



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

00/061.99

54. TÍTULO

Compuestos Calcilíticos

Nuevo título folio 104

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61 K 31/13

71. SOLICITANTE

SmithKline Beechman C

DOMICILIO

74. APODERADO

Germán Castillo Grau

22. BOGOTÁ, D. C.

202040

**SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00006199 00000000
Fecha AMI: 2000-02-02 15:10:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 54

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHMAN CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Departamento o Estado

PENNSYLVANIA.

Dirección

One Franklin Plaza

Ciudad

FILADELPIA

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.479

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono 285 74 60

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Amparo Maria Lago

Identificación

Dirección

Audubon, Pennsylvania, E.U.A.

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

COMPUESTOS CALCILITICOS

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☐

(33) País E.U.A.

(32) Fecha Febrero 2, 1999

(31) No. Solicitud 60/118,240

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan nuevos compuestos calcilíticos.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC | ☒ |
| Recibo de la tasa respectiva | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia de la primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC.17'017.671 Btá

T.P.No.2978



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicacion : 00006199 00000003 Folios: 54
 Fecha (REC): 2000-02-02 15:10:01
 Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
 Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 990173099 2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 7,746
 FECHA : FEBRERO 2 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

CONSIGNATARIO	TIPO PAGO	CANAL	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VT. PAGO
INDUSTRIA SPA Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTÁ	000 00024 7	000012	2,747,000.00

***** D E B I T O *****

CONCEPTO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30019.01 01 SOLICITUDES	1 TRÁMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	300,000.00
	TOTAL :	300,000.00

CON: ALICOTIENTOS COMO VLT. PAGO

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE DINERO APLICADO AL EXPERIMENTO NO. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
 Conmutador: 334 12 21
 Fax: 281 31 25
 Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

COMPUESTOS CALCILITICOS

CAMPO DE LA INVENCION

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

En los mamíferos, el ion Ca^{2+} extracelular se encuentra bajo control homeostático rígido y regula diversos procesos tales como la coagulación de la sangre, la excitabilidad de
10 nervios y músculos, y la formación adecuada del hueso. El Ca^{2+} extracelular inhibe la secreción de la hormona paratiroidea ("PTH") por las células paratiroides, inhibe la resorción ósea por los osteoclastos, y estimula la secreción de calcitonina por las células C. Las proteínas receptoras de
15 calcio permiten que ciertas células especializadas respondan a los cambios en la concentración de Ca^{2+} extracelular.

La PTH es el principal factor endocrino que regula la homeostasis de Ca^{2+} en la sangre y los fluidos extracelulares. Al actuar sobre las células óseas y renales, la PTH
20 aumenta el nivel de Ca^{2+} en la sangre. Este aumento en Ca^{2+} extracelular actúa luego como señal de retroalimentación negativa, deprimiendo la secreción de PTH. La relación recíproca entre Ca^{2+} extracelular y la secreción de PTH constituye un mecanismo importante del mantenimiento de la homeostasis corporal de Ca^{2+} .
25

El Ca^{2+} extracelular actúa directamente sobre las células paratiroides para regular la secreción de PTH. La existencia de una proteína superficial de las células paratiroides que detecta los cambios en Ca^{2+} extracelular ha sido confirmada.
30 Véase Brown et al., *Nature* 366: 574, 1993. En las células paratiroides, esta proteína, el receptor de calcio, actúa como receptor para Ca^{2+} extracelular, detecta los cambios en la concentración iónica de Ca^{2+} extracelular, e inicia una respuesta celular funcional, la secreción de PTH.

35 El ion Ca^{2+} extracelular influye en diversas funciones celulares, revisadas en Nemeth et al., *Cell Calcium* 11: 319, 1990. Por ejemplo, el Ca^{2+} extracelular juega un papel en las

células parafooliculares (células C) y las células paratiroides. Véase Nemeth, *Cell Calcium* 11: 323, 1990. También ha sido estudiado el papel del ion Ca^{2+} extracelular sobre los osteoclastos óseos Véase Zaidy, *Bioscience Reports* 10: 493, 5 1990.

Se conocen diversos compuestos que imitan los efectos del Ca^{2+} extracelular sobre una molécula receptora de calcio. Los compuestos calcilíticos son compuestos capaces de inhibir la actividad de los receptores de calcio, causando con ello una
10 disminución en una o más actividades de los receptores de calcio suscitadas por el Ca^{2+} extracelular. Los compuestos calcilíticos son útiles como moléculas cabeza de serie en el descubrimiento, desarrollo, diseño, modificación y/o construcción de moduladores de calcio útiles que son activos en
15 los receptores de Ca^{2+} . Tales compuestos calcilíticos son útiles en el tratamiento de diversos estados de enfermedad caracterizados por niveles anormales de uno o más componentes, v.g. polipéptidos tales como hormonas, enzimas o factores de crecimiento, cuya expresión y/o secreción es regulada
20 o se ve afectada por la actividad en uno o más receptores de Ca^{2+} . Enfermedades o trastornos diana para los compuestos calcilíticos incluyen enfermedades que implican una homeostasis anormal del hueso y los principios minerales.

La homeostasis anormal del calcio se caracteriza por una
25 o más de las actividades siguientes: un aumento o disminución anormales del contenido de calcio en suero; un aumento o disminución anormal de la excreción urinaria de calcio; un aumento o disminución anormal de los niveles óseos de calcio (por ejemplo, tal como se evalúa por las medidas de densidad
30 ósea mineral); una absorción anormal de calcio dietético; un aumento o disminución anormal de la producción y/o liberación de mensajeros que afectan a los niveles de calcio en suero tales como PTH y calcitonina; y un aumento anormal de la respuesta provocada por mensajeros que afectan a los niveles
35 de calcio en suero.

Así pues, los antagonistas de los receptores de calcio ofrecen un enfoque singular hacia la farmacoterapia de enfer-

medades asociadas con la homeostasis anormal del hueso o de los principios minerales, tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada con enfermedades malignas y con la curación de fracturas, y osteoporosis.

SUMARIO DE LA INVENCION

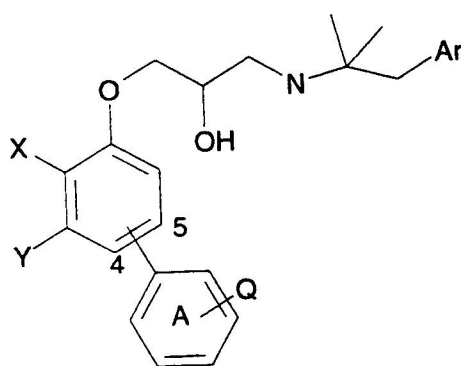
La presente invención comprende nuevos antagonistas de los receptores de calcio representados por la fórmula (I) expuesta más adelante en esta memoria y su uso como antagonistas de los receptores de calcio que son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades asociadas con la homeostasis anormal del hueso o de los principios minerales, con inclusión, pero sin carácter limitante, de hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada con enfermedades malignas y con la curación de fracturas, y osteoporosis.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para antagonizar los receptores de calcio en un animal, con inclusión de los seres humanos, que comprende administrar a un animal que se encuentra en necesidad de ello, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), indicada más adelante en esta memoria.

La presente invención proporciona adicionalmente un método para aumentar los niveles de hormona paratiroidea en suero en un animal, con inclusión de los seres humanos, que comprende administrar a un animal que se encuentra en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I), indicada a continuación.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos de la presente invención se seleccionan de la fórmula (I) siguiente:



I

10 en la cual:

A representa un anillo de arilo que está unido en la posición 4 ó 5, como se indica;

X se selecciona del grupo constituido por CN, NO₂, Cl, F y H;

Y se selecciona del grupo constituido por Cl, F, Br, I y H;

15 Q se selecciona del grupo constituido por H, R₁, SO₂R₁, R₁C(O)OR'₁, tetrazol, CH₂OH, COH, SO₂NR₁R'₁, C(O)NR₁R'₁, y NR₁SO₂R'₁, en cuyas fórmulas R₁ y R'₁ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C₁₋₄, y alquilo opcionalmente sustituido,

20 o R₁ y R'₁ forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

Ar es fenilo o naftilo, sustituido o no sustituido, heteroarilo o heteroarilo condensado, tal que el anillo heterocíclico puede contener N, O o S y puede ser aromático, dihidro

25 o tetrahidro, sustituido o no sustituido.

Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido unido por enlaces simples carbono-carbono y que tiene 1-20 átomos de carbono unidos entre sí. El grupo hidrocarbonado alquilo

30 puede ser lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado. Los sustituyentes se seleccionan de F, Cl, Br, I, N, S y O. Preferiblemente, no están presentes más de tres sustituyentes. Más preferiblemente, el alquilo tiene 1-12 átomos de carbono y no está sustituido. Preferiblemente, el grupo alquilo es lineal. Preferiblemente, el grupo alquilo es saturado. Preferiblemente, los sustituyentes en el grupo alquilo

35 opcionalmente sustituido se seleccionan del grupo constituido

por CN, arilo, CO_2R , CO_2NHR , OH, OR, CO, NH_2 , halo, CF_3 , OCF_3 y NO_2 , en cuyas fórmulas R representa H, alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-5} , alquino C_{2-5} , heterocicloalquilo, arilo o aril-alquilo C_{1-4} .

5 Tal como se utiliza en esta memoria, "alquilo inferior" se refiere a C_{1-5} .

Tal como se utiliza en esta memoria, "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos de 3-7 miembros.

Tal como se utiliza en esta memoria, "heterocicloalquilo" se refiere a anillos heterocíclicos de 4, 5, 6 ó 7 miembros que contienen 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, O y S.

10 Tal como se utiliza en esta memoria, "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido con al menos un anillo que tiene un sistema conjugado de electrones pi, que contiene hasta dos sistemas de anillos conjugados o condensados. Arilo incluye grupos arilo carbocíclico, arilo heterocíclico y biarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de arilo se seleccionan preferiblemente del grupo constituido por OH, halo, CO_2R_1 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , OSO_2R_1 , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ y CO_2R_1 , en cuyas fórmulas n es un número entero de 0 a 3 y R_1 representa alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} . Sustituyentes de heteroarilo preferidos se seleccionan del grupo constituido por OH, OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, halo, CO_2R_1 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$ y $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$.

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y sus diastereoisómeros se contemplan como comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Compuestos preferidos de la presente invención se seleccionan del grupo constituido por:

35 hidrocloreuro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[2-carbetoxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;

9

- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carboxifenil]fenoxilpropil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[4-carboxi]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-[naftil]etilamina;
- 5 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[2-carboxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-carboxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[carboxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 10 fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-formilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-formilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 15 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-[hidroximetil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[2-hidroximetil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-[etil]carboxil]]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 20 xil]]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-carboxifenil]fenoxil]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina; e
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-carboxifenil)fenoxil]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina.
- 25 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[4-carboxil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(4-fluorofenil)etilamina;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(decahidro-naftalen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-(2-benzo[b]tiofen-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-fenil-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 3'-[(R)-3-(2-benzo[b]tiofen-3-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-sulfamoi-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(2-metil-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-(1-ciclohexilmetil-ciclopropilamino)-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 10 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(4-hidroxi-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(2-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 15 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(4-cloro-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(3-trifluorometil-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(4-bromo-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 20 hidrocloreuro de N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxil]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(5-clorotienil)etilamina;
- hidrocloreuro del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(5-clorotienil)-etilamino]-2-hidroxipropiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- 25 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[2-(4-terc-butyl-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-piridin-4-il-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- hidrocloreuro del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(4-metiltienil)-

- etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
 hidrocloreto del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(tienil)etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico) ...
- 5 hidrocloreto del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(5-metiltienil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(2-metil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 10 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(4-piridil)-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
 ácido 3'-{(R)-3-[4-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(3-fenoxi-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 15 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico.
 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 20 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-amino-fenil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-bifenil-4-carboxílico;
 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-ciano-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-cloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 25 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-trifluorometil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 3'-{(R)-3-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 35 ácido 3'-{(R)-3-[2-(3-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 3'-{(R)-3-[2-(2-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-(2-bifenil-4-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 3'-{(R)-3-(2-bifenil-3-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-(2-bifenil-2-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 10 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-fenoxi-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- (R)-1-(4-(4-carboxifenil)-2-cianofenoxi)-3-(2-(5,8-diazanafil)-1,1-dimetiletilamino)propanol;
- 15 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-etil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(6-metil-piridin-2-il)-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 20 ácido 3'-{(R)-3-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(3,4-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 25 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-(1,1-dimetil-2-quinolin-2-il-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(3-trifluorometil-benciloxi)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 lico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-(1,1-dimetil-2-{4-[(1-fenil-metanol)-amino]-fenil}-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 3'-{(R)-3-[4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1,1-dimetil-butil-amino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
ácido 3'-{(R)-3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-butilami-no]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 3'-{(R)-3-[4-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(6-metil-piridin-2-il)-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxí-líco;
- 10 hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-(4-carboxifenil)-fenoxi]-propil]-1,1-dimetil-2-(indan-2-il)etilamina;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-3-fluoro-fenil)-1,1-dime-til-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2-fluoro-fenil)-1,1-dime-
- 15 til-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-carboxife-nil)fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(indan-5-il)etilamina;
- 20 N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fenil]fenoxi]pro-pil]]-1,1-dimetil-2-(hidroxi)-2-(tetral-6-il)etilamina;
N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[4-carboxilfenil]fenoxi]pro-pil]]-1,1-dimetil-2-tien-3-il)etilamina;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-3,5-difluoro-fenil)-1,1-
- 25 dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2,6-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 sal trifluoroacetato del ácido 3'-{(S)-3-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bife-nil-4-carboxílico;
ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico.
- 35 Compuestos más preferidos útiles en la presente invención se seleccionan del grupo constituido por:

- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[2-carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 5 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carboxi]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-[naftil]etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[4-carboxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[carbetoxifenil]-
- 10 fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[2-formilfenil]-fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-formilfenil]-fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 15 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-[hidroximetil]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[2-hidroximetilfenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-[etil]carbo-
- 20 xil]]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-carboxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina; e
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-carboxifenil)fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina.
- 25 N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carboxil]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(4-fluorofenil)etilamina;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(decahidro-naftalen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-(2-benzo[b]tiofen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1,1-
- 35 dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-fenil-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 3'-[(R)-3-(2-benzo[b]tiofen-3-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-sulfamoil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[1-(4-trifluorometoxi-bencil)-ciclopropilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxil]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(5-clorotienil)etilamina;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 10 dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[2-(4-terc-butyl-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 15 ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(4-metiltienil)etilamino]-2-hidroxi-propiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(tienil)etilamino]-2-hidroxi-propiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(5-metiltienil)etilamino]-2-hidroxi-propiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- 20 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(2-metil-fenil)-1,1-dimetil-butylamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(4-piridil)-1,1-dimetil-butylamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 25 ácido 3'-[(R)-3-(4-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,1-dimetil-butylamino)-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico.
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-ciano-fenil)-1,1-dimetil-butylamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-cloro-fenil)-1,1-dimetil-butylamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-butylamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-trifluorometil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[2-(3-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 10 ácido 3'-{(R)-3-[2-(2-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 15 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-etil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(6-metil-piridin-2-il)-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 20 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(3,4-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 25 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 3'-{(R)-3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[4-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-hidroxi-1,1-dimetil-2-(6-metil-piridin-2-il)-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 lico;

- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-(4-carboxifenil)-fenoxi]-propil]-1,1-dimetil-2-(indan-2-il)etilamina;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-carboxifenil)fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(indan-5-iletetilamina;
- 10 N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(hidroxi)-2-(tetral-6-il)etilamina;
- N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[4-carboxilfenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-tien-3-iletetilamina;
- 15 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2,6-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2,5-difluoro-fenil)-1,1-
- 20 dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- sal trifluoroacetato del ácido 3'-{(S)-3-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-
- 25 dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico.

Los compuestos más preferidos útiles en la presente invención se seleccionan del grupo constituido por:

- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[4-carboxil]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(4-fluorofenil)etilamina;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(decahidro-naftalen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 ácido 3'-[(R)-3-(2-benzo[b]tiofen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(2-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-fenil-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 3'-[(R)-3-(2-benzo[b]tiofen-3-il-1,1-dimetil-etilamino)-2-hidroxi-propoxi]-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- hidrocloruro de N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxil]-fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(5-clorotienil)etilamina;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 10 ácido 3'-{(R)-3-[2-(4-terc-butil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 15 hidrocloruro del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(4-metiltienil)-etilamino]-2-hidroxipropiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- hidrocloruro del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(tienil)etilamino]-2-hidroxipropiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- 20 hidrocloruro del ácido (R)-[[1,1-dimetil-2-(5-metiltienil)-etilamino]-2-hidroxipropiloxi]-3-(4-cianobifenil-4'-carboxílico);
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[4-(2-metil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 25 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-cloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(3-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-trifluorometil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(3-trifluorometoxi-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;

- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 3'-{(R)-3-[2-(4-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 5 ácido 3'-{(R)-3-[2-(3-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[2-(2-bromo-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-[(R)-3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 10 4'-ciano-3'-{(R)-3-[1,1-dimetil-2-(4-etil-fenil)-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(3,4-dimetil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 15 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-metoxi-3-metil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-trifluorometoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-isopropil-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 20 ácido 3'-{(R)-3-[4-(3-cloro-4-metil-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 3'-{(R)-3-[4-(3,4-dicloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- 25 ácido 3'-{(R)-3-[4-(4-cloro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[(2-ciano-5-(4-carboxifenil)-fenoxi]-propil]-1,1-dimetil-2-(indan-2-il)etilamina;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-3-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 30 ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-3-[4-(4-fluoro-fenil)-1,1-dimetil-butilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- 35 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-(4-carboxifenil)-fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(indan-5-il)etilamina;

- N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(hidroxi)-2-(tetral-6-il)etilamina;
- N-[(2R)-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[4-carboxilfenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-tien-3-iletetilamina;
- 5 ácido4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-3,5-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2,6-difluoro-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- ácido4'-ciano-3'-{(R)-3-[2-(4-etil-2,5-difluoro-fenil)-1,1-
- 10 dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- sal trifluoroacetato del ácido 3-{(S)-3-[2-(5-cloro-tiofen-2-il)-1,1-dimetil-etilamino]-2-hidroxi-propoxi}-4'-ciano-bifenil-4-carboxílico;
- ácido 4'-ciano-3'-{(R)-2-hidroxi-3-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-
- 15 dimetil-etilamino]-propoxi}-bifenil-4-carboxílico;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[2-carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 20 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-[naftil]etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-carboxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[carbetoxifenil]-
- 25 fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-formilfenil]-fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-formilfenil]-fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 30 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[hidroximetil]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[2-hidroximetilfenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[etil]carbo-
- 35 xil]]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-carboxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina; y

N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-carboxifenil)fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina.

Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran.

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

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen también sales de adición de base tales como las que contienen benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina, procaína, aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio, alquilamina y cinc, cuando están presentes grupos funcionales ácidos, tales como ácido carboxílico o fenol.

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) anterior que se pueden preparar utilizando técnicas estándar. Una estrategia general para preparar los compuestos preferidos descritos en esta memoria puede llevarse a cabo como se describe en esta sección. Los ejemplos que siguen ilustran la síntesis de compuestos específicos. Utilizando los protocolos descritos en esta memoria como modelo, quienes poseen experiencia ordinaria en la técnica pueden producir fácilmente otros compuestos de la presente invención.

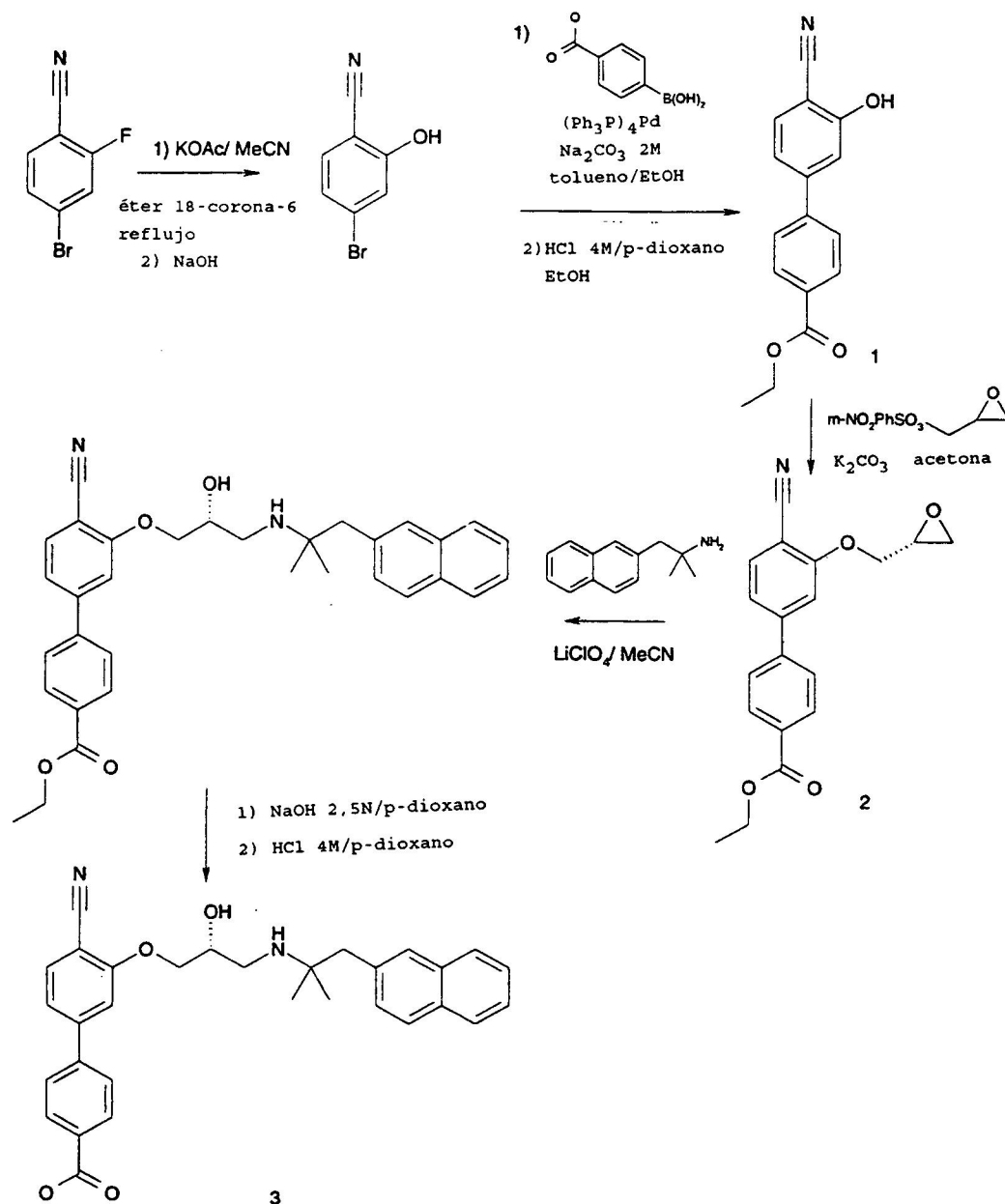
Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de vendedores comerciales. Los materiales de partida (v.g., aminas y

epóxidos) se sintetizaron utilizando técnicas y procedimientos estándar.

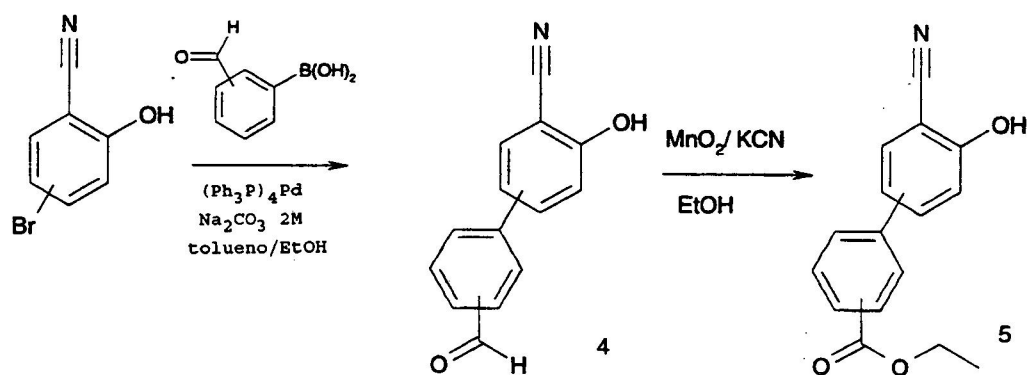
Los compuestos de la fórmula (I) se pueden preparar por los métodos generales descritos en los Esquemas 1, 2 y 3. Un procedimiento general utilizado para sintetizar muchos de los compuestos se llevó a cabo como sigue. Por ejemplo, el tratamiento de 2-fluoro-4-bromobenzonitrilo con acetato de potasio en acetonitrilo a reflujo produce el fenol correspondiente después de saponificación del acetato resultante (véase el Esquema 1). El acoplamiento Suzuki del bromohaluro con un ácido borónico adecuadamente sustituido tal como se representa en el Esquema 1, conduce a la formación del derivado bifenilcarboxi correspondiente, que se puede convertir en el éster correspondiente en condiciones estándar. Alternativamente, el acoplamiento Suzuki puede llevarse a cabo con un ácido formil-borónico adecuadamente sustituido como se describe en el Esquema 2, pudiendo oxidarse luego el análogo formil-bifenilo 4 en condiciones estándar y transformarse en el éster etílico 5 correspondiente. Una solución de un alcohol arílico tal como 1-Esquema 1 o 5-Esquema 2 en acetona se trata con K_2CO_3 y se calienta durante 15 minutos. Se añade nosilato de R-glicidilo y se continúa la reacción durante una noche para dar el ariloxi-epóxido correspondiente tal como 2-Esquema 1.

Una solución de un glicidil-éter tal como 2-Esquema 1, y un exceso de amina (típicamente 1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina) en etanol absoluto (2 ml), acetonitrilo, THF o cualquier otro disolvente similar en presencia de un catalizador adecuado tal como $LiClO_4$ (1-2 milimoles) se agita a reflujo durante una noche. El producto, tal como 3-Esquema 1, se purifica por cromatografía en fase normal. Se prepararon las sales hidrocioruro por tratamiento de la base libre correspondiente con HCl en fase gaseosa o en solución en dioxano 4 M, o cualquier otro método estándar.

Esquema 1:



Esquema 2:



Alternativamente, los compuestos reivindicados se pueden sintetizar también por la vía descrita en el **Esquema 3**. La bromación selectiva en la posición para de 2-cianofenol puede realizarse por ejemplo por la reacción de N-bromosuccinimida
5 en presencia de un ácido tal como ácido fluorobórico, o cualquier otro ácido prótico adecuado, en un disolvente tal como acetonitrilo o cualquier otro disolvente adecuado, siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía (Oberhauser, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4504-4506). La formación del ami-
10 noalcohol 6 correspondiente puede realizarse entonces siguiendo la secuencia de reacciones descrita en el Esquema 1. El acoplamiento Suzuki de 6-Esquema 3 con un ácido formilborónico o ácido carboxi-borónico adecuadamente sustituido conduciría al compuesto formil-bifenilo correspondiente, 7-
15 Esquema 3. A su vez, 7-Esquema 3 puede convertirse en los derivados carboxilados correspondientes como se describe en el Esquema 2 o en el alcohol correspondiente por reducción con borohidruro de sodio como se describe en el Esquema 3.

5



Los espectros de resonancia magnética nuclear se regis-
traron a 250 ó 400 MHz utilizando, respectivamente, un espec-
trómetro Bruker AM 250 o Bruker AC 400. CDCl_3 es deuteroclo-
roformo, DMSO-d_6 es hexadeuterodimetilsulfóxido, y CD_3OD es
tetradeuterometanol. Los desplazamientos químicos se consig-
nan en partes por millón (?) en campo descendente con respec-
to al patrón interno tetrametilsilano. Las abreviaturas para
los datos $^1\text{H-NMR}$ son como sigue: s=singulete, d=doblete,
t=triplete, q=cuartete, m=multiplete, dd=doblete de dobletes,
dt=doblete de tripletes, app=aparente, br=ancho. J indica la

26

constante de acoplamiento de $^1\text{H-NMR}$ medida en Hertzios. Los espectros infrarrojos (IR) de onda continua se registraron en un espectrómetro infrarrojo Perkin-Elmer 683, y los espectros infrarrojos según la transformada de Fourier (FTIR) se registraron en un espectrómetro infrarrojo Nicolet Impact 400 D. Los espectros IR y FTIR se registraron en modo de transmisión, y las posiciones de las bandas se consignan en números de onda inversos (cm^{-1}). Los espectros de masas se registraron en instrumentos VG 70 FE, PE Syx API III, o VG ZAB HF, utilizando técnicas de bombardeo con átomos rápidos (FAB) o de ionización por pulverización electrónica (ES). Los análisis elementales se obtuvieron utilizando un analizador elemental Perkin-Elmer 240C. Los puntos de fusión se tomaron en un aparato de punto de fusión Thomas-Hoover, y no están corregidos. Todas las temperaturas se consignan en grados Celsius.

Se utilizaron placas de capa delgada Analtech Silica Gel GF y E. Merck Silica Gel 60 F-254 para la cromatografía en capa delgada. Tanto la cromatografía instantánea como la cromatografía por gravedad se registraron sobre gel de sílice E. Merck Kieselgel 60 (mallas 230-400). Las cromatografías líquidas de alta resolución (HPLC, del inglés High Performance Liquid Chromatography) analítica y preparativa se llevaron a cabo en cromatógrafos Rainin o Beckman. ODS se refiere a un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo. $5\ \mu$ Apex-ODS indica un soporte cromatográfico de gel de sílice derivatizado con octadecilsililo que tiene un tamaño de partícula nominal de $5\ \mu$, fabricado por Jones Chromatography, Littleton, Colorado. YMC ODS-AQ[®] es un soporte cromatográfico ODS y es una marca comercial registrada de YMC Co. Ltd., Kyoto, Japón. PRP-1[®] es un soporte cromatográfico polímero (estireno-divinilbenceno), y es una marca comercial registrada de Hamilton Co., Reno, Nevada). Celite[®] es un adyuvante de filtración compuesto de sílice de diatomeas lavada a los ácidos, y es una marca comercial registrada de Manville Corp., Denver, Colorado.

Con manipulación adecuada y protección de cualquier grupo químico funcional, la síntesis de los compuestos restantes de fórmula (I) se realiza por métodos análogos a los indicados anteriormente y a los descritos en la sección Experimental.

5 A fin de utilizar un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de los seres humanos y otros mamíferos, aquél se formula normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar como una composición farmacéutica.

10 Los compuestos calcilíticos se pueden listar por vías diferentes que incluyen administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica (transdérmica) o transmucosal. Para la administración sistémica, los compuestos pueden formularse en formas de dosificación oral
15 convencionales tales como cápsulas, tabletas, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires, y gotas concentradas.

Alternativamente, puede utilizarse inyección (administración parenteral), v.g., intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, y subcutánea. Para la inyección, los compuestos de
20 la invención se formulan en soluciones líquidas, preferiblemente en tampones o soluciones fisiológicamente compatibles, tales como solución salina, solución de Hank, o solución de Ringer. Adicionalmente, los compuestos se pueden formular en forma sólida y pueden redisolverse o suspenderse inmediata-
25 mente antes de su empleo. También pueden producirse formas liofilizadas.

La administración sistémica puede realizarse también por medios transmucosales o transdérmicos. Para administración transmucosal o transdérmica, se utilizan en la formulación
30 penetrantes apropiados para la barrera que debe permeabilizarse. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosal, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Adicionalmente, pueden utilizarse detergentes para facilitar la
35 permeación. La administración transmucosal, por ejemplo, puede realizarse por pulverizaciones nasales, supositorios rectales, o supositorios vaginales.

Para administración tópica, los compuestos de la invención se pueden formular en ungüentos, pomadas, geles, o cremas, como se conoce generalmente en la técnica.

Las cantidades de diversos compuestos calcilíticos a 5 administrar se pueden determinar por procedimientos estándar teniendo en cuenta factores tales como los valores CI_{50} y CE_{50} del compuesto, la semi-vida biológica del compuesto, la edad, el volumen y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado al paciente. La importancia de estos y otros 10 factores a considerar es conocida por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica.

Las cantidades administradas dependen también de las vías de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con biodisponibilidad oral baja, 15 tendrán que administrarse dosis relativamente mayores.

Preferiblemente, la composición se encuentra en forma de dosificación unitaria. Para aplicación oral, por ejemplo, puede administrarse una tableta o cápsula; para aplicación nasal, se puede administrar una dosis de aerosol medida; para 20 aplicación transdérmica, se puede administrar una formulación tópica o parche, y para suministro transmucosal, puede administrarse un parche bucal. En cada caso, la dosificación es tal que pueda administrarse al paciente una sola dosis.

Cada unidad de dosificación para administración oral 25 contiene convenientemente de 0,01 a 500 mg/kg, y preferiblemente de 0,1 a 50 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, calculada como la base libre. La dosis diaria para las vías parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosal o transdérmica contiene convenientemente de 0,01 mg a 100 mg/kg, de un compuesto de fórmula (I). Una formulación tópica contiene convenientemente 0,01 a 5,0% de un compuesto de fórmula (I). El ingrediente activo puede administrarse de una a seis veces al día, preferiblemente una sola vez, en cantidad suficiente para exhibir la 35 actividad deseada, como es fácilmente evidente para un experto en la técnica.

Tal como se utiliza en esta memoria, el "tratamiento" de una enfermedad incluye, pero sin carácter limitante, la prevención, retardo y profilaxis de la enfermedad.

Las enfermedades y trastornos que podrían tratarse o
5 prevenirse, dependiendo de las células afectadas, incluyen enfermedades o trastornos relacionados con el hueso y los principios minerales; hipoparatiroidismo; enfermedades o trastornos del sistema nervioso central tales como ataques súbitos, accidente cerebro-vascular agudo, traumatismo craneal, lesión de la médula espinal, deterioro de las células nerviosas inducido por hipoxia, tal como el que se produce en la parada cardíaca o la angustia neonatal, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad,
15 trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, esquizofrenia, síndrome neuroléptico maligno, y síndrome de Tourette; enfermedades que implican reabsorción excesiva de agua por el riñón, tales como el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), cirrosis, insuficiencia cardíaca congestiva, y nefrosis; hipertensión; prevención y/o disminución de la toxicidad renal de los antibióticos catiónicos (v.g., antibióticos aminoglicosídicos); trastornos de la motilidad intestinal tales como diarrea y
25 colon espástico; enfermedades ulcerosas GI; enfermedades GI con absorción excesiva de calcio tales como sarcoidosis; enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes de órganos; carcinoma de células escamosas; y pancreatitis.

En una realización preferida de la presente invención,
30 los presentes compuestos se utilizan para aumentar los niveles de hormona paratiroidea ("PTH") en suero. Los niveles de PTH en suero crecientes pueden ser útiles para tratar enfermedades tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, fractura, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral de carácter
35 maligno y osteoporosis.

Otro aspecto de la presente invención describe un método de tratamiento de un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un compuesto de la presente invención suficiente para incrementar el nivel de PTH en suero.

5 Preferiblemente, el método se realiza por administración de una cantidad del compuesto eficaz para causar un aumento en la duración y/o cantidad de nivel de PTH en suero suficiente para producir un efecto terapéutico.

En diversas realizaciones, el compuesto administrado a un
10 paciente causa un aumento de PTH sérica que tiene una duración de hasta una hora, aproximadamente una a aproximadamente veinticuatro horas, aproximadamente una a aproximadamente doce horas, aproximadamente una a aproximadamente seis horas, aproximadamente una a aproximadamente cinco horas, aproxima-
15 damente una a aproximadamente cuatro horas, aproximadamente dos a aproximadamente cinco horas, aproximadamente dos a aproximadamente cuatro horas, o aproximadamente tres a aproximadamente seis horas.

En realizaciones adicionales diferentes, el compuesto
20 administrado a un paciente causa un aumento en la PTH sérica de hasta dos veces, dos a cinco veces, cinco a diez veces, y al menos diez veces, mayor que el nivel pico de PTH en suero en el paciente. El nivel sérico pico se mide con respecto a un paciente que no está sometido a tratamiento.

25 La composición de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activas cuando se administran por vía oral puede formularse como jarabes, tabletas, cápsulas y pastillas. Una formulación de jarabe estará constituida generalmente por una suspensión o solución del compuesto o sal en
30 un vehículo líquido, por ejemplo etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente saborizante o colorante. Cuando la composición se encuentra en forma de una tableta, se puede utilizar cualquier vehículo farmacéutico empleado habitualmente para la preparación de formulacio-
35 nes sólidas. Ejemplos de vehículos de este tipo incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, gelatina, goma arábiga, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando

la composición se encuentra en forma de una cápsula es adecuada cualquier encapsulación habitual, por ejemplo la utilización de los vehículos mencionados anteriormente en una envoltura de cápsula de gelatina dura. En los casos en que la
5 composición se encuentra en forma de una cápsula con envoltura de gelatina blanda, puede considerarse cualquier vehículo farmacéutico empleado habitualmente para la preparación de dispersiones o suspensiones, por ejemplo gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una envoltura
10 de cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas están constituidas por una solución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que contiene opcionalmente un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo
15 polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

Las composiciones típicas para inhalación se encuentran en forma de una solución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.
20

Una formulación típica de supositorio comprende un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables que es activo cuando se administra por esta vía, con un agente ligante y/o lubricante, por ejemplo glicoles
25 polímeros, gelatinas, manteca de cacao u otras ceras o grasas vegetales de punto de fusión bajo, o sus análogos sintéticos.

Las formulaciones dérmicas y transdérmicas típicas comprenden un vehículo convencional acuoso o no acuoso, por ejemplo una crema, ungüento, loción o pasta, o se encuentran
30 en forma de un emplasto, parche o membrana medicinado(a).

Preferiblemente, la composición se encuentra en forma de dosis unitaria, por ejemplo una tableta, cápsula o dosis de aerosol medida, de tal modo que puede administrarse al paciente una dosis simple.
35

No son de esperar en ningún caso efectos toxicológicos inaceptables cuando los compuestos de la presente invención se administran de acuerdo con la presente invención.

La actividad biológica de los compuestos de fórmula (I) se demuestra por las pruebas siguientes:

(I) Ensayo de los inhibidores de los receptores de calcio

Se midió la actividad calcilítica por determinación del valor CI_{50} del compuesto de prueba para bloquear los aumentos de Ca^{2+} intracelular provocados por Ca^{2+} extracelular en células HEK 293 4.0-7 que expresan de manera estable el receptor humano de calcio. Las células HEK 293 4.0-7 se construyeron como ha sido descrito por Rogers et al., *J. Bone Miner. Res.* 10 Suppl. 1:S483, 1995 (que se incorpora en esta memoria por referencia). Se provocaron aumentos de Ca^{2+} intracelular por aumento del Ca^{2+} extracelular desde 1 a 1,75 mM. El Ca^{2+} intracelular se midió utilizando fluo-3, un indicador fluorescente de calcio.

El procedimiento fue como sigue:

1. Se mantuvieron las células en matraces T-150 en medios de selección (DMEM suplementado con 10% de suero de bovino fetal y 200 μ g/ml de higromicina B), en atmósfera constituida por 5% CO_2 :95% aire, a 37°C, y se dejaron crecer hasta 90% de confluencia.

2. Se decantó el medio y la monocapa de células se lavó dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) mantenida a 37°C. Después del segundo lavado, se añadieron 6 ml de EDTA al 0,02% en PBS y se incubó durante 4 minutos a 37°C. Después de la incubación, se dispersaron las células por agitación suave.

3. Las células de 2 ó 3 matraces se agruparon y se redujeron a un sedimento (100 x g). El sedimento de células se resuspendió en 10-15 ml de SPF-PCB+ y se redujo de nuevo a un sedimento por centrifugación. Este lavado se realizó dos veces.

El tampón de células paratiroideas exentas de sulfato y fosfato (SPF-PCB) contiene Na-Hepes 20 mM, de pH 7,4, NaCl 126 mM, KCl 5 mM, y $MgCl_2$ 1 mM. Se preparó SPF-PCB y se guar-

dó a 4°C. El día de su utilización se suplementó SPF-PCB con 1 mg/ml de D-glucosa y CaCl_2 1 mM, después de lo cual se dividió en dos fracciones. A una fracción se añadió sero-

5 Este tampón se utilizó para lavar, cargar y mantener las células. La fracción exenta de BSA se utilizó para diluir las células en la cubeta para las medidas de fluorescencia.

4. Se resuspendió el sedimento en 10 ml de SPF-PCB+ que contenía fluo-3 2,2 μM (Molecular Probes) y se incubó a la
10 temperatura ambiente durante 35 minutos.

5. Después del período de incubación, las células se redujeron a un sedimento por centrifugación. El sedimento resultante se lavó con SPF-PCB+. Después de este lavado, se resuspendieron las células en SPF-PCB+ a una densidad de 1-2
15 $\times 10^6$ células/ml.

6. Para el registro de las señales fluorescentes, se diluyeron 300 μl de la suspensión de células en 1,2 ml de tampón SPF que contenía CaCl_2 1 mM y 1 mg/ml de D-glucosa. Las medidas de fluorescencia se realizaron a 37°C con agita-
20 ción constante utilizando un espectrofluorímetro. Las longitudes de onda de excitación y emisión se midieron a 485 y 535 nm, respectivamente. Para calibrar las señales de fluorescencia, se añadió digitonina (5 mg/ml en etanol) para obtener F_{max} , y se determinó el valor F_{min} aparente por adición de
25 Tris-EGTA (Base-Tris 2,5 M, EGTA 0,3 M). La concentración de calcio intracelular se calculó utilizando la ecuación siguiente:

Calcio intracelular = $(F - F_{\text{min}} / F_{\text{max}}) \times K_d$; donde $K_d = 400 \text{ nM}$.

7. Para determinar la actividad calcilítica potencial de
30 los compuestos de prueba, se incubaron las células con el compuesto de prueba (o vehículo como control) durante 90 segundos antes de aumentar la concentración de Ca^{2+} extracelular desde 1 a 2 mM. Los compuestos calcilíticos se detectaron por su capacidad para bloquear, de manera dependiente de la
35 concentración, los aumentos en la concentración de Ca^{2+} intracelular provocados por el Ca^{2+} extracelular.

En general, aquellos compuestos que tienen valores CI_{50} más bajos en el Ensayo de los Inhibidores de los Receptores de Calcio son compuestos más preferidos. Los compuestos que tienen un valor CI_{50} mayor que $50 \mu M$ se consideran inactivos. 5 Compuestos preferidos son aquellos que tienen un valor CI_{50} de $10 \mu M$ o menor, compuestos más preferidos tienen un valor CI_{50} de $1 \mu M$, y los compuestos más preferidos tienen un valor CI_{50} de $0,1 \mu M$ o menor.

(II) Ensayo de fijación de los receptores de calcio

10 Células HEK 293 4.0-7 tranfectadas de manera estable con el Receptor de Calcio Paratiroideo Humano ("HuPCaR") se multiplicaron en matraces T180 de cultivo de tejidos. Se obtiene la membrana plasmática por homogeneización en Politron o "douncing" en vidrio en tampón (Tris-HCl 50 mM de pH 7,4, 15 EDTA 1 mM , $MgCl_2$ 3 mM) en presencia de un cóctel inhibidor de proteasas que contenía Leupeptina $1 \mu M$, Pepstatina $0,04 \mu M$, y PMSF 1 mM . Una parte alícuota de membrana se congeló fuertemente comprimida y se guardó a $-80^\circ C$. El compuesto marcado con 3H se sometió a radiomarcación hasta una actividad radioespecífica de 44 Ci/milimol y se dividió en partes alícuotas y guardó en nitrógeno líquido para estabilidad del trazador radioquímico. 20

Una mezcla de reacción típica contiene una concentración 2 nM del compuesto 3H ((R,R)-N-4'-metoxi-t-3-3'-metil-1'-etilfenil-1-(1-naftil)etilamina), o del compuesto 3H (R)-N- 25 [2-hidroxi-3-(3-cloro-2-cianofenoxi)propil]-1,1-dimetil-2-(4-metoxifenil)etilamina, 4-10 μg de membrana en tampón de homogeneización que contiene 0,1% de gelatina y 10% de EtOH en un volumen de reacción de 0,5 ml. La incubación se realiza 30 en tubos de polietileno de 12 x 75 en un baño de agua y hielo. Se añaden a cada tubo 25 μl de la muestra de prueba en EtOH al 100%, seguido por 400 μl de tampón de incubación frío, y 25 μl del compuesto 3H 40 nM en EtOH al 100% para una concentración final de 2 nM. La reacción de fijación se inicia por la adición de 50 μl de membrana de HEK 293 4.0-7 de 35 80-200 $\mu g/ml$ diluida en tampón de incubación, y se deja incubar a $4^\circ C$ durante 30 min. El tampón de lavado es Tris-HCl 50

mM que contiene 0,1% de PEI. La fijación inespecífica se determina por adición de un exceso de 100 veces de ligando homólogo sin marcar, y generalmente es el 20% de la fijación total. La reacción de fijación se termina por filtración rápida sobre filtros GF/C pretratados con 1% de PEI, utilizando un equipo Brandel Harvester. Los filtros se introducen en fluido de centelleo y se evalúa la radiactividad por recuento de centelleo de líquidos.

Los ejemplos siguientes son ilustrativos de la presente invención, pero no tienen por objeto limitar la misma en modo alguno.

Ejemplo 1

Hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-etilcarboxil]fenil]fenoxilpropil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

15 a) 2-Hidroxil-4-bromobenzonitrilo

Una mezcla de 2-fluoro-5-bromobenzonitrilo (30 g, 152,3 milimoles), acetato de potasio (222,4 g, 228,5 milimoles), y éter 18-corona-6 (60,4 g, 288,5 milimoles) en MeCN (400 ml) se calentó a reflujo en 36 h. Se enfrió la mezcla, se añadió NaOH 2,5 N (200 ml), y se agitó a la temperatura ambiente (TA) durante una noche. La mezcla se extrajo con éter (se desechó). La capa acuosa se acidificó con HCl 6 N, se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se concentró, y se purificó por cromatografía instantánea en columna (40% EtOAc/Hex) para dar una espuma de color amarillo claro (24,45 g, 81%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,13 (dd, J = 1,7, 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

b) 4-[[[3-Hidroxil-4-ciano]fenil]benzoato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 1A (3,0 g, 1,52 milimoles), ácido p-carboxilbenceno-borónico (3,02 g, 1,82 milimoles), (Ph₃P)₄-Pd (0,88 g, 0,76 milimoles), y Na₂CO₃ 2 M (38 ml, 7,6 milimoles) en tolueno/EtOH (60 ml, 4:1) se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (desechado), y se acidificó con HCl 6 N. El sólido de color canela (3,6 g, 99%), se filtró, secó, disolvió en EtOH, y se añadió HCl 4 M en p-dioxano (20 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24

h. Se enfrió la mezcla, se concentró, se recogió en agua, se agitó, se filtró, y se secó el sólido blanquecino (3,75 g, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 4,34 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 8,06 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H).

c) 4-[[3-[[R-Glicidil]oxil]metil-4-ciano]fenil]benzoato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 1b (0,71 g, 2,7 milimoles), carbonato de potasio (0,73 g, 5,3 milimoles), y R-glicidil-3-nitrobencenosulfonato (0,73 g, 2,8 milimoles) en acetona (30 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla, se concentró, se recogió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino (0,7 g, 82%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,78 (dd, $J = 2,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,20 (dd, $J = 6,5, 11,7$ Hz, 1H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,72 (dd, $J = 2,6, 11,7$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,4, 8$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H).

d) Hidrocloreuro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-etilcarboxil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

Una mezcla del Ejemplo 1c (0,5 g, 1,5 milimoles), perclorato de litio (0,34 g, 1,7 milimoles) y 1,1-dimetil-2-naftil-etilamina (0,43 g, 3,1 milimoles) en MeCN desecado (15 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla, se concentró, se recogió en agua, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron, y se purificaron por cromatografía instantánea en columna (3% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar una espuma blanquecina, que se disolvió en p-dioxano, y se añadió HCl 4 M en p-dioxano, se concentró, y se trituró en éter para dar el producto deseado como un sólido blanquecino (0,65 g, 80%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,25 (s, 6H), 1,32 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 6,12

(d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,93 (m, 5H), 8,01 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,10 (dd, $J = 1,3, 8,6$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,82 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 9,23 (t, $J = 8$ Hz, 1H). MS (m/z): 523,6 (M^+).

5

Ejemplo 2

Hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

A una solución agitada del Ejemplo 1d (0,3 g, 0,57 milimoles) en p-dioxano (10 ml) se añadió NaOH 2,5 N, y se agitó durante una noche. Se concentró la mezcla, se recogió en agua, y se acidificó con HCl 2 N hasta pH = 4. El sólido blanquecino se separó por filtración. Se disolvió el sólido en MeOH, y se añadió HCl 4 M en p-dioxano, y se concentró para dar un sólido blanquecino (0,28 g, 100%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 6H), 3,12 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,80 (m, 6H), 8,05 (m, 3H), 8,21 (s, 1H). MS (m/z): 495,4 (M^+).

Ejemplo 3

Hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[2-etoxicarbonil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

a) 2-[[[3-Hidroxil-4-ciano]fenil]benzaldehído

Una mezcla de Ejemplo 1a (1,0 g, 5,05 milimoles), ácido 2-formilbenceno-borónico (0,91 g, 6,06 milimoles), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (0,3 g, 0,26 milimoles), y Na_2CO_3 2 M (10 ml, 25,3 milimoles) en tolueno/EtOH (20 ml, 4:1) se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con éter (desechado), y se acidificó con HCl 6 N. El sólido de color canela (1,1 g, 99%) se filtró y se secó. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,31 (s, 1H), 7,34 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 10,1 (s, 1H), 11,35 (s, 1H).

b) 2-[[[3-Hidroxil-4-ciano]fenil]benzoato de etilo

Una mezcla del Ejemplo 3a (1,1 g, 5,02 milimoles), MnO_2 (2,18 g, 25,1 milimoles), y KCN (0,07 g, 1,01 milimoles) en EtOH (20 ml) se agitó a TA durante 24 h. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado, se recogió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera,

se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron y se purificaron por cromatografía instantánea en columna (40% EtOAc/Hex) para dar un sólido blanquecino (1,3 g, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,15 (t, $J = 7$ Hz, 3H), 4,12 (q, $J = 7$ Hz, 2H), 6,87 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 1,3, 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (J = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,79 (dd, $J = 1,3, 7,6$ Hz, 1H), 11,2 (s, 1H).

c) 2-[[3-[[R-Glicidil]oxil]metil-4-ciano]fenil]benzoato de etilo

10 Siguiendo el procedimiento el Ejemplo 1c, se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (0,85 g, 86%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 2,78 (dd, $J = 2,6, 4,9$ Hz, 1H), 2,91 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,44 (m, 1H), 4,05 (m, 3H), 4,65 (dd, $J = 2,6, 11,7$ Hz, 1H), 15 6,95 (dd, $J = 1,3, 7,6$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,65 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,72 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

d) Hidrocloreuro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[2-etoxicarbonil]fenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

20 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1d, se obtuvo el compuesto del título como un sólido anaranjado (0,65 g, 81%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (s, 6H), 2,89 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,12 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H); 7,21 25 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H); 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 5H). MS (m/z): 523,4 (M^+).

Ejemplo 4

30 Hidrocloreuro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[2-carboxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1e, se convirtió el compuesto 4d en el compuesto del título y se obtuvo como un sólido blanquecino (0,05 g, 69%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,23 (s, 6H), 2,89 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45 35 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 5H). MS (m/z): 495,4 (M^+).

Ejemplo 5

Hidrocloreuro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[4-carbetoxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

a) 2-Hidroxi-5-bromobenzonitrilo:

5 A una solución agitada y enfriada (-20°C) de 2-cianofenol (30 g, 252 milimoles) en MeCN desecado (400 ml) se añadieron HBF₄.Et₂O (45 g, 277,1 milimoles), y N-bromosuccinimida (53,8 g, 302,3 milimoles). Una vez completada la adición, se calentó la mezcla hasta TA, y se agitó durante 4 h. Se enfrió la
10 mezcla y se extinguió con NaHSO₃ acuoso al 50%. Se concentró la mezcla para eliminar el exceso de MeCN. El sólido blanquecino así obtenido se filtró y secó al aire (42,4 g, 85%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,99 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 2,5, 8,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

15 b) 2-[[R-Glicidil]oxo]-5-bromobenzonitrilo:

Una mezcla del Ejemplo 5a (5 g, 25,3 milimoles), carbonato de potasio (5,3 g, 37,9 milimoles), y R-glicidil-3-nitrobenzenosulfonato (6,9 g, 26,5 milimoles) en acetona (150 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla, se
20 concentró, se recogió en agua, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar un sólido blanquecino (0,7 g, 82%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 2,74 (dd, J = 2,6, 5,0 Hz, 1H), 2,88 (t, J = 5 Hz, 1H), 3,38 (m, 1H),
25 4,02 (dd, J = 6,4, 11,6 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 2,6, 11,6 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,5 Hz, 1H).

c) N-[2R-Hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-bromofenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

30 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1d, se preparó el compuesto del título como una espuma amarilla (9,2 g, 75%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (s, 3H), 1,15 (s, 3H), 2,47 (s, 2H), 2,97 (m, 3H), 3,02 (dd, J = 4,6, 12,1 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,09 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H),
35 7,31 (dd, J = 2,6, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,61 (m, 3H), 7,79 (m, 3H). MS (m/z): 455,4 (M⁺).

d) Hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[4-etilcarboxilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

Una mezcla del Ejemplo 5c (0,4 g, 0,88 milimoles), ácido p-carboxilbencenoborónico (0,18 g, 1,06 milimoles), $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{-Pd}$, y Na_2CO_3 2 M (1,8 ml, 3,6 milimoles) en tolueno/EtOH (10 ml, 4:1) se calentó a reflujo durante 24 h. Se enfrió la mezcla, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (desechado) y se acidificó con HCl 6 N. El sólido de color canela se separó por filtración y se secó al aire. Se agitó el sólido en EtOH y se añadió HCl 4 M en p-dioxano. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió y se concentró, se recogió en agua, se neutralizó con NaOH 2,5 N, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos se secaron, concentraron, y purificaron por cromatografía instantánea en columna (3% MeOH/ CH_2Cl_2) para proporcionar una espuma blanquecina, que se disolvió en p-dioxano y se añadió HCl 4 M, se concentró, y se trituró en éter para dar un sólido blanquecino (0,34 g, 70%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 6H), 1,32 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,42 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 6,12 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,46 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 7,92 (m, 5H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 1,3, 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,82 (t, J = 8 Hz, 1H), 9,22 (t, J = 8 Hz, 1H). MS (m/z): 523,6 (M^+).

Ejemplo 6

25

Hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[4-carboxilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1e, se preparó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,06 g, 55%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,25 (s, 6H), 3,12 (s, 2H), 3,25 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,80 (m, 6H), 8,05 (m, 3H), 8,21 (s, 1H). MS (m/z): 495,4 (M^+).

Ejemplo 7

Hidrocloruro de N-[2R-Hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[2-formilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

35

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5d, se preparó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,06 g,

70%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,32 (s, 6H), 3,21 (s, 2H), 3,42 (m, 2H), 4,42 (m, 3H), 6,11 (s, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,62 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,81 (m, 3H), 7,97 (m, 6H), 8,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,12 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 9,92 (s, 1H). MS (m/z): 479,5 (M^+).

Ejemplo 8

Hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-formilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 5d, se preparó el compuesto del título como un sólido de color canela (0,06 g, 72%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,98 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,15 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 7,11 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,7, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,78 (m, 6H), 7,90 (dd, $J = 1,7, 8,4$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 10,1 (s, 1H). MS (m/z): 479,5 (M^+).

Ejemplo 9

Hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-hidroximetilfenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

A una solución agitada del Ejemplo 4a (0,1 g, 0,21 milimoles) en etanol (5 ml) se añadió NaBH_4 (0,031 g, 0,84 milimoles). Después de agitar a TA durante media hora, se extinguió la mezcla con HCl 1 N, y se extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas se extrajeron y se secaron sobre MgSO_4 , se concentraron, y se purificaron por cromatografía instantánea en columna (7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar un aceite incoloro, que se disolvió en p-dioxano y se añadió HCl 4 M en p-dioxano, se concentró, y se trituro en éter para proporcionar un sólido blanquecino (0,55 g, 60%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,89 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 2,95 (dd, $J = 6,8, 12,1$ Hz, 1H), 3,05 (dd, $J = 4,8, 12,1$ Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (m, 6H), 7,60 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (m, 5H). MS (m/z): 481,4 (M^+).

Ejemplo 10

Hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-hidroximetil-fenil]fenoxilpropil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se preparó el compuesto del título como un sólido blanco (0,1 g, 67%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 2,89 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 2,95 (dd, J = 6,8, 12,1 Hz, 1H), 3,05 (dd, J = 4,8, 12,1 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,15 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 4,80 (s, 2H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (m, 6H),
10 7,60 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,81 (m, 5H). MS (m/z): 481,4 (M⁺).

Ejemplo 11

Hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-etoxilcarbonyl]fenil]fenoxilpropil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

15 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se preparó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,050 g, 79%). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,14 (s, 3H), 1,16 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,98 (s, 2H), 3,02 (dd, J = 6,8, 12,1 Hz, 1H), 3,18 (dd, J = 4,8, 12,1 Hz, 1H), 4,05 (m, 1H),
20 4,18 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (m, 7H), 8,1 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H). MS (m/z): 523,6 (M⁺).

Ejemplo 12

25 **Hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-carboxifenil]fenoxilpropil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina**

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título como un sólido blanquecino (0,100 g, 79%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,14 (s, 3H), 1,16 (s,
30 3H), 2,98 (s, 2H), 3,0 (dd, J = 6,8, 12,1 Hz, 1H), 3,15 (dd, J = 4,8, 12,1 Hz, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,31 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,4 (m, 4H), 7,6 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (m, 4H), 7,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 8,1 (s, 1H), 8,21 (s, 1H). MS (m/z): 495,5 (M⁺).

Ejemplo 13

Hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-carboxifenil]fenoxil]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina

5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se preparó el compuesto del título como un sólido de color canela (0,065 g, 55%). ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 1,23 (s, 6H), 2,89 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 4,23 (m, 2H), 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,62 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,85 (m, 5H). MS
10 (m/z): 495,4 (M⁺).

Pueden prepararse formulaciones para uso farmacéutico que incorporan compuestos de la presente invención en diversas formas y con numerosos excipientes. Ejemplos de tales formulaciones se dan a continuación.

15

Ejemplo 14

Formulación para inhalación

Un compuesto de fórmula (I) (1 mg a 100 mg) se administra en forma de aerosol a partir de un inhalador de dosis medidas para suministrar la cantidad deseada de fármaco por utiliza-
20 ción.

Formulación de tabletas

Tabletas/ingredientes	Por tableta
1. Ingrediente activo (Comp. de fórmula (I))	40 mg
25 2. Almidón de maíz	20 mg
3. Acido algínico	20 mg
4. Alginato de sodio	20 mg
5. Estearato de Mg	13 mg

30 **Procedimiento para formulación de tabletas**

Los ingredientes 1, 2, 3 y 4 se mezclan en un mezclador/homogeneizador adecuado. Se añade una cantidad suficiente de agua poco a poco a la mezcla homogénea con mezclado cuida-
dosa después de cada adición, hasta que la masa adquiere una
35 consistencia que permite su conversión en gránulos húmedos. La masa húmeda se convierte en gránulos haciéndola pasar a

través de un granulador oscilante utilizando un tamiz de malla N° 8 (2,38 mm). Los gránulos húmedos se secan luego en un horno a 60°C hasta sequedad. Los gránulos secos se lubrican con el ingrediente N° 5, y los gránulos lubricados se comprimen en una prensa de tabletas adecuada.

Ejemplo 15

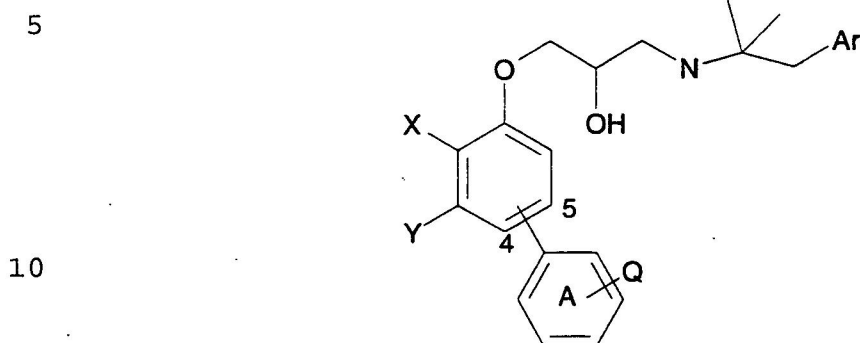
Formulación parenteral

Se prepara una composición farmacéutica para administración parenteral por disolución de una cantidad apropiada de un compuesto de fórmula (I) en polietilenglicol con calentamiento. Esta solución se diluye luego con agua para inyecciones (hasta 100 ml). La solución se hace estéril a continuación por filtración a través de un filtro de membrana de 0,22 micrómetros, y se guarda herméticamente en envases estériles.

Todas las publicaciones, con inclusión pero sin carácter limitante de patentes y solicitudes de patente citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en esta memoria por su referencia como si se indicara específica e individualmente que cada publicación individual se incorporara por referencia al igual que si se expusiera con todo detalle.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto seleccionado de la fórmula (I) indicada a continuación:



Fórmula (I)

15 en la cual:

A representa un anillo de arilo que está unido en la posición 4 ó 5, como se indica;

X se selecciona del grupo constituido por CN, NO₂, Cl, F y H;
Y se selecciona del grupo constituido por Cl, F, Br, I y H;

20 Q se selecciona del grupo constituido por H, R₁, SO₂R₁,
R₁C(O)OR'₁, tetrazol, CH₂OH, COH, SO₂NR₁R'₁, C(O)NR₁R'₁, y
NR₁SO₂R'₁, en cuyas fórmulas R₁ y R'₁ se seleccionan indepen-
dientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo
C₁₋₄, y alquilo opcionalmente sustituido,

25 o R₁ y R'₁ forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 7
miembros opcionalmente sustituido; y

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

2.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en
el cual cualesquiera sustituyentes alquilo se seleccionan del
grupo constituido por CN, arilo, CO₂R, CO₂NHR, OH, OR, CO,
NH₂, halo, CF₃, OCF₃ y NO₂, en cuyas fórmulas R representa H,
35 alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₅, alquino
C₂₋₅, heterocicloalquilo, arilo o aril-alquilo C₁₋₄.

3.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual cualesquiera sustituyentes de fenilo o naftilo se seleccionan del grupo constituido por OH, halo, CO_2R_1 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , OSO_2R_1 , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$, $\text{O}-(\text{CH}_2)_n$ y CO_2R_1 , en cuyas fórmulas n es un número entero de 0 a 3 y R_1 representa alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} o cicloalquilo C_{3-6} .

4.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el cual cualesquiera sustituyentes de heteroarilo se seleccionan del grupo constituido por OH, OCH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, halo, CO_2R_1 , alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , CN, NO_2 , OCF_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$, y $\text{O}-(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{R}_1$.

5.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo constituido por:

- 15 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[2-carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-[naftil]etilamina;
- 20 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[2-carboxi]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-[2-naftil]etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-carboxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 25 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[carbetoxifenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-formilfenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-formilfenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 30 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[hidroximetil]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[2-hidroximetilfenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
- 35 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[etil]carboxil]]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;

42
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-carboxifenil]-fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina; e
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-carboxifenil)fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina.

5 6.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, seleccionado del grupo constituido por:

hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[2-carbetoxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carbetoxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
10 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-[naftil]etilamina;
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-carboxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
15 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[carbetoxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-formilfenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-formilfenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
20 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[hidroximetil]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[2-hidroximetil]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
25 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[etil]carboxil]]fenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-carboxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina; e
hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-carboxifenil)fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina.
30

7.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, seleccionado del grupo constituido por:

hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[2-carbetoxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
35 hidrocloruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-5-[4-carbetoxifenil]fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;

- 46
- ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-5-[[4-carboxi]fe-
nil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-[naftil]etilamina;
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[4-carboxife-
nil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - 5, hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[carbetoxifenil]-
fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[2-formilfenil]-
fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[3-formilfenil]-
10 fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[hidroxime-
til]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[2-hidroximetil-
fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - 15 hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[[2-ciano-4-[[3-[[etil]carbo-
xil]]fenil]fenoxi]propil]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina;
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-[3-carboxifenil]-
fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina; e
 - ✓ hidrocioruro de N-[2R-hidroxi-3-[2-ciano-4-(2-carboxifenil)-
20 fenoxi]propil]]-1,1-dimetil-2-(2-naftil)etilamina.

8.- Un método para antagonizar un receptor de calcio, que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de ello una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

- 25 9.- Un método de tratamiento de una enfermedad o trastor-
no caracterizada(o) por una homeostasis anormal de los huesos o de los principios minerales, que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de tratamiento por padecer dicha enfermedad o trastorno, una cantidad eficaz de
30 un compuesto de la reivindicación 1.

10.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual la enfermedad o trastorno de los huesos o de los principios minerales se selecciona del grupo constituido por osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hiper-
35 calcemia humoral, enfermedades malignas y osteoporosis.

11.- Un método de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual la enfermedad o trastorno de los huesos o los principios minerales es osteoporosis.

12.- Un método para incrementar los niveles de hormona
5 paratiroidea en suero, que comprende administrar a un individuo que se encuentra en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

RESUMEN

Se proporcionan nuevos compuestos calcilíticos.

Se retiraron los folios 51 y 52
correspondientes a la tarjeta para el archivo de
temático y a la tarjeta para el archivo de
propietario.

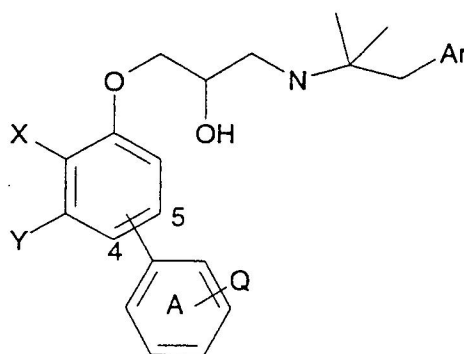
Cód 202010
Marzo 24/00

EXTRACTO PARA PUBLICACION
 SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) No.SOLICITUD: 00-6199 (51) INT.CL: A61K 31/13
 (22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 2000-02-02 (71) SOLICITANTE: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
 (30) PRIORIDAD: SI
 (31) No.DE SOLICITUD: 60/118,240 (72) INVENTOR(ES): Amparo Maria Lago
 (32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Febrero 2,1999
 (33) PAÍS: US (74) APODERADO: GERMAN CASTILLO GRAU
 (54) TÍTULO: COMPUESTOS CALCILITICOS

(57) RESUMEN:

1.- Un compuesto seleccionado de la fórmula (I) indicada a continuación:



Fórmula (I)

en la cual:

A representa un anillo de arilo que está unido en la posición 4 ó 5, como se indica;

X se selecciona del grupo constituido por CN, NO₂, Cl, F y H;

Y se selecciona del grupo constituido por Cl, F, Br, I y H;

Q se selecciona del grupo constituido por H, R₁, SO₂R₁,

R₁C(O)OR'₁, tetrazol, CH₂OH, COH, SO₂NR₁R'₁, C(O)NR₁R'₁, y

NR₁SO₂R'₁, en cuyas fórmulas R₁ y R'₁ se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo

C₁₋₄, y alquilo opcionalmente sustituido,

52
A
C

o R_1 y R_1' forman juntos un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido; y

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

53

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☒

Modelo de Utilidad ☐

☒ Nombre e identificación del solicitante

☒ Nombre e identificación del inventor

☒ Título o nombre de la invención

☒ Descripción

☒ Reivindicaciones

☒ Resumen

☒ Comprobante de pago

6

45

50

3

COMPLETA

INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

☐ Nombre e identificación del solicitante

☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador

☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse

☐ Representación gráfica

☐ Comprobante de pago

COMPLETA

INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE.

Fecha

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-6199.

Fecha: 3 de febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 13 de octubre de 1994,
del folio 78.086 al folio 78.091 del
libro de Protocolo N° 265, obra el poder
N° 15.479 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM CORPORATION

domiciliado(a) en Filadelfia - Pensilvania.
E.U.A.

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS FELIPE CASTILLO
GIBSON.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE: 0-6199

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

2000-02-03
430

- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, de acuerdo con lo previsto en el art. 12 de la Decisión 344.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Indicó fuente normativa de reciprocidad (Decisión 344, art. 12; Decreto 117/94, art. 4 literal f).
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Contiene la copia de la solicitud de la cual reclama prioridad (art. 14-b Decisión 344).
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Contiene la traducción oficial de las reivindicaciones de la primera solicitud de patente, avalada por el Ministerio de Relaciones Exteriores (arts. 14-c Decisión 344, 4-e) Decreto 117/94, Circular externa número 004 de 1997).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 3 de febrero del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

Folio 58

56

RADICACIÓN Nº 00-6199

CONCEPTO TÉCNICO Nº 494 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES A61K 31/13

2000-03-24
372

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | |
|--|--|
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94). |
| SI ☒ NO ☐ | Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980). |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d). |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94. |
| SI ☐ NO ☒ | Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94. |
| * SI ☐ NO ☒ | Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |
| * SI ☒ NO ☐ | Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94). |

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 24 /00

-----cód 202010-----
EXAMINADOR TÉCNICO

57.
89

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1º EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 494

EXPEDIENTE N° 0-6199

IPC A61K 31/13

- * Debe tenerse en cuenta que el título de la solicitud debe definir en forma breve y precisa el objeto de la invención. Por este motivo, el título de la solicitud debe corregirse de forma tal que en el se especifique el nombre o grupo químico al cual pertenecen los compuestos de la invención. Esto con el fin que el título cumpla con su objeto de ubicar al lector en el campo tecnológico de la invención.

El resumen con el objeto de la invención y el resumen que aparece en la tarjeta para el archivo temático, deben ampliarse de forma tal, se establezca la estructura de los compuestos de la invención con sus respectivos sustituyentes.

En la reivindicación 3 se debe revisar, aclarar y corregir cuando se establece que R₁ representa "cicloalquilo C₃₋₆", ya que no es claro porqué se establece dos veces el sustituyente cicloalquilo C₃₋₆.

Revisar y corregir las reivindicaciones 6 y 7, ya que en ambas reivindicaciones se desean proteger los mismos compuestos; es decir, no exista ninguna diferencia entre lo que se desea proteger en dichas reivindicaciones. Esto se presta para confusión.

Al corregir las reivindicaciones, debe anexarse nuevo capítulo reivindicatorio.

- * Al corregir el título de la solicitud, es necesario anexar nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Al corregir la reivindicación 1, es necesario corregir el resumen que aparece en el extracto para publicación.

Adjuntar el arte final de la figura característica (fórmula I) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

Santa Fe de Bogotá D.C., 24 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

58
60

EXPEDIENTE 0-6199

AUTO 0262

2000-03-30
430

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor German Castillo Grau, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 30 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA