(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 388 277**

(51) Int. Cl.:

C07C 229/00	(2006.01)
A61K 31/21	(2006.01)
A61K 31/185	(2006.01)
A61P 19/08	(2006.01)
A61P 19/00	(2006.01)
C07C 217/32	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **03783752 .3**

(96) Fecha de presentación: **25.11.2003**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1569892**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

(54) Título: **Compuestos calcilíticos**

(30) Prioridad:
26.11.2002 US 429105 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

(73) Titular/es:
GLAXOSMITHKLINE LLC
ONE FRANKLIN PLAZA 200 NORTH 16TH STREET
PHILADELPHIA, PA 19102, US

(72) Inventor/es:
MARQUIS, Robert, W.;
CASILLAS, Linda, N.;
RAMANJULU, Joshi, M. y
CALLAHAN, James, Francis

(74) Agente/Representante:
de Elzaburu Márquez, Alberto

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 388 277 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos calcilíticos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que pueden inhibir la actividad de los receptores de calcio y al uso de tales compuestos. Preferiblemente, los compuestos descritos en este documento se administran a pacientes para conseguir un efecto terapéutico.

Antecedentes de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos calcilíticos, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso como antagonistas de los receptores de calcio.

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

La PTH es el factor endocrino principal que regula la homeostasis del Ca^{2+} en la sangre y en fluidos extracelulares. La PTH, al actuar sobre el hueso y las células renales, aumenta el nivel de Ca^{2+} en la sangre. Este aumento en el Ca^{2+} extracelular actúa después como señal de retroalimentación negativa, reprimiendo la secreción de PTH. La relación recíproca entre el Ca^{2+} extracelular y la secreción de PTH constituye un importante mecanismo que mantiene la homeostasis del Ca^{2+} corporal.

El Ca^{2+} extracelular actúa directamente sobre las células paratiroideas regulando la secreción de PTH. Se ha confirmado la existencia de una proteína de la superficie de las células paratiroideas que detecta cambios en el Ca^{2+} extracelular. Véase Brown *et al.*, *Nature* 366: 574, 1993. En las células paratiroideas, esta proteína, el receptor de calcio, actúa como un receptor para el Ca^{2+} extracelular, detecta cambios en la concentración de iones de Ca^{2+} extracelular e inicia una respuesta celular funcional, la secreción de PTH.

El Ca^{2+} extracelular influye sobre diversas funciones celulares, como se revisa en Nemeth *et al.*, *Cell Calcium* 11: 319, 1990. Por ejemplo, el Ca^{2+} extracelular juega un papel en las células parafoliculares (células C) y en las células paratiroideas. Véase Nemeth, *Cell Calcium* 11: 323, 1990. También se ha estudiado el papel del Ca^{2+} extracelular sobre los osteoclastos del hueso. Véase Zaidi, *Bioscience Reports* 10: 493, 1990.

Se sabe que varios compuestos imitan los efectos del Ca^{2+} extracelular sobre una molécula receptora de calcio. Los calcilíticos son compuestos capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio, produciendo de esta manera una reducción en una o más actividades del receptor de calcio inducidas por el Ca^{2+} extracelular. Los calcilíticos son útiles como moléculas indicadoras en el descubrimiento, desarrollo, diseño, modificación y/o construcción de moduladores de calcio útiles, que son activos en los receptores de Ca^{2+}. Estos calcilíticos son útiles en el tratamiento de diversos estados de enfermedad caracterizados por niveles anormales de uno o más componentes, por ejemplo, polipéptidos tales como hormonas, enzimas o factores de crecimiento, cuya expresión y/o secreción se regula o se ve afectada por la actividad en uno o más receptores de Ca^{2+}. Las enfermedades o trastornos diana de los compuestos calcilíticos incluyen enfermedades que implican anomalías en la homeostasis ósea y mineral.

Las anomalías en la homeostasis del calcio se caracterizan por una o más de las siguientes actividades: un aumento o reducción anormal en el nivel de calcio en suero; un aumento o reducción anormal en la excreción de calcio en orina; un aumento o reducción anormal en los niveles óseos de calcio (por ejemplo, como se evalúa por las mediciones de densidad mineral ósea); una absorción anormal del calcio de la dieta; un aumento o reducción anormal en la producción y/o liberación de mensajeros que afectan a los niveles del calcio en suero, tales como PTH y calcitonina; y un cambio anormal en la respuesta inducida por mensajeros que afectan a los niveles de calcio en suero.

De esta manera, los antagonistas de los receptores de calcio ofrecen una aproximación única hacia la farmacoterapia de enfermedades asociadas con anomalías en la homeostasis ósea o mineral, tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada con malignidad y curación de fracturas, y osteoporosis.

El documento US 6.022.894 describe derivados de arilalquilamina α,α-disustituidos como compuestos calcíticos. El documento WO99/51569 describe antagonistas del receptor del calcio y su uso en el tratamiento de varias enfermedades asociadas con la homeostasis ósea o mineral anormal.

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a compuestos calcilíticos. La expresión "compuestos calcilíticos" se refiere a compuestos que pueden inhibir la actividad de los receptores de calcio. La capacidad de un compuesto de "inhibir la actividad de los receptores de calcio" se refiere a que el compuesto provoca una disminución en una o más de las actividades de los receptores de calcio suscitada por el Ca^{2+} extracelular.

A continuación se describe el uso de compuestos calcilíticos para inhibir la actividad de los receptores de calcio y/o conseguir un efecto beneficioso en un paciente. También se describen a continuación técnicas que pueden usarse para obtener compuestos calcilíticos adicionales.

El compuesto útil en la presente invención es el ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propionico y sus sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo el hidrocloruro del ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propionico.

Descripción detallada de la invención

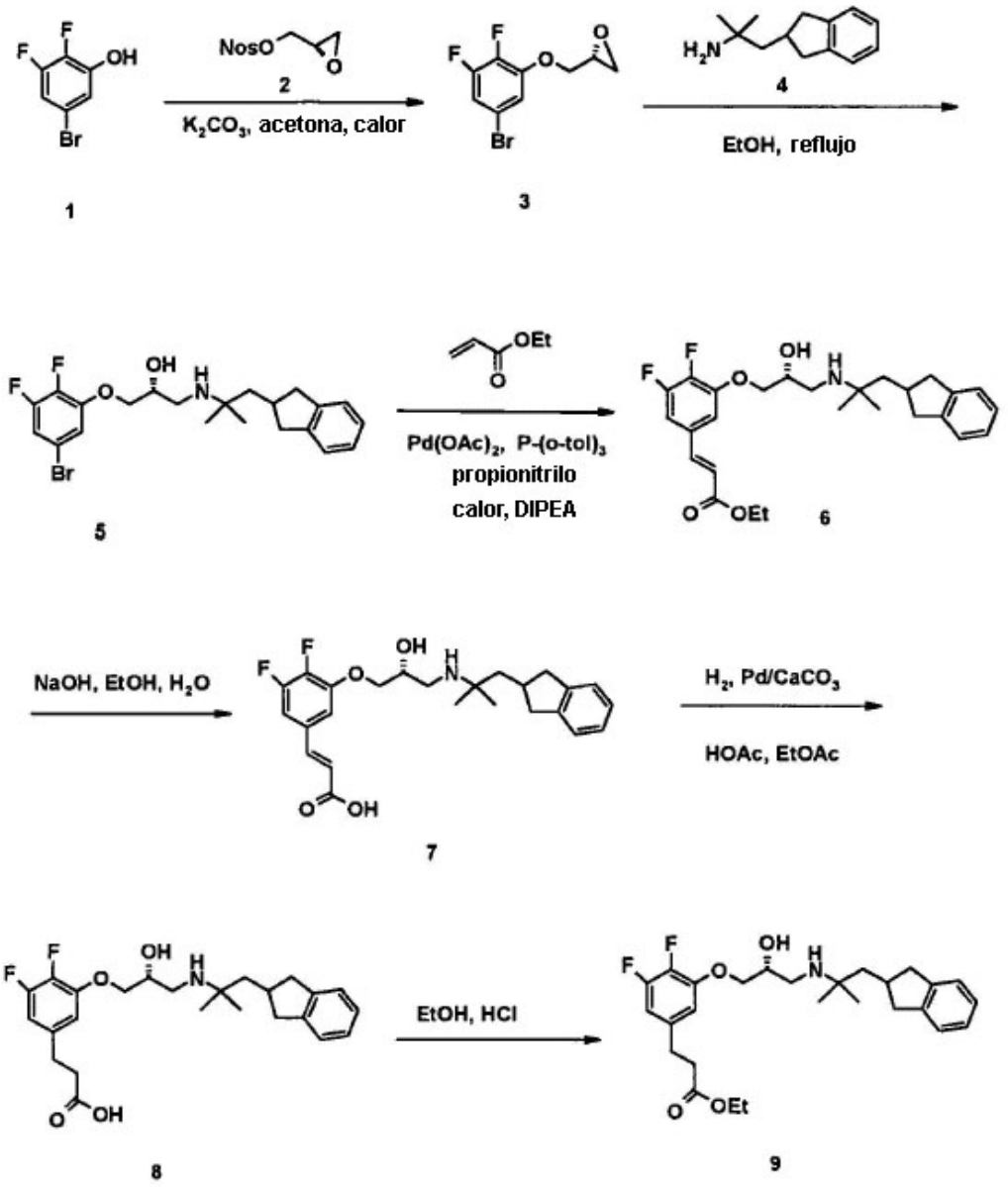
La presente solicitud demuestra la capacidad de los compuestos catalíticos para ejercer un efecto fisiológicamente relevante sobre una célula ilustrando la capacidad de tales compuestos para aumentar la secreción de PTH, y también identifica un sitio diana para los compuestos catalíticos.

Esquemas de síntesis.

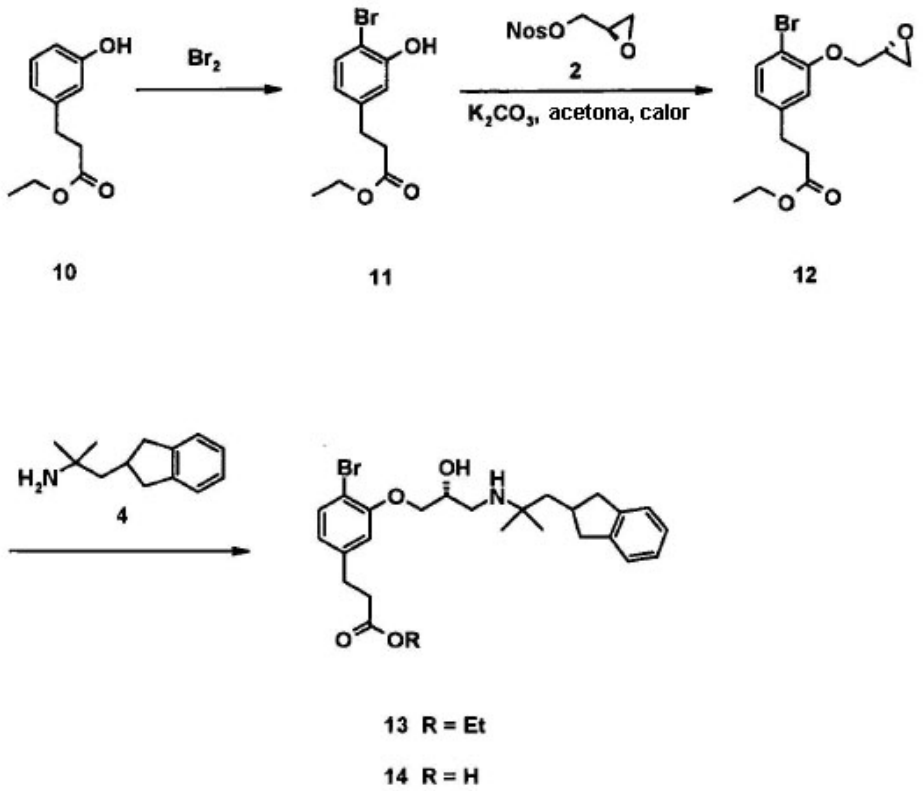
La síntesis de los compuestos de la invención puede realizarse como se resume a continuación en los esquemas 1 y 2. El tratamiento del fenol **1** con una base, tal como el carbonato de potasio, en presencia del epóxido de nosilo **2** proporciona el intermedio epóxido **3.** El tratamiento de **3** con una amina, tal como **4**, en un disolvente como etanol a elevada temperatura proporciona el aminoalcohol **5.** El acoplamiento de **5** con una olefina, tal como el acrilato de etilo, proporciona el éster **6** α,β-insaturado que se saponifica con una base, tal como el hidróxido de sodio en etanol y agua, para proporcionar el derivado del ácido acrílico **7.** El ácido acrílico **7** se reduce en las condiciones que son habituales en la técnica, tales como hidrógeno en presencia de un catalizador, tal como paladio o carbón, para proporcionar el ácido **8** que se esterifica en las condiciones habituales en la técnica para proporciona el éster **9.**

Como se muestra en el esquema 2, se pueden preparar otros compuestos adicionales por halogenación de un fenol, tal como el éter etílico del ácido 3-(3-hidroxi-fenil)-propionico **10** para dar el éster etílico del ácido 3-(4-bromo-3-hidroxi-fenil)-propionico **11.** El éster **11** se puede convertir en el epóxido **12** como se ha descrito anteriormente. El epóxido **12** se puede convertir en el par ácido/éster **13** y **14** como se ha descrito anteriormente para la síntesis de **8** y **9.**

Esquema 1


NosO
2
K_2CO_3, acetona, calor
1
3
H_2N
4
EtOH, reflujo
5
OEt
$Pd(OAc)_2$, P-(o-tol)$_3$
propionitrilo
calor, DIPEA
6
NaOH, EtOH, H_2O
7
H_2, Pd/$CaCO_3$
HOAc, EtOAc
8
EtOH, HCl
9

Esquema 2



Procedimientos experimentales

Los siguientes ejemplos pretenden ser meramente ilustrativos de la presente invención y en ningún modo limitantes.

Ejemplo de referencia 1

Preparación del hidrocloruro del ácido (E)-3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxil-fenil}-acrílico

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

A una disolución en acetona (0,1 M, 240 mL) de 5-bromo-2,3-difluorofenol (5,0 g, 23,93 mmoles), disponible comercialmente, se le añadió K_2CO_3 (9,92 g, 71,77 mmoles), y la mezcla se trató a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió (2R)-(-)-glicidil 3-nitrobencenosulfonato (6,20 g, 23,93 mmoles) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se eliminaron los sólidos por filtración y se lavó bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1N. La porción orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ al 5% y salmuera, se secó ($MgSO_4$) se filtró y se concentró hasta un sólido. La purificación por FCC (15% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto como un sólido blanco con un rendimiento del 97% (6,19 g).

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

Se calentó a reflujo durante 12 horas una disolución etanólica (0,2 M, 93 mL) del oxirano del ejemplo 1a (5 g, 18,67 mmoles) y 2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamina (base libre, 3,57 g, 18,67 mmoles). Después de la eliminación del disolvente, la mezcla de reacción en bruto se purificó por FCC (CH_3OH al 5%/CH_2Cl_2) para dar el producto puro como un aceite amarillo (solidifica al reposar) con un rendimiento de 84% (7,1 g). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 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, 1 H); 7,34 (ddd, *J* = 6,7,.2,0, 2,0 Hz, 1 H); 7,18 (m, 2H); 7,10 (m, 2H);

6,0 (d, J = 4,8 Hz, 1H); 4,25 (m, 1H); 4,20 (m, 2H); 3,17 (m, 1H); 3,08 (m, 2H); 2,95 (m, 1H); 2,58 (m, 3H); 1,97 (d, J = 5,43 Hz, 2H); 1,39 (s, 6H).

LCMS (m/z) M+H = 454456.

Hidrocloruro del ácido (E)-3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxil-fenil}-acrílico

A una disolución del bromuro del ejemplo 1b (21,0 g, 46,26 mmoles) en propionitrilo degasificado (0,2 M, 230 mL) se le añadieron $Pd(OAc)_2$ (0,52 g, 2,31 mmoles), $P(o\text{-}tol)_3$ (2,11 g, 6,94 mmoles), DIPEA (17,7 mL, 101,76 mmoles) y acrilato de etilo (6,51 mL, 60,13 mmoles). El matraz de reacción se ajustó con un condensador, se mantuvo en atmósfera de Ar y se colocó en un baño precalentado (115°C) durante 3,5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de celita y el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1N. Se separaron las fases y la porción orgánica se lavó sucesivamente con $NaHCO_3$ al 5% y salmuera, se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró hasta obtener un aceite marrón.

Una parte del residuo en bruto (6,2 g) se puso en etanol y agua (0,2 M, 50 mL, 13 mL) y se trató con NaOH 2N (13 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Se eliminó el etanol y la porción acuosa (pH 14) se diluyó hasta 200 mL y se extrajo 3 veces con porciones de 30 mL de dietil éter. Se añadió HCl acuoso con agitación para ajustar el pH a 5, haciendo que el producto precipitara como una goma. Se añadió CH_2Cl_2 y se agitó bien la mezcla bifásica durante 5-30 minutos. Mediante este método, el producto se transformó en un sólido blanco y se aisló como un producto de ión híbrido (3,3 g, 70% en 2 etapas).

A una suspensión en acetonitrilo del producto de ión híbrido se le añadió HCl 2M en dietil éter. El material se disolvió en poco tiempo y a continuación precipitó como un sólido cristalino blanco para dar el ácido (E)-3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-acrílico como la sal con HCl pura. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 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).

Ejemplo 2

Preparación del hidrocloruro del ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propionico

A una disolución del ácido acrílico del ejemplo de referencia 1 (2,5 g, 5,62 mmoles) en ácido acético (30 mL) y acetato de etilo (20 mL) se le añadió Pd al 5%/$CaCO_3$ (0,50 g). El matraz de reacción se purgó con H_2 y se selló en un matraz con H_2 durante 15 horas. La mezcla se filtró a través de celita y el filtrado se concentró hasta un volumen de aproximadamente 5 mL. Se añadieron tolueno (100 mL) y HCl 2M en dietil éter (10 mL) y la disolución se concentró hasta obtener un sólido blanco.

El sólido se puso en suspensión con acetonitrilo y se trató con HCl 2M en dietil éter. Esta disolución se concentró a sequedad proporcionando la sal de HCl del compuesto del título como un sólido blanco. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): δ 9,0 (m, 1H); 8,6 (m, 1H); 7,19 (m, 2H); 7,11(m, 2H); 6,98 (app., d, J = 7,1 Hz, 1H); 6,91 (m, 1H); 6,0 (s ancho, 1H); 4,27 (m, 1H); 4,14 (d, J = 5,1 Hz, 2H); 3,20 (m, 1H); 3,10 (m, 2H); 2,98 (m, 1H); 2,79 (t, J = 7,7 Hz, 2H). 2,58 (m, 5H); 1,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H); 1,39 (s, 6H); LCMS (m/z) M+H = 448.

REIVINDICACIONES

1.- El ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propionico o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2.- El compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto es el ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propionico.

3.- El compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto es el hidrocloruro del ácido 3-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-propoxi]-fenil}-propionico.

4.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para usarlo como medicamento.

6.- Un compuesto según la reivindicación 5 para usarlo en el tratamiento de una enfermedad o trastorno caracterizado por homeostasis ósea o mineral anormal.

7.- Un compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipoparatiroidismo, hipercalcemia humoral asociada con malignidad, hipercalcemia humoral asociada con la curación de fracturas y osteoporosis.

8.- Un compuesto según la reivindicación 5, para usarlo en el aumento de los niveles en suero de hormona paratiroidea en humanos.

9.- Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad o trastorno caracterizados por la homeostasis ósea o mineral anormal.

10.- Uso de un compuesto según la reivindicación 9, en el que la enfermedad o trastorno se elige entre el grupo que consiste en hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipoparatiroidismo, hipercalcemia humoral asociada con malignidad, hipercalcemia humoral asociada con la curación de fracturas y osteoporosis.

11.- Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la elaboración de un medicamento para usarlo en el aumento de los niveles en suero de la hormona paratiroidea en humanos.