



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 303 099**

51 Int. Cl.:

C07D 321/00 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

A61P 19/08 (2006.01)

A61P 19/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 3/14 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04784821 .3**

86 Fecha de presentación : **23.09.2004**

87 Número de publicación de la solicitud: **1664013**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **07.06.2006**

54 Título: **Compuestos calcilíticos.**

30 Prioridad: **24.09.2003 US 506001 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.08.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.08.2008

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Marquis, Robert, W., Jr.**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos calciolíticos.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos calciolíticos, a composiciones que contienen estos compuestos y a su uso como antagonistas del receptor de calcio.

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

15 La PTH es el principal factor endocrino que regula la homeostasis del Ca^{2+} en la sangre y los fluidos extracelulares. La PTH, actuando sobre las células óseas y renales, incrementa los niveles de Ca^{2+} en la sangre. Este incremento de Ca^{2+} extracelular actúa a continuación como una señal de realimentación negativa, disminuyendo la secreción de PTH. Esta relación recíproca entre el Ca^{2+} extracelular y la secreción de PTH forma un importante mecanismo que mantiene la homeostasis del Ca^{2+} corporal.

20 El Ca^{2+} extracelular actúa directamente sobre las células paratiroideas para regular la secreción de PTH. Ha sido confirmada la existencia de una proteína de la superficie de la célula paratiroidea que detecta cambios en el Ca^{2+} extracelular. Véase Brown *et al.*, Nature 366:574, 1993. En las células paratiroideas, esta proteína, el receptor de calcio, actúa como receptor del Ca^{2+} extracelular, detecta cambios en la concentración del ion de Ca^{2+} extracelular, e inicia una respuesta celular funcional, la secreción de PTH.

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

30 Se conocen varios compuestos que imitan los efectos del Ca^{2+} extracelular en una molécula receptora de calcio. Los calciolíticos son compuestos capaces de inhibir la actividad del receptor de calcio, provocando por ello una disminución de las actividades en uno o más receptores de calcio inducidas por el Ca^{2+} extracelular. Los calciolíticos son útiles como moléculas guía en el descubrimiento, desarrollo, diseño, modificación y/o construcción de moduladores de calcio útiles, que son activos en los receptores de Ca^{2+} . Tales calciolíticos son útiles en el tratamiento de varios estados de enfermedad caracterizados por niveles anormales de uno o más componentes, por ejemplo, polipéptidos tales como hormonas, enzimas o factores de crecimiento, la expresión y/o secreción de los cuales está regulada o afectada por la actividad en uno o más de los receptores de Ca^{2+} . Las enfermedades o trastornos blanco para los compuestos calciolíticos incluyen enfermedades que implican la anormal homeostasis ósea y mineral.

35 La homeostasis anormal de calcio está caracterizada por una o más de las siguientes actividades: un anormal incremento o disminución de calcio en suero; un anormal incremento o disminución de la secreción urinaria de calcio; un anormal incremento o disminución de los niveles de calcio óseo (por ejemplo, tal como se verifica por medidas de la densidad mineral ósea); una anormal absorción del calcio de la dieta; un anormal incremento o disminución de la producción y/o desprendimiento de mensajeros que afectan a los niveles de calcio en suero tales como PTH y calcitonina; y un anormal cambio en la respuesta inducida por los mensajeros que afecta a los niveles de calcio en suero.

40 De este modo, los antagonistas del receptor de calcio ofrecen un planteamiento único de la farmacoterapia de enfermedades asociadas a la anormal homeostasis mineral u ósea, tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada a la malignidad y a la curación de fracturas, y osteoporosis.

55 **Sumario de la invención**

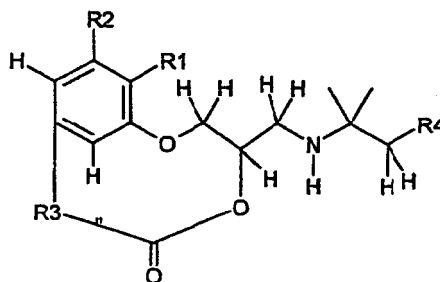
La presente invención comprende nuevos antagonistas del receptor de calcio representados por la Fórmula (I) aquí a continuación y su uso como antagonistas del receptor de calcio en el tratamiento de varias enfermedades asociadas a la anormal homeostasis mineral u ósea, que incluyen pero no están limitadas a hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral asociada a la malignidad y a la curación de fracturas, y osteoporosis.

60 La presente invención proporciona adicionalmente el uso de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), indicado aquí a continuación, para la fabricación de un medicamento para antagonizar receptores de calcio en un animal, incluyendo seres humanos, que lo necesite.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), indicado aquí a continuación, para la fabricación de un medicamento para incrementar los niveles en suero de la hormona paratiroidea en un animal, incluyendo seres humanos, que lo necesite.

5 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención se seleccionan de la Fórmula (I) aquí a continuación:



R1 es CN o halógeno

R2 es halógeno o H

R3 es alquilo de C₃₋₇, o alqueno de C₃₋₇; opcionalmente sustituido

R4 se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilo condensado, dihidro, arilo condensado con tetrahydro, y heteroarilo, sin sustituir o sustituido con cualquier sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, CF₃, OCF₃, CN y NO₂.

Tal como se usa aquí, "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido unido por enlaces sencillos carbono-carbono y que tiene 1-20 átomos de carbono unidos conjuntamente. El grupo hidrocarbonado del alquilo puede ser lineal o ramificado. Preferentemente, los sustituyentes en el alquilo sustituido se seleccionan del grupo que consiste en arilo, CO₂R, CO₂NHR, OH, OR, CO, NH₂, halo, CF₃, OCF₃ y NO₂, en los que R representa H, alquilo de C₁₋₄, cicloalquilo de C₃₋₆, alqueno de C₂₋₅, alquino de C₂₋₅, heterocicloalquilo, o arilo. Los sustituyentes adicionales se seleccionan de F, Cl, Br, I, N, S y O. Preferentemente, no están presentes más de tres sustituyentes. Más preferentemente, el alquilo tiene 1-12 átomos de carbono y está sin sustituir. Preferentemente, el grupo alquilo es lineal.

Tal como se usa aquí "cicloalquilo" se refiere a anillos carbocíclicos de 3-7 miembros opcionalmente sustituidos en los que cualquier sustituyente se selecciona del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, N(R₄)₂, SR₄ y OR₄, a menos que se indique lo contrario.

Tal como se usa aquí, "arilo" se refiere a un grupo aromático opcionalmente sustituido por lo menos con un anillo que tiene un sistema conjugado de electrones pi, que contiene hasta dos sistemas de anillo conjugados o condensados. Arilo incluye arilo carbocíclico, y grupos biarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos. Los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo. El arilo más preferido incluye fenilo. Los sustituyentes preferidos se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₄, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R y NO₂, en los que R representa alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₆.

Tal como se usa aquí, "heteroarilo" se refiere a un anillo arilo que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos tales como N, S, u O.

Tal como se usa aquí, "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y contiene hasta 5 átomos de carbono unidos conjuntamente. La cadena hidrocarbonada de alqueno puede ser lineal, ramificada o cíclica. Cualquier sustituyente se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₄, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R y NO₂, en los que R representa alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₆.

Tal como se usa aquí, "alquino" se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido que contiene por lo menos un triple enlace carbono-carbono entre los átomos de carbono y contiene hasta 5 átomos de carbono unidos conjuntamente. El grupo hidrocarbonado del alquino puede ser lineal, ramificado o cíclico. Cualquier sustituyente se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁₋₄, OCF₃, CF₃, OMe, CN, OSO₂R y NO₂, en los que R representa alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₆.

ES 2 303 099 T3

Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétrico y pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. Todos estos compuestos y diastereoisómeros se contempla que están dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

(R)-4-[(2-Indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-6-oxo-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]-pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-14-carbonitrilo;

(R)-13,14-Difluoro-4-[(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-2,5-dioxabicyclo-[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona;

(R)-4-[[2-(5-Clorotiofen-2-il)-1,1-dimetiletilamino]metil]-13,14-difluoro-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona;

(R)-4-[[2-(5-Clorotiofen-2-il)-1,1-dimetiletilamino]metil]-6-oxo-2,5-dioxabicyclo-[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-14-carbonitrilo;

(R)-14-Bromo-4-[(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-2,5-dioxabicyclo-[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona; y

(R)-14-Bromo-4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-1,1-dimetiletilamino]metil]-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona.

Las sales farmacéuticamente aceptables son sales no tóxicas en las cantidades y concentraciones a las que se administran. Las 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, benzenosulfonato, p-toluenosulfonato, ciclohexilsulfamato y quinato. Una sal preferida es un hidrocloreuro. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener 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 benzenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido ciclohexilsulfámico, ácido fumárico, y ácido quínico.

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

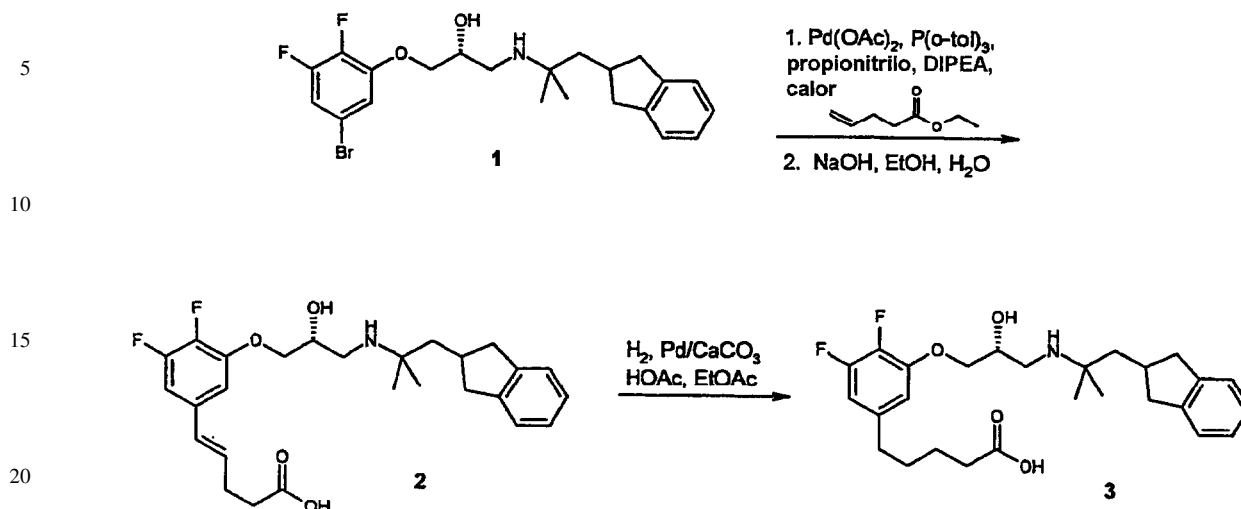
La presente invención proporciona compuestos de la Fórmula (I) anterior, que se pueden preparar usando técnicas estándar. Una estrategia global para preparar los compuestos preferidos descritos aquí se puede llevar a cabo como se describe en esta sección. Los ejemplos, a continuación, ilustran la síntesis de compuestos específicos. Usando los protocolos descritos aquí como modelo, un experto en la técnica puede producir fácilmente otros compuestos de la presente invención.

Todos los reactivos y disolventes se obtuvieron de vendedores comerciales. Los materiales de partida se sintetizaron usando técnicas y procedimientos estándar.

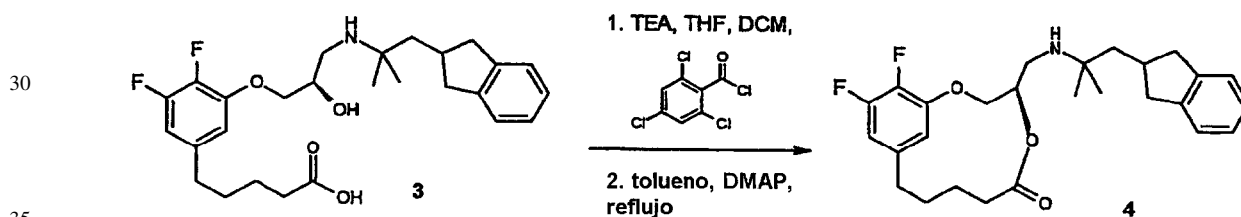
(Esquema pasa a página siguiente)

ES 2 303 099 T3

Esquema de Síntesis 1



Esquema de Síntesis 2



Preparación general

40 El Esquema de Síntesis 1 describe la preparación de ácido pentenoico 3. La copulación de Heck del bromuro 1 conocido con una olefina tal como etil-4-pentenoato proporciona el éster α,β -insaturado que se saponifica (sin purificación) con una base tal como hidróxido de sodio en etanol y agua para proporcionar el ácido pentenoico 2. El ácido pentenoico se reduce en condiciones que son comunes para la técnica tales como H en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbonato de calcio para proporcionar el ácido saturado 3. Como se representa en el Esquema de Síntesis 2, el ácido 3, se cicla en condiciones comunes para la técnica tales como tratamiento con cloruro de triclorobenzoilo (reactivo de Yamaguchi) seguido de calentamiento en presencia de DMAP para promover la macrolactonización.

50 Para usar un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de seres humanos y otros mamíferos, se formula normalmente según la práctica farmacéutica estándar en forma de una composición farmacéutica.

55 Los compuestos calciolíticos se pueden administrar por diferentes rutas que incluyen la administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, oral, tópica (transdérmica), o transmucosa. Para la administración sistémica, es preferida la administración oral. Para la administración oral, por ejemplo, los compuestos se pueden formular en formas de dosificación oral convencional tales como cápsulas, comprimidos, y preparaciones líquidas tales como jarabes, elixires, y gotas concentradas.

60 Alternativamente, se puede usar la inyección (administración parenteral), por ejemplo, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. Para inyección, los compuestos de la invención se formulan en disoluciones líquidas, preferentemente, en disoluciones o tampones fisiológicamente compatibles, tales como disolución salina, disolución de Hank, o disolución de Ringer. Además, los compuestos se pueden formular en forma sólida y redisolver o suspender inmediatamente antes de su uso. También se pueden producir formas liofilizadas.

65 La administración sistémica puede ser también por medios transdérmicos o transmucosa. Para la administración transdérmica o transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmu-

cosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden usar detergentes para facilitar la permeación. La administración transmucosa, por ejemplo, puede ser por medio de pulverizaciones nasales, supositorios rectales, o supositorios vaginales.

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

10 Las cantidades de varios compuestos calciolíticos que se van a administrar se pueden determinar por procedimientos estándar que tienen en cuenta factores tales como los IC_{50} y EC_{50} , la semivida biológica del compuesto, la edad, tamaño y peso del paciente, y la enfermedad o trastorno asociado al paciente. La importancia de este y otros factores que se van a considerar es conocida por aquellos de experiencia media en la técnica.

15 Las cantidades administradas dependen también de las rutas de administración y del grado de biodisponibilidad oral. Por ejemplo, para compuestos con baja biodisponibilidad oral, se tendrán que administrar dosis relativamente más altas.

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

25 Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene apropiadamente de 0,01 a 500 mg/kg y preferentemente de 0,1 a 50 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, calculada como base libre. La dosis diaria para las rutas parenteral, nasal, inhalación oral, transmucosa o transdérmica contienen apropiadamente de 0,01 mg a 100 mg/kg de un compuesto de Fórmula (I). Una formulación tópica contiene apropiadamente de 0,01 mg a 100 mg/Kg de un compuesto de Fórmula (I). El ingrediente activo se puede administrar, por ejemplo, de 1 a 6 veces por día, preferentemente una vez, suficiente para exhibir la actividad deseada, como es fácilmente evidente para uno de experiencia media en la técnica.

30 Tal como se usa aquí, el “tratamiento” de una enfermedad incluye, pero no está limitado a la prevención, retraso y profilaxis de la enfermedad.

35 Las enfermedades y trastornos que se pueden tratar o prevenir, basados en las células afectadas, incluyen las enfermedades y trastornos óseos y relacionados con minerales; hipoparatiroidismo; los del sistema nervioso central tales como crisis, apoplejía, traumatismo craneal, daño a la espina dorsal, daño a las células nerviosas inducido por hipoxia, tal como ocurre en el paro cardíaco o en el distrés neonatal, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington y enfermedad de Parkinson, demencia, tensión muscular, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, esquizofrenia, síndrome maligno neuroléptico, y síndrome de Tourette; enfermedades que implican exceso de reabsorción de agua por el riñón, tales como el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH), cirrosis, fallo cardíaco congestivo y nefrosis; hipertensión; prevenir y/o disminuir la toxicidad renal de los antibióticos catiónicos (por ejemplo, antibióticos asociados a aminoglicósido); trastornos de movilidad intestinal tales como diarrea y colon espástico; enfermedades ulcerosas gastrointestinales; enfermedades gastrointestinales con excesiva absorción de calcio tales como sarcoidosis; enfermedades autoinmunes y rechazo del transplante de órganos; carcinoma de células escamosas; y pancreatitis.

50 En una realización preferida de la presente invención, los presentes compuestos se usan para incrementar los niveles en suero de la hormona paratiroidea (“PTH”). Incrementar los niveles de la PTH en suero puede ser de ayuda para tratar enfermedades tales como hipoparatiroidismo, osteosarcoma, enfermedad periodontal, fractura, osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, malignidad de hipercalcemia humoral y osteoporosis.

55 En una realización preferida de la presente invención, los presentes compuestos se co-administran con un agente antiresorción. Tales agentes incluyen, pero no están limitados a estrógeno, $1,25-(OH)_2$ -vitamina D3, calcitonina, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, antagonistas del receptor de vitronectina, inhibidores de $V-H^{+}$ -ATPasa, antagonistas de SH_2 de scr, bifosfonatos e inhibidores de cathepsina K.

60 Otro aspecto de la presente invención describe un método para tratar a un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad de un presente compuesto suficiente para incrementar el nivel de PTH en suero. Preferentemente, el método se lleva a cabo administrando una cantidad del compuesto efectiva para provocar un incremento de la duración y/o cantidad del nivel de PTH en suero suficiente para tener un efecto terapéutico.

65 En varias realizaciones, el compuesto administrado a un paciente provoca un incremento de la PTH en suero que tiene una duración hasta de una hora, de alrededor de una a alrededor de veinticuatro horas, de alrededor de una a alrededor de doce horas, de alrededor de una a alrededor de seis horas, de alrededor de una a alrededor de cinco horas, de alrededor de una a alrededor de cuatro horas, de alrededor de dos a alrededor de cinco horas, de alrededor de dos a alrededor de cuatro horas, o de alrededor de tres a alrededor de seis horas.

ES 2 303 099 T3

En una realización alternativa de la presente invención, el compuesto administrado a un paciente provoca un incremento de la PTH en suero que tiene una duración de alrededor de más de veinticuatro horas con tal de que se co-administre con un agente antiresorción.

5 En realizaciones diferentes adicionales, el compuesto administrado a un paciente provoca un incremento de la PTH en suero de hasta dos veces, de dos a cinco veces, de cinco a diez veces, y por lo menos diez veces, mayor que la PTH máxima en suero en el paciente. El nivel máximo en suero se mide con respecto a un paciente que no sigue tratamiento.

10 La composición de la Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son activas cuando se administran oralmente, se puede formular en forma de jarabes, comprimidos, cápsulas y pastillas romboédricas. Una formulación de jarabe consistirá generalmente en una suspensión o disolución del compuesto o sal en un vehículo líquido, por ejemplo, etanol, aceite de cacahuete, aceite de oliva, glicerina o agua con un agente aromatizante o colorante. Cuando la composición está en forma de un comprimido, se puede usar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de tales vehículos incluyen estearato de magnesio, terra alba, talco, 15 gelatina, acacia, ácido esteárico, almidón, lactosa y sacarosa. Cuando la composición está en forma de una cápsula, es apropiada cualquier encapsulación de rutina, por ejemplo, usando los vehículos anteriormente mencionados en una envoltura de cápsula de gelatina dura. Cuando la composición está en forma de una cápsula de envoltura de gelatina blanda se puede considerar cualquier vehículo farmacéutico usado rutinariamente para preparar dispersiones o suspensiones, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites, y se incorporan en una envoltura de cápsula 20 de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas consisten en una disolución o suspensión de un compuesto o sal en un vehículo estéril acuoso o no acuoso que contiene opcionalmente aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo.

25 Las composiciones típicas para inhalación están en la forma de disolución, suspensión o emulsión que se puede administrar en forma de polvo seco o en la forma de un aerosol usando un propulsor convencional tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano.

30 Una composición de supositorio típica comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptable que es activa cuando se administra de este modo, con un agente aglomerante y/o lubricante, por ejemplo glicoles poliméricos, gelatinas, mantequilla de cacao u otras ceras o grasas vegetales de bajo punto de fusión o sus análogos sintéticos.

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

Preferentemente, la composición está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, un comprimido, cápsula o dosis de aerosol medida, de modo que el paciente se pueda administrar una única dosis.

40 No se esperan efectos toxicológicos inaceptables cuando se administran compuestos de la presente invención según la presente invención.

La actividad biológica de los compuestos de Fórmula (I) se demuestra por los siguientes ensayos:

45 (I) *Ensayo del inhibidor del receptor de calcio*

La actividad calciolítica se midió determinando el IC_{50} del compuesto de ensayo para bloquear los incrementos de Ca^{2+} intracelular causados por el Ca^{2+} extracelular en células HEK 293 4,0-7 que expresan establemente el receptor 50 de calcio humano. Las células HEK 293 4,0-7 se construyeron como se describe por Rogers *et al.*, J. Bone Miner. Res. 10 Suppl. 1:S483, 1995. Los incrementos de Ca^{2+} intracelular fueron causados por el incremento de Ca^{2+} extracelular de 1 a 1,75 mM. El Ca^{2+} intracelular se midió usando fluo-3, un indicador de calcio fluorescente.

El procedimiento fue como sigue:

55 1. Las células se mantuvieron en matraces T-150 en medio de selección (DMEM enriquecido con suero fetal bovino al 10% y 200 μ g/ml de higromicina B), en 5% de CO_2 /95% de aire a 37°C y se hicieron crecer hasta el 90% de confluencia.

60 2. El medio se decantó y la monocapa celular se lavó dos veces con disolución 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 incubaron durante 4 minutos a 37°C. A continuación de la incubación, las células se dispersaron por agitación suave.

65 3. Las células de 2 o 3 matraces se mezclaron y se formaron pelets (100 x g). El pelet celular se resuspendió en 10-15 ml de SPF-PCB+ y se peletizaron de nuevo por centrifugación. Este lavado se realizó dos veces.

El tampón de células paratiroides libres de sulfato y fosfato (SPF-PCB) contiene Na-Hepes 20 mM, pH 7,4, NaCl 126 mM, KCl 5 mM y $MgCl_2$ 1 mM. Se preparó el SPF-PCB y se almacenó a 4°C. El día de uso, el SPF-PCB se

ES 2 303 099 T3

enriqueció con 1 mg/ml de D-glucosa y CaCl_2 1 mM y a continuación se dividió en dos fracciones. A una fracción se añadió seroalbúmina bovina (BSA; fracción V, ICN) a 5 mg/ml de (SPF-PCB+). Este tampón se usó para lavar, cargar y mantener las células. La fracción libre de BSA se usó para diluir las células en la cubeta para las medidas de fluorescencia.

4. El pellet se resuspendió en 10 ml de SPF-PCB+ que contiene fluoro-3 2,2 μM (Molecular Probes) y se incubó a temperatura ambiente durante 35 minutos.

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

6. Para registrar las señales fluorescentes, se diluyeron 300 μl de suspensión celular en 1,2 ml de tampón de SPF que contiene CaCl_2 1 mM y 1 mg/ml de D-glucosa.

Las medidas de fluorescencia se realizaron a 37°C con agitación constante usando un espectrofluorímetro. Las longitudes de onda de excitación y emisión se midieron a 485 y 534 nm, respectivamente. Para calibrar las señales de fluorescencia, se añadió digitonina (5 mg/ml en etanol) para obtener F_{max} , y se determinó la F_{min} aparente añadiendo Tris-EGTA (2,5 M Tris-Base, 0,3 M EGTA). La concentración de calcio intracelular se calculó usando la siguiente ecuación:

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

7. Para determinar la actividad calciolítica potencial de los compuestos de ensayo, se incubaron células con el compuesto de ensayo (o vehículo como control) durante 90 segundos antes de incrementar la concentración de Ca^{2+} extracelular de 1 a 2 mM. Los compuestos calciolíticos se detectan por su capacidad de bloquear, de una manera dependiente de la concentración, los incrementos de la concentración de Ca^{2+} intracelular causada por el Ca^{2+} extracelular.

En general, los compuestos que tienen valores más bajos de IC_{50} en el ensayo del inhibidor del receptor de calcio son compuestos más preferidos. Los compuestos que tienen un IC_{50} más grande de 50 μM se consideró que eran inactivos. Los compuestos preferidos son aquellos que tienen un IC_{50} de 10 μM o más bajo, compuestos más preferidos tienen un IC_{50} de 1 μM , y los compuestos más preferidos tienen un IC_{50} de 0,1 μM o más bajo.

(II) Ensayo de unión del receptor de calcio

Las células HEK 293 4.0-7 establemente transfectadas con el receptor de calcio en la glándula paratiroides humana ("HuPCaR") se hicieron crecer a escala en matraces de cultivo de tejido T180. La membrana plasmática se obtiene por homogeneización en politrón o agitación en vidrio en tampón (Tris-HCl 50 mM pH 7,4, EDTA 1 mM, MgCl_2 3 mM) en presencia de un cóctel inhibidor de proteasa que contiene Leupeptina 1 μM , Pepstatina 0,04 μM , y PMSF 1 mM. La membrana en alícuotas se congeló rápidamente y se almacenó a -80°C. El compuesto marcado con ^3H se radiomarcó hasta una actividad radioespecífica de 44 Ci/mmol y se repartió en alícuotas y almacenó en nitrógeno líquido para mantener la estabilidad radioquímica.

Una mezcla de reacción típica contiene el compuesto de ^3H ((R,R)-N-4'-metoxi-t-3,3'-metil-1'-etilfenil-1-(1-naftil)etilamina 2 nM, o el compuesto de ^3H (R)-N-[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 gelatina al 0,1% y EtOH al 10% en un volumen de reacción de 0,5 ml. La incubación se realiza en tubos de polietileno de 12 x 75 en un baño de agua con hielo. A cada tubo se añaden 24 μl de muestra de ensayo en EtOH al 100%, seguido de 400 μl de tampón de incubación frío, y 25 μl de ^3H -compuesto 40 nM en EtOH al 100% para una concentración final de 2 nM. La reacción de unión se inicia con la adición de 50 μl de membrana de HEK 293 4.0-7 80-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ diluidos en tampón de incubación, y se deja incubar a 4°C durante 30 min. El tampón de lavado es Tris-HCl 50 mM que contiene PEI al 0,1%. La unión no específica se determina por la adición de un exceso 100 veces de ligando homólogo sin marcar, y es generalmente el 20% de la unión total. La reacción de unión se termina por filtración rápida sobre filtros GF/C pretratados con PEI al 1% usando un Brandel Harvester. Los filtros se colocan en un fluido de centelleo y se verifica la radiactividad por recuento de centelleo líquido.

Ejemplo 1

(R)-4-[(2-Indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-6-oxo-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]-pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-14-carbonitrilo

A una disolución agitada de 0,5 g (1,08 mmol) de hidroxácido, sal de hidrocloreto (documento WO 0153254) en 21 ml de diclorometano seco, se añadieron 0,17 ml (1,08 mmol) de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y 0,38 ml (2,37 mmol) de trietilamina secuencialmente. La mezcla se agitó durante 1 h y se añadió lentamente durante un periodo de 7 h a una disolución a reflujo de 4-dimetilaminopiridina (0,79 g, 6,48 mmol) en 430 ml de tolueno anhidro usando una bomba de jeringuilla. Al completarse, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo

ES 2 303 099 T3

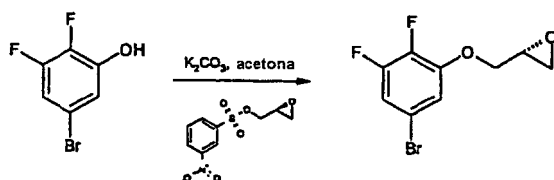
(1000 ml) y se lavó con HCl al 5% (100 ml), CuSO₄ saturado (3 x 250 ml) y salmuera (200 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash usando THF al 20% en diclorometano tratado con trietilamina (1%). El compuesto resultante se purificó adicionalmente por HPLC (columna C18 YMC de 50 x 20 mm, 5 micrómetros; 40-95% CH₃CN/H₂O que contiene TFA al 1%, gradiente de 10 minutos; t_R del producto: 4,88 min) para dar 11% (0,061 g) del producto en forma de sal de TFA.

La sal de TFA de lactona (0,061 g, 0,11 mmol) se suspendió en acetonitrilo seco (10 ml) y se trató con HCl 2,0 M (0,27 ml, 5 equiv.) en éter. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces adicionales para obtener la sal de hidrocloreto de lactona con un rendimiento cuantitativo (0,052 g).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 10.3 (m, 1H); 8.25 (m, 1H); 7.43 (d, *J* = 7.85 Hz, 1H); 7.10-7.18 (m, 5H); 6.83 (d, *J* = 7.83 Hz, 1H); 5.38 (d, *J* = 14.03 Hz, 1H); 5.33 (d, *J* = 8.08 Hz, 1H); 4.36 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H); 3.32 (m, 2H); 3.15 (dd, *J* = 14.9, 7.3 Hz, 1H); 2.95 (dd, *J* = 14.6, 7.4 Hz, 1H); 2.5-2.7 (m, 7H); 1.99 (d, m, 3H); 1.62 (m, 3H); 1.53 (s, 3H); 1.46 (s, 3H), 1.25 (m, 2H).

MS(m/z): 447 (M+H)⁺.

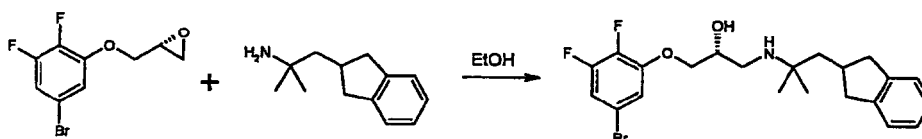
Ejemplo 2a



(*R*)-2-(5-Bromo-2,3-difluorofenoximetil)oxirano

A una disolución de acetona (0,1 M, 240 ml) de 5-bromo-2,3-difluorofenol (5,0 g, 23,93 mmol) comercialmente disponible se añadió K₂CO₃ (9,92 g, 71,77 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadió (2*R*)-(-)-glicidil-3-nitrobenzenosulfonato (6,20 g, 23,93 mmol), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron bien con acetato de etilo. El filtrado se concentró y repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. La porción orgánica se lavó sucesivamente con NaHCO₃ al 5% y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y concentró hasta dar un sólido. La purificación por FCC (15% de acetato de etilo/hexanos) dio el producto en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 97% (6,19 g).

Ejemplo 2b



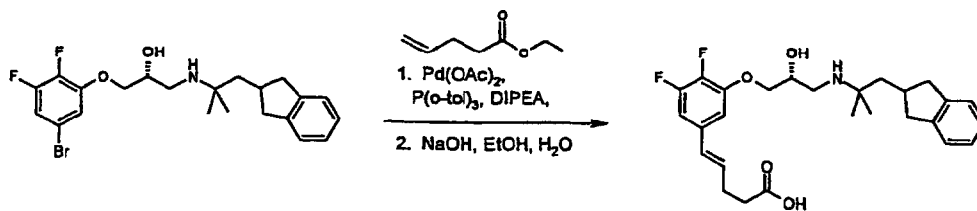
(*R*)-1-(5-Bromo-2,3-difluorofenoxi)-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)propan-2-ol

Una disolución etanólica (0.2 M, 93 ml) del oxirano anteriormente mencionado (5 g, 18.67 mmol) y 2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamina (base libre, 3.57 g, 18.67 mmol) se calentó a reflujo durante 12 h. Después de la retirada del disolvente, la mezcla de reacción en bruto se purificó por FCC (5% de CH₃OH/CH₂Cl₂) para dar el producto en forma de un aceite amarillo (solidifica en reposo) con 84% de rendimiento (7.1 g).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.05 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H); 8.65 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H); 7.40 (ddd, *J* = 9.75, 6.4, 2.2 Hz, 1H); 7.34 (ddd, *J* = 6.7, 2.0, 2.0 Hz, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.0 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.20 (m, 2H); 3.17 (m, 1H); 3.08 (m, 2H); 2.95 (m, 1H); 2.58 (m, 3H); 1.97 (d, *J* = 5.43 Hz, 2H); 1.39 (s, 6H).

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

Ejemplo 2c

*Ácido (E)-5-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)-propoxi]fenil}-pent-4-enoico*

El compuesto del título se preparó en dos etapas de la siguiente manera:

A una disolución del anteriormente mencionado bromuro (50,0 g, 110,13 mmol) en propionitrilo desgasificado (0,25 M, 440 ml) se añadieron $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,24 g, 5,51 mmol), $\text{P}(\text{o-tol})_3$ (5,03 g, 16,52 mmol), DIPEA (42,2 ml, 242,29 mmol) y 4-pentenoato de etilo (20,4 ml, 143,17 mmol). El matraz de reacción se equipó con un condensador, se mantuvo bajo una atmósfera de Ar, y se colocó en un baño precalentado (115°C) durante 3 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 N. Las capas se separaron y la porción orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró hasta dar un aceite marrón.

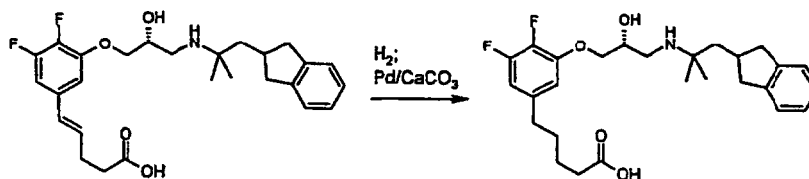
El residuo en bruto (110 mmol estimados) se recogió en etanol y agua (0,2 M, 440 ml, 110 ml) y se trató con NaOH 2 N (138 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. El etanol se retiró y la porción acuosa (pH 14) se diluyó hasta 500 ml y se extrajo 4 veces con porciones de 100 ml de éter dietílico. Se añadió HCl acuoso mientras se agitaba para ajustar el pH a 5, provocando que el producto saliera de la disolución en forma de una goma. Se añadió CH_2Cl_2 , y la mezcla bifásica se agitó bien durante 2 días dando como resultado la formación de una suspensión de sólido blanco. El sólido se aisló en forma del ion híbrido puro por filtración (37,5 g, 72% para 2 etapas).

A una suspensión de acetonitrilo del producto de ion mixto se añadió HCl 2 M en éter dietílico. El material se disolvió brevemente, y a continuación precipitó en forma de un sólido blanco cristalino para dar el compuesto del título en forma de la sal de HCl.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.9 (m ancho, 1H); 8.55 (m ancho, 1H); 7.18 (m, 2H); 7.07 (m, 5H); 6.38 (s, 1H); 5.99 (s ancho, 1H); 4.25 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.36 (m, 2H); 3.19 (m, 1H); 3.08 (dd, $J = 13.3, 7.05$ Hz, 2H); 2.95 (m, 1H); 2.55 (m, 3H); 2.40 (s, 2H); 1.95 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H); 1.39 (s, 6H).

LCMS (m/z) $\text{M}+\text{H} = 474.6$.

Ejemplo 2d

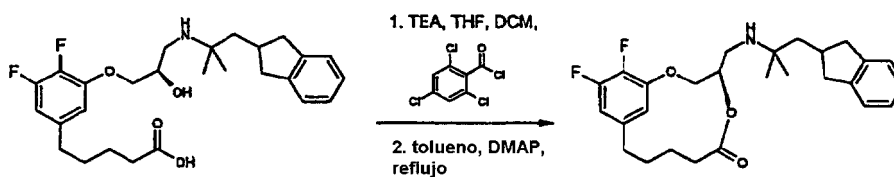
*Ácido 5-{3,4-difluoro-5-[(R)-2-hidroxi-3-(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)propoxi]-fenil}pentanoico*

A una disolución del anteriormente mencionado ácido pentenoico (19,8 g, 41,82 mmol) en ácido acético (300 ml) y acetato de etilo (150 ml) se añadió Pd/CaCO_3 al 5% (4,0 g). El matraz de reacción se purgó con H_2 y se selló en un globo de H_2 durante 15 h. La mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró hasta un volumen de 50 ml. Se añadieron tolueno (100 ml) y HCl 2 M en éter dietílico (10 ml), y la disolución se concentró hasta dar una espuma. Este procedimiento se repitió 3 veces. El material se suspendió en acetonitrilo y se trató con HCl 2 M en éter dietílico. Esta disolución se concentró hasta sequedad proporcionando la sal de HCl pura en forma de una espuma.

^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.75 (m, 1H); 8.50 (m, 1H); 7.19 (m, 2H); 7.10 (m, 2H); 6.90 (m, 2H); 5.95 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H); 4.22 (m, 1H); 4.15 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.20 (m, 1H); 3.10 (dd, $J = 13.8, 7.2$ Hz, 2H); 2.98 (m, 1H); 2.60 (m, 3H); 2.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); 1.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H); 1.56 (m, 2H); 1.51 (m, 2H); 1.38 (s, 6H).

LCMS (m/z) $\text{M}+\text{H} = 476$.

Ejemplo 2e



(R)-13,14-Difluoro-4-[(2-indan-2-yl-1,1-dimetiletilamino)metil]-2,5-dioxabicyclo-[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15)-trien-6-ona

A una disolución agitada de 0,11 g (0,217 mol) de hidroxiácido (sal de hidrocloreto) en 2,2 ml de diclorometano seco se añadieron 0,034 ml (0,217 mmol) de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo y 0,033 ml (0,239 mmol) de trietilamina secuencialmente. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La disolución se diluyó a continuación con diclorometano seco hasta un volumen total de 7,0 ml y se añadió lentamente durante un periodo de 7 h a una disolución a reflujo de 4-dimetilaminopiridina (1,856 g, 15,19 mmol) en 110 ml de tolueno anhidro usando una bomba de jeringuilla. Al completarse, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La disolución resultante se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con HCl al 5% (100 ml), CuSO_4 saturado (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml) secuencialmente. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y purificó por HPLC (columna C18 YMC de 75 x 30 mm, 5 micrómetros; 40-95% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ que contiene TFA al 1%, gradiente de 10 minutos; t_R del producto: 5,0 min) para dar 15% (0,015 g) del producto en forma de sal de TFA.

La sal de TFA de la lactona se suspendió en acetonitrilo seco y se trató con HCl 2,0 M en éter. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se concentró. Este procedimiento se repitió dos veces adicionales para obtener la sal de hidrocloreto de la lactona.

^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.33 (m, 1H); 8.32 (m, 1H); 7.09-7.18 (m, 4H); 6.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H); 6.88 (m, 1H); 5.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H); 5.11 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H); 4.42 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H); 2.97-3.10 (m, 2H); 2.77 (m, 1H); 2.59 (m, 3H); 2.19 (m, 1H); 1.93 (d, m, 3H); 1.73 (m, 3H); 1.52-1.58 (m, 2H); 1.39 (s, 3H); 1.36 (s, 3H).

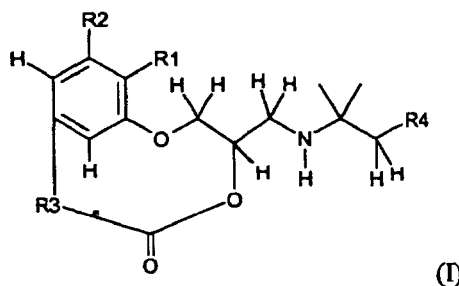
MS(m/z): 458 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

La descripción anterior describe completamente la invención incluyendo sus realizaciones preferidas. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas aquí están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en el área, usando la descripción precedente, puede utilizar la presente invención en su total extensión. Por lo tanto se debe considerar que los presentes Ejemplos son meramente ilustrativos. Las realizaciones de la invención en las que se reivindica una propiedad o privilegio exclusivo se definen como sigue.

REIVINDICACIONES

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

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.



en la que:

R1 es CN o halógeno

R2 es halógeno o H

R3 es alquilo de C₃₋₇, o alquénilo de C₃₋₇; opcionalmente sustituido

R4 se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilo condensado, dihidro, arilo condensado con tetrahydro, y heteroarilo, sin sustituir o sustituido con cualquier sustituyente seleccionado del grupo que consiste en OH, halógeno, alquilo de C₁₋₄, alcoxi de C₁₋₄, CF₃, OCF₃, CN y NO₂.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:

(R)-4-[(2-Indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-6-oxo-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]-pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-14-carbonitrilo;

(R)-13,14-Difluoro-4-[(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-2,5-dioxabicyclo-[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona;

(R)-4-[[2-(5-Clorotiofen-2-il)-1,1-dimetiletilamino]metil]-13,14-difluoro-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona;

(R)-4-[[2-(5-Clorotiofen-2-il)-1,1-dimetiletilamino]metil]-6-oxo-2,5-dioxabicyclo-[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trieno-14-carbonitrilo;

(R)-14-Bromo-4-[(2-indan-2-il-1,1-dimetiletilamino)metil]-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]-pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona; y

(R)-14-Bromo-4-[[2-(5-clorotiofen-2-il)-1,1-dimetiletilamino]metil]-2,5-dioxabicyclo[9.3.1]pentadeca-1(14),11(15),12-trien-6-ona

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para uso como medicamento.

4. Un compuesto según la reivindicación 3, para uso como medicamento para antagonizar un receptor de calcio.

5. Un compuesto según la reivindicación 3, para uso como medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno **caracterizado** por una anormal homeostasis ósea o mineral.

6. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que la enfermedad o trastorno óseo o mineral se selecciona del grupo que consiste en osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, implante osteoarticular, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral, malignidad y osteoporosis.

7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que la enfermedad o trastorno óseo o mineral es osteoporosis.

8. Un compuesto según la reivindicación 3, para uso como medicamento para incrementar los niveles de hormona paratiroidea en suero.

ES 2 303 099 T3

9. Un compuesto según la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que el compuesto se coadministra con un agente anti-resorción.

5 10. Un compuesto según la reivindicación 9, en el que el agente anti-resorción se selecciona del grupo que consiste en estrógeno, 1,25(OH)₂-vitamina D₃, calcitonina, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, antagonistas de receptor de vitronectina, inhibidores de V-H⁺-ATPasa, antagonistas de SH2 de src, bisfosfonatos e inhibidores de catepsina K.

10 11. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para antagonizar un receptor de calcio.

12. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno **caracterizado** por una anormal homeostasis ósea o mineral.

15 13. Un uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad o trastorno óseo o mineral se selecciona del grupo que consiste en osteosarcoma, enfermedad periodontal, curación de fracturas, osteoartritis, implante osteoarticular, artritis reumatoide, enfermedad de Paget, hipercalcemia humoral, malignidad y osteoporosis.

20 14. Un uso según la reivindicación 13, en el que la enfermedad o trastorno óseo o mineral es osteoporosis.

15. El uso de un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, para la fabricación de un medicamento para incrementar los niveles de hormona paratiroidea en suero.

25 16. Un uso según la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en el que el compuesto se coadministra con un agente antiresorción.

30 17. Un uso según la reivindicación 16, en el que el agente antiresorción se selecciona del grupo que consiste en: estrógeno, 1,25(OH)₂-vitamina D₃, calcitonina, moduladores selectivos del receptor de estrógeno, antagonistas de receptor de vitronectina, inhibidores de V-H⁺-ATPasa, antagonistas de SH2 de src, bisfosfonatos e inhibidores de catepsina K.

35

40

45

50

55

60

65