



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

QF

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

00050416

54. **TÍTULO**

Compuestos calcilíticos

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** AG1K31/185, AG1P3/14.

71. **SOLICITANTE** Smithkline Beecham Corporation

DOMICILIO One Franklin plaza po Box 7929 Philadelphia
Pennsylvania 19104 Estados Unidos de America.

74. **APODERADO** Carlos E Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** Mayo 24 2005

OLARTE RAISBECK



SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05050416 00000000

Folios: %

Fecha (ING): 2005-05-24 16:40:20

Tramite: R11 PCT-DATENT 774 FASE NAPT A11 DECRETOR

Remanencia: 2004 SITUACION DE MUESTRA REGISTRADA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

26-06-05

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM
CORPORATION

Dirección: One Frankline Plaza PO Box 7929
Philadelphia, Pennsylvania 19101, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
AP DERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) ROBERT W. MARQUIS; (2) LINDA N. CASILLAS; (3) JOSHI M.
RAMANJULU; (4) JAMES FRANCIS CALLAHAN.

Dirección: (1,2 y 3) 1250 South Collegeville Road Collegeville, PA 19426, E.U.A.;
(4) 709 Swedeland Road King of Prussia, PA 19406, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: (1,2, y 4) ESTADOUNIDENSE; (3) INDIA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/037461

Fecha Noviembre 25, 2003

Publicación Internacional No. WO 2004/047751

Fecha Junio 10, 2004

6

Título (54) COMPUESTOS CALCILÍTICOS.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/185

A61P 3/14

8

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 26, 2002

(31) Número de Solicitud

60/429,105

9

Comprobante de pago No. 37,627

Fecha Mayo 20, 2005

10

ANEX S☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☐

Documento que acredita 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.

☐

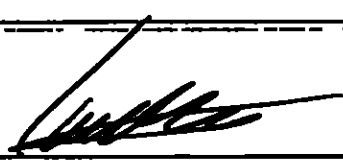
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTEFIRMA: C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05050416 00000000
Fecha (Año): 2005-05-24 16:47:24
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NÚM 411 DEFECTIVA
Dependencia: 2020 DIVISION DE MARCAS COMERCIALES
Folios: 96

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 37,627
FECHA : MAYO 20 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32534105	20/05/2005	3,362,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RECIBISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
	TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación.



Marlén Neira C
Marlén Neira C

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

Yo, el infrascrito, JAMES KERR MILLIGAN, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

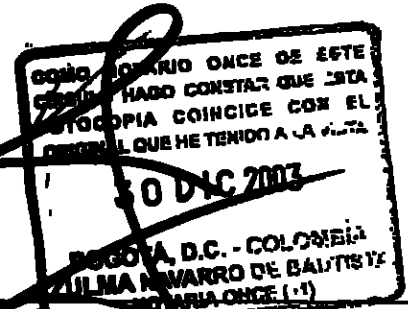
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don PETER JOHN GIDDINGS, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don PETER JOHN GIDDINGS está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications 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 objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

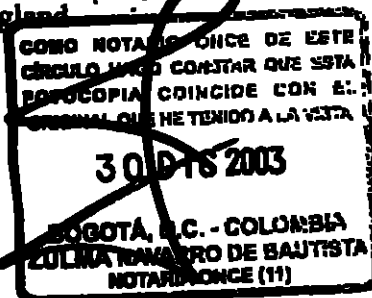
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede 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 lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad, País: Brentford, Middlesex, England



CESION

Los suscritos (ver página adjunta) por medio del presente cedemos a SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, sociedad constituida conforme a las Leyes de la Mancomunidad de Pensilvania, Estados Unidos de América, domiciliada en One Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América (en adelante el "Cesionario"), todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil mejora titulada tal como mas ampliamente se describe en : "COMPUESTOS CALCILITICOS" No. Serial 60/429,105 presentada el 26 de noviembre de 2002, en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha: King of Prusia, Pensilvania, Estados Unidos de América, el 14 de noviembre de 2003.

(Fdo.) ROBERT W. MARQUIS

(Fdo.) LINDA N. CASILLAS

(Fdo.) JOSHI M. RAMANJULU

(Fdo.) JAMES FRANCIS CALLAHAN

Visto y suscrito ante me el 14 de noviembre de 2003.

(Fdo) Irene M. Mulligan Notario Publico del Condado de Montgomer. Mi comisión expira el 20 de octubre de 2005.

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. El presente documento público fue firmado por: IRENE
M. MULLIGAN
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello de IRENE M. MULLIGAN, Notario Público
del Condado de Montgomery, Mancomunidad de Pensilvania
Se certifico
5. Harrisburg, Pensilvania
6. El 29 de diciembre de 2003
7. Por parte de Pedro A. Cortés, Secretario de Estado de
la Mancomunidad de Pensilvania.
8. Bajo el Número 200339133
9. Lleva el Sello del Estado de la Mancomunidad de
Pensilvania.
10. Firmado por Pedro A. Cortés.

9

ANEXO I

Yo/Nosotros, **ROBERT W. MARQUIS** domiciliado en 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América, nacionalidad Estados Unidos de América; **LINDA N. CASILLAS** domiciliado en 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América, nacionalidad Estados Unidos de América; **JOSHI M. RAMANJULU** domiciliado en 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, Estados Unidos de América, nacionalidad Estados Unidos de América; **JAMES FRANCIS CALLAHAN** domiciliado en 709 Swedeland Road, King of Prusia, Pennsylvania 19406, Estados Unidos de América, nacionalidad Estados Unidos de América;

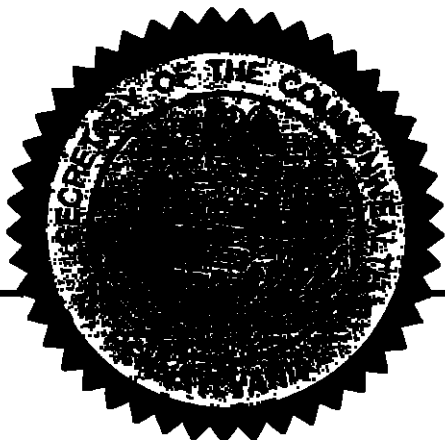
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : United States Of America
- 2 This public document has been signed by IRENE M MULLIGAN
- 3 acting in the capacity of NOTARY PUBLIC
- 4 bears the seal/stamp IRENE M MULLIGAN, NOTARY PUBLIC, MONTGOMERY COUNTY, COMMONWEALTH OF PENNSYLVANIA

Certified

5. at Harrisburg, Pennsylvania
6. The 29th day of December, 2003
7. by Pedro A. Cortés, Secretary of the Commonwealth of Pennsylvania
8. No : 200339133
9. Seal/Stamp
10. Signature



Pedro A. Cortés

Pedro A. Cortés

Notary Public, Montgomery County
My Commission Expires Oct. 20, 2005
Member, Pennsylvania Association of Notaries

OLARTERAISBECK

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana Maria Frieri

Olarte Raisbeck & Frieri, Ltda.
Legal & Professional Services

Zayde Chamin

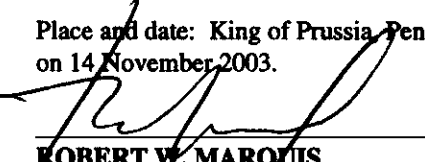
World Trade Center – Torre C
Calle 100 No. 8A-55 Piso 10
Bogota, Colombia
Telephone: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

ASSIGNMENT

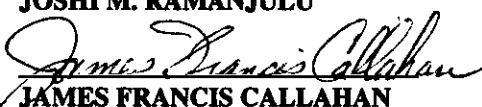
I/ We, (See Attachment I),
by means of this document assign(s) to
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
a corporation organized under the laws of the
Commonwealth of Pennsylvania, one of the
United States of America,
domiciled in
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19101
United States of America
(hereinafter referred to as the "ASSIGNEE"), all my(our)
rights, title and interest in and to my(our) invention for a
new and useful improvement entitled and as fully set forth
and described in:
"CALCILYTIC COMPOUNDS"
Serial No. 60/429,105
Filed on 26 November 2002
so far as the Republic of Colombia is concerned.

Place and date: King of Prussia, Pennsylvania, U.S.A.
on 14 November 2003.

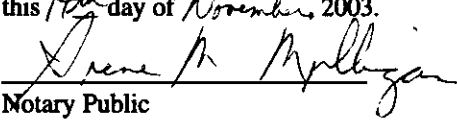

ROBERT W. MARQUIS


LINDA N. CASILLAS


JOSHI M. RAMANJULU


JAMES FRANCIS CALLAHAN

Sworn to and subscribed before me
this 14th day of November, 2003.


Notary Public

Notarial Seal
Irene M. Mulligan, Notary Public
Upper Merion Twp., Montgomery County
My Commission Expires Oct. 20, 2005
Member, Pennsylvania Association of Notaries

CESION

por medio de la presente cedo (cedemos) a
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,
una organizadora
bajo las leyes de

domiciliada en
One Franklin Plaza
Philadelphia, Pennsylvania 19101
United States of America
(de ahora en adelante el "CESIONARIO"), todos
mis(nuestros) derechos, título e interés sobre
mi(nuestra) invención tal como describe en:

en lo que concierne a la República de Colombia.

Lugar y fecha:

P51393

Attachment I

I/We, ROBERT W. MARQUIS of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, United States of America, a citizen of the United States of America; LINDA N. CASILLAS of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, United States of America, a citizen of the United States of America; JOSHI M. RAMANJULU of 1250 South Collegeville Road, Collegeville, Pennsylvania 19426, United States of America, a citizen of India; and JAMES FRANCIS CALLAHAN of 709 Swedeland Road, King of Prussia, Pennsylvania 19406, United States of America, a citizen of the United States of

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/047751 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K

(21) International Application Number:
PCT/US2003/037461

(22) International Filing Date:
25 November 2003 (25.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/429,105 25 November 2002 (26.11.2002) US

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

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): MARQUIS,
Robert, W. [US/US]; 1250 South Collegeville Road,
Collegeville, PA 19426 (US). CASILLAS, Linda, N.
[US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA
19426 (US). RAMANJULU, Joshi, M. [IN/US]; 1250
South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
CALLAHAN, James, Francis [US/US]; 709 Swedeland
Road, King of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents: SIMON, Soma, G. et al.; SmithKline Beecham
Corporation, Corporate Intellectual Property, UJW2220,
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA
19406-0939 (US).

(54) Designated States (national): AU, AG, AL, AU, BA, BB,
BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GI, GR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV,
MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC,
SG, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(54) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE,
AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM,
DZ, EC, EG, GI, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR,
LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM,
PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO
patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following desig-
nations AE, AG, AL, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR,
CU, DM, DZ, EC, EG, GI, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO,
NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA,
ARIPO patents (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), European patents (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patents (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2004/047751 A2

(54) Title: CALCILYTIC COMPOUNDS

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

CALCILYTIC COMPOUNDS

FIELD OF INVENTION

The present invention relates novel compounds able to inhibit calcium receptor activity and the use of such compounds. Preferably, the compounds described herein are administered to patients to achieve a therapeutic effect.

BACKGROUND OF THE INVENTION

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

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

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

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

Extracellular Ca^{2+} influences various cell functions, reviewed in Nemeth et al., Cell Calcium 11:319, 1990. For example, extracellular Ca^{2+} plays a role in
30

parafollicular (C-cells) and parathyroid cells. See Nameth, Cell Calcium 11:323, 1990. The role of extracellular Ca^{2+} on bone osteoclasts has also been studied. See Zaidi, Bioscience Reports 10:493, 1990.

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

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

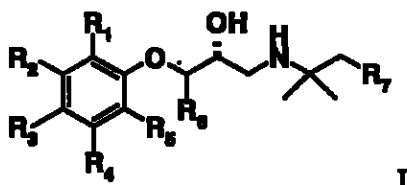
Thus, calcium receptor antagonists offer a unique approach towards the pharmacotherapy of diseases associated with abnormal bone or mineral homeostasis,
25 such as hypoparathyroidism, osteosarcoma, periodontal disease, fracture healing, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget's disease, humoral hypercalcemia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

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention features calcilytic compounds. "Calcilytic compounds" refer to compounds able to inhibit calcium receptor activity. The ability of a compound to "inhibit calcium receptor activity" means that the compound causes a decrease in one or more calcium receptor activities evoked by extracellular Ca^{2+} .

The use of calcilytic compounds to inhibit calcium receptor activity and/or achieve a beneficial effect in a patient are described below. Also described below are techniques which can be used to obtain additional calcilytic compounds.

An example of featured calcilytic compounds are Structure I having the chemical formula:



wherein:

R_1 and R_5 are independently selected from the group consisting of H and halogen

R_2 , R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of H, halogen and J-K wherein:

J is a covalent bond, alkylene or alkenyl; and K is selected from the group of CO_2R_8 , such that R_8 is H or alkyl

R_6 is selected from the group consisting of H or alkyl

R_7 is selected from the group consisting of aryl or fused aryl, dihydro, tetrahydro fused aryl, heteroaryl, unsubstituted or substituted with any substituent selected from the group consisting of OH, halogen, C 1-4 alkyl, C 1-4 alkoxy, C 3-6 cycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN and NO_2 , and pharmaceutically acceptable salts and complexes thereof.

"Alk" refers to either alkyl or alkenyl. "Lower alk" refers to either lower alkyl or lower alkenyl, preferably lower alkyl.

"Alkenyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group containing at least one carbon-carbon double bond between the carbon atoms and containing 2-
5 6 carbon atoms joined together. The alkenyl hydrocarbon group may be straight-chain. Straight-chain alkenyl preferably has 2 to 4 carbons.

"Alkyl" refers to an optionally substituted hydrocarbon group joined by single carbon-carbon bonds and having 1 to 6 carbon atoms joined together. The alkyl hydrocarbon group may be straight-chain or contain one or more branches.
10 Branched- and straight-chain alkyl preferably have 1 to 4 carbons, each of which may be optionally substituted. Alkyl substituents are each independently selected from the group consisting of: lower alkyl, unsubstituted aryl, OH, NH₂, NH-lower alkyl, and N(lower alkyl)₂. Preferably, no more than two substituents are present. Even more preferably, alkyl is a lower alkyl which is unsubstituted branched- or
15 straight-chain alkyl having 2 to 4 carbons.

"Aryl" refers to an optionally substituted aromatic group with at least one ring having a conjugated or fused ring systems. Aryl includes carbocyclic aryl, heterocyclic aryl and biaryl groups, all of which may be optionally substituted. Preferably, the aryl is either optionally substituted phenyl or optionally substituted
20 pyridyl.

"Alkoxy" refers to oxygen joined to an unsubstituted alkyl 1 to 4 carbon atoms in length, preferably 1 to 2 carbons in length. More preferably, the alkoxy is methoxy.

Preferred compounds useful in the present invention are selected from the
25 group consisting of:

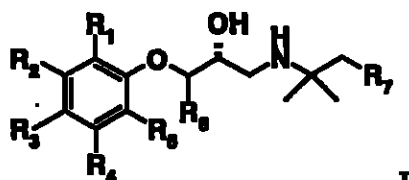
- 3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-acrylic acid hydrochloride;
- 3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid hydrochloride;
- 30 3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride;

- (E)-3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pent-4-enoic acid hydrochloride;
- 5-3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid hydrochloride;
- 5 5-3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid ethyl ester;
- 3-(4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 10 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 15 (E)-3-{2,3-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-acrylic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester trifluoroacetate;
- 20 3-{4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 25 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,4-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 30 5-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid trifluoroacetate;

- 5-[2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-pentanoic acid ethyl ester trifluoroacetate;
- 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 5 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 10 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 15 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-[3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester;
- 20 3-[3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ;
- 3-[3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester;
- 25 3-[3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid;
- 3-[3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester;
- 3-[3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid; and
- 30 3-[4-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present application demonstrates the ability of calcilytic compounds to exert a physiologically relevant effect on a cell by illustrating the ability of such compounds to increase PTH secretion and also identifies a target site for calcilytic compounds.



I

wherein:

- R_1 and R_5 are independently selected from the group consisting of H and halogen
- R_2 , R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of H, halogen and J-K wherein:
- J is a covalent bond, alkylene or alkenyl; and K is selected from the group of CO_2R_8 , such that R_8 is H or alkyl
- R_6 is selected from the group consisting of H and alkyl
- R_7 is selected from the group consisting of aryl or fused aryl, dihydro, tetrahydro fused aryl, heteroaryl, unsubstituted or substituted with any substituent selected from the group consisting of OH, halogen, C 1-4 alkyl, C 1-4 alkoxy, C 3-6 cycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN and NO_2 , and pharmaceutically acceptable salts and complexes thereof.
- Synthesis Schemes.**

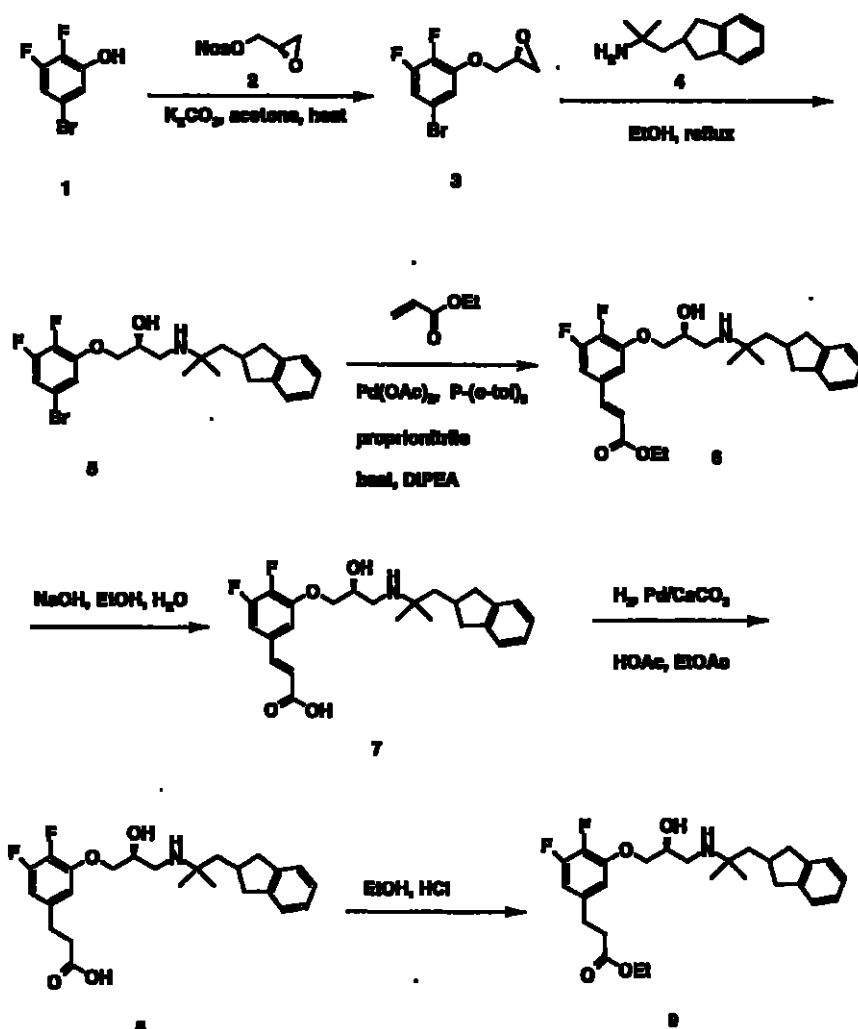
The synthesis of the compounds of the general formula (I) may be prepared as outlined below in Schemes 1 and 2. Treatment of the phenol 1 with a base such as potassium carbonate in the presence of the nosyl epoxide 2 provides the epoxide intermediate 3. Treatment of 3 with an amine such as 4 in a solvent such as ethanol at elevated temperature provides the aminoalcohol 5. Heck coupling of 5 with an olefin such as ethyl acrylate provides the α,β -unsaturated ester 6 which is saponified with a base such as sodium hydroxide in ethanol and water to provide the acrylic acid derivative 7. The acrylic acid 7 is reduced under conditions which are common to

the art such as hydrogen in the presence of a catalyst such as palladium on carbon to provide the acid 8 which is esterified under conditions common to the art to provide the ester 9.

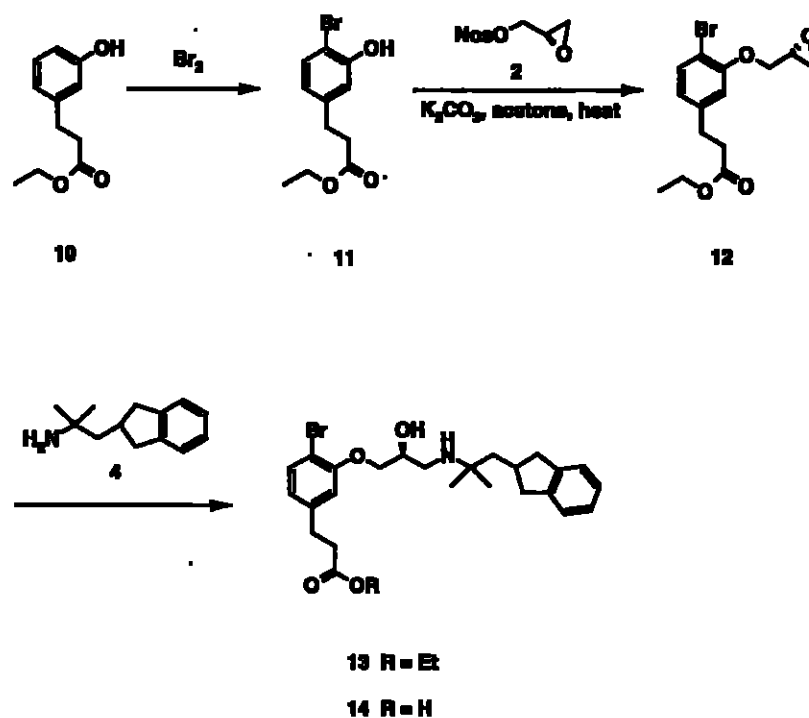
As shown in Scheme 2 compounds of the general formula (I) may be prepared by halogenation of a phenol such as 3-(3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester 10 to provide 3-(4-bromo-3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester 11. The ester 11 may be converted to the epoxide 12 as described above. Epoxide 12 can be converted to the acid/ester pair 13 and 14 as described above for the synthesis of 8 and 9.

10

Scheme 1.



Scheme 2.



5

Experimental Procedures

The following examples are intended to be merely illustrative of the present invention and not limiting in any way.

Example 1

10 **Preparation of (E)-3-[3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-acrylic acid hydrochloride**

(a) **(R)-2-(5-Bromo-2,3-difluoro-phenoxy)methyl-oxirane**

To an acetone solution (0.1 M, 240 mL) of commercially available 5-bromo-2,3-difluorophenol (5.0 g, 23.93 mmol) was added K₂CO₃ (9.92 g; 71.77 mmol), and the mixture was heated to reflux for 30 min. After cooling this mixture to RT,

(2R)-(-)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate (6.20 g, 23.93 mmol) was added, and the resulting mixture was heated to reflux overnight. After cooling to RT, the solids were removed by filtration and washed well with ethyl acetate. The filtrate was concentrated and partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The organic portion
 5 was washed successively with 5% NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a solid. Purification by FCC (15% ethyl acetate/hexanes) gave the product as a white solid in 97% yield (6.19 g).

(b) (R)-1-(5-Bromo-2,3-difluoro-phenoxy)-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propan-2-ol
 10

An ethanolic solution (0.2 M, 93 mL) of the oxirane of Example 1a (5 g, 18.67 mmol) and 2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamine (free base, 3.57 g, 18.67 mmol) was heated to reflux for 12 h. After solvent removal, the crude reaction mixture was purified by FCC (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) to give pure product as a yellow
 15 oil (solidifies on standing) in 84% yield (7.1 g). ¹H NMR (dmso-d₆): δ 9.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H); 8.65 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.40 (ddd, *J* = 9.75, 6.4, 2.2 Hz, 1H); 7.34 (ddd, *J* = 6.7, 2.0, 2.0 Hz, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.0 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 2.58 (m, 3H); 1.97 (d, *J* = 5.43 Hz, 2H); 1.39 (s, 6H).

20 LCMS (m/z) M+H = 454/456.

(c) (E)-3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-acrylic acid hydrochloride

To a solution of the bromide of Example 1b (21.0 g, 46.26 mmol) in degassed propionitrile (0.2 M, 230 mL) were added Pd(OAc)₂ (0.52 g, 2.31 mmol), P(o-tol)₃ (2.11 g, 6.94 mmol), DIPEA (17.7 mL, 101.76 mmol), and ethyl acrylate (6.51 mL, 60.13 mmol). The reaction flask was fitted with a condenser, kept under Ar cover, and placed in a pre-heated bath (115 °C) for 3.5 h. After cooling to RT, the reaction mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated,
 25 partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The layers were separated and the organic portion was washed successively with 5% NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a brown oil.

46
24

A portion of the crude residue (6.2 g) was brought up in ethanol and water (0.2 M, 50 mL, 13 mL) and treated with 2N NaOH (13 mL). The reaction mixture stirred at RT for 12 h. The ethanol was removed and the aqueous portion (pH 14) was diluted up to 200 mL and extracted 3x with 30 mL portions of diethyl ether.

- 5 Aqueous HCl was added while stirring to adjust the pH to 5, causing the product come out of solution as a gum. CH₂Cl₂ was added, and the biphasic mixture was stirred well for 5-30 min. By this method, the product was transformed into a white solid and was isolated as pure zwitterion by filtration (3.3 g, 70 % for 2 steps).

- To an acetonitrile suspension of the zwitterion product was added 2M HCl in diethyl ether. The material briefly went into solution, and then precipitated as a white crystalline solid to give (E)-3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-acrylic acid as the pure HCl salt. ¹H NMR (dmsd-d₆): δ 12.53 (s, 1H); 8.91 (m, 1H); 8.58 (m, 1H); 7.54 (d, J = 16.0 Hz, 1H); 7.49 (m, 2H); 7.18 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 6.67 (d, J = 16.0 Hz, 1H); 6.0 (d, J = 4.4 Hz, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.23 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 3.09 (dd, J = 13.4, 7.05 Hz, 2H); 2.96 (m, 1H); 2.56 (m, 3H); 1.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H); 1.39 (s, 6H).
- 10
15

Example 2

- Preparation of 3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride
- 20

- To a solution of the acrylic acid of Example 1 (2.5 g, 5.62 mmol) in acetic acid (30 mL) and ethyl acetate (20 mL) was added 5% Pd/CaCO₃ (0.50 g). The reaction flask was purged with H₂ and sealed under a H₂ balloon for 15 h. The mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated to approx 5 mL volume. Toluene (100 mL) and 2M HCl in diethyl ether (10 mL) were added and the solution was concentrated to a white solid.
- 25

- The solid was suspended in acetonitrile and treated with 2M HCl in diethyl ether. This solution was concentrated to dryness providing the title compound as the HCl salt as a white solid: ¹H NMR (dmsd-d₆): δ 9.0 (m, 1H); 8.6 (m, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 6.98 (app. d, J = 7.1 Hz, 1H); 6.91 (m, 1H); 6.0 (br s, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.14 (d, J = 5.1 Hz, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.10 (m, 2H); 2.98 (m, 1H); 2.79 (t,
- 30

$J = 7.7$ Hz, 2H); 2.58 (m, 5H); 1.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H); 1.39 (s, 6H): LCMS (m/z) $M+H = 448$.

Example 3

5 Preparation of 3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride

To a suspension of the propionic acid of Example 2 (2 g) in ethanol (20 mL) was added 2M HCl in diethyl ether (2 mL). The mixture was heated to reflux for 3 h. After cooling to RT, the resulting solution was concentrated to a yellow oil and
10 dried under vacuum. The contents of the flask solidified to give the title compound as an HCl salt (2 g): ^1H NMR (dmso- d_6): δ 9.05 (m, 1H); 8.62 (m, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 6.98 (app. d, $J = 7.1$ Hz, 1H); 6.91 (m, 1H); 6.0 (br s, 1H); 4.27 (m, 1H); 4.14 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H); 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); 3.18 (m, 1H); 3.09 (m, 2H); 2.98 (m, 1H); 2.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); 2.61 (m, 5H); 1.97 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H);
15 1.39 (s, 6H); 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H): LCMS (m/z) $M+H = 476$.

Example 4

Preparation of 5-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-pentanoic acid hydrochloride

20 The title compound was prepared in two steps by the methods described above for the preparation of the compound of Example 1 except that ethyl-4-pentenoate was used instead of ethyl acrylate in the Heck coupling reaction to provide 5-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-pent-4-enoic acid ethyl ester. The ethyl ester
25 product of the Heck reaction was hydrolyzed to the carboxylic acid in a manner similar to that described above. HCl salt formation was carried out by the method described above: ^1H NMR (dmso- d_6): δ 8.9 (br, 1H); 8.55 (br, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.07 (m, 5H); 6.38 (s, 1H); 5.99 (br s, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.08 (dd, $J = 13.3, 7.05$ Hz, 2H); 2.95 (m, 1H); 2.55 (m, 3H);
30 2.40 (s, 2H); 1.95 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); 1.39 (s, 6H): LCMS (m/z) $M+H = 474.6$.

Example 5

Preparation of 5-[3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy]-phenyl]-pentanoic acid

- 5 The title acid was prepared by hydrogenation in the presence of catalytic Pd/CaCO₃ in acetic acid and ethyl acetate in a manner similar to that described above in Example 2: ¹H NMR (dimso-d₆): δ 8.75 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.90 (m, 2H); 5.95 (d, J = 4.3 Hz, 1H); 4.22 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.10 (dd, J = 13.8, 7.2 Hz, 2H); 2.98 (m, 1H); 2.60
10 (m, 3H); 2.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H); 1.95 (d, J = 5.7 Hz, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.51 (m, 2H), 1.38 (s, 6H): LCMS (m/z) M+H = 476.

Example 6

Preparation of 5-[3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy]-phenyl]-pentanoic acid ethyl ester

- 15 To a solution of 5-[3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy]-phenyl]-pent-4-enoic acid ethyl ester of Example 4 (12.0 g, 23.95 mmol) in ethanol (250 mL) was added 5% Pd/CaCO₃ (2.4 g). The reaction flask was purged with H₂ and sealed under a H₂ balloon for 15 h. The
20 mixture was filtered through Celite, and the filtrate was concentrated. Column chromatography of the residue (SiO₂, 5% CH₃OH/CH₂Cl₂) provided pure ester product, which was converted to the HCl salt using the method described above.

Example 7

- 25 Preparation of 3-[4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester hydrochloride

(a) 3-(3-Hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester

- To a solution of commercially available 3-(3-hydroxy-phenyl)-propionic acid (25 g, 150.4 mmol) in ethanol (250 mL) was added concentrated sulfuric acid (3.0
30 mL). The solution was heated to reflux overnight. The solvent was removed in vacuo, and the resulting oil was diluted ethyl acetate and placed in a separatory funnel. The organic portion was extracted 2x with 5% NaHCO₃ and once with

27
27

brine. The solution was dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a dark tan oil (30 g). This material was carried on to the next step without further purification.

(b) 3-(4-Bromo-3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester

- 5 To a -10 °C solution of 3-(3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester (2.0 g, 10.31 mmol) in chloroform (0.2 M, 51 mL) was added *N*-bromosuccinimide (1.93 g, 10.83 mmol). After stirring at RT overnight, the solution was concentrated in vacuo and purified by flash column chromatography (SiO₂, 5% to 15% ethyl acetate/hexanes) to give the product as a colorless oil (0.45 g, 16%).

10

(c) *R*-2-(5-Bromo-2,3-difluoro-phenoxy-methyl)-oxirane

- A suspension of 3-(4-bromo-3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester (0.6 g, 2.20 mmol) and K₂CO₃ (0.91 g, 6.59 mmol) in acetone (0.1 M, 22 mL) was heated to reflux for 30 min. After cooling this mixture to RT, (2*R*)-(-)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate (0.57 g, 2.20 mmol) was added, and the resulting mixture was heated to reflux overnight. The solids were removed by filtration and washed with ethyl acetate. The filtrate was concentrated and partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The organic portion was washed successively with 5% NaHCO₃ and brine, dried (MgSO₄), filtered and concentrated to a yellow oil.

20

(d) 3-{4-Bromo-3-[(*R*)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride

- A solution of the crude oxirane (0.7 g) and 2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamine (0.42 g, 2.2 mmol) in ethanol (0.2 M, 11 mL) was heated to reflux overnight. After solvent removal, the crude reaction mixture was purified by FCC (5% CH₃OH/CH₂Cl₂) to give pure product as a yellow oil. The material was dissolved in acetonitrile and CH₂Cl₂ and treated with 2M HCl in diethyl ether. Removal of the solvents and drying under vacuum provided the title compound as the HCl salt as an off-white solid (0.5 g, 44% for 2 steps). ¹H NMR (dmso-d₆): δ
- 25 8.70 (m, 1H); 8.52 (m, 1H); 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 7.05 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H); 6.79 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H); 5.92 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H); 4.15 (m, 1H); 4.05 (q, *J* = 7.1 Hz, 3H); 3.25 (m, 1H); 3.09 (m, 3H); 2.83 (t, *J* = 7.4

30

Hz, 2H); 2.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H); 2.56 (m, 3H); 1.96 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H); 1.39 (s, 6H); 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H); LCMS (m/z) M+H = 518/520.

Example 8

5 Preparation of 3-[4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid hydrochloride

To a solution of 3-[4-bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester of Example 7 (0.25 g, 0.48 mmol) in ethanol (4 mL) and water (0.8 mL) was added 2N NaOH (0.36 mL, 0.72 mmol). The solution stirred at RT overnight. The ethanol was removed and the residue was diluted with water, adjusted to pH 6 and extracted 3x with CH₂Cl₂. The organic portion was dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo to give the pure zwitterion as a white solid.

To an acetonitrile suspension of the zwitterion product was added 2M HCl in diethyl ether. The material briefly went into solution, and then precipitated as a white crystalline solid to give the pure HCl salt, which was isolated by filtration and dried under vacuum (0.18 g, 76%): ¹H NMR (dmsd-d₆): δ 8.80 (m, 1H); 8.55 (m, 1H); 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.11 (m, 2H); 7.05 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H); 6.79 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H); 5.93 (br s, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.16 (m, 1H); 4.05 (m, 1H); 3.26 (m, 1H); 3.09 (m, 3H); 2.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H); 2.62-2.52 (m, 5H); 1.96 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H); 1.39 (s, 6H); LCMS (m/z) M+H = 490/492.

Example 9

25 Preparation of 3-[2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid hydrochloride

(a) 4-bromo-2,3-difluoro-oxiranylmethoxy benzene

A solution of the crude 4-bromo-2,3-difluorophenol (0.40 g) [prepared using published procedure, WO0121606] and (2R)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate (0.49 g) in dry acetone (19 mL) was treated with potassium carbonate (0.79 g) and refluxed under nitrogen for 12 h. The reaction was cooled, filtered and filtrate was concentrated in vacuo and the residue was flash chromatographed (20% ethyl acetate/hexanes) to yield the desired product (0.33 g) in 71% yield. ¹H-NMR (400

MHz, CDCl₃) δ : 7.23-7.19 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 1H), 4.35-4.32 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 1H), 2.93-2.92 (m, 1H), 2.77-2.76 (m, 1H).

(b) (R)-1-(4-Bromo-2,3-difluorophenoxy)-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propan-2-ol

5 A mixture of 2-(5-bromo-2,3-difluorophenoxy)methyl-oxirane of Example 8a (2.12 g, 8 mmol) and 2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamine (1.51 g, 8 mmol) were taken up in absolute ethanol (32 mL) and refluxed overnight. After all the epoxide was consumed the reaction was cooled and concentrated and flash chromatographed (10% methanol/dichloromethane) to yield the desired product
10 (3.06 g, 84%). MS (ES) m/z 454 (M+H)⁺.

(c) (E)-3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-acrylic acid ethyl ester

A 150 mL sealed tube was charged with a stirring bar, (R)-1-(4-Bromo-2,3-difluorophenoxy)-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propan-2-ol (3.06 g) 1
15 and propionitrile (70 mL). To this was added Pd(OAc)₂ (0.151 g), P(O-tol)₃ (0.82 g), ethyl acrylate (1.35 g), triethylamine (2.73 g) sequentially and deoxygenated the reaction by bubbling nitrogen for 15 minutes. The sealed tube was capped tightly and immersed into a preheated (120^o C) oil bath. The reaction was heated at this temperature for 12 hrs. Cool to ambient temperature and concentrated under reduced
20 pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography eluting initially with 50% EtOAc in hexanes and 100% EtOAc. At this time the eluting solvent mixtures were switched to 100% dichloromethane, 5% MeOH in dichloromethane followed by 8% MeOH in dichloromethane. The product was collected and concentrated to get the desired product (2.40 g, 75%) as pale yellow
25 foam. MS (ES) m/z 474 [M+H]⁺.

(d) 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester

The 250 mL round bottom flask was equipped with a magnetic stir bar, the compound of Example 8 (2.40 g), 100 mL of absolute ethanol. To this was added
30 0.24 grams (10% w/w) of catalyst (Pd/CaCO₃) and placed under hydrogen atmosphere. After 16 h of stirring all starting material was consumed. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with additional amount of

ethanol and concentrated to provide the crude product (2.35 g, 98%). MS (ES) m/z 476 $[M+H]^+$.

(c) 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride

- 5 A solution of the ester (1.6 g) in ethanol (30 mL) was treated with 2.5 N NaOH (6 mL) and stirred at RT under argon overnight. The ethanol was removed in *vacuo* and the aqueous layer was diluted with water (10 mL) and then extracted with ether (3x20 mL). The aqueous layer was collected and the pH was adjusted to pH 5 with conc.HCl while stirring. The precipitated white solid was collected by filtration
10 and air dried to afford 1.3g (86%) of a white solid: MS (ES) m/z 448 $[M+H]^+$.

- This acid (0.65 g) was suspended in dry acetonitrile (15 mL) and treated with 2.0M HCl (4 mL) in ether. The reaction mixture became homogeneous after few minutes then a white solid crashed out. The reaction was stirred for additional 10 minutes upon which it was filtered and dried to provide the title compound (0.52 g,
15 74%). MS (ES) m/z 448 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.63 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.13-6.90 (m, 6H), 5.86 (d, 1H), 4.14 (brs, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 3.04 and 3.00 (dd, 2H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.75 (t, 2H), 2.55-2.44 (m, 5H), 1.89 (d, 2H), 1.31 (s, 6H).

20 Example 10

Preparation of 3-[2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid hydrochloride

- The acid of Example 9 (0.65 g) was dissolved in absolute ethanol (10 mL) and catalytic amount of conc.sulfuric acid was added. The reaction was stirred and
25 heated to reflux overnight. The reaction was concentrated, then diluted with ethyl acetate and washed with 2.5N NaOH (2x10 mL), brine (10 mL), dried over sodium sulfate. The filtrate was concentrated and purified by HPLC and converted to the HCl salt utilizing the standard protocol. MS (ES) m/z 476 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400
30 MHz, DMSO- d_6): δ 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.20-6.99 (m, 6H), 5.93 (d, 1H), 4.20 (brs, 1H), 4.12 (d, 2H), 4.04 (q, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.11 and 3.07 (dd, 2H), 3.00-2.96 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 2.62-2.51 (m, 5H), 1.95 (d, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.15 (t, 3H).

Example 11

Preparation of (E)-3-(2,3-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy]-phenyl)-acrylic acid hydrochloride

(a) 4-bromo-2,3-dichlorophenol

5 In a 250 mL round bottom flask 10 g of 2,3-dichlorophenol was dissolved in a solvent mixture of glacial acetic acid(16 mL) and chloroform(4 mL) and cooled to 10°C. To this was added bromine (3.45 mL) in 15 mL of glacial acetic acid dropwise while maintaining the temperature. The reaction was vigorously stirred while adding bromine and continued stirring vigorously 0.5 h after addition was finished. At this
10 time reaction mixture was poured into a flask containing 60 mL of water and 30 mL of dichloromethane. Organic layer was separated and aqueous layer was extracted with dichloromethane (3x50 mL). The organic layers were combined and washed with Sat. sodium bicarbonate (3x100 mL) and brine (100 mL) and dried over sodium sulfate. The crude product (9.65 g) was carried in to the next step without any
15 purification. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.47 and 6.89 (ABq, 2H), 5.69 (brs, 1H).

(b) 4-bromo-2,3-dichloro-oxiranylmethoxy benzene

A solution of the crude 4-bromo-2,3-dichlorophenol (7.96 g) and (2R)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate (8.52 g) in dry acetone (250 mL) was treated with
20 potassium carbonate (13.61 g) and refluxed under nitrogen for 12 h. The reaction was cooled, filtered and filtrate was concentrated in *vacuo* and the residue was flash chromatographed (20% ethyl acetate/hexanes) to yield the desired product (6.94 g) in 71% yield. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 and 6.82 (d, 2H), 4.37 and 4.34 (dd, 1H), 4.06 and 4.03 (dd, 1H), 3.42-3.39 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.85-2.83 (m,
25 1H).

(c) (R)-1-(4-Bromo-2,3-dichloro-phenoxy)-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino)-propan-2-ol:

A mixture of the epoxide (0.5 g) and indanyl amine (0.32 g) were taken up in
30 absolute ethanol (16 mL) and refluxed overnight. After all the epoxide was consumed the reaction was cooled and concentrated and purified by flash chromatography (10%

methanol/dichloromethane) to yield 86% of the desired product (0.71 g). MS(ES) m/e 488 [M+H]⁺.

- (d) (E)-3-[2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-propoxy]-phenyl]-acrylic acid ethyl ester

A 75mL sealed tube was charged with a stir bar, the bromide (0.9 g) and propionitrile (10mL). To this was added Pd(OAc)₂ (0.042 g) and P(*O*-tol)₃ (0.23 g), ethyl acrylate (0.40 mL) sequentially and deoxygenated the reaction by bubbling nitrogen for 15 minutes. The sealed tube was capped tightly and immersed into a preheated (120^o C) oilbath. The reaction was heated at this temperature for 12 h. Cool to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography eluting initially with 50% EtOAc in hexanes and 100% EtOAc. At this time the eluting solvent mixtures were switched to 100% DCM, 5% MeOH in dichloromethane followed by 8% MeOH in DCM. The product was collected and concentrated to get the desired product (0.95 g) in 98% yield as pale yellow foam. MS(ES) m/e 506 [M+H]⁺.

- (e) (E)-3-[2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-propoxy]-phenyl]-acrylic acid hydrochloride

A solution of the ester (5.0 g) in ethanol (49 mL) was treated with 2.5 N NaOH (4.5 mL) and stirred under argon overnight. The ethanol was removed in *vacuo* and the aqueous layer was diluted with water (10 mL) and then extracted with ether (3x100 mL). The aqueous layer was collected and the pH was adjusted to pH 4 with conc.HCl while stirring. The precipitated white solid was collected by filtration and air dried to afford the title compound(3.92 g, 83%). MS(ES) m/e 478 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ:7.76 and 7.15 (ABQ, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.06-6.97 (m, 4H), 6.41 (d, 1H), 4.12-3.92 (m, 3H), 3.20 (brs, 1H), 2.95 and 2.92 (dd, 2H), 2.84 and 2.81 (dd, 2H), 2.70 and 2.67 (dd, 2H), 2.50-2.43 (m, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.10 (s, 6H).

Example 12

Preparation of 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride

A 250 mL round bottom flask was equipped with a magnetic stir bar, the acrylic acid of Example 11 (2.0 g), 100 mL of absolute ethanol and 50 mL of methanol. To this was added 0.2 g (10% w/w) of catalyst (5% Rhodium/ Al_2O_3) and placed under hydrogen atmosphere. After 16 h of stirring all starting material was consumed. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with additional amount of methanol and concentrated to get the desired product (1.96 g) in 98% yield. MS(ES) m/e 480.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

The acid (0.5 g) was suspended in dry acetonitrile (10 mL) and treated with 1.0M HCl (5.2 mL) in ether. The reaction stirred for 15 minutes then concentrated to give pale yellow foam in quantitative yield. MS(ES) m/e 480.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.64 (t, 1H), 8.45 (t, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 4H), 5.86 (d, 1H), 4.20-4.03 (m, 3H), 3.37-2.82 (m, 10H), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.35 (s, 6H).

Example 13

Preparation of 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester trifluoroacetate

The acid of Example 12 (2.0 g) was dissolved in absolute ethanol (50 mL) and catalytic amount of conc.sulfuric acid was added. The reaction was stirred and heated to reflux overnight. Next day the reaction was concentrated and diluted with ethyl acetate and washed with 2.5N NaOH (2x20 mL), brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. MS(ES) m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

The ethyl ester (33.7 g) was dissolved in dry acetonitrile and placed under inert atmosphere. To this was added 6 mL of trifluoroacetic acid stirred for 15 minutes and concentrated to give thick pale yellow syrup in quantitative yield (41.2 g). MS(ES) m/e 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.35 (brs, 2H); 7.31 (d, 1H), 7.20-7.08 (m, 5H), 5.91 (brs, 1H), 4.20-4.02 (m, 5H), 3.27-3.20 (m, 1H), 3.09, 3.05 (dd, 1H), 2.95 (t, 1H), 2.61-2.47 (m, 5H), 1.93 (d, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.28 (d, 3H), 1.16 (t, 3H).

34

Example 14

Preparation of 3-[4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester hydrochloride

(a) (R)-2-(5-Bromo-2-fluoro-phenoxy-methyl)-oxirane

5 A solution of the crude 5-bromo-2-fluorophenol (4.0 g) prepared using literature procedure [EP0238272] and (2R)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate (5.37 g) in dry acetone (175 mL) was treated with potassium carbonate (8.58 g) and refluxed under nitrogen for 12 h. The reaction was cooled, filtered and filtrate was concentrated in *vacuo* and the residue was flash chromatographed (20% ethyl acetate/hexanes) to yield the desired product (4.25 g) in 82% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15-6.96 (m, 3H), 4.33 and 4.30 (dd, 1H), 4.02 and 4.00 (dd, 1H), 3.41-3.37 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.78 (m, 1H).

15 (b) (R)-1-(5-Bromo-2-fluoro-phenoxy)-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propan-2-ol

A mixture of the epoxide (3.0 g) and indanyl amine (2.24 g) were taken up in absolute ethanol (60 mL) and refluxed overnight. After all the epoxide was consumed the reaction was cooled and concentrated and purified by flash chromatography (10% methanol/dichloromethane) to yield 87% of the desired product (4.55 g). MS(ES) m/e 20 437 [M+H]⁺.

(c) (E)-3-[4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-acrylic acid ethyl ester

A sealed tube was charged with a stir bar, the bromide (5.20 g) and propionitrile (60 mL). To this was added Pd(OAc)₂ (0.54 g) and P(*O*-tol)₃ (2.91 g), ethyl acrylate (1.95 mL) sequentially and deoxygenated the reaction by bubbling nitrogen for 15 minutes. The sealed tube was capped tightly and immersed into a preheated (120° C) oil bath. The reaction was heated at this temperature for 12 h. Cool to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography eluting initially with 50% EtOAc in hexanes and 100% EtOAc. At this time the eluting solvent mixtures were switched to 100% DCM, 5% MeOH in dichloromethane followed by 8% MeOH in 30

DCM. The product was collected and concentrated to get the desired product (4.81 g) in 88% yield as pale yellow foam. MS(ES) m/e 556 [M+H]⁺.

- (d) 3-[4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-propoxy]-phenyl pent-4-enoic acid ethyl ester hydrochloride

The 250 ml round bottom flask was equipped with a magnetic stir bar, ethyl acrylate (3.2 g, 7 mmol), 100 ml of absolute ethanol. To this was added 0.32 grams (10% w/w) of catalyst (Pd/CaCO₃) and placed under hydrogen atmosphere. After 16 h of stirring all starting material was consumed. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with additional amount of ethanol and concentrated to get the desired product 7 (3.12 g, 97%). MS (ES) m/z 458 [M+H]⁺.

The ester 7 (0.5 g, 1 mmol) was suspended in dry acetonitrile (10 mL) and treated with 2.0M HCl (3 mL, 5 equiv.) in ether. The reaction mixture became homogeneous after few minutes then white solid crashed out. Reaction was stirred for additional 10 minutes upon which it was filtered and dried to get the desired salt (0.43 g, 80%). MS (ES) m/z 458 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.56 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.28-7.15 (m, 6H) 6.91-6.88 (m, 1H), 5.98 (d, 1H), 4.26 (brs, 1H), 4.19-4.14 (m, 2H), 4.13 (q, 2H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.18 and 3.14 (dd, 2H), 3.09-3.02 (m, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.71-2.57 (m, 5H), 2.02 (d, 2H), 1.45 (s, 6H), 1.28 (t, 3H).

Example 15

Preparation of 3-[4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid hydrochloride

A solution of ester of Example 14 (2.58 g, 5.6 mmol) in ethanol (250 ml) was treated with 2.5 N NaOH (10 mL, 4.5 eq.) and stirred at room temperature under argon overnight. The ethanol was removed in *vacuo* and the aqueous layer was diluted with water (30 ml) and then extracted with ether (3x100 ml). The aqueous layer was collected and the pH was adjusted to pH 5 with conc.HCl while stirring. The precipitated white solid was collected by filtration and air dried to afford the title compound 8 (1.98 g, 81%). MS (ES) m/z 430 [M+H]⁺

The acid 8 (0.10 g, 0.23 mmol) was suspended in dry acetonitrile (5 mL) and treated with 2.0M HCl (1 mL, 5 equiv.) in ether. The reaction mixture became homogeneous after few minutes then white solid crashed out. Reaction was stirred for additional 10 minutes upon which it was filtered and dried to get the desired salt (96 mg, 89%). MS (ES) m/z 430 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8.61 (t, 1H), 8.43 (t, 1H), 7.20-7.07 (m, 6H), 6.84-6.81 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.20 (brs, 1H), 4.12-4.07 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.11 and 3.07 (dd, 2H), 3.01-2.97 (m, 1H), 2.79 (t, 2H), 2.62-2.49 (m, 5H), 1.95d, 2H), 1.38 (s, 6H).

10

Example 16

Preparation of 3-[2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester hydrochloride

(a) 3-(2-Chloro-5-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester

To a 0 °C solution of 3-(3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester (1.0 g, 5.15 mmol) in diethyl ether (50 ml) was added sulfuryl chloride (0.493 mL, 6.18 mmol). After 2.5 h at 0 °C, the reaction was quenched with sat. sodium carbonate (50 ml). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic portions were combined and dried with magnesium sulfate. The solvent was removed in vacuo to afford crude product, which was purified by column chromatography (10% ethyl acetate/hexanes). The title compound was obtained as colorless oil (0.73 g, yield 62%): ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 6.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H); 6.54 (d, J = 2.97 Hz, 1H); 6.46 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H); 3.96 (dd, J = 12.5 5.3 Hz, 2H); 2.82-2.78 (m, 2H); 1.08-1.00 (m, 3H).

(b) 3-[2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester hydrochloride

Utilizing the procedures described above in Examples 1a-b 3-(2-chloro-5-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester was converted to the title compound LCMS (m/z) $M+H$ = 474.4

97
32

Example 17

Preparation of 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy}-phenyl}-propionic acid hydrochloride

5 The ethyl ester of Example 16 was saponified to provide the title compound:
¹H NMR (DMSO) δ 8.78 (s, 1H); 8.46 (s, 1H); 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 2H); 7.20-7.18 (m, 2H); 7.12-7.16 (m, 2H); 6.90 (s, 1H); 6.86 (d, J = 3.0 Hz, 1H); 4.02-3.98 (m, 2H); 3.36-3.32 (m, 2H); 3.12-3.04 (m, 2H); 2.90-2.84 (m, 2H); 2.62-2.44 (m, 6H); 1.38 (s, 6H); LCMS (m/z) M+H = 446/448.

10

Example 18

Preparation of 3-{2,4-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy}-phenyl}-propionic acid ethyl ester

To a solution of 3-{3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy}-phenyl}-propionic acid ethyl ester (0.35 g, 0.683 mmol, obtained from 3-(3-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester by methods described herein) in chloroform (6.8 mL) was added N-chlorosuccinimide (0.27 g, 2.05 mmol) at RT. The reaction was heated to reflux overnight. Solvent was removed in vacuo, and the crude product was purified by reverse phase HPLC (65% CH₃CN / H₂O with 0.1% TFA). Pure product was obtained as white solid (0.12 g, yield 30%): ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.2 (s, 1H); 7.26 (s, 1H); 7.18-7.12 (m, 4H); 6.86 (s, 1H); 4.51 (s, 1H); 4.28-4.18 (m, 2H); 4.16-4.12 (m, 2H); 3.40 (m, 1H); 3.22-3.18 (m, 2H); 3.14 (dd, J = 15, 7.6 Hz, 2H); 3.00 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.26-2.22 (m, 2H); 2.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H); 2.54 (m, 1H); 2.08 (m, 2H); 1.52 (s, 6H); 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H); LCMS (m/z) M+H = 508/510/512.

25

Example 19

Preparation of 5-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy}-phenyl}-pentanoic acid

30 (a) (E)-3-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy}-phenyl}-pent-4-enoic acid ethyl ester

38

A 75 mL sealed tube was charged with a stir bar, (R)-1-(4-bromo-2,3-dichloro-phenoxy)-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propan-2-ol of Example 11 c (2.0 g) and propionitrile (50 mL). To this was added Pd(OAc)₂ (0.09 g) and P(O-tol)₃ (0.5 g), ethyl 4-pentenoate (1.05 g) and diisopropylethylamine (2.08 mL) sequentially and deoxygenated the reaction by bubbling nitrogen for 15 minutes. The sealed tube was capped tightly and immersed into a preheated (120° C) oilbath. The reaction was heated at this temperature for 12 h. Cool to ambient temperature and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column chromatography eluting initially with 50% EtoAc in hexanes and 100% EtoAc. At this time the eluting solvent mixtures were switched to 100% dichloromethane, 5% MeOH in dichloromethane followed by 8% MeOH in dichloromethane. The product was collected and concentrated to provide the title compound (2.0 g) in 92% yield as pale yellow foam. MS(ES) m/e 534 [M+H]⁺.

(b) (E)-3-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pent-4-enoic acid

A solution of ester of Example 19a (2.0 g) in ethanol (25 mL) as treated with 2.5 N NaOH (6 mL) and stirred under nitrogen overnight. The ethanol was evaporated and the aqueous layer was diluted with water (10 mL) and then extracted with ether (3x100 mL). The pH of the aqueous layer was adjusted to pH 5 with concentrated HCl and extracted with dichloromethane, dried and concentrated to give pale yellow foam in 81% yield (1.53 g). MS(ES) m/e 506 [M+H]⁺.

(c) 3-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}pent-4-enoic acid trifluoroacetate

A 250 mL round bottom flask was equipped with a magnetic stir bar, the acid of Example 19b (1.0 g), 100 mL of absolute ethanol and 50 mL of methanol. To this was added 0.2 g (10% w/w) of catalyst (5% Rhodium/Al₂O₃) and placed under hydrogen atmosphere. After 16 h of stirring all starting material was consumed. The reaction mixture was filtered through a pad of Celite and washed with additional amount of methanol and concentrated. The resulted pale yellow syrup was purified by HPLC (eluted with CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to produce the desired

38
39

product in 72% yield (0.88 g). MS(ES) m/e 508 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.19 (brs, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.03-6.92 (m, 5H), 5.77 (brs, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.55-2.35 (m, 4H), 2.08 (t, 2H), 1.77 (d, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.37-1.35 (m, 2H), 1.20 (d, 6H).

5

Example 20

Preparation of 3-(2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-propoxy]-phenyl pent-4-enoic acid ethyl ester trifluoroacetate

The acid of Example 19 (0.5 g) was dissolved in absolute ethanol (10 mL) and catalytic amount of conc.sulfuric acid was added. The reaction was stirred and heated to reflux overnight. Next day the reaction was concentrated and diluted with ethyl acetate and washed with 2.5N NaOH (2x20 mL), brine (20 mL) and dried over sodium sulfate. The crude mixture was purified by HPLC (eluted with CH₃CN/H₂O containing 0.1% TFA) to produce the desired product in 81% yield (0.43 g). MS(ES) m/e 536 [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 8.35-8.48 (brs, 2H), 7.31-7.10 (m, 6H), 4.17-4.01 (m, 5H), 3.26-3.05 (m, 4H), 2.69-2.50 (m, 7H), 2.32 (t, 2H), 1.94 (d, 2H), 1.58-1.54 (t, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.18 (t, 3H).

15

Example 21

20

Preparation of

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

25

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

30

39

40

(a) 1-Bromo-2,3-dichloro-4-(1-methyl-allyloxy)-benzene

To a cold mixture of but-3-ene-1-ol (1.29 g) 4-bromo-2,3-dichlorophenol (4.35 g) was added triphenylphosphine (5.65 g) and DEAD (3.69 g) sequentially.

5 Reaction was slowly warmed to room temperature while stirring. After 12 h the reaction was concentrated and the crude residue was purified by flash column chromatography eluting with EtOAc in hexanes to get the desired product (3.83 g) in 72 % yield as pale yellow foam. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.44 and 6.77 (ABq, 2H), 5.95-5.87 (m, 1H), 5.31-5.20 (m, 2H), 4.81-4.78 (m, 1H), 1.52 (d, 3H).

10

(b) 2-[1-(4-Bromo-2,3-dichloro-phenoxy)-ethyl]-oxirane

1-Bromo-2,3-dichloro-4-(1-methyl-allyloxy)-benzene (2.5 g), 1,1,1-trifluoroacetone (6.05 mL) and sodium bicarbonate (2.12 g) were taken up in a solvent mixture of acetonitrile and water (2:1, 45 mL) and cooled to 0°C. Oxone (5.19 g) was added in three portions and the reaction was slowly warmed to room temperature. Upon completion the reaction was filtered and concentrated and re-dissolved in ethyl acetate. This solution was washed with saturated NH₄Cl, brine and dried over sodium sulfate. Upon filtration, it was concentrated and purified by flash column chromatography eluting with EtOAc in hexanes to get the desired product (2.39 g) in 91% yield as white solid. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.48 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.40-4.38 (m, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 3.18-3.16 (m, 1H), 2.89 (t, 1H), 2.85-2.68 (m, 3H), 1.49-1.44 (m, 6H).

20

(c) 3-(4-Bromo-2,3-dichloro-phenoxy)-1-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-butan-2-ol

25

A mixture of the epoxide (4.44 g) and indanyl amine (2.69 g) were taken up in absolute ethanol (16 mL) and refluxed overnight. After all the epoxide was consumed the reaction was cooled, concentrated and flash chromatographed (10% methanol/dichloromethane) to yield 93% of the desired product (6.61 g). MS(ES) m/e 30 502.4 [M+H]⁺.

30

44
51
(d) (E)-3-[2,3-Dichloro-4-[2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1-methyl-propoxy]-phenyl]-acrylic acid ethyl ester

A 75 mL sealed tube was charged with a stir bar, the bromide of Example 21
5 c (5.0 g) and propionitrile (100 mL) this was added Pd(OAc)₂ (0.22 g) and P(O-tol)₃
(1.22 g) ethyl acrylate (2.17 mL) and N,N-diisopropylethylamine (7.10 mL)
sequentially and deoxygenated the reaction by bubbling nitrogen for 15 minutes. The
sealed tube was capped tightly and immersed into a preheated (120° C) oil bath. The
reaction was heated at this temperature for 12 h. Cool to ambient temperature and
10 concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash column
chromatography eluting initially with 50% EtOAc in hexanes and 100% EtOAc. At
this time the eluting solvent mixtures were switched to 100% dichloromethane, 5%
MeOH in dichloromethane followed by 8% MeOH in dichloromethane. The product
was collected and concentrated to provide the desired product (5.10 g) in 98% yield
15 as pale yellow foam. MS(ES) m/e 520 [M+H]⁺.

(e) (E)-3-[2,3-Dichloro-4-[2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl
amino)-1-methyl-propoxy]-phenyl]-propoxy]-phenyl]-acrylic acid

20 A solution of ester of Example 21d (5.0 g) in ethanol (100 mL) was treated
with 2.5 N NaOH (16 mL) and stirred at room temperature under argon overnight.
The ethanol was removed under pressure and the aqueous layer was diluted with
water (10 mL) and then extracted with ether (3x100 mL). The aqueous layer was
collected and the pH was adjusted to 4 with conc.HCl. The precipitated white solid
25 was collected by filtration and air dried to afford the diastereomeric mixtures in 77%
yield (3.64 g). MS(ES) m/e 492 [M+H]⁺.

(f) 3-[2,3-Dichloro-4-[2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid

30 The 250 mL round bottom flask was equipped with a magnetic stir bar, the
acrylic acid of Example 21e (0.58 g) 20 mL of absolute ethanol. To this was added
0.2 g (10% w/w) of catalyst (5% Rhodium/Al₂O₃) and placed under hydrogen

44
42
atmosphere. After 48 h of stirring all starting material was consumed. The reaction mixture was filtered through a pad of celite and washed with additional amount of methanol and concentrated to get the desired product as a mixture of diastereomers (0.58 g). MS(ES) m/e 494 [M+H]⁺.

5

(g) 3-[2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

10

3-[2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

15

3-[2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

3-[2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride

20

The acid of Example 20f (2.50 g) was dissolved in absolute ethanol and catalytic amount of conc.sulfuric acid was added. The reaction was stirred and heated to reflux overnight. The next day the reaction was concentrated and diluted with ethyl acetate and washed with 2.5N NaOH, brine and dried (Na₂SO₄). The crude residue was purified by flash column chromatography eluting initially with 50% EtOAc in hexanes and 100% EtOAc. At this time the eluting solvent mixtures were switched to 100% dichloromethane, 5% MeOH in dichloromethane followed by 8% MeOH in DCM. The product was collected and concentrated to get the desired product (0.8 g) of pure product(s) and another 0.7 grams with 10% impurity. The pure product containing all four diastereoisomers was separated by HPLC to give 100-250 mgs of each individual diastereoisomer in greater than 99% purity. MS(ES) m/e 522 [M+H]⁺.

30

Each pure stereoisomer was suspended in dry acetonitrile and treated with 1.0M HCl in ether. After 15 minutes reaction was concentrated to provide the title compounds as pure diastereomers. Each individual diastereomer possessed a

42

33

molecular weight by mass spectral analysis which was consistent with the molecular formula MS(ES) m/e 522 [M+H]⁺.

Example 22

5

Preparation of

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride

10

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride

15

3-(2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride

Each of the individual diastereomeric esters of Example 21 were saponified with aqueous NaOH and subsequently converted to the hydrochloric acid salt by treatment with hydrochloric acid in dry acetonitrile to provide the title compounds. Each individual diastereomeric acid possessed a molecular weight by mass spectral analysis which was consistent with the molecular formula: MS(ES) m/e 494 [M+H]⁺.

Example 23

25

Preparation of 3-(3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester

Following the general procedure of Example 1 a-b except substituting 3-(3-chloro-4-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester for bromo-2,3-difluorophenol the title compound was produced.

Example 24

Preparation of 3-(3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy)-phenyl)-propionic acid

Following the general procedure of Example 1 c except substituting the ester of Example 23 the title compound was produced.

Example 25

Preparation of 3-(3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy)-phenyl)-propionic acid ethyl ester

Following the general procedure of Example 1 a-b except substituting 3-(3-bromo-4-hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester for bromo-2,3-difluorophenol the title compound was produced.

Example 26

Preparation of 3-(3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy)-phenyl)-propionic acid

Following the general procedure of Example 1 c except substituting the ester of Example 25 the title compound was produced.

Example 27

Preparation of 3-(3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxy)-phenyl)-propionic acid ethyl ester

(a) 3-(3-Hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester

An ethanolic solution (250 mL) of 3-(3-Hydroxy-phenyl)-propionic acid (25 g, 100.4 mol) and concentrated sulfuric acid (3.0 mL) was heated to reflux for 2 hours and then at room temperature overnight. The solvent was removed by rotoevaporation, and the residue was brought up in ethyl acetate. The organic portion was washed successively with 5% NaHCO₃ (2x) and brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to a brown oil (30g, quant). this material was used without further purification.

(b) 3-[3-((R)-1-Oxiranylmethoxy)-phenyl]-propionic acid ethyl ester

To an acetone solution (0.15 M, 170 mL) of 3-(3-Hydroxy-phenyl)-propionic acid ethyl ester (5.0 g, 25.77 mmol) was added K_2CO_3 (10.69 g, 77.32 mmol), and the mixture was heated to reflux for 30 min. After cooling this mixture to RT, (2R)-5 (-)-glycidyl 3-nitrobenzenesulfonate (6.68 g, 25.77 mmol) was added, and the resulting mixture was heated to reflux overnight. After cooling to room temperature, the solids were removed by filtration and washed well with ethyl acetate. The filtrate was concentrated and partitioned between ethyl acetate and 1N HCl. The organic portion was washed successively with 5% $NaHCO_3$ and brine, 10 dried ($MgSO_4$), filtered and concentrated to a solid. Purification by FCC (30% ethyl acetate/hexanes) gave the product as a white solid in 93% yield (6.0 g). LCMS (m/z) M+H: 187

(c) 3-[3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester

An ethanolic solution (0.2 M, 100 mL) of the above-mentioned oxirane (5 g, 20.0 mmol) and 2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamine (free base, 3.78 g, 20.0 mmol) was heated to reflux for 15 h. After solvent removal, the crude reaction mixture was purified by FCC (2% to 5% CH_3OH/CH_2Cl_2) to give the title 20 compound as a yellow oil in 85% yield (7.5 g). LCMS (m/z) M+H: 440.

Example 28

25 Preparation of 3-[3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid

To a solution of 3-[3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl]-propionic acid ethyl ester (1.3 g, 3.0 mmol) of Example 27 in ethanol (12 mL) and water (3 mL) was added 2N NaOH (3 mL, 6.0 mmol). The solution stirred at room temperature overnight. The ethanol was 30 removed, and the residue was partitioned between diethyl ether and water. The aqueous portion was washed 3 times with diethyl ether and then adjusted to pH 5.

45
46
The solid that precipitated from the aqueous layer was isolated by filtration to give the pure zwitterion as a white solid.

To an acetonitrile suspension of the zwitterion product was added 2M HCl in diethyl ether. The material briefly went into solution, and then precipitated as a white solid to give the title compound as the HCl salt, which was isolated by filtration and dried under vacuum (0.85 g, 63%).
LCMS (m/z) M+H: 412.

Example 29

10 Preparation of 3-[4-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl)-1,1-dimethyl-ethylamino]-propoxyl-phenyl]-propionic acid

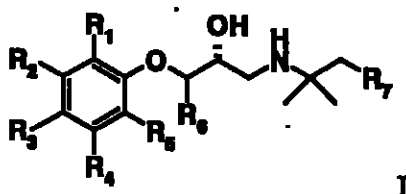
The 25 mL round bottom flask was equipped with a magnetic stir bar, the dichloro propionic acid (0.12 g, 0.25 mmoles), 3 mL of absolute ethanol. To this was added 0.012 grams (10% w/w) of catalyst (Pd/C) and placed under hydrogen atmosphere. Stirring at room temperature till dechlorination complete. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, washed with additional amount of ethanol and concentrated, purified by HPLC to yield TFA salt (36 mg). MS (ES) m/z 412 [M+H]⁺

20 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
25 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 area 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
30 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:

1.



5 wherein:

R_1 and R_5 are independently selected from the group consisting of H and halogen

R_2 , R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of H, halogen and J-K wherein:

10 J is a covalent bond, alkylene or alkenyl; and K is selected from the group of CO_2R_8 , such that R_8 is H or alkyl

R_6 is selected from the group consisting of H or alkyl

R_7 is selected from the group consisting of aryl or fused aryl, dihydro, tetrahydro fused aryl, heteroaryl, unsubstituted or substituted with any substituent selected from the group consisting of OH, halogen, C₁₋₄

15 alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, CF_3 , OCF_3 , CN and NO_2 ,

and pharmaceutically acceptable salts and complexes thereof.

2. A compound according to claim 1, selected from the group consisting of (E)-
- 20 3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-acrylic acid hydrochloride;
- 3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 25 (E)-3-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pent-4-enoic acid hydrochloride;
- 5-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid hydrochloride;

- 47
- 50
- 5-{3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid ethyl ester;
- 3-{4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 5 3-{4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 10 (E)-3-{2,3-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-acrylic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 15 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester trifluoroacetate;
- 3-{4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 20 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 25 3-{2,4-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 5-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid trifluoroacetate;
- 5-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid ethyl ester trifluoroacetate;
- 30 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl} propionic acid ethyl ester hydrochloride;

- 49
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 5 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 10 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 15 3-{3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 3-{3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ;
- 3-{3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 20 3-{3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid;
- 3-{3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 25 3-{3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid; and
- 3-{4-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid.
- 30 3. A pharmaceutical composition comprising a compound according to claim 1 and pharmaceutically acceptable diluent or excipient.

4. A method of treating disease or disorder characterized by abnormal bone or mineral homeostasis which comprises the administration to a subject in need of treatment thereof an effective amount of a compound according to claim 1.
5. A method according to claim 4, wherein the bone or mineral disorder is selected from the group consisting of osteosarcoma, periodontal disease, fracture healing, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, Paget's disease, humoral hypercalcemia malignancy, and osteoporosis.
6. A method according to claim 4, wherein the bone or mineral disease or disorder is osteoporosis.
7. A method of increasing serum parathyroid hormone levels in mammals; which comprises the administration to a subject in need of treatment thereof an effective amount of a compound according to claim 1.
8. The compound according to claim 1, wherein compound is selected from the group consisting of
- (E)-3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-acrylic acid hydrochloride;
- 3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid hydrochloride;
- 3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- (E)-3-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-pent-4-enoic acid hydrochloride;
- 5-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-pentanoic acid hydrochloride;
- 5-(3,4-Difluoro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-pentanoic acid ethyl ester;
- 3-(4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl)-propionic acid ethyl ester hydrochloride;

- 3-{4-Bromo-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 5 3-{2,3-Difluoro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- (E)-3-{2,3-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-acrylic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 10 3-{2,3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester trifluoroacetate;
- 3-{4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 15 3-{4-Fluoro-3-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2-Chloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid hydrochloride;
- 20 3-{2,4-Dichloro-5-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 5-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid trifluoroacetate;
- 25 5-{2,3-Dichloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-pentanoic acid ethyl ester trifluoroacetate;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl} propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl} propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 30 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl} propionic acid ethyl ester hydrochloride;

- 51
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid ethyl ester hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 5 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(R)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(S)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 3-{2,3-Dichloro-4-[2-(S)-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1, 1-dimethyl-ethyl amino)-1(R)-methyl-propoxy]-phenyl propionic acid hydrochloride;
- 10 3-{3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 3-{3-Chloro-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ;
- 15 3-{3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 3-{3-Bromo-4-[(R)-2-hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid;
- 3-{3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid ethyl ester;
- 20 3-{3-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid; and
- 3-{4-[(R)-2-Hydroxy-3-(2-indan-2-yl-1,1-dimethyl-ethylamino)-propoxy]-phenyl}-propionic acid.



COMPUESTOS CALCILÍTICOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos capaces de inhibir la actividad de receptor de calcio y al uso de tales compuestos. Preferentemente, los compuestos descritos en la presente son administrados a pacientes para lograr un efecto terapéutico.

Fundamentos de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos calcilítics novedosos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su utilización como antagonistas de receptor de calcio.

En mamíferos, el Ca^{2+} extracelular se encuentra bajo rígido control homeostático y regula varios procesos tales como la coagulación de la sangre, la excitabilidad nerviosa y muscular, y la propia formación de huesos. El Ca^{2+} extracelular inhibe la secreción de hormona paratiroidal ("PTH") a partir de las células paratiroidales, inhibe la resorción ósea por parte de osteoclastos, y estimula la secreción de calcitonina a partir de células C. Las proteínas de receptor de calcio posibilitan que ciertas células especializadas respondan a cambios en la concentración de Ca^{2+} extracelular.

El PTH es el principal factor endocrino que regula la homeostasis de Ca^{2+} en la sangre y fluidos extracelulares. El PTH, actuando sobre células óseas y renales, aumenta el nivel de Ca^{2+} en la sangre. Este incremento de Ca^{2+} extracelular actúa luego como una señal de realimentación negativa, deprimiendo la secreción de PTH. La relación recíproca entre el Ca^{2+} extracelular y la secreción de PTH forma un importante mecanismo que mantiene la homeostasis de Ca^{2+} corporal.

El Ca^{2+} extracelular actúa directamente sobre las células paratiroidales para regular la secreción de PTH. Se ha confirmado la existencia de una proteína de superficie de célula paratiroidal que detecta cambios en el Ca^{2+} extracelular. Véase Brown y otro(s), Nature, 366: 574, 1993. En la células paratiroidales, esta proteína, el receptor de calcio, actúa como un receptor para el Ca^{2+} extracelular, detecta cambios en la concentración iónica de Ca^{2+} extracelular, e inicia una respuesta celular funcional, la secreción de PTH.

El Ca^{2+} extracelular influencia varias funciones celulares, reseñadas en Nemeth y otro(s), Cell Calcium, 11: 319, 1990. Por ejemplo, el Ca^{2+} extracelular juega un rol en células parafoliculares (células C) y paratiroidales. Véase Nemeth, Cell Calcium, 11: 323, 1990. También ha sido estudiado el rol del Ca^{2+} extracelular en los osteoclastos del hueso. Véase Zaidi, Bioscience Reports, 10: 493, 1990.

Son conocidos varios compuestos que simulan los efectos del Ca^{2+} extracelular sobre una molécula de receptor de calcio. Los calcilíticos son compuestos capaces de inhibir la actividad de receptor de calcio, causando con ello una reducción en una o más actividades de receptor de calcio provocadas por el Ca^{2+} extracelular. Los calcilíticos son
5 útiles como moléculas de guía en el descubrimiento, desarrollo, diseño, modificación y / o construcción de moduladores de calcio útiles, que son activos a nivel de receptores de Ca^{2+} . Tales calcilíticos son útiles en el tratamiento de varios estados morbosos caracterizados por niveles anormales de uno o más componentes, por ejemplo, polipéptidos tales como hormonas, enzimas o factores de crecimiento, la expresión y / o
10 la secreción de los cuales es regulada o afectada por la actividad a nivel de uno o más receptores de Ca^{2+} . Las enfermedades o desórdenes que constituyen un objetivo para los compuestos calcilíticos incluyen enfermedades que involucran homeostasis ósea y mineral anormal.

La homeostasis de calcio anormal se caracteriza por una o más de las siguientes
15 actividades: un aumento o disminución anormal en el calcio en suero; un aumento o disminución anormal en la excreción urinaria de calcio, un aumento o disminución anormal en los niveles de calcio en huesos (por ejemplo, según se determina mediante mediciones de densidad mineral ósea); una absorción anormal de calcio dietario, un aumento o disminución anormal en la producción y / o liberación de mensajeros que
20 afectan los niveles de calcio en suero tales como PTH y calcitonina; y un cambio anormal en la respuesta provocada por mensajeros que afecta los niveles de calcio en suero.

De acuerdo con esto, los antagonistas de receptor de calcio ofrecen una aproximación única hacia la farmacoterapia de enfermedades asociadas con homeostasis ósea y mineral anormal, tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad perio-
25 dental, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, mal de Paget, hipercalcemia humoral asociada con malignidad y curación de fracturas, y osteoporosis.

Síntesis de la Invención

La presente invención presenta compuestos calcilíticos. "Compuestos calcilíticos" hace referencia a compuestos que inhiben la actividad de receptor de calcio. La
30 capacidad de un compuesto para "inhibir la actividad de receptor de calcio" significa que el compuesto ocasiona una disminución en una o más actividades de receptor de calcio provocadas por Ca^{2+} extracelular.

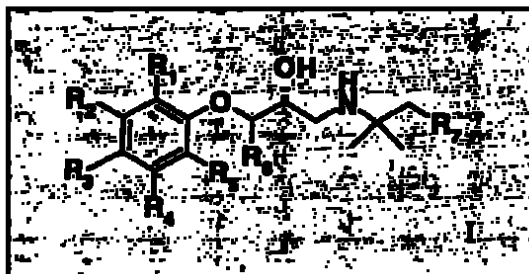
El uso de compuestos calcilíticos para inhibir la actividad de receptor de calcio y / o lograr un efecto beneficioso en un paciente se describen más adelante. También se

Set
B

describen más adelante técnicas que pueden ser utilizadas para obtener compuestos calcifílicos.

Un ejemplo de los compuestos calcifílicos presentados son los de la Estructura I que tienen la fórmula química

5



10 en la cual

R_1 y R_5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y halógeno;

R_2 , R_3 y R_4 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno y J-K en donde:

15

J es un enlace covalente, alquileo o alquenilo; y K es seleccionado del grupo de CO_2R_6 , siendo R_6 H o alquilo;

R_6 es seleccionado del grupo que consiste en H o alquilo;

20

R_7 es seleccionado del grupo que consiste en arilo o arilo condensado, dihidro, tetrahidro arilo condensado, heteroarilo, sin substituir o substituidos con cualquier substituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , CF_3 , OCF_3 , CN y NO_2 ; y sales y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

"Alk" se refiere tanto a alquilo como alquenilo. "Alk inferior" se refiere tanto a alquilo inferior como alquenilo inferior, preferentemente alquilo inferior.

25

"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido que contiene por lo menos una doble ligadura carbono-carbono entre los átomos de carbono y que contiene 2-6 átomos de carbono unidos entre sí. El grupo hidrocarbonado de alquenilo puede ser de cadena recta. El alquenilo de cadena recta tiene de 2 a 4 carbonos.

30

"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente substituido unido por ligaduras carbono-carbono simples y que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos entre sí. El grupos hidrocarbonado de alquilo puede ser de cadena recta o contener una o más ramificaciones. El alquilo ramificado o de cadena recta tiene preferentemente de 1 a 4 carbonos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente substituidos. Los substituyentes de alquilo son cada uno seleccionados independientemente del grupo que

35

consiste en: alquilo inferior, ailo sin substituir, OH, NH₂, NH-alquilo inferior, y N(alquilo inferior)₂. Preferentemente, están presentes no más de dos substituyentes. De modo aún más preferido, alquilo es un alquilo inferior que es un alquilo ramificado o de cadena recta sin substituir que tiene de 2 a 4 carbonos.

5 "Ailo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente substituido con por lo menos un anillo que tiene un sistema anular conjugado o condensado. Ailo incluye grupos de ailo carbocíclicos, de ailo heterocíclicos y de biarilo, todos lo cuales pueden estar opcionalmente substituidos. Preferentemente, el ailo es ya sea fenilo opcionalmente substituido o bien piridilo opcionalmente substituido.

10 "Alcoxilo" se refiere a oxígeno unido a un alquilo sin substituir de 1 a 4 átomos de carbono de longitud, preferentemente de 1 a 2 carbonos de longitud. De modo más preferido, el alcoxilo es metoxilo.

Compuestos preferidos útiles en la presente invención se seleccionan del grupo que consiste en:

15 Clorhidrato de ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico;

clorhidrato de ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

20 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido (E)-3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pent-4-enoico;

clorhidrato de ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

25 éster etílico del ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

30 clorhidrato de ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido (E)-3-{2,3-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-acrílico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

5 trifluoroacetato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

10 clorhidrato de ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

15 éster etílico del ácido 3-{2,4-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

trifluoroacetato de ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

20 trifluoroacetato de éster etílico del ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

25 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

30 clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

éster etílico del ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

5 ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

éster etílico del ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

10 ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico; y

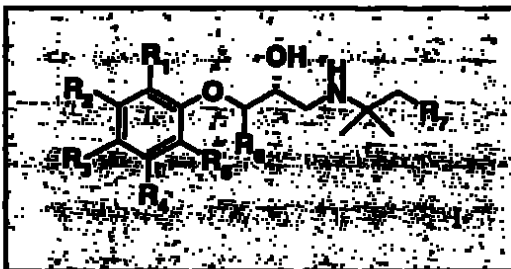
ácido 3-{4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico.

15 Descripción detallada de la invención

La presente solicitud demuestra la capacidad de los compuestos calcifílicos para ejercer un efecto fisiológicamente relevante sobre una célula ilustrando la capacidad de tales compuestos de incrementar la secreción de PTH y también identifica un lugar de

objetivo para compuestos calcifílicos.

20



25 en la cual

R_1 y R_5 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y halógeno;

R_2 , R_3 y R_4 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno y J-K en donde:

30 J es un enlace covalente, alquileo o alquenilo; y K es seleccionado del grupo de CO_2R_6 , siendo R_6 H o alquilo;

R_6 es seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno o alquilo;

R_7 es seleccionado del grupo que consiste en arilo o arilo condensado, dihidro, tetrahidro arilo condensado, heteroarilo, sin substituir o substituidos con cualquier

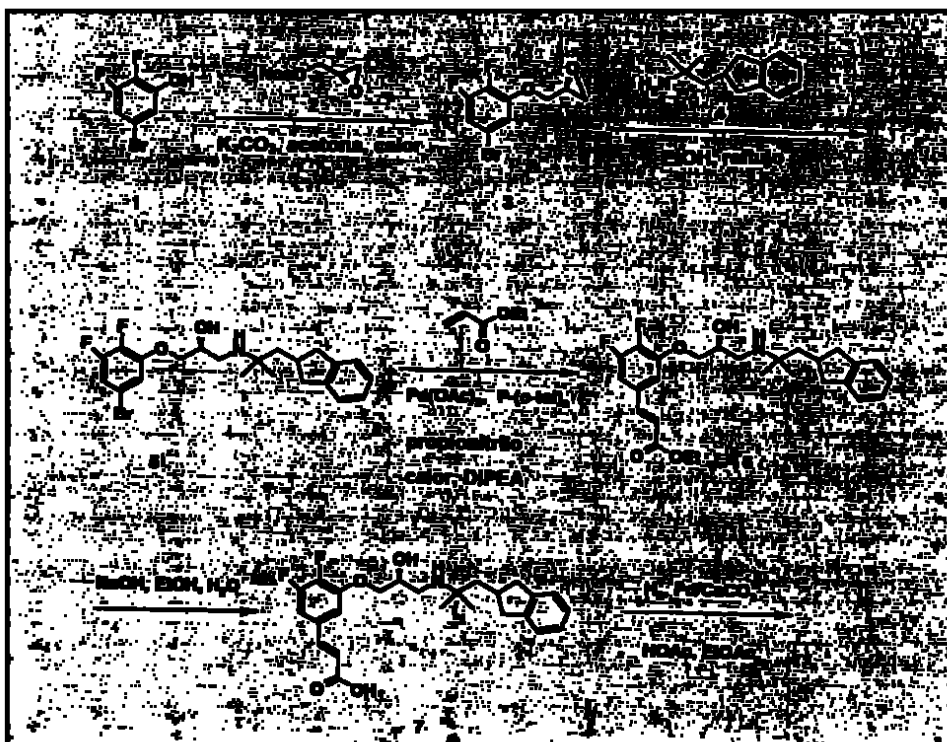
substituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, CF₃, OCF₃, CN y NO₂; y sales y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

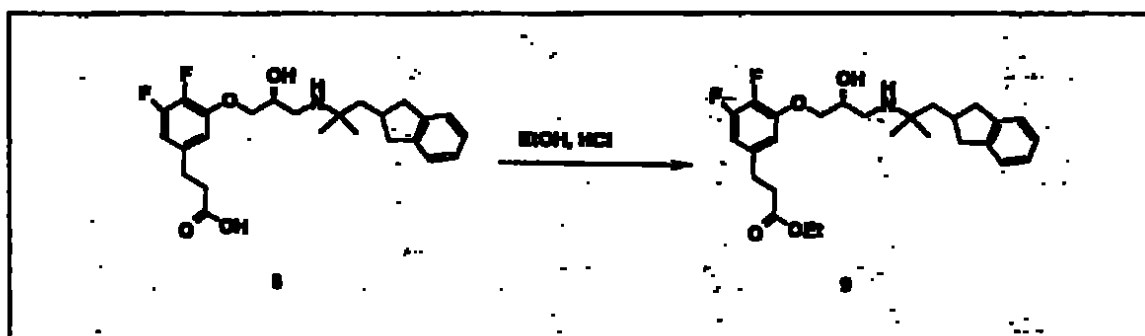
Esquemas de síntesis

5 La síntesis de los compuestos de la fórmula general (I) puede ser llevada a cabo como se reseña seguidamente en los Esquemas 1 y 2. El tratamiento del fenol 1 con una base tal como carbonato de potasio en presencia del epóxido de nosilo 2 proporciona el epóxido intermedio 3. El tratamiento de 3 con una amina tal como 4 en un solvente tal como etanol a temperatura elevada proporciona el aminoalcohol 5. El acoplamiento de Heck de 5 con una olefina tal como acrilato de etilo proporciona el éster α,β -insaturado 6 que es saponificado con una base tal como hidróxido de sodio en etanol y agua para suministrar el derivado de ácido acrílico 7. El ácido acrílico 7 es reducido en condiciones que son corrientes en la técnica tales como hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón para proporcionar el ácido 8 que se esterifica en condiciones corrientes en la técnica para suministrar el éster 9.

Como se muestra en el Esquema 2 los compuestos de la fórmula general (I) pueden ser preparados por halogenación de un fenol tal como éster etílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico 10 para proporcionar éster etílico del ácido 3-(4-bromo.3-hidroxi-fenil)-propiónico 11. El éster 11 puede ser convertido en el epóxido 12 como se describió anteriormente. El epóxido 12 puede ser transformado en el par de ácido / éster 13 y 14 como se describió anteriormente para la síntesis de 8 y 9.

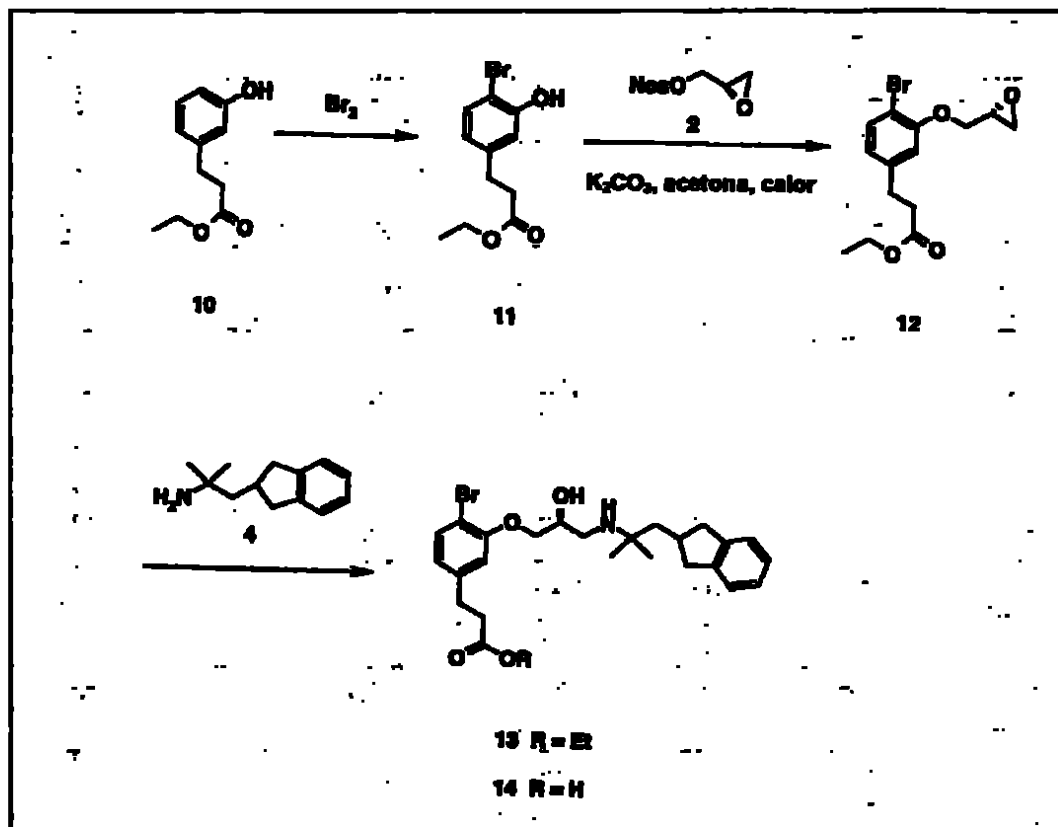
Esquema 1





Esquema 2

5



10

15 **Procedimientos experimentales**

Los siguientes ejemplos pretenden ser meramente ilustrativos de la presente invención y no la limitan de ninguna manera.

Ejemplo 1

Preparación de clorhidrato de ácido (E)-3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-acrílico

20

(a) (R)-2-(5-bromo-2,3-difluor-fenoximetil)-oxirano

A una solución de acetona (0,1 M; 240 ml) de 5-bromo-2,3-difluorfenol disponible en el comercio (5,0 g; 23,93 mmoles) se añadió K_2CO_3 (9,92 g; 71,77 mmoles) y la mezcla se calentó en reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, se agregó 3-nitrobensulfonato de (2R)-(-)-glicidilo (6,20 g;

25

23,93 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó en reflujo durante toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La porción orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta que quedó un sólido. La purificación mediante FCC (acetato de etilo al 5 % / hexanos) proporcionó el producto como un sólido blanco con un rendimiento de 97 % (6,19 g).

b) (R)-1-(5-bromo-2,3-difluor-fenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)-propan-2-ol

Se calentó en reflujo durante 12 horas una solución etanólica (0,2 M; 93 ml) del oxirano del Ejemplo 1a (5 g; 18,67 mmoles) y de 2-indanil-2-il-1,1-dimetilamina (base libre; 3,57 g; 18,67 mmoles). Después de la eliminación del solvente, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante FCC (CH₃OH al 15 % / CH₂Cl₂) para dar el producto puro como un aceite amarillo (que solidifica al dejar en reposo) con un rendimiento del 84 % (7,1 g).

RMN de ¹H (dmsó-d₆): δ 9,05 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 8,65 (t, J = 9,0 Hz, 1 H); 7,40 (ddd, J = 9,75; 6,4; 2,2 Hz; 1 H); 7,34 (ddd, J = 6,7; 2,0; 2,0 Hz; 1 H); 7,18 (m, 2 H); 7,10 (m, 2 H); 6,0 (d, J = 4,8 Hz, 1 H); 4,25 (m, 1 H); 4,20 (m, 2 H); 3,17 (m, 1 H); 3,08 (m, 2 H); 2,95 (m, 1 H); 2,58 (m, 3 H); 1,97 (d, J = 5,43 Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H).

LCMS (m / z) M+H = 454/456.

c) clorhidrato de ácido (E)-3-(3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-acrílico

A una solución del bromuro del Ejemplo 1b (21,0 g; 46,26 mmoles) en propionitrilo desgasificado (0,2 M; 230 ml) se adicionaron Pd(OAc)₂ (0,52 g; 2,31 mmoles), P(O-tol)₃ (2,11 g; 6,94 mmoles), DIPEA (17,7 ml; 101,76 mmoles), y acrilato de etilo (6,51 ml; 60,13 mmoles). El frasco de reacción se equipó con un condensador, se mantuvo bajo cubierta de argón, y se colocó en una bañía pre-calentada (115° C) durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón..

Una porción del residuo crudo (6,2 g) se vertió en etanol y agua (0,2 M; 50 ml, 13 ml) y se trató con NaOH 2 N (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. El etanol se eliminó y la porción acuosa (pH 14) se diluyó hasta 200 ml y se extrajo 3 x con porciones de 30 ml de éter dietílico. Se agregó HCl acuoso mientras se agitaba para ajustar el pH a 5, haciendo que el producto se separara

6b
2

de la solución en forma de una goma. Se adicionó CH_2Cl_2 , y la mezcla bifásica se agitó bien durante 5-30 minutos. Mediante este método, el producto se transformó en un sólido blanco y fue aislado como ion híbrido ("zwitterion") puro mediante filtración (3,3 g, 70 % para las 2 etapas).

5 A una suspensión en acetonitrilo del producto de ion híbrido se le agregó HCl 2 M en éter dietílico. El material se disolvió al cabo de poco tiempo, y luego precipitó como un sólido cristalino blanco para dar clorhidrato de ácido (E)-3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-acrílico como la sal de HCl pura:

10 RMN de ^1H ($\text{dms}\text{-d}_6$): δ 12,53 (s, 1 H); 8,91 (m, 1 H); 8,58 (m, 1 H); 7,54 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H); 7,49 (m, 2 H); 7,18 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 6,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H); 6,0 (d, $J = 4,4$ Hz, 1 H); 4,27 (m, 1 H); 4,23 (m, 2 H); 3,17 (m, 1 H); 3,09 (dd, $J = 13,4$; 7,05 Hz; 2 H); 2,96 (m, 1 H); 2,56 (m, 3 H); 1,96 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H).

Ejemplo 2

15 Preparación de clorhidrato de ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico

A una solución del ácido acrílico del Ejemplo 1 (2,5 g; 5,62 mmoles) en ácido acético (30 ml) y acetato de etilo (20 ml) se le agregó Pd al 5 % / CaCO_3 (0,50 g). El frasco de reacción se purgó con H_2 y se selló bajo un globo de H_2 durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró hasta un volumen de 20 aproximadamente 5 ml. Se adicionó tolueno (100 ml) y HCl 2 M en éter dietílico (10 ml) y la solución se concentró hasta que quedara un sólido blanco.

El sólido se suspendió en acetonitrilo y se trató con HCl 2 M en éter dietílico. Esta solución se concentró hasta sequedad para proporcionar el compuesto del título como la sal de HCl como un sólido blanco.

25 RMN de ^1H ($\text{dms}\text{-d}_6$): δ 9,0 (m, 1 H); 8,6 (m, 1 H); 7,19 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 6,98 (app. d, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 6,91 (m, 1 H); 6,0 (br s, 1 H); 4,27 (m, 1 H); 4,14 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H); 3,20 (m, 1 H); 3,10 (m, 2 H); 2,98 (m, 1 H); 2,79 (t, $J = 7,7$ Hz, 2 H); 2,58 (m, 5 H); 1,97 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H).

LCMS (m/z) $M+H = 448$.

62
3

Ejemplo 3

Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico

- 5 A una suspensión del ácido propiónico del Ejemplo 2 (2 g) en etanol (20 ml) se le adicionó HCl 2 M en éter dietílico (2 ml). La mezcla se calentó en reflujo durante 3 horas. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la solución resultante se concentró hasta que quedara un aceite amarillo y se secó bajo vacío. Los contenidos del frasco solidificaron para dar el compuesto del título como una sal de HCl (2 g).
- 10 RMN de ^1H (dmso- d_6): δ 9,05 (m, 1 H); 8,62 (m, 1 H); 7,18 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 6,98 (app. d, $J = 7,1$ Hz, 1 H); 6,91 (m, 1 H); 6,0 (br s, 1 H); 4,27 (m, 1 H); 4,14 (d, $J = 5,2$ Hz, 2 H); 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H); 3,18 (m, 1 H); 3,09 (m, 2 H); 2,98 (m, 1 H); 2,82 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H); 2,61 (m, 5 H); 1,97 (d, $J = 5,4$ Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H); 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); LCMS (m / z) M+H = 476.

15

Ejemplo 4

Preparación de clorhidrato de ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-pentanoico

- El compuesto del título se preparó en dos etapas mediante los métodos descritos anteriormente para la preparación del compuesto del Ejemplo 1 excepto que se utilizó 4-pentenoato de etilo en lugar de acrilato de etilo en la reacción de acoplamiento de Heck para proporcionar éster etílico del ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-pent-4-enoico. El producto de éster etílico de la reacción de Heck fue hidrolizado para dar el ácido carboxílico de una manera similar a aquella descrita anteriormente. La formación de la sal de HCl se llevó a cabo mediante el
- 20 método descrito anteriormente.
- RMN de ^1H (dmso- d_6): δ 8,9 (br, 1 H); 8,55 (br, 1 H); 7,18 (m, 2 H); 7,07 (m, 5 H); 6,38 (s, 1 H); 5,99 (br s, 1 H); 4,25 (m, 1 H); 4,15 (m, 2 H); 3,36 (m, 2 H); 3,19 (m, 1 H); 3,08 (dd, $J = 13,3; 7,05$ Hz, 2 H); 2,95 (m, 1 H); 2,55 (m, 3 H); 2,40 (s, 2 H); 1,95 (d, $J = 5,3$ Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H).
- 30 LCMS (m / z) M+H = 474,6.

Ejemplo 5**Preparación de ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil]-fenil}-pentanoico**

El compuesto de título se preparó por hidrogenación en presencia de Pd / CaCO₃ catalítico en ácido acético y acetato de etilo de una manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 2.

RMN de ¹H (dmso-d₆): δ 8,75 (m, 1 H); 8,50 (m, 1 H); 7,19 (m, 2 H); 7,10 (m, 2 H); 6,90 (m, 2 H); 5,95 (d, J = 4,3 Hz, 1 H); 4,22 (m, 1 H); 4,15 (m, 2 H); 3,4 (m, 2 H); 3,20 (m, 1 H); 3,10 (dd, J = 13,8; 7,2 Hz; 2 H); 2,98 (m, 1 H); 2,60 (m, 3 H); 2,24 (t, J = 7,2 Hz, 2 H); 1,95 (d, J = 5,7 Hz, 2 H); 1,56 (m, 2 H); 1,51 (m, 2 H); 1,38 (s, 6 H).
LCMS (m / z) M+H = 476.

Ejemplo 6**Preparación de éster etílico del ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil]-fenil}-pentanoico**

A una solución de éster etílico del ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil]-fenil}-pent-4-enoico del Ejemplo 4 (12,0 g; 23,95 mmoles) en etanol (250 ml) se le agregó Pd al 5 % / CaCO₃ (2,4 g). El frasco de reacción se purgó con H₂ y se selló bajo un globo de H₂ durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró. La cromatografía de columna del residuo (SiO₂, CH₃OH al 5 % / CH₂Cl₂) proporcionó el producto de éster puro, que fue convertido en la sal de HCl utilizando el método descrito anteriormente.

Ejemplo 7**Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil]-fenil}-propiónico****25 (a) Éster etílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico**

A una solución de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico disponible en el comercio (25 g; 150,4 mmoles) en etanol (250 ml) se le adicionó ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml). La solución se calentó en reflujo durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío y el aceite resultante se diluyó con acetato de etilo y se colocó en un embudo de separación. Las porciones orgánicas se extrajeron 2 x con NaHCO₃ al 5 % y una vez con salmuera. La solución se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta que quedó un

aceite tostado obscuro (30 g). Este material se trasladó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

b) Éster etílico de ácido 3-(4-bromo-3-hidroxi-fenil)-propiónico

A una solución a -10°C de éster etílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico (2,0 g; 10,31 mmoles) en cloroformo (0,2 M; 51 ml) se le agregó *N*-bromosuccinimida (1,93 g; 10,83 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, la solución se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía flash (SiO_2 , acetato de etilo del 5 % al 15 % / hexanos) para dar el producto como un aceite incoloro (0,45 g; 16 %).

10 (c) (*R*)-2-(5-bromo-2,3-difluor-fenoximetil)-oxirano

Una suspensión de éster etílico de ácido 3-(4-bromo-3-hidroxi-fenil)-propiónico (0,6 g; 2,20 mmoles) y K_2CO_3 (0,91 g; 6,59 mmoles) en acetona (0,1 M, 22 ml) se calentó en reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, se añadió 3-nitrobencensulfonato de (*2R*)-(-)-glicidilo (0,57 g; 2,20 mmoles), y la mezcla
15 resultante se calentó en reflujo durante toda la noche. Los sólidos se eliminaron mediante filtración y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La porción orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO_3 al 5 % y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta que quedara un aceite amarillo.

20 (d) clorhidrato de éster etílico del ácido 3-(4-bromo-3-((*R*)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil)-propiónico

Una solución del oxirano crudo (0,7 g) y 2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamina (0,42 g; 2,2 mmoles) en etanol (0,2 M, 11 ml) se calentó en reflujo durante toda la noche. Después de la eliminación del solvente, la mezcla de reacción cruda se purificó por medio de FCC (CH_3OH al 5 % / CH_2Cl_2) para dar el producto puro como un aceite amarillo. El
25 material se disolvió en acetonitrilo y CH_2Cl_2 y se trató con HCl 2 M en éter dietílico. La eliminación de los solventes y el secado bajo vacío proporcionan el compuesto del título como la sal de HCl como un sólido blancuzco (0,5 g; 44 % para las dos etapas).

RMN de ^1H ($\text{dmsO}-d_6$): δ 8,70 (m, 1 H); 8,52 (m, 1 H); 7,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H); 7,18 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 7,05 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H); 6,79 (dd, $J = 8,1$; 1,6 Hz; 1 H); 5,92 (d, $J = 4,7$ Hz, 1 H); 4,15 (m, 1 H); 4,05 (q, $J = 7,1$ Hz, 3 H); 3,25 (m, 1 H); 3,09 (m, 3 H); 2,83 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H); 2,84 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H); 2,56 (m, 3 H); 1,96 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H); 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H):

LCMS (m/z) $M+H = 518 / 520$.

Ejemplo 8**Preparación de clorhidrato de ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico**

A una solución de éster etílico del ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico del Ejemplo 7 (0,25 g; 0,48 mmol) en etanol (4 ml) y agua (0,8 ml) se le adicionó NaOH 2 N (0,36 ml, 0,72 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El etanol se eliminó y el residuo se disolvió con agua, se ajustó a pH 6 y se extrajo con 3 x con CH₂Cl₂. La porción orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el ion híbrido ("zwitterion") puro como un sólido blanco.

A una suspensión en acetonitrilo del producto de ion híbrido se le adicionó HCl 2 M en éter dietílico. El material se disolvió rápidamente, precipitando entones como un sólido cristalino blanco para dar la sal de HCl pura, que se aisló por filtración y se secó bajo vacío (0,18 g; 76 %).

RMN de ¹H (dmso-d₆): δ 8,80 (m, 1 H); 8,55 (m, 1 H); 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1 H); 7,19 (m, 2 H); 7,11 (m, 2 H); 7,05 (d, J = 1,7 Hz, 1 H); 6,79 (dd, J = 8,1; 1,7 Hz; 1 H); 5,93 (br s, 1 H); 4,25 (m, 1 H); 4,16 (m, 1 H); 4,05 (m, 1 H); 3,26 (m, 1 H); 3,09 (m, 3 H); 2,80 (t, J = 7,6 Hz, 2 H); 2,62–2,52 (m, 5 H); 1,96 (d, J = 5,4 Hz, 2 H); 1,39 (s, 6 H).

LCMS (m / z) M+H = 490 / 492.

20

Ejemplo 9**Preparación de clorhidrato de ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico****(a) 4-bromo-2,3-difluor-oxiranilmetoxi benceno**

Una solución del 4-bromo-2,3-difluorfenol crudo (0,40 g) [preparado utilizando un procedimiento publicado, WO 0121606] y 3-nitrobencensulfonato de (2R)-(-)-glicidilo (0,49 g) en acetona seca (19 ml) se trató con carbonato de potasio (0,79 g) y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió, filtró y el filtrado fue concentrado al vacío y el residuo se procesó mediante cromatografía flash (acetato de etilo al 20 % / hexanos) para dar el producto deseado (0,33 g) con un rendimiento del 71 %.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23–7,19 (m, 1 H); 6,74–6,71 (m, 1 H); 4,35–4,32 (m, 1 H); 4,03–3,99 (m, 1 H); 3,38–3,35 (m, 1 H); 2,93–2,92 (m, 1 H); 2,77–2,76 (m, 1 H).

(b) (R)-1-(4-bromo-2,3-difluorfenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propan-2-ol

Una mezcla de 2-(5-bromo-2,3-difluorfenoximetil)-oxirano del Ejemplo 8a (2,12 g; 8 mmoles) y 2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamina (1,51 g; 8 mmoles) se incorporó en etanol absoluto (32 ml) y se sometió a reflujo durante toda la noche. Después de que todos los epóxidos se consumieron se enfrió la reacción y se concentró y se procesó mediante cromatografía flash (metanol al 10 % / diclorometano) para rendir el producto deseado (3,06 g; 84 %). MS (ES) m / z 454 (M+H)⁺.

(c) Éster etílico del ácido (E)-3-(2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil)-acrílico

Un tubo sellado de 150 ml se cargó con una barra de agitación, (R)-1-(4-bromo-2,3-difluorfenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propan-2-ol (3,06 g) 1 y propionitrilo (70 ml). A esta mezcla se le agregó secuencialmente Pd(OAc)₂ (0,151 g), P(O-tol)₃ (0,82 g), acrilato de etilo (1,35 g), trietilamina (2,73 g) y se desoxigenó la reacción haciendo burbujear nitrógeno durante 15 minutos. El tubo sellado se taponó herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (120° C). La reacción se calentó a esta temperatura durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 50 % en hexanos y de acetato de etilo al 100 %. En este momento las mezclas de solventes de elución se cambiaron a diclorometano al 100 %, MeOH al 5 % en diclorometano seguido de MeOH al 8 % en diclorometano. El producto se recogió y se concentró para obtener el producto deseado (2,40 g; 75 %) como una espuma de color amarillo pálido. MS (ES) m / z 474 [M+H]⁺.

(d) Éster etílico del ácido 3-(2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil)-propiónico

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se equipó con una barra de agitación magnética, vertiendo el compuesto del Ejemplo 8 (2,40 g), y 100 ml de etanol absoluto. A esta mezcla se le adicionaron 0,24 gramo (10 % p / p) de catalizador (Pd / CaCO₃) y se colocó bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 16 horas de agitación todos los materiales de partida se habían consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con una cantidad adicional de etanol y se concentró para proporcionar el producto crudo (2,35 g; 98 %). MS (ES) m / z 476 [M+H]⁺.

(e) clorhidrato de ácido 3-(2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil)-propiónico

Una solución del éster (1,6 g) en etanol (30 ml) se trató con NaOH 2,5 N (6 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El etanol se eliminó al vacío y la

capa acuosa se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo entonces con éter (3 x 20 ml). Se recogió la capa acuosa y se ajustó el pH a pH 5 con HCl concentrado mientras se agitaba. El sólido blanco precipitado se colectó mediante filtración y se secó con aire para proporcionar 1,3 g (86 %) de un sólido blanco: MS (ES) m / z 448 [M+H]⁺.

5 Este ácido (0,65 g) se suspendió en acetonitrilo seco (15 ml) y se trató con HCl 2,0 M (4 ml) en éter. La mezcla de reacción se volvió homogénea después de pocos minutos, y luego precipitó un sólido blanco. La reacción se agitó durante otros 10 minutos después de lo cual se filtró y se secó para proporcionar el compuesto del título (0,52 g; 74 %).

10 MS (ES) m / z 448 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,63 (s, 1 H); 8,39 (s, 1 H); 7,13–6,90 (m, 6 H); 5,86 (d, 1 H); 4,14 (brs, 1 H); 4,05 (d, 2 H); 3,13–3,09 (m, 1 H); 3,04 y 3,00 (dd, 2 H); 2,93–2,89 (m, 1 H); 2,75 (t, 2 H); 2,55–2,44 (m, 5 H); 1,89 (d, 2 H); 1,31 (s, 6 H).

Ejemplo 10

15 Preparación de clorhidrato de ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-propiónico

El ácido del Ejemplo 9 (0,65 g) se disolvió en etanol absoluto (10 ml) y se agregó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se agitó y se calentó en reflujo durante toda la noche. La reacción se concentró, luego se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 2,5 N (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), secándolo sobre sulfato de sodio. El filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC y se transformó en la sal de HCl utilizando el protocolo standard.

MS (ES) m / z 476 [M+H]⁺.

25 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,72 (s, 1 H); 8,48 (s, 1 H); 7,20–6,99 (m, 6 H); 5,93 (d, 1 H); 4,20 (brs, 1 H); 4,12 (d, 2 H); 4,04 (q, 2 H); 3,20–3,16 (m, 1 H); 3,11 y 3,07 (dd, 2 H); 3,00–2,96 (m, 1 H); 2,85 (t, 2 H); 2,62–2,51 (m, 5 H); 1,95 (d, 2 H); 1,37 (s, 6 H); 1,15 (t, 3 H).

68
69**Ejemplo 11****Preparación de clorhidrato de ácido (E)-3-[2,3-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil]-acrílico****(a) 4-bromo-2,3-diclorofenol**

5 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se disolvieron 10 g de 2,3-diclorofenol en una mezcla solvente de ácido acético glacial (16 ml) y cloroformo (4 ml) y se enfrió a 10° C. A este preparado se le adicionó gota a gota bromo (3,45 ml) en 15 ml de ácido acético glacial mientras se mantenía la temperatura. La reacción se agitó vigorosamente mientras se añadía el bromo y se continuó la agitación vigorosa 0,5 horas después de
10 finalizada la adición. En este momento la mezcla de reacción se vertió en un matraz que contenía 60 ml de agua y 30 ml de diclorometano. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo (9,65 g) se trasladó a la siguiente etapa sin
15 ninguna purificación:

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,47 y 6,89 (ABq, 2 H); 5,69 (brs, 1H).

(b) 4-bromo-2,3-dicloro-oxiranilmetoxi-benceno

Una solución del 4-bromo-2,3-diclorofenol crudo (7,96 g) y 3-nitrobencensulfonato de (2R)-glicidilo (8,52 g) en acetona seca (250 ml) se trató con carbonato de potasio
20 (13,61 g) y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió, se filtró y se concentró el filtrado al vacío y el residuo se procesó mediante cromatografía flash (acetato de etilo al 20 % / hexanos) para rendir el producto deseado (6,94 g) con un rendimiento del 71 %.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ: 7,48 y 6,82 (d, 2 H); 4,37 y 4,34 (dd, 1 H); 4,06 y 4,03
25 (dd, 1 H); 3,42–3,39 (m, 1 H); 2,96–2,94 (m, 1 H); 2,85–2,83 (m, 1 H).

(c) (R)-1-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propan-2-ol

Una mezcla del epóxido (0,5 g) e indanil amina (0,32 g) se vertieron en etanol absoluto (16 ml) y se sometieron a reflujo durante toda la noche. Después de que todo el epóxido se había consumido se enfrió la reacción y se concentró y purificó mediante
30 cromatografía flash (metanol al 10 % / diclorometano para rendir 86 % del producto deseado (0,71 g). MS (ES) m / e 488 [M + H]⁺.

(d) Éster etílico del ácido (E)-3-[2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-acrílico

Se cargó un tubo sellado de 75 ml con una barra de agitación, el bromuro (0,9 g) y propionitrilo (10 ml). A esta mezcla se le agregaron secuencialmente Pd(OAc)₂ (0,042 g) y P(O-tol)₃ (0,23 g), acrilato de etilo (0,40 ml) y se desoxigenó la reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. El tubo sellado se taponó herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (120° C). La reacción se calentó a esta temperatura durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 50 % en hexanos y acetato de etilo al 100 %. En este momento las mezclas de solventes se cambiaron a DCM al 100 %, MeOH al 5 % en diclorometano seguido de MeOH al 8 % en DCM. El producto se recogió y se concentró para obtener el producto deseado (0,95 g) con un rendimiento del 98 % como una espuma de color amarillo pálido. MS (ES) m / e 506 [M+H]⁺.

15 (e) Clorhidrato de ácido (E)-3-[2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-acrílico

Una solución del éster (5,0 g) en etanol (49 ml) se trató con NaOH 2,5 N (4,5 ml) y se agitó bajo argón durante toda la noche. El etanol se eliminó al vacío y se diluyó la capa acuosa con agua (10 ml) y se extrajo luego con éter (3 x 100 ml). La capa acuosa se recogió y luego se ajustó el pH a pH 4 con HCl concentrado mientras se agitaba. El sólido blanco precipitado se colectó mediante filtración y se secó con aire para suministrar el compuesto del título. (3,92 g; 83 %).

MS (ES) m / e 478 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 7,76 y 7,15 (ABq, 2 H); 7,66 (d, 1 H); 7,06–6,97 (m, 4 H); 6,41 (d, 1 H); 4,12–3,92 (m, 3 H); 3,20 (brs, 1 H); 2,95 y 2,92 (dd, 2 H); 2,84 y 2,81 (dd, 2 H); 2,70 y 2,67 (dd, 2 H); 2,50–2,43 (m, 2 H); 1,67 (d, 2 H); 1,10 (s, 6 H).

Ejemplo 12

Preparación de clorhidrato de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-propiónico

30 Un matraz de fondo redondo de 250 ml se equipó con una barra de agitación magnética y se cargó con el ácido acrílico del Ejemplo 11 (2,0 g), 100 ml de etanol absoluto y 50 ml de metanol. A esta mezcla se añade 0,2 g (10 % p / p) de catalizador (rodio al 5 % / Al₂O₃) y se coloca bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 16 horas de agitación se había consumido todo el material de partida. La mezcla de reacción se filtró

70
X

a través de una almohadilla de celite y se lavó con una cantidad adicional de metanol y se concentró para obtener el producto deseado (1,96 g) con un rendimiento de 98 %.

MS (ES) m / e 480,2 [M+H]⁺.

El ácido (0,5 g) se suspendió en acetonitrilo seco (10 ml) y se trató con HCl 1,0 M (5,2 ml) en éter. La reacción se agitó durante 15 minutos y se concentró luego para dar una espuma de color amarillo pálido con rendimiento cuantitativo:

MS (ES) m / e 480,2 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8,64 (t, 1 H); 8,45 (t, 1 H); 7,27 (d, 1 H); 7,15–7,04 (m, 4 H); 5,86 (d, 1 H); 4,20–4,03 (m, 3 H); 3,37–2,82 (m, 10 H); 2,55–2,45 (m, 2 H); 1,93 (d, 2 H); 1,35 (s, 6 H).

Ejemplo 13

Preparación de trifluoroacetato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico

El ácido del Ejemplo 12 (2,0 g) se disolvió en etanol absoluto (50 ml) y se agregó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se diluyó y se calentó en reflujo toda la noche. Al día siguiente la reacción se concentró y diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 2,5 N (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio.

MS (ES) m / e 508 [M+H]⁺.

El éster etílico (33,7 g) se disolvió en acetonitrilo seco y se colocó bajo atmósfera inerte. A esta mezcla se agregaron 6 ml de ácido trifluoroacético, se agitó durante 15 minutos y se concentró para dar un jarabe espeso de color amarillo pálido (41,2 g).

MS (ES) m / e 508 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ: 8,35 (brs, 1 H); 7,31 (d, 1 H); 7,20–7,08 (m, 5 H); 5,91 (brs, 1 H); 4,20–4,02 (m, 5 H); 3,27–3,20 (m, 1 H); 3,09, 3,05 (dd, 1 H); 2,95 (t, 1 H); 2,61–2,47 (m, 5 H); 1,93 (d, 2 H); 1,35 (s, 6 H); 1,28 (d, 3 H); 1,16 (t, 3 H).

Ejemplo 14

Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico

(a) (R)-2-(5-bromo-2-fluor-fenoximetil)-oxirano

Una solución del 5-bromo-2-fluorfenol crudo (4,0 g) preparado utilizando un procedimiento de la literatura [EP 0238272] y 3-nitrobencensulfonato de (2R)-glicidilo (5,37 g)

74
22

en acetona seca (175 ml) se trató con carbonato de potasio (8,58 g) y se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 12 horas. La reacción se enfrió, se filtró y el filtrado se concentró al vacío y el residuo se procesó mediante cromatografía flash (acetato de etilo al 20 % / hexanos) para rendir el producto deseado (4,25 g) con un rendimiento del 82 %.

5 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ : 7,15–6,96 (m, 3 H); 4,33 y 4,30 (dd, 1 H); 4,02 y 4,00 (dd, 1 H); 3,41–3,37 (m, 1 H); 2,97 (m, 1 H); 2,78 (m, 1 H).

(b) (R)-1-(5-bromo-2-fluorfenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propan-2-ol

Una mezcla del epóxido (3,0 g) e indanil amina (2,24 g) se vertieron en etanol absoluto (60 ml) y se sometieron a reflujo durante toda la noche. Después de que todo el
10 epóxido se había consumido se enfrió la reacción y se concentró y purificó mediante cromatografía flash (metanol al 10 % / diclorometano) para rendir 87 % del producto deseado (4,55 g). ME (ES) m / e 437 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(c) Éster etílico del ácido (E)-3-(4-fluor-3-((R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi)-fenil)-acrílico

15 Se cargó un tubo sellado con una barra de agitación, el bromuro (5,20 g) y propionitrilo (60 ml). A esta mezcla se le agregaron secuencialmente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,54 g) y $\text{P}(\text{O-tol})_3$ (2,91 g), acrilato de etilo (1,95 ml) y se desoxigenó la reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. El tubo sellado se taponó herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (120° C). La reacción se calentó a esta
20 temperatura durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 50 % en hexanos y acetato de etilo al 100 %. En este momento las mezclas de solventes se cambiaron a DCM al 100 %, MeOH al 5 % en diclorometano seguido de MeOH al 8 % en DCM. El producto se recogió y se concentró
25 para obtener el producto deseado (4,81 g) con un rendimiento del 88 % como una espuma de color amarillo pálido. MS (ES) m / e 556 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(d) Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-(4-fluor-3-((R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi)-fenil)-pent-4-enoico

30 Se equipó un matraz de fondo redondo de 250 ml con una barra de agitación magnética, y se cargó acrilato de etilo (3,2 g; 7 mmoles) y 100 ml de etanol absoluto. A esta mezcla se le añadió 0,32 gramo (10 % p / p) de catalizador ($\text{Pd} / \text{CaCO}_3$) y se colocó bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 16 horas de agitación todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con una cantidad adicional de etanol y se concentró para obtener el
35 producto 7 deseado (3,12 g; 97 %). MS (ES) m / z 458 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

97
3

El éster 7 (0,5 g, 1 mmol) se suspendió en acetonitrilo seco (10 ml) y se trató con HCl 2,0 M (3 ml, 5 equivalentes) en éter. La mezcla de reacción se volvió homogénea al cabo de pocos minutos, precipitando entonces un sólido blanco. La reacción se agitó durante 10 minutos adicionales después de lo cual se filtró y se secó para obtener la sal deseada (0,43 g; 80 %).

MS (ES) m / z 458 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 8,56 (s, 1 H); 8,45 (s, 1 H); 7,28–7,15 (m, 6 H); 6,91–6,88 (m, 1 H); 5,98 (d, 1 H); 4,26 (brs, 1 H); 4,19–4,14 (m, 2H); 4,13 (q, 2 H); 3,30–3,24 (m, 1 H); 3,18 y 3,14 (dd, 2 H); 3,09–3,02 (m, 1 H); 2,90 (t, 2 H); 2,71–2,57 (m, 5 H); 2,02 (d, 2 H); 1,45 (s, 6 H); 1,28 (t, 3 H).

Ejemplo 15

Preparación de clorhidrato de ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-propiónico

Una solución del éster del Ejemplo 14 (2,58 g; 5,6 mmoles) en etanol (250 ml) se trató con NaOH 2,5 N (10 ml, 4,5 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante toda la noche. El etanol se eliminó al vacío y la capa acuosa se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo luego con éter (3 x 100 ml). La capa acuosa se recogió y se ajustó el pH a pH 5 con HCl concentrado mientras se agitaba. El sólido blanco precipitado se colectó mediante filtración y se secó con aire para suministrar el compuesto del título 8 (1,98 g; 81 %). MS (ES) m / z 430 [M+H]⁺.

El ácido 8 (0,10 g; 0,23 mmol) se suspendió en acetonitrilo seco (5 ml) y se trató con HCl 2,0 M (1 ml; 5 equiv.) en éter. La mezcla de reacción se volvió homogénea después de algunos minutos, precipitando entonces un sólido blanco. La reacción se agitó durante 10 minutos adicionales después de lo cual se filtró y secó para obtener la sal deseada (96 mg, 89 %).

MS (ES) m / z 430 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ: 8,61 (t, 1 H); 8,43 (t, 1 H); 7,20–7,07 (m, 6 H); 6,84–6,81 (m, 1 H); 5,91 (s, 1 H); 4,20 (brs, 1 H); 4,12–4,07 (m, 2 H); 3,22–3,17 (m, 1 H); 3,11 y 3,07 (dd, 2 H); 3,01–2,97 (m, 1 H); 2,79 (t, 2 H); 2,62–2,49 (m, 5 H); 1,95 (d, 2 H); 1,38 (s, 6 H).

73
74**Ejemplo 16****Preparación de clorhidrato de éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-propiónico****(a) Éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-propiónico**

5 A una solución a 0° C de éster etílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico (1,0 g; 5,15 mmoles) en éter dietílico (50 ml) se agregó cloruro de sulfurilo (0,493 ml; 6,18 mmoles). Después de 2,5 horas a 0° C la reacción se apagó con carbonato de sodio saturado (50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron y secaron con sulfato de magnesio. El solvente se eliminó al vacío para

10 suministrar el producto crudo, que se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo al 10 % / hexanos). El compuesto del título se obtuvo como aceite incoloro (0,73 g, rendimiento 62 %).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ: 6,96 (d, J = 10,1 Hz, 1 H); 6,54 (d, J = 2,97 Hz, 1 H); 6,46 (dd, J = 8,6; 3,0 Hz, 1 H); 3,96 (dd, J = 12,5; 5,3 Hz, 2 H); 2,82–2,78 (m, 2 H); 1,08–1,00 (m, 3 H).

15 **(b) Clorhidrato de éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-propiónico**

Utilizando los procedimientos descriptos anteriormente en los Ejemplos 1a-b se convirtió el éster etílico del ácido 3-(2-cloro-5-hidroxi-fenil)-propiónico en el compuesto del título. LCMS (m / z) M+H = 474,4.

20

Ejemplo 17**Preparación de clorhidrato de ácido 3-(2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxil-fenil]-propiónico**

El éster etílico del Ejemplo 16 se saponificó para proporcionar el compuesto del título.

25 RMN de ¹H (DMSO): δ 8,78 (s, 1 H); 8,46 (s, 1 H); 7,36 (d, J = 8,7 Hz, 2 H); 7,20–7,18 (m, 2 H); 7,12–7,16 (m, 2 H); 6,90 (s, 1 H); 6,86 (d, J = 3,0 Hz; 1 H); 4,02–3,98 (m, 2 H); 3,36–3,32 (m, 2 H); 3,12–3,04 (m, 2 H); 2,90–2,84 (m, 2 H); 2,62–2,64 (m, 6 H); 1,38 (s, 6 H).

LCMS (m / z) M+H = 446 / 448.

30

74
25**Ejemplo 18****Preparación de éster etílico del ácido 3-{2,4-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico**

A una solución de éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico (0,35 g; 0,683 mmol, obtenido a partir de éster etílico de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico mediante métodos descritos en la presente) en cloroformo (6,8 ml) se adicionó *N*-clorosuccinimida (0,27 g; 2,05 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se calentó en reflujo durante toda la noche. El solvente se eliminó al vacío, y el producto crudo se purificó por medio de HPLC de fase inversa (CH₃CN al 65 % / H₂O con 0,1 % de TFA). El producto puro se obtuvo como un sólido blanco (0,12 g; rendimiento 30 %).

RMN de ¹H (CDCl₃): δ 7,2 (s, 1 H); 7,26 (s, 1 H); 7,18–7,12 (m, 4 H); 6,86 (s, 1 H); 4,51 (s, 1 H); 4,28–4,18 (m, 2 H); 4,16–4,12 (m, 2 H); 3,40 (m, 1 H); 3,22–3,18 (m, 2 H); 3,14 (dd, *J* = 15; 7,6 Hz; 2 H); 3,00 (t, *J* = 7,5 Hz; 2 H); 2,26–2,22 (m, 2 H); 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz; 2 H); 2,54 (m, 1 H); 2,08 (m, 2 H); 1,52 (s, 6 H); 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz; 3 H).

LCMS (*m/z*) *M*+*H* = 508 / 510 / 512.

Ejemplo 19**Preparación de ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-pentanoico**

(a) **Éster etílico de ácido (E)-3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-pent-4-enoico**

Se cargó un tubo sellado de 75 ml con una barra de agitación, (R)-1-(4-bromo-2,3-diclorofenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propan-2-ol del Ejemplo 11 c (2,0 g) y propionitrilo (50 ml). A esta mezcla se le agregaron secuencialmente Pd(OAc)₂ (0,09 g) y P(O-tol)₃ (0,5 g), 4-pentenoato de etilo (1,05 ml) y diisopropiletilamina (2,08 ml) y se desoxigenó la reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. El tubo sellado se taponó herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (120° C). La reacción se calentó a esta temperatura durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 50 % en hexanos y acetato de etilo al 100 %. En este momento las mezclas de solventes se cambiaron a diclorometano al 100 %, MeOH al 5 % en diclorometano seguido de MeOH al 8 % en diclorometano. El producto se recogió y se concentró para proporcionar el

75
76

compuesto del título (2,0 g) con un rendimiento de 92 % como una espuma de color amarillo pálido. MS (ES) m / e 534 [M+H]⁺.

(b) Ácido (E)-3-(2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil)-pent-4-enoico

5 Una solución de éster del Ejemplo 19a (2,0 g) en etanol (25 ml) se trató con NaOH 2,5 N (6 ml) y se agitó durante toda la noche bajo nitrógeno. El etanol se evaporó y la capa acuosa se diluyó con agua (10 ml) y luego se extrajo con éter (3 x 100 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a pH 5 con HCl concentrado y se extrajo con diclorometano, secando y concentrando para dar una espuma de color amarillo pálido con un
10 rendimiento del 81 % (1,53 g). MS (ES) m / e 506 [M+H]⁺.

(c) Trifluoroacetato de ácido 3-(2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil)-pent-4-enoico

Se equipó un matraz de fondo redondo de 250 ml con una barra de agitación magnética, y se cargó el ácido del Ejemplo 19 b (1,0 g) y 100 ml de etanol absoluto y 50
15 ml de metanol. A esta mezcla se le añadió 0,2 gramo (10 % p / p) de catalizador (rodio al 5 % / Al₂O₃) y se colocó bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 16 horas de agitación todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con una cantidad adicional de metanol y se concentró. El jarabe de color amarillo pálido resultante se purificó mediante HPLC (eluido
20 con CH₃CN / H₂O que contenía 0,1 % de TFA) para producir el producto deseado con un rendimiento del 72 % (0,88 g). MS (ES m / e 508 [M+H]⁺.

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 8,19 (brs, 2 H); 7,14 (d, 1 H); 7,03–6,92 (m, 5 H); 5,77 (brs, 1 H); 4,05–3,91 (m, 2 H); 3,13–3,05 (m, 2 H); 2,97–2,88 (m, 4 H); 2,55–2,35 (m, 4 H); 2,08 (t, 2 H); 1,77 (d, 2 H); 1,63–1,58 (m, 2 H); 1,37–1,35 (m, 2 H); 1,20 (d, 6 H).

25

Ejemplo 20

Preparación de trifluoroacetato de éster etílico de ácido 3-(2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil)-pent-4-enoico

El ácido del Ejemplo 19 (0,5 g) se disolvió en etanol absoluto (10 ml) y se agregó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se agitó y se calentó
30 en reflujo durante toda la noche. Al día siguiente la reacción se concentró y se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 2,5 N (2 x 20 ml), salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla cruda se purificó mediante HPLC (eluido con CH₃CN / H₂O que contenía 0,1 % de TFA) para producir el producto deseado con un rendimiento del 81 % (0,43 g). MS (ES m / e 536 [M+H]⁺.

76
72

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): 8,35–8,48 (brs, 2 H); 7,31–7,10 (m, 6 H); 4,17–4,01 (m, 5 H); 3,26–3,05 (m, 4 H); 2,69–2,50 (m, 7 H); 2,32 (t, 2 H); 1,94 (d, 2 H); 1,58–1,54 (t, 2 H); 1,33 (s, 3 H); 1,35 (s, 3 H); 1,18 (t, 3 H).

Ejemplo 21

5

Preparación de

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico:

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico:

10

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico:

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico.

(a) 1-bromo-2,3-dicloro-4-(1-metil-aliloxi)-benceno

15

A una mezcla fría de but-3-en-1-ol (1,29 g) y 4-bromo-2,3-diclorofenol (4,35 g) se le agregó secuencialmente trifenilfosfina (5,65 g) y DEAD (3,69 g). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de 12 horas la reacción se concentró y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo con acetato de etilo en hexanos para obtener el producto deseado (3,83 g) con un rendimiento del 72 % como una espuma de color amarillo pálido.

20

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,44 y 6,77 (ABq, 2 H); 5,95–5,87 (m, 1 H); 5,31–5,20 (m, 2 H); 4,81–4,78 (m, 1 H); 1,52 (d, 3 H).

(b) 2-[1-(4-bromo-2,3-dicloro-fenoxi)-etil]-oxirano

25

Se introdujeron 1-bromo-2,3-dicloro-4-(1-metil-aliloxi)-benceno (2,5 g), 1,1,1-trifluoroacetona (6,05 ml) y bicarbonato de sodio (2,12 g) en una mezcla solvente de acetonitrilo y agua (2 : 1, 45 ml) y se enfrió a 0° C. Se adicionó oxona (5,19 g) en tres porciones y la reacción se calentó lentamente a la temperatura ambiente. Después de que se completó la reacción se filtró, concentró y redisolvió en acetato de etilo. Esta solución se lavó con NH_4Cl saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar, se concentró y purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo con acetato de etilo en hexanos para obtener el producto deseado (2,39 g) con un rendimiento del 91 % como un sólido blanco.

30

77
28

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,48 (d, 2 H); 6,97 (d, 1 H); 6,83 (d, 1 H); 4,40–4,38 (m, 1 H); 4,15–4,08 (m, 1 H); 3,25–3,21 (m, 1 H); 3,18–3,16 (m, 1 H); 2,89 (t, 1 H); 2,85–2,68 (m, 3 H); 1,49–1,44 (m, 6 H).

(c) 3-(4-bromo-2,3-dicloro-fenoxi)-1-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-butan-2-ol

5 Una mezcla del epóxido (4,44 g) e indanil amina (2,69 g) se vertieron en etanol absoluto (16 ml) y se sometieron a reflujo durante toda la noche. Después de que todo el epóxido se había consumido se enfrió la reacción y se concentró y purificó mediante cromatografía flash (metanol al 10 % / diclorometano) para rendir 93 % del producto deseado (6,61 g). MS (ES) m / e 502,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10 (d) Éster etílico del ácido (E)-3-{2,3-dicloro-4-[2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1-metil-propoxi]-fenil}-acrílico

Se cargó un tubo sellado de 75 ml con una barra de agitación, el bromuro del Ejemplo 21 c (5,0 g) y propionitrilo (100 ml). A esta mezcla se le agregaron secuencialmente $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,22 g) y $\text{P}(\text{O-tol})_3$ (1,22 g), acrilato de etilo (2,17 ml) y N,N-diisopropiletilamina (7,10 ml) y se desoxigenó la reacción mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 minutos. El tubo sellado se taponó herméticamente y se sumergió en un baño de aceite precalentado (120° C). La reacción se calentó a esta temperatura durante 12 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 50 % en hexanos y acetato de etilo al 100 %. En este momento las mezclas de solventes de elución se cambiaron a diclorometano al 100 %, MeOH al 5 % en diclorometano seguido de MeOH al 8 % en diclorometano. El producto se recogió y se concentró para proporcionar el producto deseado (5,10 g) con un rendimiento del 98 % como una espuma de color amarillo pálido. MS (ES) m / e 520 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

25 (e) Ácido (E)-3-{2,3-dicloro-4-[2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1-metil-propoxi]-fenil}-acrílico

Una solución del éster del Ejemplo 21 d (5,0 g) en etanol (100 ml) se trató con NaOH 2,5 N (16 ml) y se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante toda la noche. El etanol se eliminó bajo presión y la capa acuosa se diluyó con agua (10 ml) y luego se extrajo con éter (3 x 100 ml). La capa acuosa se colectó y el pH se ajustó a 4 con HCl concentrado. El sólido blanco precipitado se recogió mediante filtración y se secó con aire para suministrar las mezclas diastereoméricas con un rendimiento del 77 % (3,64 g). MS (ES) m / e 492 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

78
29

(f) Ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1-metil-propoxi]-fenil]-propiónico

Se equipó un matraz de fondo redondo de 250 ml con una barra de agitación magnética, y se cargó el ácido del Ejemplo 21 e (0,58 g) y 20 ml de etanol absoluto. A esta mezcla se le añadió 0,2 gramo (10 % p / p) de catalizador (rodio al 5 % / Al₂O₃) y se colocó bajo atmósfera de hidrógeno. Después de 48 horas de agitación todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con una cantidad adicional de metanol y se concentró para obtener el producto deseado como una mezcla de diasterómeros (0,58 g). MS (ES m / e 494 [M+H]⁺).

(g) Clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico:

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico:

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico:

clorhidrato de éster etílico de ácido 3-[2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil]-propiónico.

El ácido del Ejemplo 20 f (2,50 g) se disolvió en etanol absoluto y se agregó una cantidad catalítica de ácido sulfúrico concentrado. La reacción se diluyó y se calentó en reflujo toda la noche. Al día siguiente la reacción se concentró y diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaOH 2,5 N, salmuera y se secó (Na₂SO₄). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash de columna eluyendo inicialmente con acetato de etilo al 50 % en hexanos y acetato de etilo al 100 %. En este momento las mezclas de solventes de elución se cambiaron a diclorometano al 100 %, MeOH al 5 % en diclorometano seguido de MeOH al 8 % en DCM. El producto se recogió y se concentró para obtener el producto deseado (0,8 g) de producto(s) puro(s) y otro 0,7 gramo con 10 % de impurezas. El producto puro conteniendo los cuatro diasterómeros se separaron mediante HPLC para dar 100-250 mg de cada diasterómero individual con una pureza de más del 99 %. MS (ES) m / e 522 [M+H]⁺.

Cada estereoisómero puro se suspendió en acetonitrilo seco y se trató con HCl 1,0 M en éter. Después de 15 minutos de reacción se concentró para proporcionar los compuestos del título como diasterómeros puros: Cada diasterómero individual poseía un peso molecular determinado por análisis espectral de masa que era consistente con la fórmula molecular. MS (ES) m / e 522 [M+H]⁺.

Ejemplo 22**Preparación de**

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

5 **clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;**

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

10 **clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico.**

Cada uno de los ésteres diastereoméricos individuales del Ejemplo 21 se saponificaron con NaOH acuoso y se convirtieron subsecuentemente en la sal de ácido clorhídrico mediante tratamiento con ácido clorhídrico en acetonitrilo seco para proporcionar los compuestos del título. Cada diastereómero individual posela un peso molecular determinado por análisis espectral de masa que era consistente con la fórmula molecular. MS (ES) m / e 494 [M+H]⁺.

15

Ejemplo 23

Preparación de éster etílico de ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)propoxi]-fenil}-propiónico;

20 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 a-b excepto que se substituyó el bromo-2,3-difluorfenol por el éster etílico del ácido 3-(3-cloro-4-hidroxi-fenil)-propiónico se produjo el compuesto del título.

Ejemplo 24

Preparación de ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)propoxi]-fenil}-propiónico;

25

Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 c excepto por la substitución por el éster del Ejemplo 23 se produjo el compuesto del título.

80
100**Ejemplo 25****Preparación de éster etílico del ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)propoxi]-fenil}-propiónico:**

5 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 a-b excepto que se substituyó el bromo-2,3-difluorfenol por el éster etílico del ácido 3-(3-bromo-4-hidroxi-fenil)-propiónico se produjo el compuesto del título.

Ejemplo 26**Preparación de ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)propoxi]-fenil}-propiónico:**

10 Siguiendo el procedimiento general del Ejemplo 1 c excepto por la substitución por el éster del Ejemplo 25 se produjo el compuesto del título.

Ejemplo 27**Preparación de éster metílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico:**

15 (a) **Éster etílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico**

Una solución etanólica (250 ml) de ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico (25 g; 100,4 moles) y ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml) se calentó en reflujo durante 2 horas y luego se mantuvo toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por rotoevaporación, siendo el residuo tratado con acetato de etilo. La porción orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ al 5 % (2 x) y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró hasta que quedara un aceite marrón (30 g, cuantitativo), siendo este material utilizado sin otra purificación.

(b) **Éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-1-oxiranilmetoxi]-fenil}-propiónico**

25 A una solución en acetona (0,15 M, 170 ml) de éster etílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propiónico (5,0 g; 25,77 mmoles) se adicionó K₂CO₃ (10,69; 77,32 mmoles), y la mezcla se calentó en reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar esta mezcla a temperatura ambiente, se agregó 3-nitrobencensulfonato de (2R)-(-)-glicidilo (6,68 g; 25,77 mmoles), y la mezcla resultante se calentó en reflujo toda la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se separaron por filtración y se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La porción orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ al 5 % y salmuera, se secó

30

(MgSO₄), se filtró y se concentró hasta que quedara un sólido. La purificación mediante FCC (acetato de etilo al 30 % / hexanos) dio el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 93 % (6,0 g). LCMS (M / z) M+H: 187.

5 (c) éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico:

Se calentó en reflujo durante 15 horas una solución etanólica (0,2 M; 100 ml) del oxirano anteriormente mencionado (5 g; 20,0 mmoles) y 2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamina (base libre; 3,78 g; 20,0 mmoles). Después de la remoción del solvente, la mezcla de reacción cruda se purificó mediante FCC (del 2 % al 5 % de CH₃OH / CH₂Cl₂) para dar el
10 compuesto del título como un aceite amarillo con un rendimiento del 85 % (7,5 g).
LCMS (m / z) M+H: 440.

Ejemplo 28

Preparación de ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico:

15 A una solución de éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico (1,3 g; 3,0 mmoles) del Ejemplo 27 en etanol (12 ml) y agua (3 ml) se agregó NaOH 2 N (3 ml; 6,0 mmoles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se eliminó el etanol, y el residuo se repartió entre éter dietílico y agua. La porción acuosa se lavó tres veces con éter dietílico y luego se ajustó a
20 pH 5. El sólido que precipitó de la capa acuosa se aisló por filtración para dar el ion híbrido ("zwitterion") puro como un sólido blanco.

A una suspensión de acetonitrilo del producto de ion híbrido se le adicionó HCl 2 M en éter dietílico. El material se disolvió rápidamente, formándose entonces un precipitado de un sólido blanco que dio el compuesto del título como la sal de HCl, que fue
25 aislada mediante filtración y secada bajo vacío (0,85 g; 63 %).
LCMS (m / z) M+H: 412.

Ejemplo 29

Preparación de ácido 3-{4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico:

30 Se equipó un matraz de fondo redondo de 25 ml con una barra de agitación magnética, y se cargó el ácido dicloro propiónico (0,12 g; 0,25 mmol) y 3 ml de etanol absoluto. A esta mezcla se le añadió 0,012 gramo (10 % p / p) de catalizador (Pd / C) y se colocó bajo atmósfera de hidrógeno. Se agitó a temperatura ambiente hasta que se

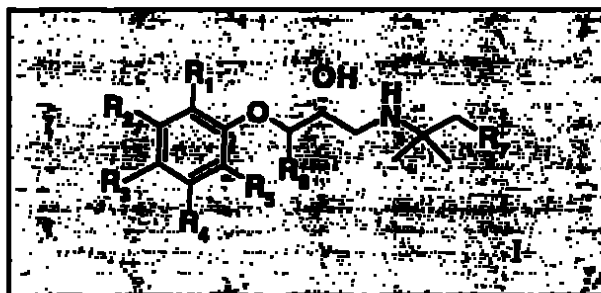
completó la descloración. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con una cantidad adicional de etanol y se concentró, siendo purificada mediante HPLC para producir la sal de TFA (36 mg). MS (ES) m / z 412 [M+H]⁺.

5 Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a, las patentes y solicitudes de patente, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan a la presente como referencia como si cada publicación estuviera específica e individualmente indicada para ser incorporada como referencia a la presente como si se expusiera completamente.

10 La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones dadas a conocer específicamente en la presente se encuentran dentro de los alcances de las reivindicaciones siguientes. Sin más elaboración, se cree que una persona con conocimientos en el área puede, utilizando la descripción precedente, utilizar la presente invención en su extensión más completa. Por consiguiente los Ejemplos de la presente
15 deben ser entendidos como meramente ilustrativos y de ningún modo como una limitación de los alcances de la invención. Las realizaciones de la invención en las cuales se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

REVINDICACIONES

1.



5

en la cual

R_1 y R_6 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H y halógeno;

10

R_2 , R_3 y R_4 son independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, halógeno y J-K en donde:

J es un enlace covalente, alquileo o alqueniolo; y K es seleccionado del grupo de CO_2R_8 , siendo R_8 H o alquilo;

15

R_8 es seleccionado del grupo que consiste en H o alquilo;

R_7 es seleccionado del grupo que consiste en ariolo o ariolo condensado, dihidro, tetrahidro ariolo condensado, heteroarilo, sin substituir o substituidos con cualquier substituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, halógeno, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , CF_3 , OCF_3 , CN y NO_2 ;

20

y sales y complejos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en

clorhidrato de ácido (E)-3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrilico;

25

clorhidrato de ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

30

clorhidrato de ácido (E)-3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pent-4-enoico;

clorhidrato de ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

éster etílico del ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

5 clorhidrato de ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

10 clorhidrato de ácido (E)-3-{2,3-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

trifluoroacetato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

15 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

20 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

éster etílico del ácido 3-{2,4-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

25 trifluoroacetato de ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

trifluoroacetato de éster etílico del ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

30 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

5 clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

10 clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-1(R)-metilpropoxi]-fenil}-propiónico;

éster etílico del ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

15 éster etílico del ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

20 éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico; y
ácido 3-{4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 4. Un método para el tratamiento de enfermedad o trastorno caracterizado por homeostasis ósea o mineral anormal que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

30 5. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el trastorno óseo o mineral se selecciona del grupo que consiste en osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, mal de Paget, malignidad de hipercalcemia humoral, y osteoporosis.

56
2
B

6. Un método de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el trastorno óseo o mineral es osteoporosis.

7. Un método para aumentar los niveles de hormonas paratiroidales en suero en mamíferos, que comprende la administración a un sujeto en necesidad de tratamiento del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual el compuesto es seleccionado del grupo que consiste en:

Clorhidrato de ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico;

10 clorhidrato de ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

15 clorhidrato de ácido (E)-3-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pent-4-enoico;

clorhidrato de ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

éster etílico del ácido 5-{3,4-difluor-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

20 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{4-bromo-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

25 clorhidrato de ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-difluor-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido (E)-3-{2,3-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico;

30 clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

trifluoroacetato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;



clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{4-fluor-3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

5 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2-cloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

10 éster etílico del ácido 3-{2,4-dicloro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

trifluoroacetato de ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

trifluoroacetato de éster etílico del ácido 5-{2,3-dicloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-pentanoico;

15 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

20 clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de éster etílico del ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metil-propoxi]-fenil}-propiónico;

25 clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metilpropoxi]-fenil}-propiónico;

clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(R)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(S)-metilpropoxi]-fenil}-propiónico;

30 clorhidrato de ácido 3-{2,3-dicloro-4-[2-(S)-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-1(R)-metilpropoxi]-fenil}-propiónico;

éster etílico del ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 3-{3-cloro-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

88
89

éster etílico del ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etil-amino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

ácido 3-{3-bromo-4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

- 5 éster etílico del ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico;

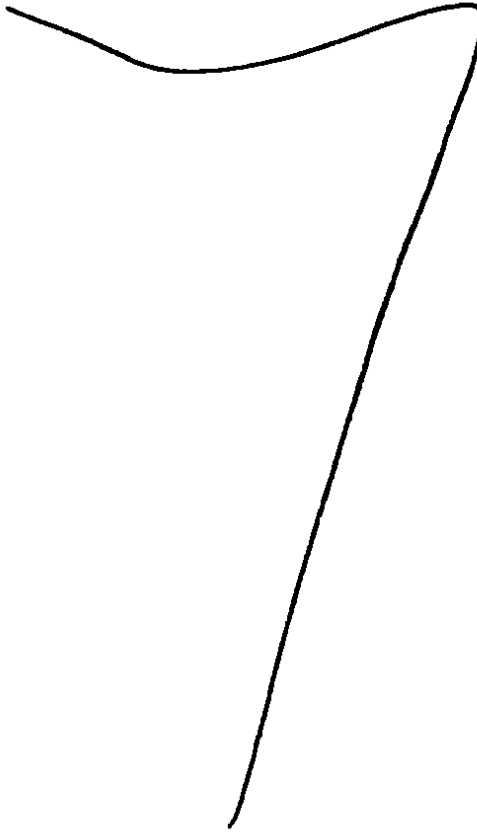
ácido 3-{3-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico; y

ácido 3-{4-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propiónico.

7

RESUMEN

Se proporcionan compuestos calcilíticos novedosos y métodos para usar los mismos.



PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
SOMA G. SIMON
GLAXOSMITH KLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
709 SWDELAND ROAD, PO BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

21 APR 2005

Applicant's or agent's file reference

P51393

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/37461

International filing date (day/month/year)

25 November 2003 (25.11.2003)

Priority date (day/month/year)

26 November 2002 (26.11.2002)

Applicant

SMITHKLINE BEECHAN 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

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1438
Alexandria, Virginia 22313-1450

Authorized officer

Taylor V. Oh

Telephone No. 571-272-2717

Facsimile No. (703) 305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

01:21:05 25 APR 2005

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51393	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/37461	International filing date (day/month/year) 25 November 2003 (25.11.2003)	Priority date (day/month/year) 26 November 2002 (26.11.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): C07C 229/00 and US Cl.: 560/39; 562/444		
Applicant SMITHKLINE BEECHAN 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>4</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> </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 02 June 2004 (02.06.2004)	Date of completion of this report 29 March 2005 (29.03.2005)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer Taylor V. Oh <i>Bulu Tsay</i> Telephone No. 571-272-2717	

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

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/37461

I. Basis of the report

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

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-33 as originally filed
pages NONE filed with the demand
pages NONE filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages 34-39 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/figs 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 sheets containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/37461

43
94

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 2 and 8 YES

Claims 1, and 3-7 NO

Inventive Step (IS)

Claims 2 and 8 YES

Claims 1, and 3-7 NO

Industrial Applicability (IA)

Claims 1-8 YES

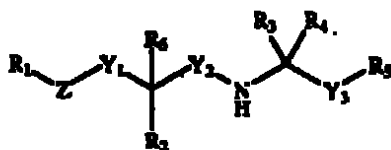
Claims NONE NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Claims 1 and 3-7 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Del Mar et al (US 6,022,894).

Del Mar et al discloses a method of treating a patient by administering a calcilytic compound sufficient to increase serum PTH level; the generic chemical formula of alpha, alpha-disubstituted arylalkylamine examples for the calcilytic compounds are described below (see col. 2, lines 20-64):

STRUCTURE I



where R₁ is selected from the group consisting of: aryl,
longer-length alk, and cycloalk;

R₂ is selected from the group consisting of: lower alk,
cycloalk, alkoxy, H, OH, =O, C(O)OH, C(O)O-lower alk,
C(O)NH-lower alk, C(O)N(lower alk)₂, SH, S-lower alk,
NH₂, NH-lower alk, and N(lower alk)₂;

R₃ and R₄ is each independently lower alk or together
cyclopropyl;

R₅ is aryl;

R₆ if present is either hydrogen, lower alkyl or lower
alkenyl, wherein R₆ is not present if R₂ is =O;

Y₁ is either covalent bond, alkylene, or alkenylene;

Y₂ is alkylene;

Y₃ is alkylene; and

Z is selected from the group consisting of: covalent bond,
O, S, NH, N-lower alk, alkylene, alkenylene, and
alkynylene, provided that if Z is either O, S, NH, or N-lower
alk, then Y₁ is not a covalent bond, further provided that Y₁
and Z may together be a covalent bond;

and pharmaceutically acceptable salts and complexes
thereof.

Claims 2 and 8 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because
the Del Mar et al (US 6,022,894) prior art does not teach or fairly suggest the
claimed compounds.

Claims 2 and 8 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus
have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or
used in industry.

NEW CITATIONS

Form PCT/IPEA/409 (Box V) (July 1998)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 June 2004 (10.06.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/047751 A3

(51) International Patent Classification⁷: C07C 229/00

(21) International Application Number:
PCT/US2003/037461

(22) International Filing Date:
25 November 2003 (25.11.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/429,105 26 November 2002 (26.11.2002) 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): MARQUIS,
Robert, W. [US/US]; 1250 South Collegeville Road,
Collegeville, PA 19426 (US). CASILLAS, Linda, N.
[US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA
19426 (US). RAMANJULU, Joshi, M. [IN/US]; 1250
South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US).
CALLAHAN, James, Francis [US/US]; 709 Swedeland
Road, King of Prussia, PA 19406 (US).

(74) Agents: SIMON, Susan, G. et al.; SmithKline Beecham
Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220,
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA
19406-0939 (US).

(81) Designated States (national): AH, AG, AI, AU, BA, BB,
BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GI, GR,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV,
MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC,
SG, TN, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),

Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AI, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GI, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AI, AU, BA, BB, BR, BZ, CA, CN, CO, CR, CU, DM, DZ, EC, EG, GI, GR, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, RO, SC, SG, TN, TT, UA, UZ, VN, YU, ZA, ARIPO patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

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

(88) Date of publication of the international search report:
19 August 2004

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.

(94) Title: CALCILYTIC COMPOUNDS

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

WO 2004/047751 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/37461

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : CO7C 229/00
US CL : 560/039 562/444

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S. : 560/039 562/444

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)
STN CAS file Reg. STR

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — A	US 6, 022, 894 A (DEL MAR. B. C. ET AL) 08 February 2000, entire reference.	1, 3-7 2, 8

☐ 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" another 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
- "P" 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 2004 (18.03.2004)

Date of mailing of the international search report

22 JUN 2004

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

Paul J. Killos
Telephone No. 571-272-0667

INDUSTRIA Y COMERCIO

Edificios : 00000000000000000000

Fecha (MM): 08-08-20 15:42:20

Trasite : 011 DDT-DATET 279 FASE NORT 411 DDCENTA

Independencia: 2000 DIVISION DE MEDIO AMBIENTE

PATENTE DE INVENCION

USUARIO	RADICADOR
---------	-----------

- () ()
() ()
() ()
() ()
() ()

INCOMPLETA () ()

$$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix} \quad \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$$

COMPLETA () **INCOMPLETA** () ()

$\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 0 \end{pmatrix}$
$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 1 \end{pmatrix}$
$\begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 2 \end{pmatrix}$
$\begin{pmatrix} 1 \\ 3 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 \\ 3 \end{pmatrix}$

COMPLETA () INCOMPLETA () ()

Firma Responsable:

Fecha:

99



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 98

2020
Bogotá DC

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a) y/o Representante
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA:	Radicación No.	05 50416
	Solicitud Internacional	PCT/ US2003/037461
	Fecha límite inicio fase Nacional	26 - 06 - 2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	658
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC **12 AGO. 2005.**

ALIX CESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Al contestar favor indique el número de radicación consignado en el sticker

Sede Central: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10
Commutador: 3 820840 Fax: 3 505220
Sede CAN: Tr. 40A No. 38-50 3153265 al 69
Fax: 3 505220. Línea 9800-910 165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia