonamido)

10 benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)

15 benzamida,

N-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(2-tienilsulfonamido) benzamida,

20 N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxycarbonil-3-tienilsulfonamido)

benzamida,

N-(3,4-diclorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)

benzamida,

44
X

5-bromo-N-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-butoxifenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido) benzamida,

5 N-(4-clorofenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfonilamino)

benzamida,

N-(3-trifluorometoxifenil)-2-(5-bromo-tiofen-2-sulfonilamino)

10 benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido) benzamida, y

5-metoxi-N-(4-clorofenil)-2-(3-

trifluorometilfenilsulfonamido) benzamida

15 3 Un compuesto de Fórmula (I) útil en la preparación de un medicamento para causar la excreción y/o inhibir la absorción de fosfato

4 Un compuesto de Fórmula (I) útil en la preparación de un medicamento para inhibición del transporte de fosfato sodio-dependiente

5 Un compuesto de Fórmula (I) útil en la preparación de un medicamento para el tratamiento de falla renal crónica al

inhibir el sistema de transporte de fosfato en un mamífero
necesitando del mismo

5
5

✓
5 Un compuesto de Formula (I) útil en la preparación de un
5 medicamento para el tratamiento de enfermedad ósea urémica

6 Una composición farmacéutica la cual comprende un
compuesto seleccionado a partir del grupo consistente en

- 10 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)
benzamida,
5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)
benzamida,
5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)
15 benzamida,
5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)
benzamida,
5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)
benzamida,
20 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-metilfenilsulfonamido)
benzamida,
5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-tienilsulfonamido) benzamida,
5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxycarbonil-3-
tienilsulfonamido) benzamida,

46
2

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-cianofenilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(metilsulfonamido) benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)

5 benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido) benzamida, y

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-bromofenilsulfonamido)

10 benzamida,

N-fenil-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido) benzamida,

5-metoxi-N-(3-trifluorometilfenil)-2-(4-

clorofenilsulfonamido) benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(5-cloro-2-tienilsulfonamido)

15 benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)

benzamida,

20 5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(3-cloropropilsulfonamido)

benzamida,

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(4-metoxifenilsulfonamido)

benzamida,

51
7

5-bromo-N-(4-bromofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(3,3,3-trifluoroetilsulfonamido)

5 benzamida,

N-(4-bromofenil)-5-cloro-2-(3-cloro-2-fluorofenilsulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-bromofenil)-2-(2-tienilsulfonamido) benzamida,

10 N-(4-bromofenil)-2-(2-metoxycarbonil-3-tienilsulfonamido)

benzamida,

N-(3,4-diclorofenil)-2-(2-fluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3-trifluorometilfenilsulfonamido)

benzamida,

15 5-bromo-N-(4-clorofenil)-2-(3,4-diclorofenilsulfonamido)

benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-butoxifenil)-2-(3,4-difluorofenilsulfonamido) benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamido)

20 benzamida,

N-(4-clorofenil)-2-(2,1,3-benzotriazol-4-sulfonilamino)

benzamida,

N-(3-trifluorometoxifenil)-2-(5-bromo-tiofen-2-sulfonilamino)

benzamida,

625A
72

N-(4-bromofenil)-2-(fenilsulfonamido) benzamida, y
5-metoxi-N-(4-clorofenil)-2-(3-
trifluorometilfenilsulfonamido) benzamida,
y un vehículo farmacéuticamente aceptable

5

PATENT COOPERATION TREATY

28 59
6

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To
SOMA G SIMON
GLAXOSMITHKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY UW2220
709 SWEDLAND ROAD P O BOX 1539
KING OF PRUSSIA PA 19406-0939

PCT-4 Δ 11 22

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year) 30 May 2002

Applicant's or agent's file reference

P51135

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US01/15324

11 May 2001 (11 05 2001)

12 May 2000 (12 05 2000)

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

- 1 The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes if any established on the international application
- 2 A copy of the report and its annexes, if any is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices
- 3 Where required by any of the elected Offices the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices
- 4 REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301)

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide

Name and mailing address of the IPEA/US

Commissioner of Patents and Trademarks

Box PCT

Washington D.C. 20531

Facsimile No. (703)305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

James M. Berle

Telephone No. (703)305-1235

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51135	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No PCT/US01/15324	International filing date (day/month/year) 11 May 2001 (11 05 2001)	Priority date (day/month/year) 12 May 2000 (12 05 2000)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7) A61K 31/18 A01N 41/06 C07C 303/00, 307/00 311/00 and US Cl. 514/601 605		
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 <u>3</u> sheets, including this cover sheet ☐ 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 <u>0</u> 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 and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(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 29 November 2001 (29 11 2001)	Date of completion of this report 02 May 2002 (02 05 2002)	
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer <i>Jayce Bridges</i> Misha Meele Telephone No. (703)305-1235	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

6
26**I Basis of the report****1 With regard to the elements of the international application.***

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description
pages 1-14 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims
pages 15-20 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 established 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 1 and annexed to this report

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No
PCT/US01/15324

V Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-9</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-9</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-9</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2 CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1-9 meet the criteria of PCT Article 33(2) (novelty) because the cited references, WO 01/05398 and WO 00/78145 are "P" references (later than the priority date claimed)

Claims 1-9 meet the criteria of PCT Article 33(3) (inventive step) because the cited references, WO 01/05398 and WO 00/78145 are "P" references (later than the priority date claimed)

Claims 1-9 meet the criteria of PCT Article 33(4) because the claimed method of inhibiting sodium-dependent phosphate transport has industrial applicability in the pharmaceutical art.

62
~~62~~

63
64

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US01/15324

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) A61K 31/18 A01N 41/06 C07C 303/00 307/00 311/00
US CL 514/601 605

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)
US 514/601, 605

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)
PCTFULL USPTAFULL, EUROPATFULL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X,P	Database PCTFULL, Accession Number 2001005398 EDWARDS et al. WO 01/05398, 25 January 2001 (25 01 2001) see Abstract.	1-9
X,P	WO 00/78145 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP) 28 December 2000 (28 12 2000) see page 2, line 30 pages 3-6, claims 4-5	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family annex

* Special categories of cited documents:

A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

B* earlier application or patent published on or after the international filing date

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 (as specified)

O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

T* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 September 2001 (17.09 2001)

Date of mailing of the international search report

11 OCT 2001

Name and mailing address of the ISA/US

Commissioner of Patents and Trademarks
Box PCT
Washington, D.C. 20231

Facsimile No (703)305-3230

Authorized officer

Minna Moezle

Telephone No (703)305-1235

70
64

REQ' SITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	INDICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	(☒)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	()	(☒)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	(☒)
- Descripción de la invención.	()	(☒)
- Dibujos de se ños pertinentes	()	(☒)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	(☒)

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 fotografía 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 grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma responsable



Fecha



2020
Bogotá, D.C.,

41
65

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° 06370

ASUNTO.	Radicación N°	02-102449
	Solicitud Internacional	PCT/US01/15324
	Fecha Inicio fase nacional	12/12/2002
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	330
	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 Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 38.2.b) del tratado PCT).
- 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. 28-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 Unica N° 10 de 2001


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

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

08 AGO 2003