

Q.F.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

04-43493

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCE-
DImientos PARA ADMINISTRAR AGONISTAS
SELECTIVOS DEL RECEPTOR E₂.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K31/192 ; A61K47/00.

71. SOLICITANTE PFIZER PRODUCTS, INC.

DOMICILIO Eastern Point Road, Groton Connecticut.
06340. Estados Unidos de América.

74. APODERADO CARLOS R. DIAZTE.

22. BOGOTA, D.C., MAYO 12, 2004.

Q.F.

SS

OLARTE RAISBECK



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 04043433 00000000

Folios: 221

Fecha (AMD): 2004-05-12 09:27:55

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: PFIZER PRODUCTS INC

Dirección: Easter Point Road, Groton,
Connecticut 06340 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Delaware, Estados
Unidos de América.

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

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

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB02/04368

Fecha Octubre 21, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/045371

Fecha Junio 5, 2003

4

Título (54) COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA
ADMINISTRAR AGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR EP.

Clasificación Internacional (51) A61K 47/00 A 61K 31/192

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Noviembre 30, 2001

(31) Número de Solicitud

60/335,156

5

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

2

0

ANEXOS

x

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

Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

x

Poderes, si fuere el caso.

x

Documento de cesión del Interventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

Arte final 12 x 12.

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

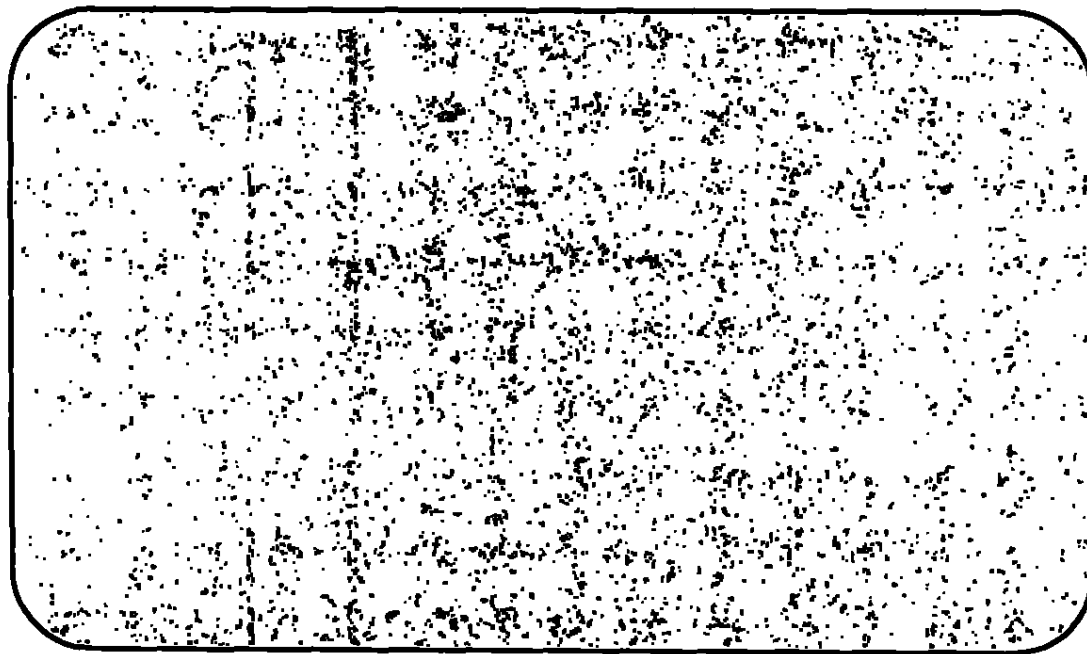
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:



2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: [Signature]

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/IB02/04368

FRANCIS DUMONT /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

JINYANG HONG /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: CHINA

YESOOK KIM /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

RICHARD WILKER KORSMEYER /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

MEI LI /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

VISHWAS MADHAV PARALKAR /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

DAVID DUANE THOMPSON /

Eastern Point Road, Groton,
Connecticut 06340.

Estados Unidos de América.

Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

u

NIT : 900174089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04043493 00000000 Folios: 221
Fecha (MM): 2004-05-12 09:27:53
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 37,782
FECHA : MAYO 12 DE 2004

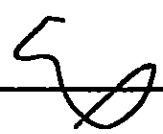
CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4940249	11/05/2004	6,330,000.00

CONCEPTO

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

5

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER PRODUCTS INC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb ejercía funciones de Vicepresidente de la Compañía Pfizer Products Inc., con sede en Groton, Connecticut, Estados Unidos.

Firma del notario

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman
Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

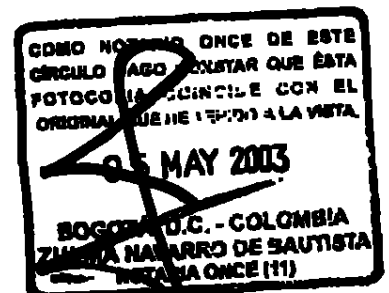
1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210435
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003.



Marlén Neira C.
MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Resolución 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

Poder

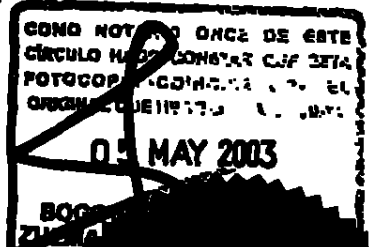
El suscrito,

Pfizer Products Inc.

domiciliado en

Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 USA

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



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
NEW YORK, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Vice President
of Pfizer Products Inc.

3. That Pfizer Products Inc.,
having its principal place of business located in
Groton, Connecticut, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscrió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

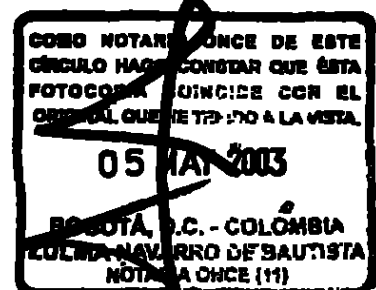
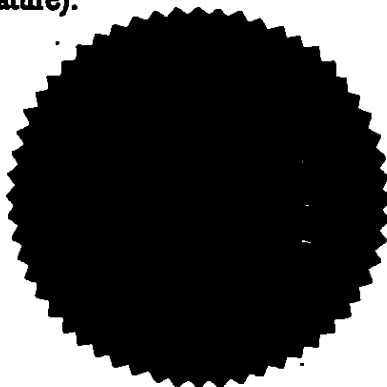
5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Eggen In Surrey

This *14* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HENNE ENGALL AND FREEMAN



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/Londres
6. the/le 17 July 2003
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

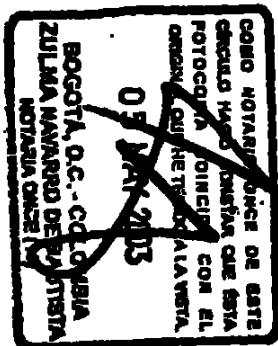
8. Number/sous No **G210435**

9. Stamp:
timbre:
10. Signature: R. Rowden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.



9

TRADUCCIÓN FICIAL No. 04-165

Efectuada el día 13 de abril de 2004, de un documento escrito en Inglés, al cual para su Identificación se le estampa el sello de María del Pilar Iglesias, Traductora e Intérprete Oficial por Resolución No. 819 de abril de 1971 expedida por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia.

CESIÓN

PC10465ATMC

CO-1

Por contraprestación onerosa recibida por nosotros de **PFIZER PRODUCTS, INC.**, sociedad organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Connecticut, Estados Unidos de América, domiciliada en el Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y cedemos a la mencionada **PFIZER PRODUCTS INC.**, todo nuestro derecho, título e interés en nuestro invento para una nueva y útil Mejora en **COMPOSICIONES Y MÉTODOS FARMACÉUTICOS PARA ADMINISTRAR AGONISTAS SELECTIVOS RECEPTORES DE EP₂** en cuanto respecta a la República de Colombia, tan ampliamente como se describe en las especificaciones, y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisario de Patentes de Colombia que expida dicha patente a **PFIZER PRODUCTS, INC.** de conformidad con esta Cesión.

M. P. Iglesias
María del Pilar Iglesias
TRADUCTORA E
INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 819 de 1971

a

En fe de lo cual firmamos este documento de nuestro puño y letra en Groton, Connecticut, Estados Unidos de América:

(Fdo.) Francis DUMONT	22 de agosto de 2002
(Fdo.) Jinyang HONG	22 de agosto de 2002
(Fdo.) Yesook KIM	03 de septiembre de 2002
(Fdo.) Richard Wilker KORSMEYER	23 de agosto de 2002
(Fdo.) Mei LI	09 de septiembre de 2002
(Fdo.) Vishwas Madhav PARALKAR	26 de agosto de 2002
(Fdo.) David Duane THOMPSON	26 de agosto de 2002

Certificado, Verificado y Autenticado en la ciudad de Egham en Surrey a los 20 días del mes de septiembre de 2002.

Viene sello notarial que autentica las firmas precedentes

(Fdo) Kenneth Greenwood, Notario Público de Egham en Surrey.

(Sello Oficial)

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
El presente documento público
2. Fue firmado por K. Greenwood
3. Que actuó en su calidad de Notario Público
4. Lleva el sello del mencionado Notario Público

Notario del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
TRADUCCIÓN FIDEL
NOTARIADO OFICIAL
Notario del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

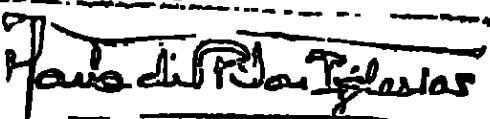
80

Se certificó

5. En Londres
6. El 24 de septiembre de 2002
7. Por parte del Principal Secretario de Estado de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.
8. Bajo el Número G027363
9. Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad
10. Firmado por M. Monaghan, Secretario de Estado

Es traducción fiel y completa efectuada por:


María del Pilar Iglesias
C.C.41.339.183 de Bogotá

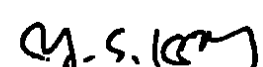

María del Pilar Iglesias
C. C. 41.339.183 de Bogotá
Interprete Oficial en la Resolución No. 819 de
1995 da por el Ministerio de Justicia

ASSIGNMENT

04/39.

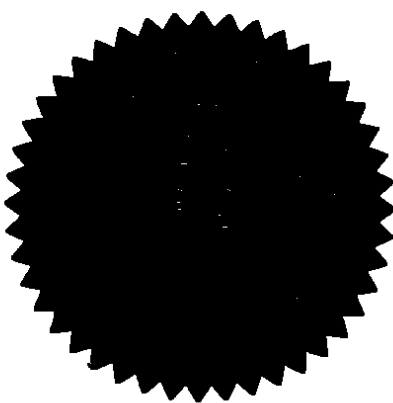
For valuable consideration paid to me (us) by PFIZER PRODUCTS INC. a corporation organized under the laws of the State of Connecticut, United States of America whose full post office address is Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said PFIZER PRODUCTS INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement in PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR ADMINISTERING EP₁ RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said PFIZER PRODUCTS INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

	1	22 August 2002
Place, date and signature - Francis DUMONT		Groton, Connecticut, USA
	1	22 August 2002
Place, date and signature - Jinyang HONG		Groton, Connecticut, USA
	1	03 September 2002
Place, date and signature - Yesook KIM		Groton, Connecticut, USA
	1	23 August 2002
Place, date and signature - Richard Wilker KORSMEYER		Groton, Connecticut, USA
	1	09 September 2002
Place, date and signature - Mei LI		Groton, Connecticut, USA
	1	26 August 2002
Place, date and signature - Vishwas Madhav PARALKAR		Groton, Connecticut, USA
	1	26 August 2002
Place, date and signature - David Duane THOMPSON		Groton, Connecticut, USA

Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey
This 20th Day Of September 2002

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



12

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté

6. the/le 24 September 2002

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs/
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G027363**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: M. Monaghan



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 June 2003 (05.06.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/045371 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/195,
31A406, A61P 19/10, 19/00

Research and Development, Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US). THOMPSON, David, Deane [US/US];
Pfizer Global Research and Development, Eastern Point
Road, Groton, CT 06340 (US).

(21) International Application Number: PCT/IB02/04368

(22) International Filing Date: 21 October 2002 (21.10.2002)

(74) Agents: LUMB, Trevor, J. et al.; Pfizer Inc., 201 Tabor
Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/335,156 30 November 2001 (30.11.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER
PRODUCTS INC. [US/US]; Eastern Point Road, Groton,
CT 06340 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DUMONT, Francis
[US/US]; Pfizer Global Research & Development, Eastern
Point Road, Groton, CT 06340 (US). HONG, Jinyang
[CN/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). KIM, Yesook
[US/US]; Pfizer Global Research and Development, East-
ern Point Road, Groton, CT 06340 (US). KORSMEYER,
Richard, Wilker [US/US]; Pfizer Global Research &
Development, Eastern Point Road, Groton, CT 06340
(US). LI, Mei [US/US]; Pfizer Global Research and De-
velopment, Eastern Point Road, Groton, CT 06340 (US).
PARALKAR, Vishwas, Madhav [US/US]; Pfizer Global

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

Published:

— with international search report

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS FOR ADMINISTERING EP₂ RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS

(57) Abstract: This invention is directed to pharmaceutical compositions and methods comprising prostaglandin agonists, specif-
ically EP₂ receptor selective agonists, which are useful to enhance bone repair and healing and restore or augment bone mass in
vertebrates, particularly mammals. The EP₂ receptor selective agonists of the present invention are effective in the treatment of con-
ditions such as those in which the patient has delayed or non-union fracture, bone defect, spinal fusion, bone in-growth, cranial facial
reconstruction or bone sites at risk for fracture.

WO 03/045371 A1

3
8
12

-1-

**PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND METHODS
FOR ADMINISTERING EP₂ RECEPTOR SELECTIVE AGONISTS**

BACKGROUND OF THE INVENTION

5 The present invention relates to pharmaceutical compositions and methods of administration of prostaglandin agonists, specifically EP₂ receptor selective agonists, which are useful to enhance bone repair and healing and restore or augment bone mass in vertebrates, particularly mammals. The EP₂ receptor selective agonists of the present invention are effective in the treatment of

10 conditions such as those in which the patient has delayed or non-union fracture, bone defect, spinal fusion, bone in-growth, cranial facial reconstruction, and bone sites at risk for fracture.

 The U.S. National Osteoporosis Foundation estimates that currently 25 million Americans are affected by osteoporosis and are at heightened risk for skeletal

15 fractures. The number of women and men who will suffer from osteoporosis will rise as the worldwide population greater than 60 years of age increases from about 540 million to more than 1 billion by the year 2020. Approved therapies for the prevention and treatment of osteoporosis are unable to restore bone mass back to young adult levels. Current treatments are capable of only reducing fractures by

20 about 50% and, thus, a high number of osteoporotic as well as non-osteoporotic fractures still occurs. Each year in the U.S., 7.9 million individuals suffer a skeletal fracture, of which 1.5 million are directly attributable to osteoporosis resulting in \$13.8 billion in healthcare costs. Additionally, approximately 10% of fractures have delayed union, and about 1% of the total results in non-union requiring aggressive

25 medical intervention to prevent long term disability. An average of 24% of hip fracture patients, age 50 and over, die in the year following their fracture.

 Therefore, improved therapies to treat skeletal fractures and insure bone union is needed. Approximately 425,000 bone graft procedures are performed each year for closure of bone gaps. Of these procedures, about 50% are for spinal

30 fusions including interbody fusion grafts and pedicular fixation. The remaining 50% is divided between delayed or non-union of fractures, hip fractures, total hip revision and tibial plateau fractures. The current gold standard of therapy for delayed union or nonunion fractures is the bone graft, a procedure where bone is harvested from the iliac crest and grafted into the injury site. While heal rates are high, there are

considerable drawbacks, as the procedure results in pain at the site of harvest, extended operating time, increased blood loss, and heightened risk of infection. Autograft availability may also be limited by insufficient available tissue, especially in patients with osteoporosis or in patients who have undergone prior graft harvest.

5 Allograft substitutes, such as demineralised bone material (DMB) are also commonly used, but these are also associated with risk of infection, inconsistent performance, limited supply and poor inductive ability. Treatments which would improve bone union in spinal fusion, fracture healing, reduce the need for bone grafting, and reduce the incidence of bone fracture non-unions would be expected
10 to have significant medical benefits.

Prostaglandin E₂ (PGE₂) has been demonstrated to significantly increase bone mass when administered systemically or locally to the skeleton. However, due to severe side effects including diarrhea, lethargy, and flushing, PGE₂ is an unacceptable therapeutic option. It has been found that the EP-2 receptor subtype
15 of PGE₂ receptor, and not EP-1 or EP-3, is responsible for the local bone anabolic activity of PGE₂ (see, e.g., Published International patent application, WO 98/27976) and that EP-1 and EP-3 receptor subtypes mediate some of the objectionable side effects.

Therefore, a selective EP-2 receptor agonist will increase bone formation
20 and improve bone healing, but not possess PGE₂'s objectionable side effects. However, there is a need in the art for pharmaceutical compositions and methods of administration of selective EP-2 receptor agonists to promote bone formation and improve bone healing.

Published International patent applications WO 99/19300 and WO
25 98/28264 disclose prostaglandin agonists and their use to treat and promote the healing of bone fractures and osteotomies by local application (e.g., to the sites of bone fractures or osteotomies).

Abstract, "CP-463,755, A Non-prostanoid EP₂ Receptor Agonist, Stimulates Fracture Healing in a Rat Remoral Fracture Model," American Society for Bone and
30 Mineral Research (ASBMR) 2000, discloses that on days 3, 4 and 5 post-surgery, the rats were percutaneously injected with 0 or 5 mg of CP-463,755 to the fracture site. According to this abstract, the data demonstrated that CP-463,755 stimulated callus formation in rats.

45
8,6

5 S.C. Miller and S.C. Marks, Jr., Bone 14, 143-151 (1993), studied the local stimulation of new bone formation on the periosteal surface of the canine mandible by prostaglandin E₁ (PGE₁) and compared delivery by osmotic minipumps and controlled-release pellets implanted subperiosteally next to the lateral mandibular cortex.

S.C. Marks, Jr. and S.C. Miler, J. Oral Pathol. 17:500-505 (1988), reported that local infusion of PGE₁ for 3 weeks at doses of 500 to 2000 µg per week produced a dramatic, localized formation of alveolar bone in the mandible of dogs.

10 In M-S. Shih and R. W. Norrdin, Am. J. Vet. Res. 48: 828-830 (1986), transverse fractures were made surgically in the ribs of adult beagles, and 0.5 ml of 10% ethanol Tris-buffer vehicle or 0.5 ml of PGE₁ (containing 0.2 mg of PGE₁ in 10% ethanol Tris-buffer) was injected directly into the fracture sites twice a day for 10 days. It was concluded that administration of PGE₁ induced bone matrix formation on the periosteal envelope adjacent to the fracture site and its
15 contralateral matching site.

M-S. Shih and R. W. Norrdin, Calcif. Tissue Int. (1986) 39: 191-197, studied the effect of PGE₁ (0.2 mg/kg in 10% ethanol) injected into the defect site in the tibias of beagles twice a day for 10 days after surgery. It was found that the dogs that had received PGE₁ locally had more periosteal and cortical endosteal bone
20 formation, with an increased amount of osteoid present.

R. Yang, T. Liu and S. Lin-Shiau, Calcif. Tissue Int., 52:57-61 (1993), investigated the effect of daily injections of prostaglandin E₂ via the intraosseous route into the metaphysis of the left tibia for 14 days. According to this reference, this dosing regimen resulted in a significant increase of trabecular bone in the
25 metaphysis.

K. Notoya et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 290: 1054-1064 (1999), examined the effect of TAK-778, a novel osteoblast differentiation promoting compound, in sustained-release microcapsules applied locally on skeletal regeneration and bone repair in vivo.

30 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides the following:

A method for treating a bone fracture, bone injury or bone defect in a patient comprising local administration to the patient of a therapeutically effective

amount of an EP₂ receptor selective agonist once a day for a period of about 7 days or greater.

More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered once a day for about 7 to about 14 days. Even more particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered once a day for about 14 days. More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered once a day for about 14 to about 21 days. More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered once a day for about 14 to about 28 days.

More particularly, the present invention provides the above method wherein the therapeutically effective amount of the agonist is between about 0.001 to about 100 mg/kg/day. Even more particularly, the present invention provides the above method wherein the amount of the agonist is between about 0.01 to about 10 mg/kg/day.

More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered by direct injection in a pharmaceutically acceptable buffer at or near the site where bone growth is needed. More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered by direct injection in a pharmaceutically acceptable buffer at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect. More particularly, the present invention provides such method wherein the agonist is administered by a catheter at or near the site where bone growth is needed.

In addition, the present invention provides a method for treating a bone fracture, bone injury or bone defect in a patient comprising local administration to the patient of a therapeutically effective amount of an EP₂ receptor selective agonist in a controlled release formulation;

wherein the agonist is administered in an oily suspension of an insoluble salt of the agonist;

wherein the agonist is administered in a bone glue formulation;

wherein the agonist is administered in a hydrophilic matrix containing poloxamers;

wherein the agonist is administered in controlled-release, biodegradable lipid vesicles;

17
18

-5-

wherein the agonist is administered in controlled-release, biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microparticles;

wherein the agonist is administered in a polyanionic polysaccharide formulation;

5 wherein the agonist is administered in high viscosity liquid carrier material or lower viscosity liquid carrier material;

wherein the agonist is administered in carbonated apatite or hydroxyapatite formulation and a biocompatible source of calcium;

10 wherein the agonist is administered in collagen-containing carrier preparation; or

wherein the agonist is administered in formulations of thrombin, fibrin or synthetic peptides derived therefrom.

15 More particularly, the present invention provides the above method wherein the lipid vesicles are liposomes. More particularly, the present invention provides the above method wherein the polyanionic polysaccharide is hyaluronic acid or carboxymethylcellulose. More particularly, the present invention provides the above method wherein the high viscosity liquid carrier material is sucrose acetate isobutyrate.

20 More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is released for a period of about 3 days or greater. Even more particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is released over a period of about 7 to about 28 days. Also, the present invention provides the above method wherein the agonist is released over a period of about 7 to about 14 days. More particularly, the present invention provides the above
25 method wherein the agonist is released over a period of about 12 to about 14 days.

The present invention also provides the above method wherein the agonist is administered by direct injection at or near the site where bone growth is needed.

30 More particularly, the present invention provides the above method wherein the agonist is administered by direct injection at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect.

More particularly, the present invention provides the above methods wherein the EP₂ receptor selective agonist is a compound of Formula I or II, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, wherein the variables are defined in the Detailed Description below.

10
1a

In addition, the present invention provides a controlled release microparticle pharmaceutical composition for the sustained release of an EP₂ receptor selective agonist which comprises an EP₂ receptor selective agonist and a biocompatible, biodegradable poly(lactide-co-glycolide) polymer.

5 More particularly, the present invention provides the above composition wherein the EP₂ receptor selective agonist is a compound of Formula I or II, a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, wherein the variables are defined in the Detailed Description below.

10 More particularly, the present invention provides the above composition wherein the composition is locally administered at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect. More particularly, the present invention provides the above composition wherein the agonist is released over a period of about 7 to about 28 days.

15 The present invention is also directed to compositions and methods of treating a condition which presents with low bone mass in a mammal comprising administering to said mammal an EP₂ receptor selective agonist. According to the present invention, the compositions are administered locally. Conditions which present with low bone mass which are treated by the compositions and methods of this invention include, but are not limited to, osteoporosis, osteoporotic fractures,
20 bone defects, childhood idiopathic bone loss, alveolar bone loss, mandibular bone loss, bone fracture, osteotomy, bone loss associated with periodontitis, prosthetic ingrowth and local bone rescue at skeletal sites that are at high risk of fracture in osteoporotic patients.

25 Preferably post-menopausal women and men over the age of 60 are treated. Also preferred is treatment of individuals, regardless of age, who have significantly reduced bone mass, i.e., greater than or equal to 1.5 standard deviations below young normal levels.

30 Methods for treating "secondary osteoporosis" are also included within the methods of this invention. "Secondary osteoporosis" includes glucocorticoid-induced osteoporosis, hyperthyroidism-induced osteoporosis, immobilization-induced osteoporosis, heparin-induced osteoporosis and immunosuppressive-induced osteoporosis in a vertebrate, e.g., a mammal (including a human being). Said treatment is achieved by administering to said vertebrate, e.g., a mammal, suffering from "secondary osteoporosis," a "secondary osteoporosis" effective

20

-7-

treating amount of a pharmaceutical composition comprising an EP₂ receptor selective agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said EP₂ receptor selective agonist or said prodrug.

Yet another aspect of this invention is directed to methods for strengthening a bone graft, inducing vertebral synostosis, enhancing long bone extension, enhancing bone healing following facial reconstruction, maxillary reconstruction or mandibular reconstruction in a vertebrate, e.g., a mammal (including a human being), comprising administering to said vertebrate, e.g., a mammal which has undergone facial reconstruction, maxillary reconstruction or mandibular reconstruction, a bone enhancing amount of a pharmaceutical composition comprising an EP₂ receptor selective agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said EP₂ receptor selective agonist or said prodrug.

The phrase "condition(s) which presents with low bone mass" refers to a condition where the level of bone mass is below the age specific normal as defined in standards by the World Health Organization "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994), Report of a World Health Organization Study Group, World Health Organization Technical Series 843". Included in "condition(s) which presents with low bone mass" are primary and secondary osteoporosis. Secondary osteoporosis includes glucocorticoid-induced osteoporosis, hyperthyroidism-induced osteoporosis, immobilization-induced osteoporosis, heparin-induced osteoporosis and immunosuppressive-induced osteoporosis. Also included is periodontal disease, alveolar bone loss, post-osteotomy and childhood idiopathic bone loss. The phrase "condition(s) which presents with low bone mass" also includes long term complications of osteoporosis such as curvature of the spine, loss of height and prosthetic surgery.

The phrase "condition(s) which presents with low bone mass" also refers to a vertebrate, e.g., a mammal, known to have a significantly higher than average chance of developing such diseases as are described above including osteoporosis (e.g., post-menopausal women, and men over the age of 60).

Other bone mass augmenting or enhancing uses include bone restoration, increasing the bone fracture healing rate, replacing bone graft surgery entirely, enhancing the rate of successful bone grafts, bone healing following facial

reconstruction, maxillary reconstruction, mandibular reconstruction, craniofacial reconstruction, prosthetic ingrowth, vertebral synostosis, long bone extension and spinal fusion.

5 The pharmaceutical compositions of the present invention may also be used in conjunction with orthopedic devices such as spinal fusion cages, spinal fusion hardware, internal and external bone fixation devices, screws and pins.

Those skilled in the art will recognize that the term bone mass actually refers to bone mass per unit area which is sometimes (although not strictly correctly) referred to as bone mineral density (BMD).

10 The term "treating", "treat" or "treatment" as used herein includes preventative (e.g., prophylactic), palliative and curative treatment.

The term "effective amount" means an amount of a compound or combination of compounds that ameliorates, attenuates or eliminates a particular disease or condition or a symptom of a particular disease or condition, or prevents
15 or delays the onset of a particular disease or condition or a symptom of a particular disease or condition.

The term "patient" means an animal, such as a human, a companion animal, such as a dog, cat and horse, and livestock, such as cattle, swine and sheep. Particularly preferred patients are mammals, including both males and
20 females, with humans being even more preferred.

The term "pharmaceutically acceptable" as used herein means the carrier, vehicle, diluent, excipients and/or salt must be compatible with the other ingredients of the formulation, and not deleterious to the recipient thereof.

The expression "prodrug" refers to a compound that is a drug precursor
25 which, following administration, releases the drug *in vivo* via some chemical or physiological process (e.g., a prodrug on being brought to the physiological pH or through enzyme action is converted to the desired drug form). Exemplary prodrugs upon cleavage release the corresponding drug compounds.

The expression "pharmaceutically acceptable salt" refers to nontoxic anionic
30 salts containing anions such as (but not limited to) chloride, bromide, iodide, sulfate, bisulfate, phosphate, acetate, maleate, fumarate, oxalate, lactate, tartrate, citrate, gluconate, methanesulfonate and 4-toluene-sulfonate. The expression also refers to nontoxic cationic salts such as (but not limited to) sodium, potassium, calcium, magnesium, ammonium or protonated benzathine (N,N'-

22

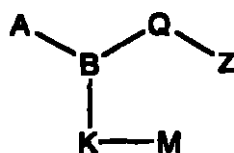
dibenzylethylenediamine), choline, ethanolamine, diethanolamine, ethylenediamine, meglamine (N-methyl-glucamine), benethamine (N-benzylphenethylamine), piperazine and tromethamine (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propanediol).

The compositions and methods of this invention result in bone formation
 5 resulting in decreased fracture rates. This invention makes a significant contribution to the art by providing compositions and methods that increase bone formation resulting in prevention, retardation, and/or regression of osteoporosis and related bone disorders.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

10 Any EP₂ receptor selective agonist may be used as the EP₂ receptor selective agonist of this invention. Preferred EP₂ receptor selective agonists include:

(I) compounds of Formula I



15

Formula I

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, wherein:

B is N;

20 A is (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₈)alkylsulfonyl, said A moieties optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkyl or halo;

Q is

25 -(C₂-C₈)alkylene-W-(C₁-C₃)alkylene-,
 -(C₃-C₈)alkylene-, said -(C₃-C₈)alkylene- optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₁-C₃)alkylene-X-,

-(C₁-C₃)alkylene-X-(C₁-C₃)alkylene-,

30 -(C₂-C₄)alkylene-W-X-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₁-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₂-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₁-C₄)alkylene-,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-(C₀-C₃)alkylene-,

5 -(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, or

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₀-C₃)alkylene-;

W is oxy, thio, sulfinio, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenearminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

15 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, or di-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, difluoromethyloxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or carbamoyl;

20 Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with fluoro, methyl or chloro;

25 M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein Ar, Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight- membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected 30 independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

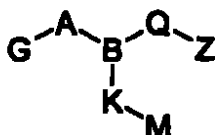
said Ar, Ar¹ and Ar² moieties optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon with up to three substituents independently selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-

- C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl,
 (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-
 C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-
 C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl,
 5 mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-
 C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

R¹, R² and R³ are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon
 independently with halo or hydroxy; and

- V is a bond or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted
 10 Independently with hydroxy or fluoro;

(II) compounds of Formula II



Formula II

- 15 prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and
 the prodrugs, wherein:

A is SO₂ or CO;

- G is Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-(C₁-C₆)alkylene, Ar-CONH-(C₁-C₆)alkylene, R¹R²-
 amino, oxy(C₁-C₆)alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with
 20 Ar(C₁-C₄)alkylene and R¹¹, wherein R¹¹ is H or (C₁-C₆)alkyl, R¹ and R² may be taken
 separately and are independently selected from H and (C₁-C₆)alkyl, or R¹ and R²
 are taken together with the nitrogen atom of the amino group to form a five- or six-
 membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom
 and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with up to two oxo,
 25 hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, fluoro or chloro;

B is N or CH;

Q is

- (C₂-C₆)alkylene-W-(C₁-C₂)alkylene-, said alkylenes each optionally
 substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-
 30 C₄)alkyl,

-(C₄-C₈)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₅)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

5 **-(C₁-C₆)alkylene-X-**, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₃)alkylene-X-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

10 **-(C₂-C₄)alkylene-W-X-(C₀-C₃)alkylene-**, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₀-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

15 **-(C₂-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₃)alkylene-**, wherein the two occurrences of W are independent of each other, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-(C₀-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

25 **-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-**, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl, or

30 **-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₀-C₃)alkylene-**, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbonyl or phenylsulfonylcarbonyl;

K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkyleneoxy(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein, when K is not a bond, K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with chloro, fluoro, hydroxy or methyl;

M is -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar⁵, -Ar⁴-S-Ar⁵, -Ar⁴-SO-Ar⁵, -Ar⁴-SO₂-Ar⁵ or -Ar⁴-O-Ar⁵;

Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur; or Ar is a fully saturated five- to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

26
27

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R³, R⁴ and R⁵ wherein R³, R⁴ and R⁵ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₈)alkanoyl, (C₁-C₈)alkanoyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₈)alkylthio, (C₁-C₈)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

Ar³, Ar⁴ and Ar⁵ are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

said Ar³, Ar⁴ and Ar⁵ moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R³¹, R⁴¹ and R⁵¹ wherein R³¹, R⁴¹ and R⁵¹ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₈)alkanoyl, (C₁-C₈)alkanoyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-

C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl,
 aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl
 substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino,
 mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-
 5 C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-
 C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

W is oxy, thio, sulfino, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-
 C₄)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino,
 carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-
 10 C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl,
 carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl
 groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

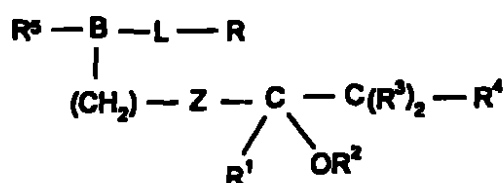
X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two
 heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring
 15 optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl,
 trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or
 carbamoyl;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ and R⁵¹, when containing an alkyl, alkylene,
 alkenylene or alkynylene moiety, are optionally mono-, di- or tri-substituted on
 20 carbon independently with halo or hydroxy; and

V and V¹ are each independently a bond, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-
 C₄)alkylenethio, (C₁-C₄)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₄)alkylene or (C₁-C₃)alkylene
 optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro.

(III) compounds of Formula III

25



Formula III

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and
 the prodrugs, wherein:

30 B is N or C(Q¹), where Q¹ is H or (C₁-C₃)alkyl;

25
na

L is n-propylenyl-X- or CH₂-metaphenylene-CH₂, wherein X is furanyl, thienyl, thiazolyl or tetrahydrofuranyl, said CH₂-metaphenylene-CH₂ or X being optionally

mono-, di- or tri-substituted on aromatic carbon independently with one to three
5 chloro, fluoro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

R is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbonyl or phenylsulfonylcarbonyl;

R¹ is H, methyl, ethyl or propyl;

R² is H or (C₂ - C₃) alkanoyl;

10 R³ is independently H, fluoro or methyl;

R⁴ is H, (C₁ - C₇) alkyl, or R⁴ and R¹ are taken together to form a 5-9 membered carbocyclic ring, said alkyl being optionally monounsaturated and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with one to three fluoro, chloro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

15 R^d is (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylcarbonyl, G-sulfonyl or G-carbonyl, said (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₁-C₆)alkylcarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkylcarbonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylcarbonyl
20 optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, fluoro, chloro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl;

Z is methylene, ethylene, propylene or ethenylene;

G is Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-(C₁-C₆)alkylene, Ar-CONH-(C₁-C₆)alkylene, R¹²R¹³-amino, oxy(C₁-C₆)alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with
25 Ar(C₁-C₄)alkylene and R¹¹, wherein R¹¹ is H or (C₁-C₆)alkyl, R¹² and R¹³ may be taken separately and are independently selected from H and (C₁-C₆)alkyl, or R¹² and R¹³ are taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally substituted with up to two oxo, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl,
30 fluoro or chloro;

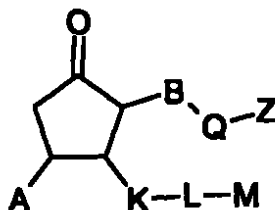
Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken

- Independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur; or Ar is a fully saturated five to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;
- 10 Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having
- 15 one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring
- 20 optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;
- said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three
- 25 substituents per moiety, independently selected from R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ wherein R¹⁴, R¹⁵ and R¹⁶ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₈)alkanoyl, (C₁-C₈)alkanoyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl,
- 30 aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-

C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl; and

V is a bond, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio, (C₁-C₄)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₄)alkylene or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted, when V is not a bond, independently with hydroxy or fluoro; and

(iv) compounds of Formula IV



Formula IV

prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs wherein:

A is hydrogen or hydroxy;

B is propylene, propenylene or propynylene;

Q is propylene, -CH₂OCH₂-, thiazolyl, pyridyl, phenyl or thienyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl or 5-oxo-

1,2,4-oxadiazolyl;

K is ethylene or ethenylene;

L is a bond or -CO-;

M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein

Ar and Ar¹ are either

(1) each independently a fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, any of said partially saturated or fully saturated rings optionally having one or more oxo groups substituted on carbon, or

(2) each independently a fully saturated five to eight membered ring;

Ar^2 is a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- and/or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, any of said partially saturated or fully saturated rings optionally having one or more oxo groups substituted on carbon;

said Ar and Ar^1 moieties, when a fully unsaturated five- to eight-membered ring, a bicyclic ring or a tricyclic ring, and said Ar^2 moieties are each independently optionally substituted on carbon, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents selected from R^1 , R^2 and R^3 wherein R^1 , R^2 and R^3 are independently hydroxy, nitro, halo, (C_1-C_7) alkoxy, (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, (C_1-C_7) alkyl, (C_2-C_7) alkenyl, (C_2-C_7) alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkanoyl, formyl, (C_1-C_6) alkanoyl, (C_1-C_6) alkanoyl (C_1-C_6) alkyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C_1-C_4)alkyl substituted aminocarbonylamino, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_4) alkoxycarbonylamino, sulfonamido, hydroxysulfonyl, (C_1-C_4) alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C_1-C_6) alkylthio, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminosulfinyl;

R^1 , R^2 and R^3 , when containing an alkyl, alkenyl, alkylene or alkenylene moiety, are optionally straight or branched and are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V is a bond, $-CO-$ or (C_1-C_3) alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro.

A preferred subgroup of Formula I compounds comprises those compounds selected from:

22'
33

- 7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 5 7-[(2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 10 (3-[[4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl]-phenyl)-acetic acid;
- 7-[[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 5-(3-[[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid;
- 15 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 5-(3-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid;
- N-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide;
- 20 *trans*-(4-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino]-butoxy)-acetic acid;
- trans*-N-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-methanesulfonamide;
- trans*-5-(3-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino]-propyl)-thiophene-2-carboxylic acid; and
- 25 *trans*-(3-[[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl]-acetic acid; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.
- A preferred subgroup of Formula I compounds comprises those compounds
- 30 selected from:
- 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid; and
- 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A preferred subgroup of Formula II compounds comprises those compounds selected from:

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

5 (3-(((5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

10 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-pyrazin-2-yl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-cyclohexyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

15 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

20 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-yl)-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

25 (3-(((benzofuran-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((benzenesulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

30 (3-(((4-butyl-benzyl)-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

(3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;

2A
3

(3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;

5 *trans*-(3-(((3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; and

(3-(((2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

10 A preferred compound of Formula II is the sodium salt of (3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid.

A preferred subgroup of Formula III compounds comprises compounds wherein:

15 B is N; R is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl or tetrazolyl; Z is ethylenyl; R¹ and R² are each H; and L is CH₂-metaphenylene-CH₂ or n-propylene-X-; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

A further preferred subgroup of Formula III compounds comprises those compounds wherein:

20 R³ is selected from (C₁-C₆)alkylcarbonyl, optionally mono-, di-, or tri-substituted with hydroxy or fluoro; (C₁-C₃)alkylsulfonyl or (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl; and G-sulfonyl, wherein G is phenyl, imidazolyl, pyridyl, pyrazolyl, or pyrimidyl optionally mono-, di-, or tri-substituted on carbon or nitrogen with chloro, fluoro, methoxy, difluoromethoxy, trifluoromethoxy, trifluoromethyl or methyl; the prodrugs
25 thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

A preferred subgroup of Formula IV compounds comprises those compounds selected from:

30 *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(3,5-dichlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(3-chlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-cyclopentyl)-heptanoic acid;

trans-7-(2-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoic acid;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxocyclopentyl)-

5 heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(4-chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(3,5-dichlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

10 ethyl *trans*-7-(2-(2-(3-chlorophenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-cyclopentyl)-heptanoate;

ethyl *trans*-7-(2-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-5-oxo-cyclopentyl)-heptanoate;

trans-3-(2-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-

15 hexyl)-cyclopentanone;

trans-3-(2-(4-chloro-3-trifluoromethylphenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

trans-3-(2-(3,5-dichloro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

20 *trans*-3-(2-(3-chloro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone;

trans-3-(2-(3-trifluoromethyl-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-cyclopentanone; and

trans-3-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-2-(6-(2H-tetrazol-5-yl)-hexyl)-

25 cyclopentanone; the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, and the prodrugs.

The compounds of Formula I, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to the synthetic methodologies described in Published
30 International patent application WO 98/28264, which is incorporated by reference herein.

The compounds of Formula II, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to the synthetic methodologies described in Published

26
37
3

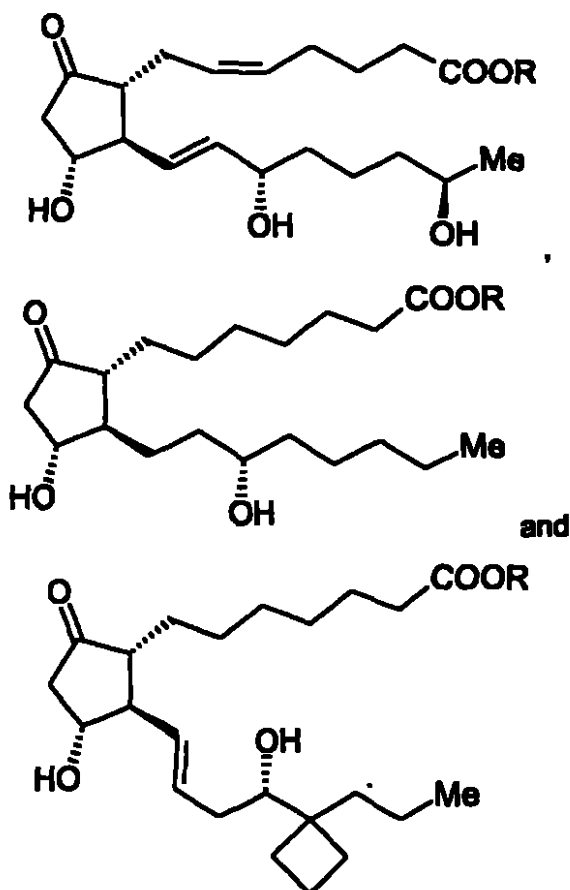
International patent application WO 99/19300, which is incorporated by reference herein.

The compounds of Formula III, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to the synthetic methodologies described in published European patent application EP 0 911 321, which is incorporated by reference herein.

The compounds of Formula IV, the prodrugs thereof, and the pharmaceutically acceptable salts of the compounds and the prodrugs, may be prepared according to the synthetic methodologies described in published International patent application WO 98/58911, which is incorporated by reference herein.

Other EP₂ receptor selective agonists which may be used in the compositions and methods of this invention include compounds of the formula

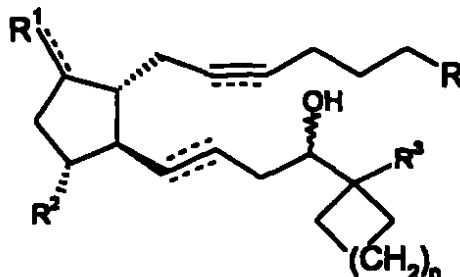
15



24
38

wherein the R is defined, and the compounds are prepared, as disclosed in U.S. Patent No. 5,698,598, which is incorporated herein by reference.

Yet other EP₂ receptor selective agonists which may be used in the compositions and methods of this invention include compounds of the formula

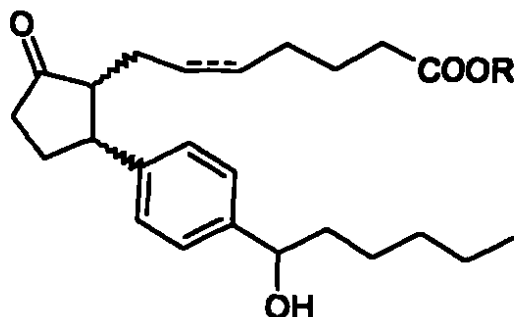


5

wherein the various substituents are defined, and the compounds are prepared, as disclosed in European Patent Application Publication No. EP 0 860 430, which is incorporated herein by reference.

Still other EP₂ receptor selective agonists which may be used in the compositions and methods of this invention include compounds of the formula

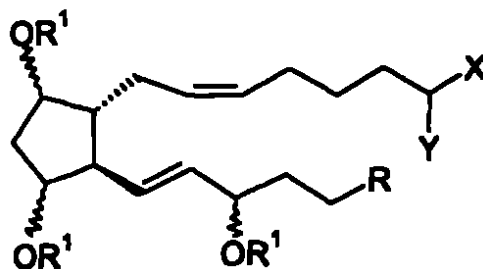
10



wherein the various substituents are defined, and the compounds are prepared, as disclosed in International Patent Application Publication No. WO95/19964, which is incorporated herein by reference.

15

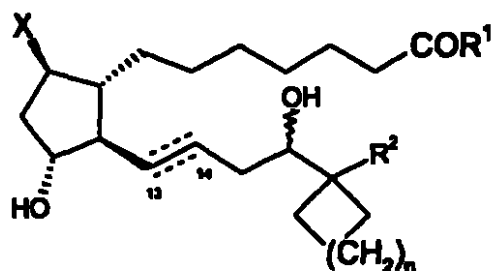
Further EP₂ receptor selective agonists which may be used in the compositions and methods of this invention include compounds of the formula



2/3a

wherein the various substituents are defined, and the compounds are prepared, as disclosed in International Patent Application Publication No. WO99/25358, which is incorporated herein by reference.

More EP₂ receptor selective agonists which may be used in the
5 compositions and methods of this invention include compounds of the formula



wherein the various substituents are defined, and the compounds are prepared, as disclosed in European Patent Application 0 974 580 and U.S. Patent No. 6,235,780, which is incorporated herein by reference.

10 The compositions of this invention are all adapted to therapeutic use as agents that stimulate bone formation and increase bone mass in vertebrates, e.g., mammals, and particularly humans. Since bone formation is closely related to the development of osteoporosis and bone related disorders, these compositions, by virtue of their action on bone, prevent, arrest and/or regress osteoporosis. Also,
15 these compositions would be useful to promote bone re-growth into skeletal areas where bone fractures, bone injuries or bone defects exist. For example, bone defects may be caused or produced by tumors in bone. Also, for example, these compositions would be useful to promote bone re-growth into skeletal areas where bone grafts are indicated.

20 The utility of the EP₂ receptor selective agonists and compositions thereof of the present invention as medical agents in the treatment of conditions which present with low bone mass (e.g., osteoporosis) and/or to treat bone fracture, bone injury or bone defects in vertebrates, e.g., mammals (especially humans and particularly female humans) is demonstrated by their activity in conventional in vitro
25 assays, including a receptor binding assay and a cyclic AMP assay and in vivo assays, such as fracture healing assays (all of which are described below). Such assays also provide a means whereby the activities of the compositions of this invention can be compared to each other and with the activities of other known compounds and compositions. The results of these comparisons are useful for

29
WO

determining dosage levels in vertebrates, e.g., mammals, including humans, for the treatment of such diseases.

Determination of cAMP Elevation in 293-S Cell Lines

Stably Overexpressing Recombinant Human EP₂ Receptors

5 cDNAs representing the complete open reading frames of the human EP₂ receptors are generated by reverse transcriptase polymerase chain reaction using oligonucleotide primers based on published sequences (1, 2) and RNA from primary human kidney cells (EP₂) as templates. cDNAs are cloned into the multiple cloning site of pcDNA3 (Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd., San
10 Diego, CA 92121) and used to transfect 293-S human embryonic kidney cells via calcium phosphate co-precipitation. G418-resistant colonies are expanded and tested for specific [³H]PGE₂ binding. Transfectants demonstrating high levels of specific [³H]PGE₂ binding are further characterized by Scatchard analysis to determine B_{max} and K_ds for PGE₂. The lines selected for compound screening
15 have approximately 338,400 receptors per cell and a K_d = 12 nM for PGE₂ (EP₂ receptor subtype). Constitutive expression of both receptors in parental 293-S cells is negligible. Cells are maintained in RPMI supplemented with fetal bovine serum (10% final) and G418 (700 ug/ml final).

cAMP responses in the 293-S/EP₂ are determined by detaching cells from
20 culture flasks in 1 ml of Ca⁺⁺ and Mg⁺⁺ deficient PBS via vigorous pounding, adding serum-free RPMI to a final concentration of 1 X 10⁶ cells/ml, and adding 3-isobutyl-1-methylxanthine (IBMX) to a final concentration of 1 mM. One milliliter of cell suspension is immediately aliquoted into individual 2 ml screwcap microcentrifuge and incubated for 10 minutes, uncovered, at 37 °C, 5% CO₂, 95%
25 relative humidity. The compound to be tested is then added to cells at 1:100 dilutions such that final DMSO or ethanol concentrations is 1%. Immediately after adding compound, the tubes are covered, mixed by inverting two times, and incubated at 37 °C for 12 minutes. Samples are then lysed by incubation at 100 °C for 10 minutes and immediately cooled on ice for 5 minutes. Cellular debris is
30 pelleted by centrifugation at 1000 X g for 5 minutes, and cleared lysates are transferred to fresh tubes. cAMP concentrations are determined using a commercially available cAMP radioimmunoassay kit RIA (NEK-033, DuPont/NEN Research Products, 549 Albany St., Boston, MA 02118) after diluting cleared lysates 1:10 in cAMP RIA assay buffer (included in kit). Typically, one treats cells

with 6-8 concentrations of the compound to be tested in 1 log increments. EC50 calculations are performed on a calculator using linear regression analysis on the linear portion of the dose response curves.

References

- 5 1. Regan, J.W. Bailey, T.J. Pepperl, D.J. Pierce, K.L. Bogardus, A.M. Donello, J.E. Fairbairn, C.E. Kedzie, K.M. Woodward, D.F. and Gil, D.W. 1994 Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP₂ Subtype. *Mol. Pharmacology* 46:213-220.
2. Bastien, L., Sawyer, N., Grygorczyk, R., Metters, K., and Adam, M. 1994
- 10 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E₂ Receptor EP₂ Subtype. *J. Biol. Chem.* Vol 269, 16:11873-11877.

Assay for Binding to Prostaglandin E₂ Receptors

- Membrane Preparation: All operations are performed at 4 °C. Transfected cells expressing prostaglandin E₂ type 2 receptors (EP₂) are harvested and
- 15 suspended to 2 million cells per ml in Buffer A (50 mM Tris-HCl (pH 7.4) , 10 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 1 mM Pefabloc peptide, (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN), 10 uM Phosphoramidon peptide, (Sigma, St. Louis, MO), 1 uM pepstatin A peptide, (Sigma, St. Louis, MO), 10 uM elastatinal peptide, (Sigma, St. Louis, MO), 100 uM antipain peptide, (Sigma, St. Louis, MO)). The cells are lysed
- 20 by sonification with a Branson Sonifier (Model #250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) in 2 fifteen second bursts. Unlysed cells and debris are removed by centrifugation at 100 x g for 10 min. Membranes are then harvested by centrifugation at 45,000 x g for 30 minutes. Pelleted membranes are resuspended to 3-10 mg protein per ml, protein concentration being determined by the method of
- 25 Bradford (Bradford, M., *Anal. Biochem.*, 72, 248 (1976)). Resuspended membranes are then stored frozen at -80 °C until use.

- Binding Assay: Frozen membranes prepared as above are thawed and diluted to 1 mg protein per ml in Buffer A above. One volume of membrane preparation is combined with 0.05 volume test compound or buffer and one volume
- 30 of 3 nM ³H-prostaglandin E₂ (#TRK 431, Amersham, Arlington Heights, IL) in Buffer A. The mixture (205 µL total volume) is incubated for 1 hour at 25°C. The membranes are then recovered by filtration through type GF/C glass fiber filters (#1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) using a Tomtec harvester (Model Mach II/96, Tomtec, Orange, CT). The membranes with bound ³H-prostaglandin E₂ are

42

-29-

trapped by the filter, while the buffer and unbound ^3H -prostaglandin E_2 pass through the filter into waste. Each sample is then washed 3 times with 3 ml of (50 mM Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM MgCl_2 , 1 mM EDTA). The filters are then dried by heating in a microwave oven. To determine the amount of ^3H -prostaglandin bound to the membranes, the dried filters are placed into plastic bags with scintillation fluid and counted in a LKB 1205 Betaplate reader (Wallac, Gaithersburg, MD). IC50s are determined from the concentration of test compound required to displace 50% of the specifically bound ^3H -prostaglandin E_2 .

The full length EP_2 receptor is made as disclosed in Regan et al., Molecular Pharmacology, 1994, 46, 213-220. This full length receptor is used to prepare 293S cells expressing the EP_2 receptors.

293S cells expressing the human EP_2 prostaglandin E_2 receptors are generated according to methods known to those skilled in the art. Typically, PCR (polymerase chain reaction) primers corresponding to the 5' and 3' ends of the published full length receptor are made according to the well known methods disclosed above and are used in an RT-PCR reaction using the total RNA from human lung (for EP_2) as a source. PCR products are cloned by the TA overhang method into pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) and identity of the cloned receptor is confirmed by DNA sequencing.

293S cells (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) are transfected with the cloned receptor in pcDNA3 by electroporation. Stable cell lines expressing the receptor are established following selection of transfected cells with G418.

Clonal cell lines expressing the maximal number of receptors are chosen following a whole cell ^3H -PGE $_2$ binding assay using unlabeled PGE $_2$ as a competitor.

Fracture Healing Assays

Assays for Effects on Fracture Healing after

Local or Systemic Administration in Small Animals

Sprague-Dawley rats at 3 months of age are anesthetized with Ketamine. A 1 cm incision is made on the anteromedial aspect of the proximal part of the right tibia.

The following describes the tibial fracture technique: The incision is carried through to the bone, and a 1 mm hole is drilled 4 mm proximal to the distal aspect

112
43

of the tibial tuberosity 2 mm medial to the anterior ridge. Intramedullary nailing is performed with a 0.8 mm stainless steel tube (maximum load 36.3 N, maximum stiffness 61.8 N/mm, tested under the same conditions as the bones). No reaming of the medullary canal is performed. A standardized closed fracture is produced 2 mm above the tibiofibular junction by three-point bending using specially designed adjustable forceps with blunt jaws. To minimize soft tissue damage, care is taken not to displace the fracture. The skin is closed with monofilament nylon sutures.

The following describes the femoral fracture technique in rats: Sprague-Dawley rats at 3 months of age are anesthetized with Ketamine and Xylazine at doses of 100 and 10 mg/kg, respectively. A 1 cm incision is made just lateral to the patella and the patella is pushed laterally to expose the femoral condyles. A Kirschner wire (0.045" in diameter) is introduced into the intramedullary canal through the intercondylar portion. The Kirschner wire does not protrude into the knee joint or interfere with the motion of the patella. The skin incision is closed. The mid-diaphysis of the pinned femur is fractured by means of a three-point bending device driven by a dropped weight. The operation is performed under sterile conditions. Radiographs of all fractures are taken immediately after nailing, and rats with fractures outside the specified diaphyseal area or with displaced nails are excluded. The remaining animals are divided randomly into the following groups with 10 to 15 animals per each subgroup per time point for testing the fracture healing: One group of animals receives daily treatment with vehicle, while the others receive daily treatment of compounds at various doses by local injection into the fracture site or by systemic administration (oral, sc., iv etc.) for 10 to 80 days.

At various time points during the treatment period, 10 -15 rats from each group are anesthetized with Ketamine and sacrificed by exsanguination. Both tibiofibular or femoral bones are removed by dissection and all soft tissue is stripped. All bones are X-rayed. Bone samples are further processed for biomechanical testing or histological testing.

Histological Analysis: The methods for histologic analysis of fractured bone have been previously published by Mosekilde and Bak (*The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description*, Bone, 14:19-27, 1993). Briefly, the fracture site is sawed 8 mm to each side of the fracture line, embedded undecalcified in methymethacrylate, and cut frontal sections on a

43
44

Reichert-Jung Polycut microtome 8 μ m thick. Masson-Trichrome stained mid-frontal sections (including both tibia and fibula) are used for visualization of the cellular and tissue response to fracture healing with and without treatment. Sirius red stained sections are used to demonstrate the characteristics of the callus structure and to differentiate between woven bone and lamellar bone at the fracture site. The following measurements are performed: (1) fracture gap - measured as the shortest distance between the cortical bone ends in the fracture, (2) callus length and callus diameter, (3) total bone volume area of callus, (4) bony tissue per tissue area inside the callus area, (5) fibrous tissue in the callus, and (6) cartilage area in the callus.

Biomechanical Analysis: The methods for biomechanical analysis have been previously published by Bak and Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats, Calcif Tissue Int 45:292-297, 1989). Briefly, radiographs of all fractures are taken prior to the biomechanical test. The mechanical properties of the healing fractures are analyzed by a destructive three- or four-point bending or torsional procedure. Maximum load, stiffness, energy at maximum load, deflection at maximum load and maximum stress are determined.

**Assay for Effects on Fracture Healing after
Local or Systemic Administration in Large Animals**

Fracture Technique: Female or male beagle dogs at approximately 2 years of age are used under anesthesia in the study. Transverse radial fractures are produced by slow continuous loading in three-point bending as described by Lenehan et al. (Lenehan, T. M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.: Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. J Orthop Res 3:499-507; 1985). The wire is pulled through the fracture site to ensure complete anatomical disruption of the bone. Thereafter, local delivery of prostaglandin agonists to the fracture site is achieved by daily injection into the fracture site, by slow release of compound delivered by slow release pellets, by administration of the compounds in a suitable formulation such as a paste gel solution or suspension or by systemic administration (e.g., oral, s.c., i.m. or i.v.) for 10, 15, or 20 weeks.

Histological Analysis: The methods for histologic analysis of fractured bone have been previously published by Peter et al. (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs, J. Orthop. Res. 14:74-70, 1996)

AA
49

and Mosekilde and Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description, Bone, 14:19-27, 1993). Briefly, after sacrifice, the fracture side is sawed 3 cm to each side of the fracture line, embedded undecalcified in methymethacrylate, and cut on a Reichert-Jung Polycut microtome in 8 µm thick frontal sections. Masson-Trichrome stained mid-frontal sections (including both tibia and fibula) are used for visualization of the cellular and tissue response to fracture healing with and without treatment. Sirius red stained sections are used to demonstrate the characteristics of the callus structure and to differentiate between woven bone and lamellar bone at the fracture site. The following measurements are performed: (1) fracture gap - measured as the shortest distance between the cortical bone ends in the fracture, (2) callus length and callus diameter, (3) total bone volume area of callus, (4) bony tissue per tissue area inside the callus area, (5) fibrous tissue in the callus, (6) cartilage area in the callus.

Biomechanical Analysis: The methods for biomechanical analysis have been previously published by Bak and Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats, Calcif Tissue Int 45:292-297, 1989) and Peter et al. (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M. T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs, J. Orthop. Res. 14:74-70, 1996). Briefly, radiographs of all fractures are taken prior to the biomechanical test. The mechanical properties of the healing fractures are analyzed by a destructive three- or four-point bending procedures. Maximum load, stiffness, energy at maximum load, deflection at maximum load, and maximum stress are determined.

Combination and Sequential Treatment Protocol

The term "Second Active Agent" hereinafter refers collectively to pharmaceutical compounds or agents that are useful to treat fracture healing, bone repair and/or osteoporosis, a prodrug of said compounds or agents, or a pharmaceutically acceptable salt of such compound, agent or prodrug. Use of the term in singular form, as in "a Second Active Agent" hereinafter refers to a pharmaceutical agent selected from said Second Active Agents. A Second Active Agent may be a pharmaceutical agent that shares more than one of the foregoing characteristics.

A₆

An additional aspect of this invention relates to pharmaceutical compositions comprising an EP₂ receptor selective agonist of the present invention, and a Second Active Agent. Such compositions are hereinafter referred to collectively as the "combination compositions".

5 This invention also relates to therapeutic methods for treating fracture healing bone injury or defect, bone repair and/or osteoporosis in a mammal wherein an EP₂ receptor selective agonist of the present invention and a Second Active Agent are administered together as part of the same pharmaceutical composition or separately. Such methods are hereinafter referred to collectively as
10 the "combination therapies" of the present invention. Combination therapies include therapeutic methods wherein an EP₂ receptor selective agonist of the present invention and a Second Active Agent are administered together as part of the same pharmaceutical composition and to methods wherein these two agents are administered separately, either simultaneously or sequentially in any order.

15 This invention further provides pharmaceutical kits comprising an EP₂ receptor selective agonist of the present invention and a Second Active Agent. Such kits may hereinafter be referred to as the "kits" of the present invention.

Any anabolic agent, growth hormone, growth hormone secretagogue, bone morphogenic protein (BMP), parathyroid hormone (PTH), and an anti-resorptive
20 agent, such as *lasofoxifene*, may be used as the Second Active Agent in the combination compositions, combination therapies and kits of the present invention.

The following protocols can of course be varied by those skilled in the art. For example, intact male or female rats or dogs, or sex hormone deficient male (orchidectomy) or female (ovariectomy) rats may be used. In addition, male or
25 female rats at different ages (such as 12 months of age) can be used in the studies. The animals can be either intact or castrated (ovariectomized or orchidectomized), and locally administered with EP₂ receptor selective agonists such as the compounds of the present invention at different doses (such as 1, 3 or 6 mg/kg/day) for a certain period (such as a few days or 60 days), and followed by
30 systemic administration of a Second Active Agent at different doses (such as 1, 5, 10 mg/kg/day) for a certain period (such as two weeks to two months), or combination treatment with both a local EP₂ receptor selective agonist and a systemic Second Active Agent at different doses for a certain period (such as two weeks to two months). In the castrated rats, treatment can be started on the next

LPS
v7

day after surgery (for the purpose of preventing bone loss) or at the time bone loss has already occurred (for the purpose of restoring bone mass). The rats are sacrificed under ketamine anesthesia. The similar endpoints are determined as described above in the Fracture Healing Assays.

- 5 Administration of the pharmaceutical compositions of the present invention of an EP₂ receptor selective agonist, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said agonist or said prodrug can be via any method which delivers the composition of this invention locally (e.g., at the site of the bone fracture, osteotomy or orthopedic surgery). These methods include percutaneous,
10 parenteral and other routes of administration during a closed surgical procedure or direct local application during an open surgical procedure.

- The compounds of the present invention may be administered parenterally (e.g., intravenous, intramuscular, transdermal, subcutaneous, rectal or intramedullary injection). The compounds of the present invention may also be
15 administered topically, for example, to an open wound.

- The pharmaceutical compositions of the present invention can be used for the treatment and promotion of healing of bone fractures, bone injuries or bone defects and osteotomies by local administration or application (e.g., to the sites of bone fractures, injuries, defects or osteotomies) of the compositions of this
20 invention. Local administration or application includes, e.g., direct injection through the skin, direct application during surgery, implant, catheter and other means available in the art. Local administration indicates that the concentration of the agonist at the site of administration is enhanced relative to the concentration of the agonist circulating in the body of the patient.

- 25 The compositions of the present invention are applied to the sites of bone fractures, bone injuries or bone defects, for example, either by injection of the compound in a suitable solvent (e.g., an oily solvent such as arachis oil) at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect (including at the site of the bone fracture, bone injury or bone defect and/or close proximity to the site of the
30 bone fracture, bone injury or bone defect), or, in cases of open surgery, by local application thereto of such compositions in a suitable vehicle, carrier or diluent such as bone-wax, demineralized bone powder, polymeric bone cements, bone sealants, etc. Alternatively, local application can be achieved by applying a solution or dispersion of the composition in a suitable carrier or diluent onto the surface of, or



Incorporating it into solid or semi-solid implants conventionally used in orthopedic surgery, such as dacron-mesh, gel-foam and kiel bone, or prostheses.

A therapeutically effective amount for the bone growth treatment for the EP-2 receptor selective agonists of the present invention range between about 0.001 to about 100 mg/kg/day, with an especially preferred amount being about 0.01 to about 10 mg/kg/day.

In any event, the amount and timing of compositions administered will, of course, be dependent on the subject being treated, on the severity of the affliction, on the manner of administration and on the judgment of the prescribing physician. Thus, because of patient to patient variability, the dosages given above are a guideline and the physician may titrate doses of the active compounds to achieve the treatment (e.g., bone mass augmentation) that the physician considers appropriate for the patient. In considering the degree of treatment desired, the physician must balance a variety of factors such as bone mass starting level, age of the patient, presence of preexisting disease, as well as presence of other diseases (e.g., cardiovascular disease).

There are many patients who would benefit from treatment according to the methods of the present invention, for example, a patient who has broken his/her hip and has surgery to repair it. The compositions of the present invention would enhance the fracture healing in the surgically repaired hip and could also be used to strengthen the patient's other hip, which may be weakened by, e.g., osteoporosis. In such circumstances, the compositions of the present invention would be administered locally to the patient's surgically repaired hip and other compositions, such as oral formulations, would be administered systemically to treat the patient's osteoporosis.

The EP₂ receptor selective agonists used in the compositions and methods of the present invention are generally administered in the form of a pharmaceutical composition comprising at least one of the compounds of this invention together with a pharmaceutically acceptable vehicle or diluent. Thus, the compounds of this invention can be administered individually or together in any conventional form such as parenteral, rectal or transdermal dosage form.

For purposes of parenteral administration, solutions in sesame or peanut oil or in aqueous propylene glycol can be employed, as well as sterile aqueous solutions of the corresponding water-soluble salts. Such aqueous solutions may be

A
ya

suitably buffered, if necessary, and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or glucose. These aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous, intraperitoneal and intramedullary injection, especially at or near the fracture site. In this connection, the sterile
5 aqueous media employed are all readily obtainable by standard techniques well-known to those skilled in the art.

For purposes of transdermal (e.g., topical) administration, dilute sterile, aqueous or partially aqueous solutions (usually in about 0.1% to 5% concentration), otherwise similar to the above parenteral solutions, are prepared.

10 Methods of preparing various pharmaceutical compositions with a certain amount of an active ingredient are known, or will be apparent in light of this disclosure, to those skilled in this art. For examples of methods of preparing pharmaceutical compositions, see Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19th Edition (1995).

15 Pharmaceutical compositions of the present invention may contain a total of 0.1%-95% of an EP₂ receptor selective agonist used in this invention, preferably 1%-70%. In any event, the composition or formulation to be administered will contain a quantity of the EP₂ receptor selective agonist in an amount effective to treat the disease/condition of the subject being treated, e.g., a bone fracture.

20 The EP₂ receptor selective agonist may be formulated for administration to a mammal by dissolving in an appropriate buffer such as 2% glycine or another pharmaceutically acceptable buffer, such as saline, 5% ethanol or other pharmaceutically acceptable alcohols, 20% β -cyclodextrin and others known in the art, taking care that the pH and tonicity of the resulting solution are within limits
25 acceptable for injection, as known to those skilled in the art. In general, administration of such simple solutions by injection results in rapid absorption of the agonist from the injection site.

In addition to the simple, rapidly-absorbed solutions described above, the EP₂ receptor selective agonist may be formulated into sustained-release
30 formulations for injection. Several such formulation approaches are described in Sustained-Release Injectable Products, eds. J. Senior and M. Radomsky (Denver, Colorado: Interpharm Press, 2000). These formulation approaches include the use of oily formulations, liposomes, polymeric microspheres, injectable hydrogels, and solidifying injections. These formulation approaches result in sustained absorption

AG
59

of the agonist from a localized depot. Formulations prepared by these approaches can retain the agonist within the depot, releasing it gradually over a period of time. These formulations achieve this prolonged release by various mechanisms, including physical partitioning, diffusion of the agonist from the formulation matrix, gradual erosion and dissolution of the formulation matrix itself. Some of these formulations may require single or multiple injections over a period of time, depending on the specific agonist being administered. Also, these formulations may be modified, using procedures available in the art, for specific applications or uses. In addition, initial administration of the formulations several days after the initial bone fracture, bone injury or bone defect or treatment therefor may be preferred. The ingredients in these formulations are commercially available or readily prepared according to literature procedures.

For example, an oily or aqueous suspension of the agonist or its insoluble salt will tend to remain as a depot after injection, releasing the agonist gradually as the agonist partitions between the oily phase of the depot and the aqueous phase of the body. Examples of such oils include sesame oil or peanut oil. Examples of insoluble salts include sodium, potassium, calcium, magnesium, benzathine, benethamine.

In another example, if the agonist is formulated into a hydrophilic matrix, such as poloxamer, after injection the agonist will slowly diffuse from the viscous poloxamer depot into the surrounding body fluid. In another example, if the agonist is encapsulated within lipid vesicles, such as liposomes, then it will be released at the injection site by gradual diffusion through the lipid layers of the liposomes, as well as by degradation of the liposomes. In another example, if the agonist is formulated in solid microparticles, such as microspheres, of poly(lactide-co-glycolide) (PLGH), the agonist will slowly diffuse from the solid microspheres. The PLGH microspheres will also degrade by hydrolysis in the aqueous body environment, releasing any portion of the agonist, which remains and eventually disappearing. Methods for the preparation of PLGH microspheres are known in the art, such as in M. Radomsky, L. Liu and T. Iwamoto, "Synthetic Polymers for Nanosphere and Microsphere Products," in Sustained-Release Injectable Products, eds. J. Senior and M. Radomsky (Denver, Colorado: Interpharm Press, 2000), pp. 181-202, which is hereby incorporated by reference herein.

SD
31

The following provides additional descriptions and examples of the sustained-release formulations of the EP₂ receptor selective agonists of the present invention:

The present invention relates to the use of poloxamers for sustained release of locally injected EP₂ agonists. Poloxamers are block copolymers of poly(ethylene oxide) and poly(propylene oxide). Poly(ethylene oxide) is typically present in the copolymer at levels of 10 to 80% by weight, preferably 60-80%. The poloxamer molecular weight ranges from 1,000 to 30,000, preferably 10,000 to 20,000. Very high molecular weight poloxamers are preferred. The poloxamer should be dissolved in an aqueous vehicle at concentrations ranging from 10-40% by weight, preferably 20-30%. The preferred vehicle is water. Alternative vehicles include physiologically compatible buffers, preferably at a concentration of 5-10 mM with a pH of 7 to 9. As used herein the term "EP₂ agonist" refers to the free acid form of a prostaglandin-E₂ receptor selective agonist or any of its salts, including for example the sodium salt. The concentration of EP₂ agonist in the vehicle can range from about 1 to about 200 mg/mL, preferably about 5 to about 150 mg/mL, even more preferably about 5 to about 50 mg/mL.

Example 1

Dissolve 2.5 g of poloxamer 407, MW 12,600 (brand name Pluronic® F127, BASF chemicals) in 7.5 g of water by stirring. Add 0.5 g of EP₂ agonist and stir to suspend or dissolve.

Example 2

Dissolve 2.0 g of poloxamer 338, MW 14,600 (brand name Pluronic® F108, BASF chemicals) in 8.0 g of water by stirring. Add 1.0 g of EP₂ agonist and stir to suspend or dissolve.

In addition, the present invention relates to the use of polyanionic polysaccharides for sustained release of locally injected EP₂ agonists. Preferred polyanionic polysaccharides for use in the methods of the present invention include hyaluronic acid (HA), carboxymethylcellulose (CMC), carboxymethyl amylose (CMA), chondroitin-6-sulfate, dermatin sulfate, heparin, and heparin sulfate or combinations thereof. HA is particularly preferred (see, e.g., published International patent application, WO 97/32591, which is incorporated by reference herein, for methods of promoting bone growth with hyaluronic acid and growth factors). As used herein the term "HA" means hyaluronic acid and any of its hyaluronic



derivatives or salts, including for example, sodium hyaluronate. The polyanionic polysaccharide can be dissolved in solvents including water or physiologically compatible buffers. Preferred solvents are 5-50 mM phosphate or citrate buffers in the pH range of 3-8. The preferred concentration of polyanionic polysaccharide in the solvent is about 1 to about 10% (w/w), more preferably about 2% to about 7% (w/w). As used herein the term "EP₂ agonist" refers to the free acid form of a prostaglandin-E₂ receptor selective agonist or any of its salts, including for example the sodium salt. The EP₂ agonist should be dissolved in the polyanionic polysaccharide vehicle at a concentration about 1 to about 200 mg/mL, preferably about 5 to about 150 mg/mL, even more preferably about 5 to about 50 mg/mL. When EP₂ agonists are administered in polyanionic polysaccharide vehicles, such as hyaluronic acid or CMC, multiple doses of such formulations may be required for optimal results. Also, initial administration of the formulations several days after the initial bone fracture, bone injury or bone defect may be preferred.

15 **Example 3**

Dissolve 0.2 g of HA in 9.8 g of 10 mM, pH 4 citrate buffer by agitation. Add 0.5 g of EP₂ agonist, free acid and suspend in the vehicle by stirring.

Example 4

20 Dissolve 0.2 g of HA in 9.8 g of 25 mM, pH 7.4 phosphate buffer by agitation. Add 0.5g of EP₂ agonist, sodium salt and dissolve in the vehicle by stirring.

Furthermore, the present invention relates to the use of a high viscosity liquid carrier material (HVLCM) for sustained release of locally injected EP₂ agonists. In one embodiment, the HVLCM is mixed with a viscosity lowering water soluble or miscible solvent such as ethanol, dimethylsulfoxide, ethyl lactate, ethyl acetate, benzyl alcohol, triacetin, N-methylpyrrolidone, propylene carbonate, glycofurol, freons, dimethyl ether, propane, butane, dimethyl formamide, dimethylacetamide, diethylene carbonate, butylene glycol, N-(betahydromethyl)lactamide, diokolanes and other amides, esters, ethers or alcohols to form a lower viscosity liquid carrier material (LVLCM). The preferred solvent is ethanol. The HVLCM can be stearate esters, stearate amides and other long-chain fatty acid amides, long-chain fatty alcohols or long-chain esters. The preferred HVLCM is sucrose acetate isobutyrate (SAIB), a sucrose molecule esterified with two acetic acid and six isobutyric acid moieties. The HVLCM is typically present in controlled delivery compositions in an amount in the range from

52
53

10-95% by weight, more typically, between 80-95% by weight. The composition optionally includes additives that modify the properties of the composition as desired. Non-limiting examples of suitable additives include biodegradable polymers, non-biodegradable polymers, natural or synthetic oils, carbohydrates or carbohydrate derivatives, BSA (bovine serum albumin), inorganic salts, surfactants and organic compounds such as sugars, and organic salts such as sodium citrate. As used herein the term "EP₂ agonist" refers to the free acid form of a prostaglandin-E₂ receptor selective agonist or any of its salts, including for example the sodium salt. The EP₂ agonist should be dissolved in the LVLCM vehicle at a concentration of about 1 to about 200 mg/mL, preferably about 5 to about 150 mg/mL, even more preferably about 5 to about 50 mg/mL. When EP₂ agonists are administered in LVLCM or HVLCM vehicles, such as SAIB, multiple doses of such formulations may be required for optimal results. Also, initial administration of the formulations several days after the initial bone fracture, bone injury or bone defect may be preferred.

Example 5

Dissolve 9 g of SAIB in 1 g of ethanol by stirring. Add 0.5 g of EP₂ agonist and stir to suspend or dissolve.

Example 6

Dissolve 8 g of SAIB in 2 g of propylene carbonate by stirring. Add 1 g of EP₂ agonist and stir to suspend or dissolve.

Also, the present invention relates to the use of an intraosseous injectable composition which comprises carbonated apatite (CA) and /or hydroxyapatite and a biocompatible source of calcium for the delivery of locally injected PGE₂ agonists. Sources of calcium ions included, for example calcium sulfate (CS), tricalcium phosphate, monocalcium phosphate and calcium carbonate. The CA or hydroxyapatite may have a particle size of between about 30-300µm although a range of about 70 – 250 µm is preferred. In a particularly preferred form of the invention, the composition comprises 10% to 90% hydroxyapatite, 90% to 10% calcium salt, and up to 20% EP₂ agonist by weight, the balance being distilled water or saline. In a preferred embodiment, the ratio may be 1 part of CA or hydroxyapatite to 3 to 3.5 parts of CS. In the preferred settable composition, 30 to 70%, and preferably 50-60% of the weight of the composition is distilled water, the balance being the solid components.

Example 7

A composition comprising 1 part hydroxyapatite to 3.25 CS, and 5% EP₂ agonist is admixed with approximately 60% distilled water to produce a fine liquid paste.

In addition, the present invention relates to the use of a collagen-containing carrier preparation for the sustained release of locally injected EP₂ agonists (see, e.g., U.S. Patent No. 4,789,863, which is hereby incorporated by reference, for methods of bone repair using collagen). The carrier will contain at least 5% but preferably at least 10% non-fibrillar collagen and 5-20% EP₂ agonist. The remaining (supplemental) portion of the carrier preparation can be any biocompatible material such as fibrillar collagen, hydroxyapatite, tricalcium phosphate or mixtures thereof. The non-fibrillar (denatured) collagen useful in the invention is used as a solution, as a gel or as a solid, which is non-specifically aggregated after dissolution. The preferred source of non-fibrillar collagen is collagen in solution (CIS). The use of atelopeptide non-fibrillar collagen is preferred, but not required. When EP₂ agonists are administered in collagen-containing carrier preparations, multiple doses of such formulations over a period of time may be required for optimal results to be achieved. Also initial administration of the formulations several days after the initial fracture, injury or defect may be preferred.

Another delivery system which is commercially available and which may be used to formulate the EP₂ agonists of the present invention includes α -BSMTM, which is a biomimetic endothermically setting apatitic calcium phosphate bone substitute material developed by ETEX Corporation. It is marketed in Europe by Merck Biomaterial GmbH under the name BioBon®. Another delivery system for formulating the EP₂ agonists of the present invention is Norian®SRS®, which is an injectable calcium phosphate bone cement developed by Norian Corporation. Bone cements in general, including polymethylacrylate (PMMA) cements, may be used to formulate the EP₂ agonists of the present invention. Also, bone glues in general may be used to prepare such formulations. Another commercially available delivery system for formulating the EP₂ agonists of the present invention is BST-Gel® developed by Biosyntech. It is an aqueous-based, ionic polysaccharide gel that is liquid at room temperature and gels at body temperature. In particular, it is based on the polysaccharide chitosan. The EP₂ agonists of the present invention

Sf
33

can be incorporated to release slowly at the sites of fracture, injuries or defects in proteins such as thrombin, fibrin or synthetic peptides derived from such proteins.

The advantages of the immediate-release and sustained-release local, preferably injectable, formulations of the EP₂ receptor selective agonists of the present invention include reduction of side effects that often result from oral or systemic administration, such as flushing and diarrhea. The additional advantages of the sustained-release formulations, such as an injectable slow release formulation, may include ensuring a sustained high level of agonist concentration at the local site where the responsible cells are located and perhaps eliminating the multiple injections required for local bone anabolism. Other advantages may include reduction of side effects that result from immediate release formulations, such as irritation at the injection site.

Since the present invention has an aspect that relates to the enhancement of bone repair and healing by treatment with a combination of active ingredients which may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. The kit comprises two separate pharmaceutical compositions: an EP₂ receptor selective compound, a prodrug thereof or a pharmaceutically acceptable salt of said EP₂ receptor selective compound or of said prodrug, and a Second Active Agent, as described above. The kit comprises a container for containing the separate compositions such as a divided bottle or a divided foil packet, however, the separate compositions may also be contained within a single, undivided container. Typically the kit comprises directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly advantageous when the separate components are preferably administered in different dosage forms (e.g., oral and parenteral), are administered at different dosage intervals, or when titration of the individual components of the combination is desired by the prescribing physician.

Evaluation of Test Compounds in Aqueous
Solution in the Rat Periosteal Injection Model

1. Rat Periosteal Injection Model

Male Sprague-Dawley rats at 3 weeks of age were used. The rats were anesthetized with Isoflurane inhalation (2-3 minutes) in a conduction chamber located in a fume hood. The right hindlimb of each rat was shaved and cleaned. A 26 G needle attached with a hamilton syringe pre-filled with testing solution was

56

used for the local injection. The solution was injected onto the subperiosteum of the anterior, mid-diaphyseal region of the femur in a volume of 5 to 10 ul for various days. On day 15, the rats were sacrificed and the femurs were collected for analysis. Periosteal bone induction was assessed by using radiography, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) and/or peripheral quantitative computed tomography (pQCT), and histomorphometry. (Michael E. Joyce, Anita B. Roberts, Michael B. Sporn, and Mark Bolander, "Transforming growth factor- β and the Initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur," The Journal of Cell Biology 110:2195-2207 (1990)).

II. Study Protocol and Results

The right femurs of male Spray-Dawley rats were injected with either vehicle or test compound for 1, 3, 7, and 14 days, respectively. The solution was prepared using 2% glycine as vehicle at pH of approximately 7.8-7.9. All rats were sacrificed on day 15 and the right femurs were collected for analysis. One- or three-day treatment with the test compound did not result in periosteal bone formation. Radiography started to show excess calcified mass located on the anterior aspect of the right femur injected with test compound for 7 days. This change became significant after 14 days of treatment. The defined region bone area and bone mineral content (BMC) as assessed by DEXA was significantly increased in the rats treated with the test compound as compared to those treated with vehicle (Table I). The test compound was (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, sodium salt;

Table I

Treatment	Days of Dosing	Bone Area (mm ²)	BMC (g)
Vehicle	1	0.3260±0.0198	0.0458±0.0039
Vehicle	14	0.3198±0.0189	0.0468±0.0033
CP	1	0.3362±0.0100	0.0469±0.0030
CP	3	0.3230±0.0157	0.0446±0.0064
CP	7	0.3462±0.0216	0.0485±0.0054
CP	14	0.3546±0.0169*	0.0533±0.0044*

* Significantly different from 14 days of vehicle treatment

These results demonstrate that these therapeutic regimens are useful in treatment of bone fractures.

SP
57

III. Study Protocol and Results with Test Compound

The right femur of each rat was injected with test compound for 3, 7 and 14 days, respectively. The left femur of each rat was injected with vehicle to serve as its own control. The solution was prepared using 2% glycine as vehicle at pH of approximately 7.8-7.9. Drug concentration was 80 mg/ml. The injected volume was 5µl/rat/d (0.4 mg/rat/d). All rats were sacrificed on day 15 and both right and left femurs were collected for analysis. Eight femurs which received 3-day treatment with test compound did not show evidence for increase bone formation locally as assessed by radiography. Two out of eight femurs which received 7-day treatment with test compound started to show increased calcified area. All femurs (n=8) which received 14-day treatment with test compound showed increased calcified area locally as compared to controls. The test compound was 7-[(2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid.

Enhancement of Bone Healing in Dog Model

It is clinically complex to heal segmental bone loss and non-union after fractures or reconstructive surgery. In recent years, bone morphogenic proteins (BMP's) have been extensively tested in various pre-clinical models of segmental defects that do not heal spontaneously if left untreated. These models have proved to be extremely important in characterizing the osteoinductive abilities of BMP's and other bone inductive agents. The following is a description of the ulnar segmental defect model used to evaluate bone healing in 11 ± 1 kg beagle male dogs, 13 months old.

Beagle dogs were treated with antiparasitics one week before surgery and were given two doses of Baypamun (Bayer), 72 and 24 hours before the operation. Dogs were divided into four groups of eight animals.

Group A: 2 ml of phosphate buffered saline (PBS) was injected into the defect area filled with two hellstat pre-cut sponges (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) 24, 48 and 72 hours following surgery.

Group B: 100 mg preparation of test compound was injected into the defect area filled with two hellstat pre-cut sponges (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) 24 hours following surgery and for three consecutive days (24, 48 and 72 hours).

Group C: 100 mg preparation of test compound was injected into the defect area filled with two hellstat pre-cut sponges (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) beginning 24 hours following surgery and daily thereafter for seven consecutive days.

52
58

Group D: 100 mg preparation of test compound was injected into the defect area filled with two hellstat pre-cut sponges (HELLSTAT; 2,5 x 5 cm) 24 hours following surgery and daily thereafter for 14 days.

The test compound was (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid, sodium salt.

With animals under general anesthesia, the foreleg was prepped and draped in sterile fashion. A lateral incision approximately 10 cm in length was made and the ulna was exposed extraperiostally. Periosteum was cut and moved to the proximal and distal parts of the incision. Then 1.5 cm segmental defect was made in the midulna using a pendular saw. The radius and the remaining interosseal membrane were left intact. The defect site was irrigated with saline to remove bone debris. Bone fixation was achieved with two 2.0 mm cortical screws placed approximately 1.5 cm away from the defect ends not to compromise healing and subsequent dermal injections. Both created bone ends were firmly stable and the radius served as a weight-bearing bone during the recovery process.

The site was then filled with the two hellstat sponges as described above. In particular two Hellstat sponges sized 2.5 times 5 cm were rolled to form a cylinder which was secured outside with fibrin net and two resorbable sutures. In that way subsequent dermal injections had larger areas of absorption. The soft tissues were meticulously closed in layers to aid the sponges. Injections were administered via dermal suture markers in such a way that the needle reached the opposing radius and then pulled back for approximately 5 mm. The total volume per injection was 2ml consisting either of vehicle (PBS) or test compound in PBS. Following surgery animals were allowed full weight-bearing activity, water and food ad libitum. Radiographs of the forelimbs were obtained immediately following surgery and every two weeks thereafter until the termination of the study. Radiographs were graded on a 0 to 6 scale (Table A).

Table A. Radiographic Grading Scale

Grade 0	no change from immediate postoperative appearance
Grade 1	trace of radiodense material in defects
Grade 2	flocculent radiodensity with flecks of calcification and no defect bridging
Grade 3	defect bridged at least one point with material of nonuniform radiodensity
Grade 4	defect bridged in medial and lateral sides with material of uniform radiodensity, cut ends of cortex remain visible
Grade 5	same as Grade 3, at least one of four cortices obscured by new bone
Grade 6	defect bridged by uniform new bone, cut ends of cortex not seen

Dogs were sacrificed 12 weeks following surgery and the ulna was carefully dissected and fixed in 10% buffered formalin for histological analysis. As expected none of the control dogs re-bridged the defect confirming that the defect was a critical sized defect (Table B). Moreover, the non-union was pronounced permanent at the termination of the study since no significant progress in radiographs was observed between four and twelve weeks following surgery. In the 3-injections groups, none of the defects were re-bridged at the termination of the study. However, new bone induction was observed in all the dogs as a result of both osteoconduction and periosteal reaction. One dog also showed bone formation in the middle of the defect that was not connected to the bone ends. Histological analysis confirmed complete mineralization of the newly formed bone. Radiographic scoring indicated a score between 2 and three for the dogs in this group.

In the 7-injections group, similar to the 3-injections group, none of the dogs showed a full re-bridgement. Both endosteal and periosteal bone formation was observed in the defect area. Radiographic scoring showed that scores were as high as 4 in one of the dogs. Histological analysis confirmed that newly formed bone was fully mineralized and there was no evidence of cartilage anlage suggesting that bone formation had been accomplished.

In the final, 14-injections group, two of the eight dogs showed full re-bridgement by both x-rays and histology. Both the animals showed a well shaped newly formed bone which was fused with both ulnar bone ends. Three other dogs showed a large amount of new bone formation in the defect area and the

SA
60

- surrounding periosteum but did not completely fill the defect. Three dogs showed relatively less bone formation and were pronounced non-responders. The major reason for this could be the relatively non-controlled application of the test compound. Histological analysis of the healed bone revealed that the new bone
- 5 consisted of dense trabeculi covered with osteoid seams and active bone cells both osteoblasts and osteoclasts. There was also a well developed bone marrow between the newly formed bone.

Table B. Results

Groups	Radiographic dogs	Grading/8	Bridging /8 dogs
A	1-2		1 dog showed signs of medial bridging
B	1-3		0/8
C	2-4		1/8 showed medial healing
D	4-6		4/8 showed good bridging. Three showed almost complete healing

60
61

CLAIMS

1. A method for treating a bone fracture, bone injury or bone defect in a patient comprising local administration to the patient of a therapeutically effective amount of an EP₂ receptor selective agonist once a day for a period of about 7
5 days or greater.
2. A method of claim 1 wherein the agonist is locally administered by:
- 1) direct injection in a pharmaceutically acceptable buffer at or near the site where bone growth is needed, or at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect; or
- 10 2) a catheter at or near the site where bone growth is needed, or at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect.
3. A method for treating a bone fracture, bone injury or bone defect in a patient comprising local administration to the patient of a therapeutically effective amount of an EP₂ receptor selective agonist in a controlled release formulation;
- 15 wherein the agonist is administered in an oily suspension of an insoluble salt of the agonist;
- wherein the agonist is administered in a bone glue formulation;
- wherein the agonist is administered in a hydrophilic matrix containing poloxamers;
- 20 wherein the agonist is administered in controlled-release, biodegradable lipid vesicles;
- wherein the agonist is administered in controlled-release, biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microparticles;
- wherein the agonist is administered in a polyanionic polysaccharide
- 25 formulation;
- wherein the agonist is administered in high viscosity liquid carrier material or lower viscosity liquid carrier material;
- wherein the agonist is administered in carbonated apatite or hydroxyapatite formulation and a biocompatible source of calcium;
- 30 wherein the agonist is administered in collagen-containing carrier preparation; or
- wherein the agonist is administered in formulations of thrombin, fibrin or synthetic peptides derived therefrom.

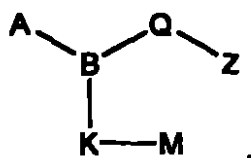
6/62

4. A method of claim 3 wherein the lipid vesicles are liposomes; the polyanionic polysaccharide is hyaluronic acid or carboxymethylcellulose; or the high viscosity liquid carrier material is sucrose acetate isobutyrate.

5. A method of claim 3 wherein the agonist is administered by direct injection at or near the site of where bone growth is needed, or at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect.

6. A method of claim 1, 2 or 3 wherein the EP₂ receptor selective agonist is:

A) a compound of Formula I



Formula I

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, wherein:

B is N;

A is (C₁-C₈)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₈)alkylsulfonyl, said A moieties optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkyl or halo;

Q is

-(C₂-C₈)alkylene-W-(C₁-C₃)alkylene-,
-(C₃-C₈)alkylene-, said -(C₃-C₈)alkylene- optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₆)alkylene-,

-(C₁-C₆)alkylene-X-,

-(C₁-C₃)alkylene-X-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₂-C₄)alkylene-W-X-(C₀-C₃)alkylene-,

-(C₀-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₂-C₈)alkylene-W-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₁-C₄)alkylene-,

62/63

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-(C₀-C₃)alkylene-,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-,

5 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, or
 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₀-C₃)alkylene-;

W is oxy, thio, sulfinio, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-C₄)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

15 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, or di-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, difluoromethyloxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or carbamoyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

25 K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with fluoro, methyl or chloro;

30 M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein Ar, Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight- membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally

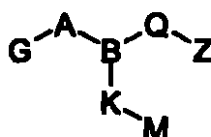
having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon with up to three substituents independently selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

R¹, R² and R³ are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V is a bond or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro; or

B) a compound of Formula II



Formula II

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, wherein:

A is SO₂ or CO;

G is Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-(C₁-C₆)alkylene, Ar-CONH-(C₁-C₆)alkylene, R¹R²-amino, oxy(C₁-C₆)alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with Ar(C₁-C₄)alkylene and R¹¹, wherein R¹¹ is H or (C₁-C₄)alkyl, R¹ and R² may be taken separately and are independently selected from H and (C₁-C₄)alkyl, or R¹ and R² are

taken together with the nitrogen atom of the amino group to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with up to two oxo, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, fluoro or chloro;

B is N or CH;

Q is

-(C₂-C₆)alkylene-W-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₄-C₆)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₆)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₃)alkylene-X-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₃)alkylene-X-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₂-C₄)alkylene-W-X-(C₀-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₀-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₂-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

5 -(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-(C₀-C₆)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

10 -(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

15 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl, or

 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₀-C₃)alkylene-, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl;

20 Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbonyl or phenylsulfonylcarbonyl;

 K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkyleneoxy(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein, when K is not a bond, K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with chloro, fluoro, hydroxy or methyl;

30 M is -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar⁵, -Ar⁴-S-Ar⁵, -Ar⁴-SO-Ar⁵, -Ar⁴-SO₂-Ar⁵ or -Ar⁴-O-Ar⁵;

 Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully

b6
b7c

5 saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully

10 saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups

15 substituted on sulfur; or Ar is a fully saturated five- to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally

20 having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused

25 independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the

30 moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R³, R⁴ and R⁵ wherein R³, R⁴ and R⁵ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-

67
68

5 C_4)alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkanoyl, formyl, (C_1-C_6) alkanoyl, (C_1-C_6) alkanoyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_4) alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C_1-C_4)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C_1-C_4) alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C_1-C_6) alkylthio, (C_1-C_6) alkylsulfinyl, (C_1-C_4) alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C_1-C_4)alkylaminosulfinyl;

10 Ar^3 , Ar^4 and Ar^5 are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully
15 unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to
20 four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

25 said Ar^3 , Ar^4 and Ar^5 moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R^{31} , R^{41} and R^{51} wherein R^{31} , R^{41} and R^{51} are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C_1-C_7) alkoxy,
30 (C_1-C_4) alkoxy (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) alkoxycarbonyl, (C_1-C_7) alkyl, (C_2-C_7) alkenyl, (C_2-C_7) alkynyl, (C_3-C_7) cycloalkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkyl, (C_3-C_7) cycloalkyl (C_1-C_4) alkanoyl, formyl, (C_1-C_6) alkanoyl, (C_1-C_6) alkanoyl (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_4) alkanoylamino, (C_1-C_4) alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or

5 mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₄)alkylthio, (C₁-C₄)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

10 W is oxy, thio, sulfino, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-C₄)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

15 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or carbamoyl;

20 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ and R⁵¹, when containing an alkyl, alkylene, alkenylene or alkynylene moiety, are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

25 V and V¹ are each independently a bond, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio, (C₁-C₄)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₄)alkylene or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro.

30 7. A method of claim 6 where the compound of Formula I or Formula II is selected from the group consisting of:

7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[[4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

- 7-[(2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
7-[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid;
7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
7-[5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methanesulfonyl-amino)-
5 heptanoic acid;
(3-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-acetic acid;
7-[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid;
7-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid;
5-(3-[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-
10 thiophene-2-carboxylic acid;
7-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-heptanoic acid;
5-(3-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-
thiophene-2-carboxylic acid;
N-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-
15 methanesulfonamide;
trans-(4-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-butoxy)-
acetic acid;
trans-N-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-
methanesulfonamide;
20 *trans*-5-(3-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-
thiophene-2-carboxylic acid;
trans-[3-([3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-methyl)-
phenyl]-acetic acid;
(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
25 acetic acid;
(3-(((5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-
phenyl)-acetic acid;
(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
acetic acid;
30 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
acetic acid;
(3-(((4-pyrazin-2-yl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
acetic acid;

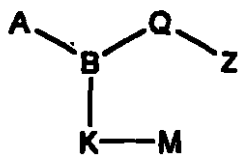
- (3-(((4-cyclohexyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 5 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 10 (3-(((2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((benzofuran-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 15 (3-(((4-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((benzenesulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-butyl-benzyl)-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 20 (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 25 *trans*-(3-(((3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; and
- (3-(((2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug.
- 30 8. A method of claim 1, 2, or 3 wherein the EP₂ receptor selective agonist is
- 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. A controlled release microparticle pharmaceutical composition for the sustained release of an EP₂ receptor selective agonist which comprises an EP₂ receptor selective agonist and a biocompatible, biodegradable poly(lactide-co-glycolide) polymer.

10. A composition of claim 9 wherein the EP₂ receptor selective agonist is:

A) a compound of Formula I



Formula I

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, wherein:

B is N;

A is (C₁-C₆)alkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkylsulfonyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₆)alkylsulfonyl, said A moieties optionally mono-, di- or tri- substituted on carbon independently with hydroxy, (C₁-C₄)alkyl or halo;

Q is

-(C₂-C₆)alkylene-W-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₃-C₆)alkylene-, said -(C₃-C₆)alkylene- optionally

substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₅)alkylene-,

-(C₁-C₅)alkylene-X-,

-(C₁-C₃)alkylene-X-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₂-C₄)alkylene-W-X-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₃-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-,

-(C₂-C₅)alkylene-W-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other,

-(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-(C₀-C₃)alkylene-,

-(C₁-C₄)alkylene-ethenylene-(C₀-C₂)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-,

5 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-(C₁-C₄)alkylene-, or
 -(C₁-C₄)alkylene-ethynylene-X-(C₀-C₃)alkylene-;

W is oxy, thio, sulfino, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-C₄)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

15 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, or di-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethyloxy, difluoromethyloxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or carbamoyl;

Z is carboxyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, (C₁-C₄)alkylsulfonylcarbamoyl or phenylsulfonylcarbamoyl;

25 K is a bond, (C₁-C₆)alkylene, thio(C₁-C₄)alkylene or oxy(C₁-C₄)alkylene, said (C₁-C₆)alkylene optionally mono-unsaturated and wherein K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with fluoro, methyl or chloro;

30 M is -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² or -Ar¹-O-Ar² wherein Ar, Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight- membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or, a bicyclic ring consisting of two fused partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four

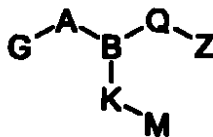
heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen;

said Ar, Ar¹ and Ar² moieties optionally substituted, on one ring if the moiety is monocyclic, or one or both rings if the moiety is bicyclic, on carbon with up to three substituents independently selected from R¹, R² and R³ wherein R¹, R² and R³ are hydroxy, nitro, halo, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₆)alkanoyl, (C₁-C₆)alkanoyl(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

R¹, R² and R³ are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

V is a bond or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro; or

B) a compound of Formula II



Formula II

a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug, wherein:

A is SO₂ or CO;

G is Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-(C₁-C₆)alkylene, Ar-CONH-(C₁-C₆)alkylene, R¹R²-amino, oxy(C₁-C₆)alkylene, amino substituted with Ar, or amino substituted with Ar(C₁-C₄)alkylene and R¹¹, wherein R¹¹ is H or (C₁-C₆)alkyl, R¹ and R² may be taken separately and are independently selected from H and (C₁-C₆)alkyl, or R¹ and R² are

taken together with the nitrogen atom of the amino group to form a five- or six-membered azacycloalkyl, said azacycloalkyl optionally containing an oxygen atom and optionally mono-, di- or tri-substituted independently with up to two oxo, hydroxy, (C₁-C₄)alkyl, fluoro or chloro;

B is N or CH;

Q is

-(C₂-C₆)alkylene-W-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₄-C₆)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-X-(C₁-C₅)alkylene-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₅)alkylene-X-, said alkylene optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₃)alkylene-X-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₂-C₆)alkylene-W-X-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₁-C₄)alkylene-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

-(C₂-C₆)alkylene-W-X-W-(C₁-C₃)alkylene-, wherein the two occurrences of W are independent of each other, said alkylenes each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or (C₁-C₄)alkyl,

$-(C_1-C_4)\text{alkylene-ethenylene-}(C_1-C_4)\text{alkylene-}$, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or $(C_1-C_4)\text{alkyl}$,

5 $-(C_1-C_4)\text{alkylene-ethenylene-}(C_0-C_2)\text{alkylene-X-}(C_0-C_3)\text{alkylene-}$, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or $(C_1-C_4)\text{alkyl}$,

10 $-(C_1-C_4)\text{alkylene-ethenylene-}(C_0-C_2)\text{alkylene-X-W-}(C_1-C_3)\text{alkylene-}$, said alkylenes and said ethenylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or $(C_1-C_4)\text{alkyl}$,

15 $-(C_1-C_4)\text{alkylene-ethynylene-}(C_1-C_4)\text{alkylene-}$, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or $(C_1-C_4)\text{alkyl}$, or

$-(C_1-C_4)\text{alkylene-ethynylene-X-}(C_0-C_3)\text{alkylene-}$, said alkylenes and said ethynylene each optionally substituted with up to four substituents each independently selected from fluoro or $(C_1-C_4)\text{alkyl}$;

20 Z is carboxyl, $(C_1-C_6)\text{alkoxycarbonyl}$, tetrazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolyl, 5-oxo-1,2,4-thiadiazolyl, $(C_1-C_4)\text{alkylsulfonylcarbamoyl}$ or phenylsulfonylcarbamoyl;

25 K is a bond, $(C_1-C_6)\text{alkylene}$, thio $(C_1-C_4)\text{alkylene}$, $(C_1-C_4)\text{alkylenethio}(C_1-C_4)\text{alkylene}$, $(C_1-C_4)\text{alkyleneoxy}(C_1-C_4)\text{alkylene}$ or oxy $(C_1-C_4)\text{alkylene}$, said $(C_1-C_6)\text{alkylene}$ optionally mono-unsaturated and wherein, when K is not a bond, K is optionally mono-, di- or tri-substituted independently with chloro, fluoro, hydroxy or methyl;

30 M is $-Ar^3$, $-Ar^4-V^1-Ar^5$, $-Ar^4-S-Ar^5$, $-Ar^4-SO-Ar^5$, $-Ar^4-SO_2-Ar^5$ or $-Ar^4-O-Ar^5$;

Ar is a partially saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully

5 saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur; or Ar is a fully saturated five- to seven-membered ring having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen;

10 Ar¹ and Ar² are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

25 said Ar, Ar¹ and Ar² moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R³, R⁴ and R⁵ wherein R³, R⁴ and R⁵ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy, (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-

5 C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₈)alkanoyl, (C₁-C₈)alkanoyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₈)alkylthio, (C₁-C₈)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

10 Ar³, Ar⁴ and Ar⁵ are each independently a partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- to eight-membered ring optionally having one to four heteroatoms selected independently from oxygen, sulfur and nitrogen, or a bicyclic ring consisting of two fused independently partially saturated, fully saturated or fully
15 unsaturated five- or six-membered rings, taken independently, optionally having one to four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, or a tricyclic ring consisting of three fused independently partially saturated, fully saturated or fully unsaturated five- or six-membered rings, optionally having one to
20 four heteroatoms selected independently from nitrogen, sulfur and oxygen, said partially or fully saturated ring, bicyclic ring or tricyclic ring optionally having one or two oxo groups substituted on carbon or one or two oxo groups substituted on sulfur;

25 said Ar³, Ar⁴ and Ar⁵ moieties are optionally substituted on carbon or nitrogen, on one ring if the moiety is monocyclic, on one or both rings if the moiety is bicyclic, or on one, two or three rings if the moiety is tricyclic, with up to three substituents per moiety independently selected from R³¹, R⁴¹ and R⁵¹ wherein R³¹, R⁴¹ and R⁵¹ are independently hydroxy, nitro, halo, carboxy, (C₁-C₇)alkoxy,
30 (C₁-C₄)alkoxy(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoxycarbonyl, (C₁-C₇)alkyl, (C₂-C₇)alkenyl, (C₂-C₇)alkynyl, (C₃-C₇)cycloalkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₇)cycloalkyl(C₁-C₄)alkanoyl, formyl, (C₁-C₈)alkanoyl, (C₁-C₈)alkanoyl(C₁-C₈)alkyl, (C₁-C₄)alkanoylamino, (C₁-C₄)alkoxycarbonylamino, hydroxysulfonyl, aminocarbonylamino or

26
A
7a

5 mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- or tri-N,N,N'-(C₁-C₄)alkyl substituted aminocarbonylamino, sulfonamido, (C₁-C₄)alkylsulfonamido, amino, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylamino, carbamoyl, mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylcarbamoyl, cyano, thiol, (C₁-C₆)alkylthio, (C₁-C₆)alkylsulfinyl, (C₁-C₄)alkylsulfonyl or mono-N- or di-N,N-(C₁-C₄)alkylaminosulfinyl;

10 W is oxy, thio, sulfinio, sulfonyl, aminosulfonyl-, -mono-N-(C₁-C₄)alkyleneaminosulfonyl-, sulfonylamino, N-(C₁-C₄)alkylenesulfonylamino, carboxamido, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamido, carboxamidooxy, N-(C₁-C₄)alkylenecarboxamidooxy, carbamoyl, -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyl, carbamoyloxy, or -mono-N-(C₁-C₄)alkylenecarbamoyloxy, wherein said W alkyl groups are optionally substituted on carbon with one to three fluorines;

15 X is a five- or six-membered aromatic ring optionally having one or two heteroatoms selected independently from oxygen, nitrogen, and sulfur; said ring optionally mono-, di- or tri-substituted independently with halo, (C₁-C₃)alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, hydroxyl, (C₁-C₄)alkoxy, or carbamoyl;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ and R⁵¹, when containing an alkyl, alkylene, alkenylene or alkynylene moiety, are optionally mono-, di- or tri-substituted on carbon independently with halo or hydroxy; and

25 V and V¹ are each independently a bond, thio(C₁-C₄)alkylene, (C₁-C₄)alkylenethio, (C₁-C₄)alkyleneoxy, oxy(C₁-C₄)alkylene or (C₁-C₃)alkylene optionally mono- or di-substituted independently with hydroxy or fluoro.

30 11. A composition of claim 10 where the compound of Formula I or Formula II is selected from the group consisting of:

7-[(2'-hydroxymethyl-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

7-[[4-(3-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;

- 7-[(2'-chloro-biphenyl-4-ylmethyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
7-[4-(1-hydroxy-hexyl)-benzyl]-methanesulfonyl-amino-heptanoic acid;
7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
7-[5-(1-hydroxy-hexyl)-thiophen-2-ylmethyl]-methanesulfonyl-amino-
- 5 heptanoic acid;
(3-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-phenyl)-acetic acid;
7-[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino-heptanoic acid;
7-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino-heptanoic acid;
5-(3-[3-(3-chloro-phenyl)-propyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl-
- 10 thiophene-2-carboxylic acid;
7-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino-heptanoic acid;
5-(3-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-
thiophene-2-carboxylic acid;
N-[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-
- 15 methanesulfonamide;
trans-4-[(3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-methanesulfonyl-amino]-butoxy)-
acetic acid;
trans-N-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-N-[6-(1H-tetrazol-5-yl)-hexyl]-
methanesulfonamide;
- 20 *trans*-5-(3-[3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl]-methanesulfonyl-amino)-propyl)-
thiophene-2-carboxylic acid;
trans-3-[(3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl)-
phenyl]-acetic acid;
(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-5-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
- 25 acetic acid;
(3-(((5-phenyl-furan-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-
phenyl)-acetic acid;
(3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyrimidin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
acetic acid;
- 30 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
acetic acid;
(3-(((4-pyrazin-2-yl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-
acetic acid;

- (3-(((4-cyclohexyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 5 (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-3-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-pyridin-4-yl)-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((pyridine-3-sulfonyl)-(4-thiazol-2-yl-benzyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 10 (3-(((2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((benzofuran-2-ylmethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 15 (3-(((4-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((benzenesulfonyl)-(4-butyl-benzyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-butyl-benzyl)-(1-methyl-1H-imidazole-4-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- 20 (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid;
- (3-(((4-dimethylamino-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- (3-(((4-tert-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
- 25 *trans*-(3-(((3-(3,5-dichloro-phenyl)-allyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenyl)-acetic acid; and
- (3-(((2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid; a prodrug thereof, or a pharmaceutically acceptable salt of the compound or the prodrug.
- 30 12. A composition of claim 9 wherein the EP₂ receptor selective agonist is
- 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- 7-[[2-(3,5-dichloro-phenoxy)-ethyl]-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid;
- or



(3-(((4-*tert*-butyl-benzyl)-(pyridine-3-sulfonyl)-amino)-methyl)-phenoxy)-acetic acid;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A composition of claim 9 wherein the composition is locally administered
at or near the site of the bone fracture, bone injury or bone defect.

5 14. A composition of claim 9 wherein the agonist is released over a period
of about 7 to about 28 days.

PO10465A

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA
ADMINISTRAR AGONISTAS SELECTIVOS DEL RECEPTOR EP₂

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos de administración de agonistas de prostaglandinas, especialmente de agonistas selectivos del receptor EP₂, que son útiles para potenciar la reparación y la curación de los huesos y para restaurar o aumentar la masa ósea en vertebrados, particularmente en mamíferos. Los agonistas selectivos del receptor EP₂ de la presente invención son eficaces en el tratamiento de afecciones tales como aquellas en las que el paciente tiene una fractura de unión retrasada o sin unión, un defecto óseo, fusión espinal, crecimiento óseo hacia el interior, reconstrucción craneofacial y puntos óseos con riesgo de fractura.

La Fundación Nacional de la Osteoporosis de Estados Unidos estima que actualmente existen 25 millones de americanos afectados por la osteoporosis y que tienen un riesgo elevado de fracturas esqueléticas. El número de mujeres y de hombres que sufren osteoporosis aumentará según aumenta la población mundial mayor de 60 años, desde aproximadamente 540 millones a más de 1 billón en el año

43
84

2020. Las terapias aprobadas para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis no son capaces de restaurar la masa ósea a los niveles existentes en los adultos jóvenes. Los tratamientos actuales sólo pueden reducir las

5 fracturas en aproximadamente un 50% y, por lo tanto, aún se produce un alto número de fracturas osteoporóticas así como de fracturas no osteoporóticas. Cada año, en los Estados Unidos 7,9 millones de individuos sufren una fractura esquelética, de las que 1,5 millones se pueden atribuir

10 directamente a la osteoporosis ocasionando un coste sanitario de 13,8 billones de dólares. Además, aproximadamente un 10% de las fracturas presentan una unión retrasada, y aproximadamente un 1% del total presenta una falta de unión que requiere una intervención médica agresiva

15 para impedir una incapacitación a largo plazo. Un promedio de un 24% de los pacientes con fractura de cadera, con edades de 50 años y mayores, mueren en el año siguiente al de su fractura. Por lo tanto, se necesitan terapias mejoradas para tratar las fracturas esqueléticas y asegurar

20 la unión del hueso. Aproximadamente, cada año se realizan 425.000 procedimientos de injerto de hueso para cerrar fisuras óseas. De estos procedimientos, aproximadamente un 50% son para fusiones espinales, incluyendo injertos de fusión intercorporal y fijaciones pediculares. El 50%

25 restante está dividido entre fracturas de unión retrasada o

sin unión, fracturas de cadera, revisión total de cadera y fracturas de la meseta tibial. La norma de oro actual de la terapia para las fracturas de unión retrasada o sin unión es el injerto de hueso, un procedimiento en el que se recoge
5 hueso de la cresta ilíaca y se injerta en el sitio de la lesión. Aunque los porcentajes de curación son altos, hay inconvenientes considerables, ya que el procedimiento produce dolor en el sitio de la extracción, tiempo de operación prolongado, pérdidas de sangre aumentadas, y un
10 riesgo elevado de infección. La disponibilidad del autoinjerto también puede estar limitada por tejido disponible insuficiente, especialmente en pacientes con osteoporosis o en pacientes que han sufrido una extracción previa de un injerto. Habitualmente también se usan
15 sustitutos de los aloinjertos tales como material de hueso desmineralizado (DMB), pero estos materiales también están asociados con riesgo de infección, rendimientos variables, un suministro limitado y una capacidad de inducción deficiente. Los tratamientos que mejoran la unión ósea en la
20 fusión espinal, la curación de fracturas, reducen la necesidad de injertos de hueso y reducen la incidencia de falta de unión en las fracturas de huesos, es de esperar que tengan efectos médicos beneficiosos significativos.

Se ha demostrado que la prostaglandina E_2 (PgE_2)
25 aumenta significativamente la masa ósea cuando se administra

436

por vía sistémica o local al esqueleto. Sin embargo, debido a efectos secundarios graves que incluyen diarreas, letargia y sofocos, la PGE_2 es una opción terapéutica inaceptable. Se ha descubierto que los receptores de PGE_2 de subtipo EP-2 y, no EP-1 o EP-3, son responsables de la actividad anabólica ósea local de la PGE_2 (véase, por ejemplo, la publicación de la solicitud de patente internacional WO 98/27976), y que los receptores de subtipo EP-1 y EP-3 median algunos de los efectos secundarios objetables.

Por lo tanto, un agonista selectivo del receptor EP-2 aumentará la formación de hueso y mejorará la curación ósea, pero sin los efectos secundarios objetables de la PGE_2 . Sin embargo, en la técnica existe la necesidad de composiciones farmacéuticas y procedimientos de administración de agonistas selectivos de receptores EP-2 para promover la formación de hueso y mejorar la curación del hueso.

Las publicaciones de las solicitudes de patente internacionales WO 99/19300 y WO 98/28264 describen agonistas de prostaglandinas y su uso para tratar y promover la curación de fracturas óseas y osteotomías por medio de la aplicación local (por ejemplo, en los puntos de las fracturas óseas o de las osteotomías).

El abstract "CP-463.755, A Non-prostanoid EP_2 Receptor Agonist, Stimulates Fracture Healing in a Rat Femoral Fracture Model", American Society for Bone and Mineral

26
87

Research (ASBMR) 2000, describe que en los días 3, 4 y 5 después de una cirugía, a las ratas se les inyectó por vía percutánea 0 ó 5 mg de CP-463.755 en el punto de la fractura. De acuerdo con este abstract, los datos
5 demostraron que CP-463.755 estimulaba la formación de callos de fractura en las ratas.

S.C. Miller y S.C. Marks, Jr., Bone 14, 143-151 (1993) estudiaron la estimulación local de neoformación ósea sobre la superficie perióstica de la mandíbula canina por la
10 prostaglandina E_1 (PGE_1) y compararon la liberación por minibombas osmóticas y gránulos de liberación controlada implantados subperióticamente cerca de la corteza mandibular lateral.

S.C. Marks, Jr. y S.C. Miler, J. Oral Pathol 17:500-505
15 (1988), describieron que la infusión local de PGE_1 durante 3 semanas a dosis de 500 a 2000 μg por semana producía una formación localizada espectacular de hueso alveolar en la mandíbula de perros.

En M-S Shih y R.W. Norrdin, Am. J. Vet. Res. 48:828-830
20 (1986), se realizaron quirúrgicamente fracturas transversales en las costillas de perros de raza beagle adultos, y se inyectaron 0,5 ml de vehículo de tampón Tris con etanol al 10% o 0,5 ml de PGE_1 (que contenían 0,2 mg de PGE_1 en tampón Tris con etanol al 10%) directamente en los
25 puntos de las fracturas dos veces al día durante 10 días. Se

concluyó que la administración de PGE₁ inducía la formación de matriz ósea en la envuelta perióstica adyacente al punto de la fractura y su punto correspondiente contralateral.

M-S Shih y R. W. Norrdin, Calcif. Tissue Int. (1986) 39:191-
5 197, estudiaron el efecto de la PGE₁ (0,2 mg/kg en etanol al 10%) inyectada en el punto de defecto en tibias de perros de raza beagle dos veces al día durante 10 días después de la cirugía. Se descubrió que los perros que habían recibido PGE₁ localmente tenían más formación de hueso perióstico y
10 endóstico cortical, con una mayor cantidad de osteoides presentes.

R. Yang, T. Liu y S. Lin-Shiau, Calcif. Tissue Int., 52:57-61 (1993), investigaron el efecto de inyecciones diarias de prostaglandina E₂ por vía intraósea en la
15 metáfisis de la tibia izquierda durante 14 días. De acuerdo con esta referencia, este régimen de dosificación produjo un aumento significativo de hueso trabecular en la metáfisis.

K. Notoya y col., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 290:1054-1064 (1999), examinaron
20 el efecto del TAK-778, un nuevo compuesto promotor de la diferenciación de los osteoblastos, en microcápsulas de liberación sostenida aplicadas localmente sobre la regeneración esquelética y la reparación de hueso in vivo.

SUMARIO DE LA INVENCION

25 La presente invención proporciona lo siguiente:

44
00
89

Un procedimiento para el tratamiento de una fractura de hueso, una lesión de hueso o un defecto óseo en un paciente, que comprende la administración local al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo del receptor EP₂ una vez al día durante un periodo de aproximadamente 7 días o más.

Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra una vez al día durante un periodo de aproximadamente 7 a aproximadamente 14 días. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra una vez al día durante aproximadamente 14 días. Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra una vez al día durante un periodo de aproximadamente 14 a aproximadamente 21 días. Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra una vez al día durante un periodo de aproximadamente 14 a aproximadamente 28 días.

Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que la cantidad terapéuticamente eficaz del agonista está comprendida entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg/día. Incluso más particularmente, la presente invención

proporciona el procedimiento anterior en el que la cantidad del agonista está comprendida entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 10 mg/kg/día.

Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra en un tampón farmacéuticamente aceptable mediante inyección directa en o cerca del punto en el que se necesita crecimiento óseo. Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra en un tampón farmacéuticamente aceptable mediante inyección directa en o cerca del sitio de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo. Más particularmente, la presente invención proporciona tal procedimiento en el que el agonista se administra por medio de un catéter en o cerca del punto en el que se necesita crecimiento óseo.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar una fractura ósea, una lesión ósea o un defecto óseo en un paciente, que comprende la administración local al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo del receptor EP₂ en una formulación de liberación controlada;

en el que el agonista se administra en una suspensión oleosa de una sal insoluble del agonista;

en el que el agonista se administra en una formulación

AD
al

de pegamento óseo;

en el que el agonista se administra en una matriz hidrófila que contiene poloxámeros;

en el que el agonista se administra en vesículas
5 lipídicas biodegradables de liberación controlada;

en el que el agonista se administra en micropartículas de poli(lactida-co-glicolida) biodegradables de liberación controlada;

en el que el agonista se administra en una formulación
10 de polisacárido polianiónico;

en el que el agonista se administra en un material vehículo líquido de alta viscosidad o un material vehículo líquido de menor viscosidad;

en el que el agonista se administra en una formulación
15 de hidroxiapatita o apatita carbonatada y una fuente biocompatible de calcio;

en el que el agonista se administra en una preparación de vehículo que contiene colágeno; o

en el que el agonista se administra en formulaciones de
20 trombina, fibrina o péptidos sintéticos derivados de las mismas.

Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que las vesículas lipídicas son liposomas. Más particularmente, la presente invención
25 proporciona el procedimiento anterior en el que el

polisacárido polianiónico es ácido hialurónico o carboximetilcelulosa. Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el material de vehículo líquido de alta viscosidad es acetato isobutirato de sacarosa.

Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se libera durante un periodo de aproximadamente 3 días o mayor. Incluso más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se libera durante un periodo de aproximadamente 7 a aproximadamente 28 días. Además, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se libera durante un periodo de aproximadamente 7 a aproximadamente 14 días. Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior, en el que el agonista se libera durante un periodo de aproximadamente 12 a aproximadamente 14 días.

La presente invención también proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra mediante impresión directa en o cerca del sitio en el que se necesita el crecimiento óseo. Más particularmente, la presente invención proporciona el procedimiento anterior en el que el agonista se administra mediante impresión directa en o cerca del sitio de la fractura ósea, la lesión ósea o

el defecto óseo.

Más particularmente, la presente invención proporciona los procedimientos anteriores en los que el agonista selectivo del receptor EP₂ es un compuesto de Fórmula I o II, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, definiéndose las variables en la Descripción Detallada presentada más adelante.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de micropartículas de liberación controlada para la liberación sostenida de un agonista selectivo del receptor EP₂, que comprende un agonista selectivo del receptor EP₂ y un polímero de poli(lactida-co-glicolida) biocompatible y biodegradable.

Más particularmente, la presente invención proporciona la composición anterior en la que el agonista selectivo del receptor EP₂ es un compuesto de Fórmula I o II, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el profármaco, definiéndose las variables en la Descripción Detallada presentada más adelante.

Más particularmente, la presente invención proporciona la composición anterior, administrándose la composición localmente en o cerca del sitio de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo. Más particularmente, la presente invención proporciona la composición anterior en la

af
ah

que el agonista se libera durante un periodo de aproximadamente 7 a aproximadamente 28 días.

La presente invención también se refiere a composiciones y procedimientos para el tratamiento de una
5afección que cursa con una masa ósea pobre en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero un agonista selectivo del receptor EP_2 . De acuerdo con la presente invención, las composiciones se administran localmente. Las
10afecciones que cursan con una masa ósea pobre que se tratan por las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen, pero sin limitación, osteoporosis, fracturas osteoporóticas, defectos óseos, pérdida de hueso idiopática infantil, pérdida de hueso alveolar, pérdida de hueso mandibular, fractura ósea, osteotomía, pérdida de hueso
15asociada con periodontitis, crecimiento protésico hacia el interior y reposición de hueso local en puntos esqueléticos que tienen alto riesgo de fractura en pacientes osteoporóticos.

Preferiblemente se tratan mujeres postmenopáusicas y
20hombres de más de 60 años. También se prefiere el tratamiento de individuos, independientemente de la edad, que tienen una masa ósea significativamente reducida, es decir, mayor o igual a 1,5 desviaciones típicas por debajo de los niveles normales existentes en jóvenes.

25Dentro de los procedimientos de esta invención también

GK
as

se incluyen procedimientos para tratar la "osteoporosis secundaria". La "osteoporosis secundaria" incluye la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la osteoporosis inducida por hipertiroidismo, la osteoporosis inducida por inmovilización, la osteoporosis inducida por heparina y la osteoporosis inducida por inmunosupresores en un vertebrado, por ejemplo, en un mamífero (incluyendo un ser humano). Dicho tratamiento se consigue administrando a dicho vertebrado, por ejemplo, un mamífero que sufre una "osteoporosis secundaria", una cantidad eficaz para el tratamiento de la "osteoporosis secundaria" de una composición farmacéutica que comprende un agonista selectivo del receptor EP₂, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista selectivo del receptor EP₂ o de dicho profármaco.

Otro aspecto de esta invención se refiere a procedimientos para reforzar un injerto óseo, inducir una sinóstosis vertebral, potenciar la extensión de huesos largos, potenciar la curación de hueso después de una reconstrucción facial, reconstrucción maxilar o reconstrucción mandibular en un vertebrado, por ejemplo, un mamífero (incluyendo un ser humano), que comprende administrar a dicho vertebrado, por ejemplo, a un mamífero que se ha sometido a una reconstrucción facial, a una reconstrucción maxilar o a una reconstrucción mandibular,

una cantidad que aumenta el hueso de una composición farmacéutica que comprende un agonista selectivo del receptor EP₂, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista selectivo del receptor EP₂ o de dicho profármaco.

La expresión "afección (afecciones) que cursa con una masa ósea pobre" se refiere a una afección en la que el nivel de masa ósea está por debajo del nivel normal específico para la edad, definido en patrones por la Organización Mundial de la Salud "Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis (1994), Report of a World Health Organization Study Group, World Health Organization Technical Series 843". En las "afecciones que cursan con una masa ósea pobre" se incluyen la osteoporosis primaria y la osteoporosis secundaria. La osteoporosis secundaria incluye la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la osteoporosis inducida por hipertiroidismo, la osteoporosis inducida por inmovilización, la osteoporosis inducida por heparina y la osteoporosis inducida por inmunosupresores. También se incluye la enfermedad periodontal, la pérdida de hueso alveolar, la situación posterior a una osteotomía y la pérdida de hueso idiopática infantil. La expresión "afección (afecciones) que cursan con una masa ósea pobre" también incluye las complicaciones a largo plazo de la osteoporosis,

4697

tales como la curvatura de la columna vertebral, pérdida de altura y cirugía protésica.

La expresión "afección (afecciones) que cursan una masa ósea pobre" también se refiere a un vertebrado, por ejemplo, un mamífero que se sabe que tiene una probabilidad significativamente mayor que la media de desarrollar tales enfermedades como se ha descrito anteriormente, incluyendo la osteoporosis (por ejemplo, mujeres postmenopáusicas y hombres de más de 60 años).

Otros usos para potenciar o aumentar la masa ósea incluyen la restauración de hueso, el aumento de la velocidad de curación de fracturas óseas, el reemplazo total por cirugía de injertos óseos, el aumento del porcentaje de injertos de hueso satisfactorios, la curación de hueso después de una reconstrucción facial, de una reconstrucción maxilar, de una reconstrucción mandibular o de una reconstrucción craneofacial, crecimiento protésico hacia el interior, sinóstosis vertebral, extensión de huesos largos y fusión espinal.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden usarse junto con dispositivos ortopédicos tales como cajas de fusión espinal, estructuras de fusión espinal, dispositivos internos y externos de fijación ósea, tornillos y clavos.

Los especialistas en la técnica reconocerán que la expresión

masa ósea realmente se refiere a la masa ósea por unidad de área, que algunas veces (aunque esto no es estrictamente correcto) se denomina densidad mineral del hueso (BMD).

El término "tratamiento", como se usa en este documento,
5 incluye el tratamiento preventivo (profiláctico), paliativo y curativo.

La expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto o de una combinación de compuestos que alivia, atenúa o elimina una enfermedad o estado particular
10 o un síntoma de una enfermedad o de un estado particular, o previene o retrasa el inicio de una enfermedad o estado particular o de un síntoma de una enfermedad o estado particular.

El término "paciente" se refiere a un animal, tal como
15 un ser humano, a un animal de compañía tal como un perro, un gato o un caballo, y al ganado, tal como el ganado bovino, porcino y ovino. Los pacientes particularmente preferidos son mamíferos, incluyendo tanto machos como hembras, siendo incluso más preferidos los seres humanos.

20 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere al soporte, vehículo, diluyente, excipiente y/o sal, la cual tiene que ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el receptor de los mismos.

25 La expresión "profármaco" se refiere a un compuesto que es

Fig 9a

un precursor de un fármaco que, después de la administración, libera el fármaco *in vivo* por medio de ciertos procesos químicos o fisiológicos (por ejemplo, un profármaco, cuando se lleva a pH fisiológico, o por medio de acción enzimática, se convierte en la forma de fármaco deseada). Los profármacos ejemplares, tras la escisión, liberan los correspondientes compuestos de fármaco.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales aniónicas no tóxicas que contienen aniones tales como (pero sin limitación) cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, bisulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartrato, citrato, gluconato, metanosulfonato y 4-toluenosulfonato. La expresión también se refiere a las sales catiónicas no tóxicas tales como (pero sin limitación) sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio o benzatina protonada (N,N'-dibenciletilendiamina), colina, etanolamina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), benetamina (N-bencilfenetilamina), piperazina y trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Las composiciones y procedimientos de esta invención producen la formación de hueso reduciendo los porcentajes de fracturas. Esta invención contribuye significativamente a la técnica proporcionando composiciones y procedimientos que aumentan la formación de hueso, dando como resultado la

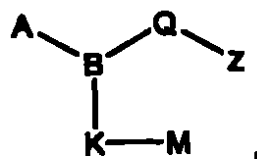
44
108

prevención, el retraso y/o la regresión de la osteoporosis y de los trastornos óseos relacionados.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como agonista selectivo del receptor EP₂ de esta invención puede usarse cualquier agonista selectivo del receptor EP₂. Los agonistas selectivos del receptor EP₂ preferidos incluyen:

(i) compuestos de Fórmula I



Fórmula I

10 profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y profármacos, en la que:

B es N

A es alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-sulfonilo o cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, estando dichos restos A opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en un carbono independientemente con hidroxí, alquilo (C₁-C₄) o halo;

Q es:

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,
20 -alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho alquilen (C₃-C₈) opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo

100
101

(C₁-C₄),

-X-alquilen (C₁-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

5 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen(C₀-C₃)-,

-alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen(C₁-C₃)-,

-alquilen(C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que los dos casos de W son independientes entre sí,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-,

10 -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₃)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, o

15 -alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-;

W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen (C₁-C₄)-sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen (C₁-C₄)-carboxamido, carboxamidoxi-, N-alquilen (C₁-C₄)-carboxamidoxi-, carbamoílo, -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-carbamoílo, carbamoiloxi- o -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-carbamoiloxi-, estando dichos grupos W alquilo opcionalmente sustituidos en un carbono con uno a tres átomos de flúor;

25 X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que

10/102

tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; estando opcionalmente dicho anillo mono- o di-sustituido independientemente con halo, alquilo (C_1-C_3),
5 trifluorometilo, trifluorometiloxi-, difluorometiloxi-, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_4) o carbamoilo;

Z es carboxilo, alcoxi (C_1-C_6)-carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

10 K es un enlace, alquilenos (C_1-C_8), tioalquilenos (C_1-C_4) u oxialquilenos (C_1-C_4), estando dicho alquilenos (C_1-C_8) opcionalmente monoinsaturado y estando K opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro;

15 M es $-Ar$, $-Ar^1-V-Ar^2$, $-Ar^1-S-Ar^2$ ó $-Ar^1-O-Ar^2$, siendo cada uno de Ar , Ar^1 y Ar^2 independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente
20 entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de cinco o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos
25 seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y

102
103

oxígeno;

estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos en un anillo si el resto es monocíclico, o en uno o los dos anillos si el resto es bicíclico, en un

5 carbono, con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R¹, R² y R³, siendo R¹, R² y R³ hidroxí, nitro, halo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄),

10 cicloalquil (C₃-C₇)-alcanoílo (C₁-C₄), formilo, alcanoílo (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄)-amino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, sulfonamido, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino, mono-N- ó di-N,N-alquil (C₁-C₄)-amino, carbamoílo, mono-N- ó di-N,N-alquil (C₁-C₄)-

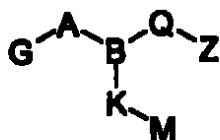
15 carbamoílo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo o mono-N- ó di-N,N-alquil (C₁-C₄)-aminosulfinilo;

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente en un carbono con halo o

20 hidroxí; y

V es un enlace o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxí o fluoro;

(ii) compuestos de fórmula II

103
104

Fórmula II

profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos; en la que:

A es SO₂ ó CO;

- 5 G es Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-alquilen (C₁-C₆), Ar-CONH-alquilen (C₁-C₆), R¹R²-amino, oxialquilen (C₁-C₆), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilen (C₁-C₄) y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo (C₁-C₈), R¹ y R² pueden tomarse por separado y se seleccionan independientemente
- 10 entre H y alquilo (C₁-C₈), o R¹ y R² se toman junto con el átomo de nitrógeno del grupo amino para formar un azacicloalquilo de cinco o seis miembros, conteniendo dicho azacicloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con hasta dos
- 15 oxo, hidroxí, alquilo (C₁-C₄), fluoro o cloro;

B es N ó CH;

Q es

- alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃), estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta
- 20 cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄),

-alquilen (C₄-C₈)-, estando dicho alquilen

10/10/03

opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

5 -X-alquilen (C_1-C_5)-, estando dicho alquilen opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

10 -alquilen (C_1-C_5)-X-, estando dicho alquilen opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

15 -alquilen (C_1-C_3)-X-alquilen (C_1-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

 -alquilen (C_2-C_4)-W-X-alquilen (C_0-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

20 -alquilen (C_0-C_4)-X-W-alquilen (C_1-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

25 -alquilen (C_2-C_5)-W-X-W-alquilen (C_1-C_3)-, en el que los dos casos de W son independientes entre sí, estando

125.
106

cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

5 -alquilen (C_1-C_4)-etenilen-alquilen (C_1-C_4)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

10 -alquilen (C_1-C_4)-etenileno-alquilen (C_0-C_2)-X-alquilen (C_0-C_5)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

15 -alquilen (C_1-C_4)-etenilen-alquilen (C_0-C_2)-X-W-alquilen (C_1-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

20 -alquilen (C_1-C_4)-etinileno-alquilen (C_1-C_4)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4), o

25 -alquilen (C_1-C_4)-etinilen-X-alquilen (C_0-C_3)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente

126102

sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4);

5 Z es carboxilo, alcoxicarbonilo (C_1-C_6), tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

10 K es un enlace, alquilen (C_1-C_9), tioalquilen (C_1-C_4), alquilen (C_1-C_4)-tioalquilen (C_1-C_4), alquilen (C_1-C_4)-oxialquilen (C_1-C_4) u oxialquilen (C_1-C_4), estando dicho alquilen (C_1-C_9) opcionalmente monoinsaturado y en el que, cuando K no es un enlace, K está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con cloro, fluoro, hidroxilo o metilo;

15 M es $-Ar^3$, $-Ar^4-V^1-Ar^5$, $-Ar^4-S-Ar^5$, $-Ar^4-SO-Ar^5$, $-Ar^4-SO_2-Ar^5$ ó $-Ar^4-O-Ar^5$;

20 Ar es un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos de cinco o seis miembros condensados independientemente, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro
25 heteroátomos seleccionados independientemente entre

107
108

nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos saturados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados
5 independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo
10 sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete miembros totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

15 cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico
20 que consta de dos anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre
25 nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que

consta de tres anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre;

10 dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en un carbono o en un nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, sobre uno o dos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto
15 seleccionados independientemente entre R³, R⁴ y R⁵, siendo R³, R⁴ y R⁵ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alquenilo (C₂-C₇), alquinilo (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-
20 alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-alcanoílo (C₁-C₄), formilo, alcanoílo (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄)-amino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino alquilo (C₁-C₄) mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-
25 sustituido, sulfonamido, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino,

104
110

mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminosulfinilo;

5 cada uno de Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 es independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un
10 anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente
15 entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
20 independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre;

25 dichos restos Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 están opcionalmente

sustituídos en un carbono o en un nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o dos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto

5 seleccionados independientemente entre R^{31} , R^{41} y R^{51} , siendo R^{31} , R^{41} y R^{51} independientemente hidroxí, nitro-, halo, carboxi, alcoxi (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alquilo (C_1-C_7), alqueno (C_2-C_7), alquino (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-

10 alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-alcanoílo (C_1-C_4), formilo, alcanoílo (C_1-C_8), alcanoil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alcanoil (C_1-C_4)-amino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino alquilo (C_1-C_4) mono-N-, di-NN-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-

15 sustituido, sulfonamido, alquil (C_1-C_4)-sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoílo, ciano, tiol, alquiltio (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminosulfinilo;

20 W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, -mono-N-alquilen (C_1-C_4)-aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen (C_1-C_4)-sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen (C_1-C_4)-carboxamido, carboxamidoxi-, N-alquilen (C_1-C_4)-carboxamidoxi-, carbamoílo, -mono-N-alquilen (C_1-C_4)-

25 carbamoílo, carbamoiloxi- o -mono-N-alquilen (C_1-C_4)-

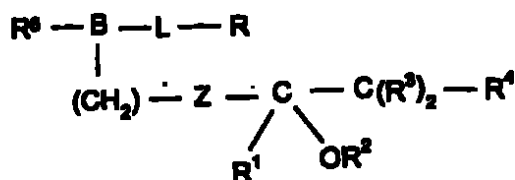
carbamoiloxi-, estando dichos grupos W alquilo opcionalmente sustituidos en un carbono con uno a tres átomos de flúor;

5 X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometoxi-, difluorometoxi-,
10 hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)- o carbamoilo,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ y R⁵¹, cuando contienen un resto alquilo, alquilenos, alquenileno o alquinileno, están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos en un carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

15 cada uno de V y V¹ es independientemente un enlace, tioalquilenos (C₁-C₄), alquilentio (C₁-C₄), alquilenoxi (C₁-C₄), oxialquilenos (C₁-C₄) o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro.

20 (iii) compuestos de Fórmula III



Fórmula III

profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente

112
113

aceptables de los compuestos y los profármacos, en la que:

B es N ó C(Q¹), siendo Q¹ H o alquilo (C₁-C₃);

L es n-propilenil-X- ó CH₂-metafenileno-CH₂, siendo X furanilo, tienilo, tiazolilo o tetrahidrofuranilo, estando
5 dicho CH₂-metafenileno-CH₂ o X opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido en un carbono aromático independientemente con uno a tres cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

R es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, tetrazolilo,
10 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo; 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

R¹ es H, metilo, etilo o propilo;

R² es H o alcanoilo (C₂-C₅);

R³ es independientemente H, fluoro o metilo;

15 R⁴ es H, alquilo (C₁-C₇), o R⁴ y R¹ se toman conjuntamente para formar un anillo carbocíclico de 5-9 miembros, estando dicho alquilo opcionalmente monoinsaturado y opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con uno a tres fluoro, cloro, metoxi,
20 difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

R⁵ es alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-carbonilo, G-sulfonilo o
25 G-carbonilo, estando dicho alquil (C₁-C₆)-sulfonilo,

112

cicloalquil (C₃-C₇)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, alquil (C₁-C₆)-carbonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-carbonilo o cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-carbonilo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido
5 independientemente en un carbono con hidroxilo, fluoro, cloro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo o metilo;

Z es metileno, etileno, propileno o etenileno;

G es Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-alquilenos (C₁-C₆), Ar-CONH-
10 alquilenos (C₁-C₆), R¹²R¹³-amino, oxialquilenos (C₁-C₆), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilenos (C₁-C₄) y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo (C₁-C₈), R¹² y R¹³ pueden tomarse por separado y se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C₁-C₈), o R¹² y R¹³ se toman junto con el
15 átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un azacicicloalquilo de cinco o seis miembros, conteniendo dicho azacicicloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando opcionalmente sustituido con hasta dos oxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), fluoro o cloro;

20 Ar es un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente, de
25 cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente

saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que
5 consta de tres anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno,
10 teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete miembros totalmente saturado que tiene uno o
15 dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de
20 uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados
25 independientemente, que tienen opcionalmente de uno a

945
116

cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre
nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que
consta de tres anillos condensados independientemente, de
cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente
5 saturados o totalmente insaturados, tomados
independientemente, que tienen opcionalmente de uno a
cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre
nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho
anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo
10 bicíclico o dicho anillo tricíclico uno o dos grupos oxo
sustituídos en un carbono o uno o dos grupos oxo
sustituídos en un azufre;

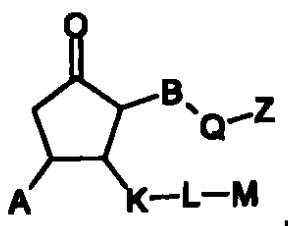
dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente
sustituídos en un carbono o en un nitrógeno, en un anillo
15 si el resto es monocíclico, en uno o dos anillos si el
resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el
resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto
seleccionados independientemente entre R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶, siendo
R¹⁴, R¹⁵ y R¹⁶ independientemente hidroxí, nitro-, halo,
20 carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄),
alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alquénilo (C₂-C₇),
alquínilo (C₂-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-
alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-alcanoílo (C₁-C₄),
formilo, alcanoílo (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆),
25 alcanoil (C₁-C₄)-amino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino,

11/2

hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino
alquil (C₁-C₄) mono-N-, di-NN-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-
sustituido, sulfonamido, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino,
mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-amino, carbamoilo, mono-N-
5 o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio
(C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo o
mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-aminosulfinilo; y

V es un enlace, tioalquilenos (C₁-C₄), alquilenotio (C₁-
C₄), alquilenoxi (C₁-C₄), oxialquilenos (C₁-C₄) o alquilenos
10 (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido, cuando V no es
un enlace, independientemente con hidroxilo o fluoro; y

(iv) compuestos de Fórmula IV



Fórmula IV

profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente
15 aceptables de los compuestos y los profármacos, en la que:

A es hidrógeno o hidroxilo;

B es propileno, propenileno o propinileno;

Q es propileno, -CH₂OCH₂-, tiazolilo, piridilo, fenilo
o tienilo;

20 Z es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, tetrazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo ó 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo;

K es etileno o etenileno;

11/18

L es un enlace ó -CO-;

M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² ó -Ar¹-O-Ar²

siendo Ar y Ar¹

1) cada uno, independientemente, un anillo de cinco
5 a ocho miembros totalmente insaturado que tiene
opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un
anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de
cinco y/o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente
10 saturados o totalmente insaturados, tomados
independientemente, que tienen opcionalmente de uno a
cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre y
oxígeno; o un anillo tricíclico que consta de tres anillos
condensados independientemente, de cinco y/o seis miembros,
15 parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente
insaturados, tomados independientemente, que tienen
opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno,
teniendo cualquiera de dichos anillos parcialmente
20 saturados o totalmente saturados opcionalmente uno o más
grupos oxo sustituidos en un carbono, o

(2) cada uno, independientemente, un anillo de cinco
a ocho miembros totalmente saturado;

Ar² es un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente
25 saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que

119
119

opcionalmente tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de cinco y/o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tienen opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos condensados de cinco y/o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente cualquiera de dichos anillos parcialmente saturados o totalmente saturados uno o más grupos oxo sustituidos en un carbono;

estando cada uno de dichos restos Ar y Ar¹, cuando es un anillo bicíclico o un anillo tricíclico de cinco a ocho miembros totalmente insaturado, y dicho resto Ar², independiente y opcionalmente sustituidos en un carbono, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o dos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes seleccionados entre R¹, R² y R³, siendo R¹, R² y R³ independientemente hidroxí, nitro, halo, alcoxi (C₁-C₇),

alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo,
 alquilo (C₁-C₇), alqueno (C₂-C₇), alqueno (C₂-C₇),
 cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄),
 cicloalquil (C₃-C₇)-alcanoilo (C₁-C₄), formilo, alcanoilo
 5 (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), aminocarbonilamino
 o aminocarbonilamino alquil (C₁-C₄) mono-N-, di-N,N-. di-
 N,N'- o tri-N,N,N'-sustituido, alcanoil (C₁-C₄)-amino,
 alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, sulfonamido,
 hidroxisulfonilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino, mono-
 10 N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-amino, carbamoilo, mono-N- o di-
 N,N-alquil (C₁-C₄)-carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-
 C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo o
 mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-aminosulfinilo;

R¹, R² y R³, cuando contienen un resto alquilo,
 15 alqueno, alqueno o alqueno, son opcionalmente
 lineales o ramificados y están opcionalmente mono-, di- o
 tri-sustituidos en un carbono independientemente con halo o
 hidroxilo; y

V es un enlace, -CO- o alqueno (C₁-C₃) opcionalmente
 20 mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o
 fluoro.

Un subgrupo preferido de compuestos de Fórmula I
 comprende los compuestos seleccionados entre:

ácido 7-[(2'-hidroximetilbifenil-4-ilmetil)-
 25 metanosulfonilamino]-heptanoico;

ácido 7-([4-(3-hidroximetiltiofen-2-il)-bencil]-metanosulfonilamino)heptanoico;

ácido 7-((2'-clorobifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino)heptanoico;

5 ácido 7-([4-(1-hidroxihexil)-bencil]-metanosulfonil-amino)-heptanoico;

7-([4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-heptanoico;

ácido 7-([5-(1-hidroxihexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonilamino)-heptanoico;

10 ácido (3-([4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-metil)-fenil)-acético;

ácido 7-([3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonil-amino)-heptanoico;

15 ácido 7-([3-(3,5-diclorofenil)-propil]-metanosulfonilamino)-heptanoico;

ácido 5-(3-([3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonilamino)-propil)-tiofen-2-carboxílico;

ácido 7-([2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino)-heptanoico;

20 ácido 5-(3-([2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino)-propil)-tiofen-2-carboxílico;

N-[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

25 ácido *trans*-(4-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-butoxi)-acético;

12A
122

trans-N-[3-(3,5-diclorofenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido *trans*-5-(3-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-propil)-tiofen-2-carboxílico; y

5 ácido *trans*-[3-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-metil]-fenil]-acético; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos.

Un subgrupo preferido de compuestos de Fórmula I
10 comprende los compuestos seleccionados entre:

ácido 7-[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-heptanoico; y

ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino]-heptanoico; o una sal
15 farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un subgrupo preferido de compuestos de Fórmula II comprende los compuestos seleccionados entre:

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-(((5-fenilfuran-2-ilmetil)-(piridina-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

12/13

ácido (3-((4-pirazin-2-il-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((4-ciclohexilbencil)-(piridina-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

5 ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-3-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

10 ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-4-il)-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-((2,3-dihidrobenczo[1,4]-dioxin-6-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

15 ácido (3-((benzofuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((4-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-((bencenosulfonil)-(4-butilbencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((4-butilbencil)-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-

12/12/24

sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

5 ácido *trans*-(3-(((3-(3,5-diclorofenil)-alil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético; y

ácido (3-(((2-(3,5-diclorofenoxi)-etil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos.

10 Un compuesto preferido de Fórmula II es la sal sódica del ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético.

Un subgrupo preferido de compuestos de Fórmula III comprende los compuestos, en los que:

15 B es N; R es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo o tetrazolilo; Z es etilenilo; cada uno de R¹ y R² es H; y L es CH₂-metafenileno-CH₂ o n-propilen-X-; los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos.

20 Otro subgrupo preferido de compuestos de Fórmula III comprende los compuestos en los que:

R⁵ se selecciona entre alquil (C₁-C₆)-carbonilo, opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con hidroxilo o fluoro; alquil (C₁-C₃)-sulfonilo o cicloalquil (C₃-C₇)-
25 sulfonilo; y G-sulfonilo, siendo G fenilo, imidazolilo,

22/12/95

piridilo, pirazolilo o pirimidilo, opcionalmente mono-, di-
o tri-sustituídos en un carbono o en un nitrógeno con
cloro, fluoro, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi,
trifluorometilo o metilo; los profármacos de los mismos, y
5 las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y
los profármacos.

Un subgrupo preferido de compuestos de Fórmula IV
comprende los compuestos seleccionados entre:

ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-
10 vinil)-5-oxociclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-
vinil)-5-oxociclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil-5-oxo-
ciclopentil)-heptanoico;

15 ácido *trans*-7-(2-(2-(3-clorofenilvinil)-5-oxo-
ciclopentil)-heptanoico;

ácido *trans*-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometilfenil)-
vinil)-ciclopentil)-heptanoico;

20 ácido *trans*-7-(2-(2-(4-fluorofenil)-vinil)-5-oxo-
ciclopentil)-heptanoico;

trans-7-(2-(2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-vinil)-5-
oxociclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-vinil)-
5-oxociclopentil)-heptanoato de etilo;

25 *trans*-7-(2-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-5-oxo-

126

ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(3-clorofenil)-vinil)-5-oxo-

ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-oxo-5-(2-(3-trifluorometilfenil)-vinil)-

5 ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-7-(2-(2-(4-fluorofenil)-vinil)-5-oxo-

ciclopentil)-heptanoato de etilo;

trans-3-(2-(3,5-bis-trifluorometilfenil)-vinil-2-(6-

(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

10 *trans*-3-(2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-vinil)-2-

(6-(2H-tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3,5-diclorofenil)-vinil)-2-(6-(2H-

tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-clorofenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-

15 il)-hexil)-ciclopentanona;

trans-3-(2-(3-trifluorometilfenil)-vinil)-2-(6-(2H-

tetrazol-5-il)-hexil)-ciclopentanona; y

trans-3-(2-(4-fluorofenil)-vinil)-2-(6-(2H-tetrazol-5-

il)-hexil)-ciclopentanona; los profármacos de los mismos, y

20 las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y

los profármacos.

Los compuestos de Fórmula I, los profármacos de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse de acuerdo

25 con las metodologías sintéticas descritas en la publicación

17/10/27

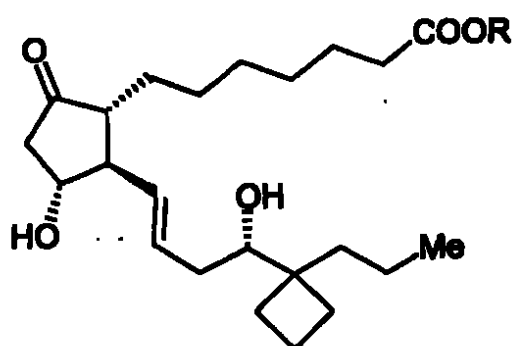
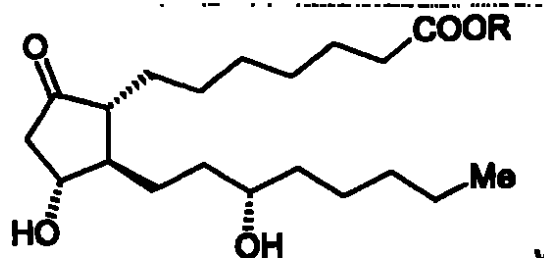
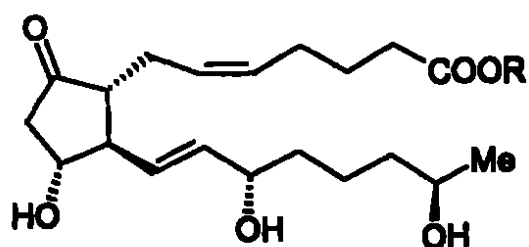
de la solicitud de patente internacional WO 98/28264, que se incorpora en este documento como referencia.

Los compuestos de Fórmula II, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse de acuerdo con las metodologías sintéticas descritas en la publicación de la solicitud de patente internacional WO 99/19300, que se incorpora en este documento como referencia.

Los compuestos de Fórmula III, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse de acuerdo con las metodologías sintéticas descritas en la publicación de la solicitud de patente europea EP 0 911 321, que se incorpora en este documento como referencia.

Los compuestos de Fórmula IV, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y los profármacos, pueden prepararse de acuerdo con las metodologías sintéticas descritas en la publicación de la solicitud de patente internacional WO 98/58911, que se incorpora en este documento como referencia.

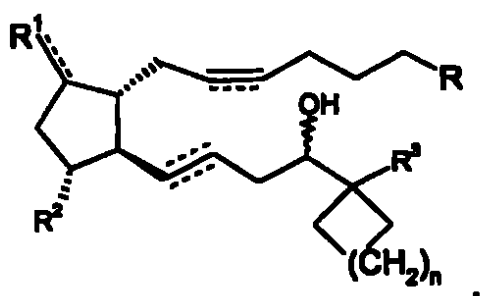
Otros agonistas selectivos del receptor EP₂ que pueden usarse en las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen los compuestos de las fórmulas

127
128

en las que R es como se ha definido anteriormente; y los compuestos se preparan como se describe en la patente de Estados Unidos No. 5.698.598, que se incorpora en este

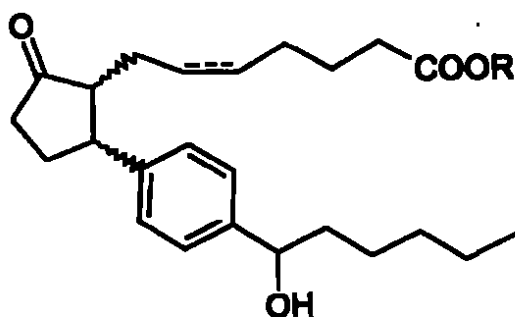
5 documento como referencia.

Otros agonistas selectivos del receptor EP₂ que pueden usarse en las composiciones y procedimientos de esta invención incluyen los compuestos de fórmula



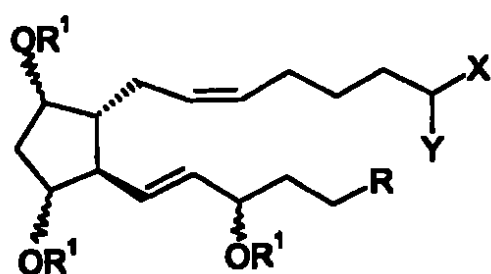
en la que los diversos sustituyentes se definen, y los
compuestos se preparan, como se describió en la publicación
de la solicitud de patente europea No. EP 0 860 430, que se
5 incorpora en este documento como referencia.

Otros agonistas selectivos del receptor EP_2 que pueden
usarse en las composiciones y procedimientos de esta
invención incluyen los compuestos de fórmula



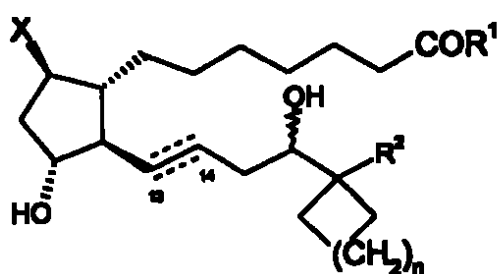
10 en la que los diversos sustituyentes se definen, y los
compuestos se preparan, como se describe en la publicación
de la solicitud de patente internacional No. WO 95/19964,
que se incorpora en este documento como referencia.

Otros agonistas selectivos del receptor EP_2 que pueden
15 usarse en las composiciones y procedimientos de esta
invención incluyen los compuestos de fórmula

129
130

en la que los diversos sustituyentes se definen, y los
compuestos se preparan, como se describe en la publicación
de la solicitud de patente internacional No. WO 99/25358,
5 que se incorpora en este documento como referencia.

Otros agonistas selectivos del receptor EP_2 que pueden
usarse en las composiciones y procedimientos de esta
invención incluyen los compuestos de fórmula



10 en la que los diversos sustituyentes se definen, y los
compuestos se preparan, como se describe en la solicitud de
patente europea 0 974 580 y en la patente de Estados Unidos
No. 6.235.780, que se incorporan en este documento como
referencia.

15 Las composiciones de esta invención están todas adaptadas al
uso terapéutico como agentes que estimulan la formación de
hueso y aumentan la masa ósea en vertebrados, por ejemplo,

en mamíferos y, particularmente, en los seres humanos. Como la formación del hueso está muy relacionada con el desarrollo de la osteoporosis y de trastornos relacionados con el hueso, estas composiciones, en virtud de su acción
5 sobre el hueso, previenen, detienen y/o revierten la osteoporosis. Además, estas composiciones serían útiles para promover la reconstrucción ósea en las áreas esqueléticas en las que existen fracturas óseas, lesiones óseas o defectos óseos. Por ejemplo, los defectos óseos pueden deberse o
10 producirse por tumores en el hueso. Además, por ejemplo, estas composiciones serían útiles para promover la reconstrucción ósea en áreas esqueléticas en las que están indicados los injertos de hueso.

La utilidad de los agonistas selectivos del receptor EP₂ y
15 de sus composiciones de la presente invención como agentes médicos en el tratamiento de afecciones que cursan con una masa ósea pobre (por ejemplo, osteoporosis) y/o para tratar fracturas óseas, lesiones óseas o defectos óseos en vertebrados, por ejemplo, mamíferos (especialmente seres
20 humanos y particularmente seres humanos del sexo femenino) se demuestra por su actividad en los ensayos *in vitro* convencionales los cuales incluyen un ensayo de unión al receptor y un ensayo de AMP cíclico, y ensayos *in vivo*, tales como los ensayos de curación de fracturas (todos estos
25 ensayos se describen más adelante). Tales ensayos también

23/132

proporcionan un medio por el que las actividades de las composiciones de esta invención pueden compararse entre sí y con las actividades de otros compuestos y composiciones conocidos. Los resultados de estas comparaciones son útiles
5 para determinar los niveles de dosificación en vertebrados, por ejemplo, en mamíferos, incluyendo los seres humanos, para el tratamiento de tales enfermedades.

Determinación de la elevación del AMPc en líneas de células
293-S que sobreexpresan de forma estable receptores EP₂
10 humanos recombinantes

Se generan los CDNA que representan las fases de lectura abierta completas de los receptores EP₂ humanos mediante transcriptasa inversa y reacción en cadena de la polimerasa usando unos oligonucleótidos cebadores basados en las
15 secuencias publicadas (1, 2) y ARN de células primarias de riñón humano (EP₂) como moldes. Los CDNA se clonan en el sitio de clonación múltiple del pcDNA3 (Invitrogen Corporation, 3985B Sorrento Valley Blvd., San Diego, CA 92121) y se usan para transfectar células 293-S de riñón
20 embrionario humano por medio de coprecipitación con fosfato cálcico. Las colonias resistentes al G418 se hacen crecer y se ensayan en ellas la unión específica de [³H]PGE₂. Los transfectantes que demuestran altos niveles de unión específica de [³H]PGE₂ se caracterizan adicionalmente por
25 análisis de Scatchard para determinar la Bmax y los valores

12/3/3

de K_d para la PGE_2 . Las líneas seleccionadas para ensayar los compuestos tienen aproximadamente 338.400 receptores por célula y una $K_d = 12$ nM para la PGE_2 (receptores de subtipo EP_2). La expresión constitutiva de los dos receptores en las
5 células 293-S parentales no es significativa. Las células se mantienen en RPMI suplementado con suero fetal bovino (10% final) y G418 (700 μ g/ml final).

Las respuestas al AMPc en las 293-S/ EP_2 se determinan despegando las células de los frascos de cultivo en 1 ml de
10 PBS deficiente en Ca^{++} y Mg^{++} por medio de sacudidas vigorosas, añadiendo RPMI sin suero hasta una concentración final de 1×10^6 células/ml, y añadiendo 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) a una concentración final de 1 mM. Inmediatamente se distribuye un mililitro de suspensión
15 celular en tubos individuales de 2 ml de microcentrífuga y se incuba durante 10 minutos, sin cerrar, a 37°C, con un 5% de CO_2 y un 95% de humedad relativa. Después se añade a las células el compuesto a ensayar a diluciones 1:100 de tal forma que la concentración final de DMSO o etanol sea del
20 1%. Inmediatamente después de añadir el compuesto se cierran los tubos, se mezclan por inversión dos veces y se incuban a 37°C durante 12 minutos. Después se lisan las muestras por incubación a 100°C durante 10 minutos e inmediatamente se enfrían en hielo durante 5 minutos. El desecho celular se
25 sedimenta por centrifugación a 1000 X g durante 5 minutos y

23
139

los lisados limpios se transfieren a tubos nuevos. Las concentraciones de AMPc se determinan usando un kit de radioinmunoensayo RIA de AMPc disponible en el mercado (NEK-033, DuPont/NEN Research Products, 549, Albany St., Boston, MA02118) después de diluir los lisados limpios a 1:10 en tampón de ensayo RIA de AMPc (incluido en el kit). Típicamente, las células se tratan con 6-8 concentraciones del compuesto a ensayar en incrementos de 1 log. Los cálculos de la CE_{50} se realizan en una calculadora usando un análisis de regresión lineal en el tramo lineal de las curvas de dosis-respuesta.

Referencias

1. Regan, J.W., Bailey T.J., Pepperl D.J., Pierce K.L., Bogardus A.M., Donello J.E., Fairbairn C.E., Kedzie K.M., Woodward D.F., y Gil, D.W. (1994). "Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP_2 Subtype". *Mol. Pharmacology* 46:213-220.
2. Bastien L., Sawyer N., Grygorczyk R., Metters K., y Adam M. (1994). " Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E_2 Receptor EP_2 Subtype". *J. Biol. Chem.* Vol 269, 16:11873-11877.

Ensayo de unión a receptores de prostaglandina E_2

preparación de las membranas: Todas las operaciones se realizan a 4°C. Las células transfectadas que expresan los

12/13

receptores de prostaglandina E₂ de tipo 2 (EP₂) se recogen y se suspenden hasta 2 millones de células por ml en Tampón A (Tris-HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, EDTA 1 mM, péptido Pefabloc 1 mM (Boehringer Mannheim Corp., Indianapolis, IN),
5 péptido Phosporamidon 10 µM (Sigma, St. Louis, MO), péptido de pepstatina A 1 µM (Sigma, St. Louis, MO), péptido elastatinal 10 µM (Sigma, St. Louis, MO), péptido anti-dolor 100 µM (Sigma, St. Louis, MO)), Las células se lisan por sonicación con un sonicador Branson (Modelo No. 250, Branson
10 Ultrasonics Corporation, Danbury, CT) en 2 impulsos de 15 segundos. Las células no lisadas y los restos celulares se retiran por centrifugación a 100 x g durante 10 minutos. Después se recogen las membranas por centrifugación a 45.000 x g durante 30 minutos. La membranas sedimentadas se
15 resuspenden a 3-10 mg de proteína por ml, determinándose la concentración de proteínas por el método de Bradford (Bradford, M., Anal. Biochem., 72, 248 (1976)). Las membranas resuspendidas se almacenan después congeladas a -80°C hasta el uso.

20 Ensayo de unión: Se descongelan membranas congeladas, preparadas como se ha indicado anteriormente, y se diluyen hasta 1 mg de proteína por ml en el Tampón A anterior. Se combina un volumen de preparación de membrana con 0,05 volúmenes de compuesto de ensayo o tampón y un volumen de
25 ³H-prostaglandina E₂ 3 nM (No. TRK 431, Amersham, Arlington

136

Heights, IL) en Tampón A. La mezcla (volumen total de 205 μ l) se incuba durante 1 hora a 25°C. Después se recuperan las membranas por filtración a través de filtros de fibra de vidrio de tipo GF/C (No. 1205-401, Wallac, Gaithersburg, MD) usando un recolector Tomtec (Modelo Mach II/96, Tomtec, Orange, CT). Las membranas con ^3H -prostaglandina E_2 unida quedan atrapadas en el filtro, mientras que el tampón y la ^3H -prostaglandina E_2 no unida pasan a través del filtro constituyendo un residuo. Cada muestra se lava después 3 veces con 3 ml de tampón de lavado (Tris HCl 50 mM (pH 7,4), MgCl_2 10 mM, EDTA 1 mM). Después se secan los filtros por calentamiento en un horno microondas. Para determinar la cantidad de ^3H -prostaglandina unida a las membranas se ponen los filtros secos en bolsas de plástico con líquido decentelleo y se cuentan en un lector LKB 1205 Betaplate (Wallac, Gaithersburg, MD). Los valores CI_{50} se determinan a partir de la concentración de compuesto de ensayo requerida para desplazar un 50% de la ^3H -prostaglandina E_2 unida específicamente.

El receptor EP_2 de longitud completa se obtiene como se describe en Regan y col., *Molecular Pharmacology*, 1994, 46, 213-220. Este receptor de longitud completa se usa para preparar las células 293S que expresan los receptores EP_2 .

Las células 293S que expresan los receptores EP_2 de prostaglandina E_2 humana se generan de acuerdo con

26
137

procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Típicamente, se diseñan cebadores de PCR (reacción en cadena de la polimerasa) que corresponden a los extremos 5' y 3' del receptor de longitud completa publicado de acuerdo con los procedimientos bien conocidos descritos anteriormente, y se usan en una reacción RT-PCR usando ARN total de pulmón humano (para EP₂) como fuente. Los productos de PCR se clonan por el método del extremo TA en el pCR2.1 (Invitrogen, Carlsbad, CA) y la identidad del receptor clonado se confirma por secuenciación del ADN.

Las células 293S (Mayo, Dept. of Biochemistry, Northwestern Univ.) se transfectan por electroporación con el receptor clonado en el pcDNA3. Las líneas celulares estables que expresan el receptor se establecen después de una selección de las células transfectadas con G418.

Las líneas de células clonales que expresan el número máximo de receptores se eligen después de un ensayo de unión de ³H-PGE₂ con células enteras usando como competidor PGE₂ sin marcar.

20 Ensayos de curación de fracturas

Ensayos del efecto de la administración local o sistémica sobre la curación de fracturas en animales pequeños

Se anestesian ratas Sprague-Dawley de 3 meses de edad con ketamina. Se realiza una incisión de 1 cm en la cara anteromedial de la parte proximal de la tibia derecha.

227
138

A continuación se describe la técnica de fractura de la tibia: La incisión se realiza a través del hueso y se taladra un agujero de 1 mm a una distancia de 4 mm de la cara distal de la tuberosidad de la tibia 2 mm medial al
5 borde anterior. Se realiza una canalización intramedular con un tubo de acero inoxidable de 0,8 mm (carga máxima 36,3 N, rigidez máxima 61,8 N/mm, ensayado en la mismas condiciones que los huesos). No se realiza ningún tallado del canal medular. Se genera una fractura cerrada estandarizada 2 mm
10 por encima de la unión de la tibia y el peroné por medio de un pliegue de 3 puntos usando forceps ajustables diseñados especialmente con mordazas romas. Para minimizar el daño en los tejidos blandos debe tenerse cuidado de no desplazar la fractura. La piel se cierra con suturas de nailon de un solo
15 filamento.

A continuación se describe la técnica de fractura femoral en ratas: se anestesian ratas Sprague-Dawley de 3 meses de edad con ketamina y xilazina a dosis de 100 y 10 mg/kg, respectivamente. Se realiza una incisión de 1 cm
20 lateral a la rótula y la rótula se empuja lateralmente para exponer los cóndilos femorales. Se introduce un alambre Kirschner (de 0,11 cm de diámetro) en el canal intramedular a través de la porción intercondilar. El alambre Kirschner no sobresale hacia el interior de la articulación de la
25 rodilla ni interfiere con el movimiento de la rótula. La

28
13a

incisión de la piel se cierra. Se fractura la diáfisis media del fémur canalizado por medio de un dispositivo de plegado de 3 puntos accionado por un peso de caída. La operación se realiza en condiciones estériles. Inmediatamente después de la canalización se toman radiografías de todas las fracturas, y se excluyen las ratas con fracturas fuera del área diafisaria especificada o con clavos desplazados. Los demás animales se dividen aleatoriamente en los siguientes grupos, con 10 a 15 animales por cada subgrupo por punto de tiempo, para analizar la curación de la fractura: un grupo de animales recibe un tratamiento diario con vehículo, mientras que los otros reciben un tratamiento diario de los compuestos a diversas dosis mediante impresión local en el sitio de la fractura o por administración sistémica (oral, subcutánea, intravenosa, etc.) durante un periodo de 10 a 80 días.

En diversos puntos de tiempo durante el periodo de tratamiento se anestesian de 10 a 15 ratas de cada grupo con ketamina y se sacrifican por desangrado. Se extraen tanto los huesos tibiofibulares como los huesos femorales por disección y se les retiran todos los tejidos blandos. Todos los huesos se someten a rayos X. Las muestras de huesos se procesan adicionalmente para el ensayo biomecánico o para el ensayo histológico.

Análisis histológico: Los métodos para el análisis

histológico de huesos fracturados han sido publicados previamente por Mosekilde y Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description, Bone, 14:19-27, 1993). En resumen, el lado de la fractura se sierra a 8 mm por cada lado de la línea de fractura, se incluye descalcificado en metacrilato de metilo y se cortan secciones frontales de 8 μ m de espesor en un microtomo Reichert-Jung Polycut. Se usan secciones medias-frontales teñidas con Masson-Trichrome (que incluyen tanto la tibia como el peroné) para visualizar la respuesta celular y tisular a la curación de la fractura con y sin tratamiento. Se usan secciones teñidas con rojo Sirio para demostrar las características de la estructura del callo de fractura y diferenciar entre el hueso trabecular y el hueso lamelar en el sitio de la fractura. Después se realizan las siguientes mediciones: (1) hueco de fractura - medido como la menor distancia entre los extremos de hueso cortical en la fractura, (2) longitud del callo de fractura y diámetro del callo de fractura, (3) área del volumen de hueso total del callo de fractura, (4) tejido óseo por área de tejido dentro del área del callo de fractura, (5) tejido fibroso en el callo de fractura y (6) área de cartílago en el callo de fractura.

Análisis biomecánico: Los métodos para el análisis biomecánico han sido publicados previamente por Bak y

Andreassen ("The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats", *Calcif. Tissue Int* 45:292-297, 1989). En resumen, se toman radiografías de todas las fracturas antes del ensayo biomecánico. Se analizan las propiedades mecánicas de las fracturas reparadas por un procedimiento torsional o bien de pliegue destructivo de tres o cuatro puntos. Se determina la carga máxima, la rigidez, la energía en la carga máxima, la deflexión en la carga máxima y la tensión máxima.

10 Ensayo de los efectos de la administración local o
 sistemática sobre la curación de fracturas en animales
 grandes

Técnica de fractura: En el estudio se usan perros de raza beagle machos o hembras de aproximadamente 2 años de edad anestesiados. Se generan fracturas radiales transversales mediante una carga lenta continua en pliegue de tres puntos según lo descrito por Lenehan y col. (Lenehan, T.M.; Balligand, M.; Nunamaker, D.M.; Wood, F.E.; Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. *J. Orthop. Res.* 3:499-507; 1985). El alambre se arrastra a través del sitio de fractura para asegurar una ruptura anatómica completa del hueso. Posteriormente, se consigue una liberación local de agonistas de prostaglandina en el punto de la fractura mediante inyección diaria en el punto de la fractura, mediante liberación lenta del compuesto liberado por gránulos de liberación lenta, mediante administración de los

compuestos en una formulación adecuada tal como una solución o suspensión de pasta de gel o mediante administración sistémica (por ejemplo, oral, s.c., i.m. o i.v.) durante 10, 15 ó 20 semanas.

5 Análisis histológico: Los métodos para el análisis histológico del hueso fracturado han sido publicados previamente por Peter y col., (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Sedor, J.G.; Rodan, G.A. "Effects of alendronate on fracture healing and bone
10 remodeling in dogs", *J. Orthop. Res.* 14:74-80, 1996) y Mosekilde y Bak ("The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description", *Bone*, 14:19-27, 1993). En resumen, después del sacrificio, el lugar de la fractura se sierra a 3 cm por cada lado de la línea de
15 fractura, se incluye descalcificado en metacrilato de metilo y se corta en un microtomo Reichert-Jung Polycut en secciones frontales de 8 µm de espesor. Se usan secciones medias-frontales (que incluyen tanto la tibia como el peroné) teñidas con Masson-Trichrome para visualizar la
20 respuesta celular y tisular a la curación de la fractura con y sin tratamiento. Se usan secciones teñidas con rojo Sirio para demostrar las características de la estructura del callo de fractura y diferenciar entre el hueso trabecular y el hueso lamelar en el sitio de la fractura. Después se
25 llevan a cabo: (1) hueco de fractura - medido como la menor

143

distancia entre los extremos de hueso cortical en la fractura, (2) longitud del callo de fractura y diámetro del callo de fractura, (3) área del volumen de hueso total del callo de fractura, (4) tejido óseo por área de tejido dentro
5 del área del callo de fractura, (5) tejido fibroso en el callo de fractura y (6) área de cartílago en el callo de fractura.

Análisis biomecánico: Los métodos para el análisis biomecánico han sido publicados previamente por Bak y
10 Andreassen ("The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats", *Calcif. Tissue Int.* 45:292-297, 1989) y Peter y col. (Peter, C.P.; Cook, W.O.; Nunamaker, D.M.; Provost, M.T.; Seedor, J.G.; Rodan, G.A. "Effects of Alendronate On Fracture Healing And Bone Remodeling In Dogs", *J. Orthop.*
15 *Res.* 14:74-80, 1996). En resumen, se toman radiografías de todas las fracturas antes del ensayo biomecánico. Las propiedades mecánicas de las fracturas de curación se analizan por un procedimiento de pliegue destructivo de tres o cuatro puntos. Se determina la carga máxima, la rigidez,
20 la energía en la carga máxima, la deflexión en la carga máxima y la tensión máxima.

Protocolo de tratamiento combinado y secuencial

La expresión "segundo agente activo", en este documento, se refiere en su conjunto a los compuestos
25 farmacéuticos o agentes que son útiles para tratar la

148
194

cicatrización de las fracturas, la reparación ósea y/o la osteoporosis, a los profármacos de dichos compuestos o agentes, o a las sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, agentes o profármacos. El uso de la expresión en una forma singular como "un segundo agente activo", en lo sucesivo se refiere a un agente farmacéutico seleccionado entre dichos segundos agentes activos. Un segundo agente activo puede ser un agente farmacéutico que comparte más de una de las características anteriores.

10 Otro aspecto de esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista selectivo del receptor EP₂ de la presente invención, y un segundo agente activo. Tales composiciones se denominan en lo sucesivo en su conjunto "composiciones combinadas".

15 La invención también se refiere a procedimientos terapéuticos para tratar la cicatrización de fracturas, las lesiones o defectos óseos, la reparación ósea y/o la osteoporosis en un mamífero, en los que se administran conjuntamente un agonista selectivo del receptor EP₂ de la presente invención y un segundo agente activo como parte de la misma composición farmacéutica o por separado. Tales procedimientos se denominan en lo sucesivo en su conjunto las "terapias combinadas" de la presente invención. Las terapias combinadas incluyen procedimientos terapéuticos en los que un agonista selectivo del receptor EP₂ de la

20

25

presente invención y un segundo agente activo se administran conjuntamente como parte de la misma composición farmacéutica, y procedimientos en los que estos dos agentes se administran por separado, simultánea o secuencialmente en cualquier orden.

Esta invención además proporciona kits farmacéuticos que comprenden un agonista selectivo del receptor EP₂ de la presente invención y un segundo agente activo. Tales kits pueden denominarse en lo sucesivo "kits" de la presente invención.

En las composiciones combinadas, terapias combinadas y kits de la presente invención, puede usarse como segundo agente activo cualquier agente anabólico, hormona de crecimiento, secretagogos de la hormona de crecimiento, proteína morfogénica ósea (BMP), hormona paratiroidea (PTH) y un agente contra la resorción ósea, tal como el lasofoxifeno.

Por supuesto, los siguientes protocolos pueden variarse por los expertos en la técnica. Por ejemplo, pueden usarse ratas o perros, macho o hembra, intactos, o ratas macho o hembra con deficiencias en hormonas sexuales (orquidectomía u ovariectomía, respectivamente). Además, en los estudios pueden usarse ratas macho o hembra de diferentes edades (tales como de 12 meses de edad). Los animales pueden estar intactos o castrados (ovariectomizados u orquidectomizados),

y se les administran localmente agonistas selectivos del receptor EP₂ tales como los compuestos de la presente invención a diferentes dosis (tales como 1, 3 ó 6 mg/kg/día) durante un cierto periodo (tal como unos pocos días o 60 días), seguido de la administración sistémica de un segundo agente activo a diferentes dosis (tales como 1, 5 ó 10 mg/kg/día) durante un cierto periodo (tal como de dos semanas a dos meses), o bien reciben un tratamiento combinado tanto con agonistas selectivos del receptor EP₂ locales como con un segundo agente activo sistémico a diferentes dosis durante un cierto periodo (tal como de dos semanas a dos meses). En las ratas castradas, el tratamiento puede iniciarse al día siguiente de la cirugía (con el fin de prevenir la pérdida de hueso) o en el momento en el que ya se ha producido la pérdida de hueso (con el propósito de restaurar la masa ósea). Las ratas se sacrifican bajo anestesia con ketamina. Se determinan Los criterios de valoración similares a los descritos anteriormente en los ensayos de curación de fracturas.

La administración de las composiciones farmacéuticas de la presente invención de un agonista selectivo del receptor EP₂, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho agonista o de dicho profármaco puede realizarse por cualquier procedimiento que libere la composición de esta invención localmente (por ejemplo, en el

142

punto de la fractura ósea, osteotomía o cirugía ortopédica). Estos procedimientos incluyen la administración percutánea, parenteral u otras vías de administración durante un procedimiento quirúrgico cerrado o la aplicación local
5 directa durante un procedimiento quirúrgico abierto.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía parenteral (por ejemplo, mediante impresión intravenosa, intramuscular, transdérmica, subcutánea, rectal o intramedular). Los compuestos de la
10 presente invención también pueden administrarse tópicamente, por ejemplo, en una herida abierta.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse para el tratamiento y promoción de la reparación de fracturas óseas, lesiones óseas o defectos
15 óseos y de las ostotomías por medio de la administración o aplicación local (por ejemplo, en los puntos de las fracturas, lesiones, defectos óseos u osteotomías) de las composiciones de esta invención. La administración o aplicación local incluye, por ejemplo, la inyección directa
20 a través de la piel, la aplicación directa durante una cirugía, implantes, catéteres y otros medios disponibles en la técnica. La administración local indica que la concentración del agonista en el punto de administración está aumentada respecto a la concentración del agonista que
25 circula en el cuerpo del paciente.

242
148

Las composiciones de la presente invención se aplican en los puntos de fracturas óseas, lesiones óseas o defectos óseos, por ejemplo, mediante impresión del compuesto en un disolvente adecuado (por ejemplo, un disolvente oleoso, tal como aceite de cacahuete) en o cerca del punto de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo (incluyendo el sitio de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo y/o las proximidades del sitio de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo) o, en caso de una cirugía abierta, por aplicación local de tales composiciones en un vehículo, excipiente o diluyente adecuado tal como cera ósea, polvo de hueso desmineralizado, cementos óseos poliméricos, sellantes de hueso, etc. Como alternativa, la aplicación local puede conseguirse aplicando una solución o dispersión de la composición en un vehículo o diluyente adecuado sobre la superficie, o por medio de su incorporación en implantes sólidos o semisólidos usados convencionalmente en cirugía ortopédica, tales como malla dacron, espuma-gel y hueso kiel, o prótesis.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de los agonistas selectivos del receptor EP-2 de la presente invención como tratamiento para el crecimiento óseo varía entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg/día, siendo una cantidad especialmente preferida aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/día.

En cualquier caso, la cantidad y el momento de administración de las composiciones administradas, por supuesto, dependerá del sujeto a tratar, de la gravedad de la afección, de la manera de administración y del criterio del médico que prescribe. De esta forma, debido a la variabilidad entre los pacientes, las dosis indicadas anteriormente son una pauta y el médico puede valorar las dosis de los compuestos activos para conseguir el tratamiento (por ejemplo, el aumento de la masa ósea) que el médico considere apropiado para el paciente. Al considerar el grado de tratamiento deseado, el médico debe equilibrar una diversidad de factores tales como el nivel de masa ósea de partida, la edad del paciente, la presencia de una enfermedad preexistente, así como la presencia de otras enfermedades (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares).

Hay muchos pacientes que se beneficiarían del tratamiento de acuerdo con los procedimientos de la presente invención, por ejemplo, un paciente al que se le haya roto la cadera y que necesite cirugía para su reparación. Las composiciones de la presente invención potenciarían la curación de la fractura en la cadera reparada quirúrgicamente y también podrían usarse para reforzar la otra cadera del paciente, que puede estar debilitada, por ejemplo, por una osteoporosis. En tales circunstancias, las composiciones de la presente invención se administrarían localmente en la cadera del

150

paciente reparada quirúrgicamente y otras composiciones, tales como las formulaciones orales, se administrarían sistémicamente para tratar la osteoporosis del paciente.

Los agonistas selectivos del receptor EP₂ usados en las composiciones y procedimientos de la presente invención generalmente se administran en forma de una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de esta invención junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. De esta forma, los compuestos de esta invención pueden administrarse individualmente o conjuntamente en cualquier forma convencional, tal como una forma de dosificación parenteral, rectal o transdérmica.

Para la administración parenteral pueden emplearse soluciones en aceite de sésamo o de cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como soluciones acuosas estériles de las sales solubles en agua correspondientes. Tales soluciones acuosas pueden tamponarse convenientemente, si es necesario, y el diluyente líquido primero debe hacerse isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea, intraperitoneal e intramedular, especialmente en o cerca del punto de la fractura. A este respecto, los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas convencionales bien conocidas para los expertos en

151

la técnica.

Para la administración transdérmica (por ejemplo, tópica), se preparan soluciones acuosas o parcialmente acuosas, diluidas y estériles (normalmente en una concentración de
5 aproximadamente un 0,1% a un 5%), por lo demás similares a las soluciones parenterales anteriores.

Los procedimientos para preparar diversas composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de un ingrediente activo son conocidos, o será evidentes a la luz de esta
10 descripción, para los expertos en la técnica. Como ejemplos de procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 19ª Edición (1995).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención
15 pueden contener un total de un 0,1%-95% de un agonista selectivo del receptor EP₂ usado en esta invención, preferiblemente de un 1% a un 70%. En cualquier caso, la composición o formulación a administrar contendrá una cantidad del agonista selectivo del receptor EP₂ eficaz para
20 tratar la enfermedad/estado del sujeto que se vaya a tratar, por ejemplo, una fractura ósea.

El agonista selectivo del receptor EP₂ puede formularse para administración a un mamífero disolviéndolo en un tampón apropiado, tal como glicina al 2% u otro tampón
25 farmacéuticamente aceptable, tal como solución salina,

etanol al 5% u otros alcoholes farmacéuticamente aceptables, β -ciclodextrina al 20% y otros conocidos en la técnica, teniendo cuidado de que el pH y la tonicidad de la solución resultante estén dentro de límites aceptables para la
5 inyección, como es conocido para los expertos en la técnica. En general, la administración de tales soluciones simples mediante impresión produce una rápida absorción del agonista desde el sitio de inyección.

Además de las soluciones sencillas que se absorben
10 rápidamente descritas anteriormente, el agonista selectivo del receptor EP₂ puede formularse en formulaciones de liberación sostenida para inyección. En Sustained-Release Injectable Products, eds. J. Senior y M. Radomsky (Denver, Colorado: Interpharm Press, 2000), se describen varios de
15 tales procedimientos de formulación. Estos procedimientos de formulación incluyen el uso de formulaciones oleosas, liposomas, microesferas poliméricas, hidrogeles inyectables e inyecciones de solidificación. Estos procedimientos de formulación proporcionan un absorción sostenida del agonista
20 desde un depósito localizado. Las formulaciones preparadas por estos procedimientos pueden retener el agonista dentro del depósito, liberándolo gradualmente durante un periodo de tiempo. Estas formulaciones consiguen esta liberación prolongada por diversos mecanismos, incluyendo la división
25 física, la difusión del agonista desde la matriz de la

formulación, la erosión gradual y la disolución de la propia matriz de la formulación. Algunas de estas formulaciones pueden requerir inyecciones únicas o múltiples durante un periodo de tiempo, dependiendo del agonista específico que se administre. Estas formulaciones también pueden modificarse para aplicaciones o usos específicos usando procedimientos disponibles en la técnica. Además, puede preferirse el tratamiento o la administración inicial de las formulaciones varios días después de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo inicial. Los ingredientes de estas formulaciones están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente de acuerdo con los procedimientos de la bibliografía.

Por ejemplo, una suspensión oleosa o acuosa del agonista o su sal insoluble tenderá a permanecer como un depósito después de la inyección, liberando el agonista gradualmente a medida que el agonista se reparte entre la fase oleosa del depósito y la fase acuosa del cuerpo. Los ejemplos de tales aceites incluyen aceite de sésamo o aceite de cacahuete. Los ejemplos de sales insolubles incluyen sodio, potasio, calcio, magnesio, benzatina y benetamina.

En otro ejemplo, si el agonista se formula en una matriz hidrófila, tal como un poloxámero, después de la inyección, el agonista se difundirá lentamente desde el depósito de poloxámero viscoso al fluido corporal circundante. En otro

18/54

ejemplo, si el agonista está encapsulado dentro de vesículas lipídicas, tales como liposomas, entonces se liberará en el sitio de inyección por difusión gradual a través de las capas lipídicas de los liposomas, así como por degradación de los liposomas. En otro ejemplo, si el agonista se formula en micropartículas sólidas, tales como microesferas, de poli(lactida-co-glicolida) (PLGH), el agonista se difundirá lentamente desde las microesferas sólidas. Las microesferas de PLGH también se degradarán por hidrólisis en el medio corporal acuoso, liberando cualquier porción del agonista que permanezca, y finalmente desapareciendo. Los procedimientos para la preparación de microesferas de PLGH se conocen en la técnica, tal como en M. Radomsky, L. Liu y T. Iwamoto, "Synthetic Polymers for Nanosphere and Microsphere Products", en Sustained Release Injectable Products, eds. J. Senior y M. Radomsky (Denver, Colorado: Interpharm Press 2000) páginas 181-202, que se incorpora en este documento como referencia.

A continuación se proporcionan descripciones adicionales y ejemplos de las formulaciones de liberación sostenida de los agonistas selectivos del receptor EP₂ de la presente invención:

La presente invención se refiere al uso de poloxámeros para la liberación sostenida de agonistas de EP₂ inyectados localmente. Los poloxámeros son copolímeros de bloque de

poli(óxido de etileno) y poli(óxido de propileno). El poli(óxido de etileno) típicamente está presente en el copolímero a niveles del 10 al 80% en peso, preferiblemente del 60 al 80%. El peso molecular del poloxámero varía de 1.000 a 30.000, preferiblemente de 10.000 a 20.000. Se prefieren poloxámeros con peso molecular muy alto. El poloxámero debe disolverse en un vehículo acuoso a concentraciones que varían del 10 al 40% en peso, preferiblemente del 20 al 30%. El vehículo preferido es agua. Otros vehículos alternativos incluyen tampones fisiológicamente compatibles, preferiblemente a concentraciones de 5-10 mM con un pH de 7 a 9. Como se usa en este documento, la expresión "agonista de EP₂" se refiere a la forma ácido libre de un agonista selectivo del receptor de prostaglandina-E₂ o cualquiera de sus sales, incluyendo, por ejemplo, la sal de sodio. La concentración de agonista de EP₂ en el vehículo puede variar de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg/ml, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml.

Ejemplo 1

Disolver mediante agitación 2,5 g de poloxámero 407, PM 12.600 (nombre comercial Pluronic® F127, BASF Chemicals) en 7,5 g de agua. Añadir 0,5 g del agonista de EP₂ y agitar

hasta que se suspenda o se disuelva.

Ejemplo 2

Disolver mediante agitación 2,0 g de poloxámero 338, PM
14.600 (nombre comercial Pluronic® F108, BASF Chemicals) en
5 8,0 g de agua. Añadir 1,0 g del agonista de EP₂ y agitar
hasta que se suspenda o se disuelva.

Además, la presente invención se refiere al uso de
polisacáridos polianiónicos para la liberación sostenida de
agonistas de EP₂ inyectados localmente. Los polisacáridos
10 polianiónicos preferidos para uso en los procedimientos de
la presente invención incluyen ácido hialurónico (HA),
carboximetilcelulosa (CMC), carboximetilamilosa (CMA),
condroitin-6-sulfato, separando sulfato de dermatina,
heparina y sulfato de heparina, o combinaciones de los
15 mismos. Se prefiere particularmente el HA (véase, por
ejemplo, la publicación de la solicitud de patente
internacional WO 97/32591, que se incorpora como referencia
en este documento, en relación con procedimientos para
promover el crecimiento óseo con ácido hialurónico y
20 factores de crecimiento). Como se usa en este documento, el
término "HA" significa ácido hialurónico y cualquiera de sus
derivados hialurónicos o sales, incluyendo, por ejemplo,
hialuronato sódico. El polisacárido polianiónico se puede
disolver en disolventes que incluye agua o tampones
25 fisiológicamente compatibles. Son disolventes preferidos los

756153

tampones citrato o fosfato 5-50 mM en el intervalo de pH de 3 a 8. La concentración preferida de polisacárido polianiónico en el disolvente es de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 10% (p/p), más preferiblemente de aproximadamente un 2% a aproximadamente un 7% (p/p). Como se usa en este documento, la expresión "agonista de EP₂" se refiere a la forma ácido libre de un agonista selectivo del receptor de prostaglandina-E₂ o a cualquiera de sus sales, incluyendo, por ejemplo, la sal de sodio. El agonista de EP₂ debe disolverse en el vehículo de polisacárido polianiónico a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg/ml, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml. Cuando los agonistas de EP₂ se administran en vehículos de polisacárido polianiónico, tales como ácido hialurónico o CMC, pueden requerirse dosis múltiples de dichas formulaciones para conseguir resultados óptimos. También se puede preferir la administración inicial de las formulaciones varios días después de la fractura ósea, lesión ósea o defecto óseo inicial.

Ejemplo 3

Disolver mediante agitación 0,2 g de HA en 9,8 g de tampón citrato 10 mM de pH 4. Añadir 0,5 g de la forma ácido libre del agonista de EP₂, y suspender en el vehículo por

157
158

agitación.

Ejemplo 4

Disolver mediante agitación 0,2 g de HA en 9,8 g de tampón fosfato 25 mM de pH 7,4. Añadir 0,5 g de la sal de sodio del agonista de EP₂, y disolver en el vehículo por agitación.

Además, la presente invención se refiere al uso de un material vehículo líquido de alta viscosidad (abreviadamente HVLCM) para la liberación sostenida de los agonistas de EP₂ inyectados localmente. En una realización, el HVLCM se mezcla con un disolvente soluble o miscible con agua, que reduce la viscosidad, tal como etanol, dimetilsulfóxido, lactato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, triacetina, N-metilpirrolidona, carbonato de propileno, glicofurol, freón, éter dimetílico, propano, butano, dimetilformamida, dimetilacetamida, carbonato de dietileno, butilenglicol, N-(betahidrometil)lactamida, diocolanos y otras amidas, ésteres, éteres o alcoholes, para formar un material vehículo líquido de menor viscosidad (LVLCM). El disolvente preferido es etanol. EL HVLCM puede ser ésteres de estearato, amidas de estearato y otras amidas de ácidos grasos de cadena larga, alcoholes grasos de cadena larga o ésteres de cadena larga. El HVLCM preferido es acetato isobutirato de sacarosa (SAIB), una molécula de sacarosa esterificada con dos ácidos acéticos y seis restos de ácido isobutírico. El HVLCM está presente típicamente en las

159

composiciones de liberación controlada en una cantidad en el intervalo del 10 al 95% en peso, más típicamente, entre el 80 y el 95% en peso. La composición opcionalmente incluye aditivos que modifican las propiedades de la composición cuando se desee. Los ejemplos no limitantes de aditivos adecuados incluyen polímeros biodegradables, polímeros no biodegradables, aceites naturales o sintéticos, carbohidratos o derivados de carbohidrato, BSA (albúmina de suero bovino), sales inorgánicas, tensioactivos y compuestos orgánicos tales como azúcares, y sales orgánicas tal como citrato sódico. Como se usa en este documento, la expresión "agonista de EP₂" se refiere a la forma ácido libre de un agonista selectivo del receptor de prostaglandina-E₂ o a cualquiera de sus sales, incluyendo, por ejemplo, la sal de sodio. El agonista de EP₂ debe disolverse en el vehículo LVLCM a una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 200 mg/ml, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg/ml, incluso más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/ml. Cuando los agonistas de EP₂ se administran en vehículos LVLCM o HVLCM, tales como SAIB, se pueden requerir dosis múltiples de dichas formulaciones para conseguir resultados óptimos. También se puede preferir la administración inicial de las formulaciones varios días después de la fractura ósea, lesión ósea o defecto óseo

158
160

inicial.

Ejemplo 5

Disolver mediante agitación 9 g de SAIB en 1 g de etanol.

Añadir 0,5 g del agonista de EP₂ y agitar hasta que se suspenda o se disuelva.

Ejemplo 6

Disolver mediante agitación 8 g de SAIB en 2 g de carbonato de propileno. Añadir 1 g del agonista de EP₂ y agitar hasta que se suspenda o se disuelva.

Además, la presente invención se refiere al uso de una composición inyectable dentro del hueso que comprende apatita carbonatada (abreviadamente CA) y/o hidroxapatita y una fuente biocompatible de calcio para la liberación de los agonistas de PGE₂ inyectados localmente. Las fuentes de iones de calcio incluyen, por ejemplo, sulfato cálcico (CS), fosfato tricálcico, fosfato monocálcico y carbonato cálcico. La CA o la hidroxapatita pueden tener un tamaño de partículas comprendido entre aproximadamente 30 y 300 µm, aunque se prefiere un intervalo de aproximadamente 70 a 250 µm. En una forma particularmente preferida de la invención, la composición comprende de un 10% a un 90% de hidroxapatita, de un 90% a un 10% de sal de calcio y hasta un 20% del agonista de EP₂ en peso, siendo el resto agua destilada o solución salina. En una realización preferida la relación puede ser 1 parte de CA o hidroxapatita por 3 a

Nº
161

3,5 partes de CS. En la composición sedimentable preferida, del 30 al 70% y, preferiblemente, del 50 al 60% del peso de la composición es agua destilada; siendo el resto componentes sólidos.

5 Ejemplo 7

Una composición que comprende 1 parte de hidroxiapatita por 3,25 de CS y un 5% del agonista de EP₂ se mezcla con aproximadamente un 60% de agua destilada para producir una pasta líquida fina.

10 Además, la presente invención se refiere al uso de una preparación de vehículo que contiene colágeno para la liberación sostenida de los antagonistas de EP₂ inyectados localmente (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 4.789.663, que se incorpora en este documento como
15 referencia, en relación con procedimientos de reparación de hueso usando colágeno). El vehículo contendrá al menos un 5%, pero preferiblemente al menos un 10% de colágeno no fibrilar y un 5-20% de agonista de EP₂. La porción restante (suplementaria) de la preparación del vehículo puede ser
20 cualquier material biocompatible tal como colágeno fibrilar, hidroxiapatita, fosfato tricálcico o mezclas de los mismos. El colágeno no fibrilar (desnaturalizado) útil en la invención se usa en forma de solución, gel o sólido, que se agrega de forma no específica después de la disolución. La
25 fuente preferida de colágeno no fibrilar es el colágeno en

11/08/162

solución (abreviadamente CIS). Se prefiere, aunque no se requiere, el uso del colágeno no fibrilar atelopéptido. Cuando los agonistas de EP₂ se administran en preparaciones vehículo que contienen colágeno, se pueden requerir dosis múltiples de tales formulaciones durante un período de tiempo para conseguir resultados óptimos. También se puede preferir la administración inicial de las formulaciones varios días después de la fractura, lesión o defecto inicial.

10 Otro sistema de liberación que está disponible en el mercado y que se puede usar para formular los agonistas de EP₂ de la presente invención incluye α -BSMTM, que es un material de fosfato cálcico apatítico, biomimético, que sedimenta endotérmicamente, sustitutivo del hueso, creado por ETEX Corporation. Se comercializa en Europa por Merck Biomaterial GmbH con el nombre BioBon®. Otro sistema de liberación para formular los agonistas de EP₂ de la presente invención es Norian®SRS®, que es un cemento óseo de fosfato cálcico inyectable creado por Norian Corporation. Para 20 formular los agonistas de EP₂ de la presente invención se pueden usar cementos óseos en general, incluyendo los cementos de polimetilacrilato (PMMA). Además, para preparar tales formulaciones se pueden usar pegamentos óseos en general. Otro sistema de liberación disponible en el mercado 25 para formular los agonistas de EP₂ de la presente invención

162
163

es BST-Gel® creado por Biosyntech. Es un gel de polisacárido iónico de base acuosa que es líquido a temperatura ambiente y se gelifica a la temperatura corporal. En particular, se basa en el polisacárido quitosán. Los agonistas de EP₂ de la presente invención se pueden incorporar en proteínas tales como trombina, fibrina o péptidos sintéticos derivados de dichas proteínas, para liberarse lentamente en los puntos de fractura, lesiones o defectos.

10 Las ventajas de las formulaciones de los agonistas selectivos del receptor de EP₂, locales, de liberación inmediata y de liberación sostenida, preferiblemente inyectables, de la presente invención, incluyen la reducción de los efectos secundarios que a menudo se producen tras la
15 administración sistémica u oral, tales como sofocos y diarrea. Las ventajas adicionales de las formulaciones de liberación sostenida, tales como una formulación inyectable de liberación lenta, pueden incluir la seguridad de que se proporciona un nivel alto sostenido de concentración del
20 agonista en el sitio local en el que se encuentran las células responsables y, tal vez, la eliminación de las inyecciones múltiples requeridas para el anabolismo óseo local. Otras ventajas pueden incluir la reducción de los efectos secundarios que se producen con las formulaciones de
25 liberación inmediata, tales como irritación en el sitio de

inyección.

Como la presente invención tiene un aspecto que se refiere a la potenciación de la reparación y curación del hueso por tratamiento con una combinación de ingredientes

5 activos que se pueden administrar por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en forma de kit. El kit comprende dos composiciones farmacéuticas separadas: un compuesto selectivo del receptor EP₂, un profármaco del mismo o una

10 sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto selectivo del receptor EP₂ o de dicho profármaco, y un segundo agente activo, como se ha descrito anteriormente. El kit comprende un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como un frasco dividido o un envase laminado dividido, sin

15 embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes

20 separados se administran preferiblemente en distintas formas de dosificación (por ejemplo, oral y parental), se administran a diferentes intervalos de dosificación, o cuando el médico correspondiente desea valorar los componentes individuales de la combinación.

25 Evaluación de los compuestos de ensayo en solución acuosa en

165

el modelo de inyección perióstica en ratas

I. Modelo de inyección perióstica en ratas

Se usaron ratas Sprague-Dawley macho de 3 semanas de edad. Las ratas se anestesiaron por inhalación de isoflurano (2-3 minutos) en una cámara de conducción localizada en una campana de ventilación. Se afeitó y se limpió la pata trasera derecha de cada rata. Para la inyección local se usó una aguja de calibre 26 acoplada a una jeringa Hamilton rellena previamente con la solución de ensayo. La solución se inyectó en el subperiostio de la región media anterior de la diáfisis del fémur en un volumen de 5 a 10 μ l durante varios días. Las ratas se sacrificaron en el decimoquinto día y los fémures se recogieron para su análisis. La inducción de hueso perióstico se evaluó usando radiografía, absorciometría de rayos-X de energía dual (DEXA) y/o tomografía computerizada cuantitativa periférica (pQCT), e histomorfometría. (Michael E, Joyce, Anita B. Roberts, Michael B. Sporn y Mark Bolander, "Transforming growth factor- β and the initiation of chondrogenesis and osteogenesis in the rat femur," *The Journal of Cell Biology* 110:2195-2207 (1990)).

II. Protocolo de estudio y resultados

En los fémures derechos de las ratas Spray-Dawley macho se inyectaron vehículo o compuesto de ensayo durante 1, 3, 7 y 14 días, respectivamente. La solución se preparó usando

N/S
166

glicina al 2% como vehículo a un pH de aproximadamente 7,8-7,9. Todas las ratas se sacrificaron en el decimoquinto día y los fémures derechos se recogieron para su análisis. Uno o tres días de tratamiento con el compuesto de ensayo no tuvieron como resultado la formación de hueso perióstico. La radiografía empezó a mostrar un exceso de masa calcificada situada en la cara anterior del fémur derecho en el que se había inyectado el compuesto de ensayo durante 7 días. Este cambio fue significativo después de 14 días de tratamiento.

El área de hueso y el contenido mineral del hueso (BMC) de la región definida, evaluados por DEXA, habían aumentado significativamente en las ratas tratadas con el compuesto de ensayo en comparación con las tratadas con vehículo (Tabla I). El compuesto de ensayo era el ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético, sal de sodio;

166
162

Tabla I

Tratamiento	Días de dosificación	Area de hueso (mm ²)	BMC (g)
Vehículo	1	0,3260±0,0198	0,0458±0,0039
Vehículo	14	0,3198±0,0189	0,0468±0,0033
CP	1	0,3362±0,0100	0,0469±0,0030
CP	3	0,3230±0,0157	0,0446±0,0064
CP	7	0,3462±0,0216	0,0485±0,0054
CP	14	0,3546±0,0169*	0,0533±0,0044*

Significativamente diferente de los 14 días de tratamiento con vehículo

5 Estos resultados demuestran que estos regímenes terapéuticos son útiles en el tratamiento de las fracturas óseas.

III. Protocolo de estudio y resultados con el compuesto de ensayo

10 El fémur derecho de cada rata se inyectó con el compuesto de ensayo durante 3, 7 y 14 días, respectivamente. El fémur izquierdo de cada rata se inyectó con vehículo para servir como su propio control. La solución se preparó usando glicina al 2% como vehículo con un pH de aproximadamente 15 7,8-7,9. La concentración de fármaco fue de 80 mg/ml. El volumen inyectado fue de 5 µl/rata/día (0,4 mg/rata/día). Todas las ratas se sacrificaron en el decimoquinto día y se

167
168

recogieron tanto los fémures derechos como los fémures izquierdos para su análisis. Ocho fémures que recibieron tratamiento de 3 días con el compuesto de ensayo no mostraron evidencias de aumento de la formación de hueso localmente, según se evaluó por radiografía. Dos de los ocho fémures que recibieron un tratamiento de 7 días con el compuesto de ensayo empezaron a mostrar un aumento del área calcificada. Todos los fémures (n=8) que recibieron un tratamiento de 14 días con el compuesto de ensayo mostraron un aumento del área calcificada localmente en comparación con los controles. El compuesto de ensayo era ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino]-heptanoico.

Potenciación de la curación ósea en un modelo de perro

Es clínicamente complejo curar la pérdida de hueso segmentaria y la falta de unión después de fracturas o de una cirugía reparadora. En los últimos años se han ensayado ampliamente proteínas morfogénicas de hueso (las BMP) en diversos modelos preclínicos de defectos segmentarios que no se curan espontáneamente si se dejan sin tratar. Estos modelos han demostrado ser extremadamente importantes en la caracterización de las capacidades osteoinductoras de las BMP y de otros agentes inductores de hueso. A continuación se proporciona una descripción del modelo de defecto segmentario ulnar que se usa para evaluar la curación ósea en perros de raza beagle macho de 11 ± 1 kg, de 13 meses de

16/10/99

edad.

Los perros beagle se trataron con antiparasitarios una semana antes de la cirugía y recibieron dos dosis de Baypamun (Bayer) 72 y 24 horas antes de la operación. Los

5 perros se dividieron en cuatro grupos de ocho animales.

Grupo A: se inyectaron 2 ml de solución salina tamponada con fosfato (PBS) en el área del defecto rellena con dos esponjas precortadas helistat (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) 24, 48 y 72 horas después de la cirugía.

10 Grupo B: se inyectaron 100 ml de preparación de compuesto de ensayo en el área del defecto rellena con dos esponjas precortadas helistat (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) 24 horas después de la cirugía y durante tres días consecutivos (a las 24, 48 y 72 horas).

15 Grupo C: se inyectaron 100 mg de preparación de compuesto de ensayo en el área del defecto rellena con dos esponjas precortadas helistat (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) empezando 24 horas después de la cirugía y después todos los días durante siete días consecutivos.

20 Grupo D: se inyectaron 100 mg de preparación de compuesto de ensayo en el área del defecto rellena con dos esponjas precortadas helistat (HELISTAT; 2,5 x 5 cm) 24 horas después de la cirugía y después todos los días durante 14 días.

El compuesto de ensayo fue la sal de sodio de (3-((4-
25 terc-butyl-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-

26A
120

fenoxi)-acético.

Con los animales bajo anestesia general, se preparó la pata delantera y se cubrió de manera estéril. Se realizó una incisión lateral de aproximadamente 10 cm de longitud y se expuso el cúbito extraperiósticamente. Se cortó el periostio y se desplazó a las partes proximal y distal de la incisión. Después se realizó un defecto segmentario de 1,5 cm en la parte media del cúbito usando una sierra pendular. El radio y la membrana interósea restante quedaron intactos. El sitio del defecto se irrigó con solución salina para eliminar los restos de hueso. Se realizó una fijación ósea con tornillos corticales de 2,0 mm situados aproximadamente a 1,5 cm de los extremos del defecto sin comprometer la curación ni las inyecciones dérmicas posteriores. Los dos extremos de hueso creados eran firmemente estables y el radio sirvió como hueso de soporte del peso durante el proceso de recuperación.

El sitio se rellenó después con las dos esponjas helistat descritas anteriormente. En particular, se enrollaron dos esponjas Helistat con un tamaño de 2,5 veces 5 cm para formar un cilindro que se fijó por el exterior con una red de fibrina y dos suturas reabsorbibles. De esta manera, las inyecciones dérmicas posteriores tuvieron mayores áreas de absorción. Los tejidos blandos se cerraron meticulosamente en capas para sujetar las esponjas. Las

17/10

inyecciones se administraron a través de los marcadores de las suturas dérmicas, de tal forma que la aguja alcanzaba el radio opuesto y después se tensaba hacia atrás aproximadamente 5 mm. El volumen total mediante impresión era de 2 ml, consistiendo en vehículo (PBS) o compuesto de ensayo en PBS. Después de la cirugía se dejó que los animales tuvieran una actividad de soporte del peso completo, con agua y alimento *ad libitum*. Se obtuvieron radiografías de los miembros anteriores inmediatamente después de la cirugía y posteriormente cada dos semanas, hasta la finalización del estudio. Las radiografías se clasificaron en una escala de 0 a 6 (Tabla A).

127
132

Tabla A. Escala de clasificación radiográfica

Grado 0	sin cambio de la cara inmediatamente después de la operación
Grado 1	indicios de material radiodenso en los defectos
Grado 2	radiodensidad floculenta con puntos de calcificación y sin unión del defecto
Grado 3	defecto unido al menos en un punto con material de radiodensidad no uniforme
Grado 4	defecto unido en los lados medio y lateral con material de radiodensidad uniforme, siguen siendo visibles los extremos cortados de la corteza
Grado 5	igual que el Grado 3, al menos una de cuatro cortezas oscurecidas por nuevo hueso
Grado 6	defecto unido por nuevo hueso uniforme, no se ven los extremos cortados de la corteza

Los perros se sacrificaron 12 semanas después de la cirugía, se diseccionaron cuidadosamente los cúbitos y se fijaron en formalina tamponada al 10% para el análisis

5 histológico. Como era de esperar, ninguno de los perros de control mostró un defecto unido, lo que confirma que el defecto era un defecto de tamaño crítico (Tabla B). Además, la falta de unión fue permanente y pronunciada al final del estudio, ya que no se observó ningún progreso significativo

10 en las radiografías entre la semana cuarta y decimosegunda

122
123

después de la cirugía. En los grupos de 3 inyecciones, ninguno de los defectos estaba unido al final del estudio. Sin embargo se observó una inducción de hueso nuevo en todos los perros como resultado tanto de la osteoconducción como de la reacción perióstica. Un perro también mostró formación de hueso en la parte media del defecto que no estaba conectada con los extremos del hueso. El análisis histológico confirmó la mineralización completa del hueso recién formado. La puntuación radiográfica indicó una puntuación entre 2 y 3 para los perros de este grupo.

En el grupo de 7 inyecciones, de forma similar al grupo de 3 inyecciones, ninguno de los perros mostró una unión completa. Se observó formación de hueso endóstico y perióstico en el área del defecto. La puntuación radiográfica demostró que las puntuaciones eran tan altas como de 4 en uno de los perros. El análisis histológico confirmó que el hueso recién formado estaba totalmente mineralizado, y no había evidencias de cartílago, lo que sugiere que ya se había completado la formación de hueso.

En el grupo final de 14 inyecciones, dos de los ocho perros mostraron una unión completa tanto por rayos X como por histología. Los dos animales mostraron un hueso recién formado con la forma adecuada que se fusionó con los dos extremos del cúbito. Otros tres perros mostraron una gran cantidad de hueso nuevo en el área del defecto y el

12/4/1

periostio circundante, pero no habían rellenado completamente el defecto. Tres perros mostraron relativamente menos formación de hueso y eran no respondedores manifiestos. La razón principal de esto podía ser la aplicación relativamente no controlada del compuesto de ensayo. El análisis histológico del hueso curado reveló que el nuevo hueso constaba de trabéculas densas cubiertas con costuras de osteoides y células óseas activas, tanto osteoblastos como osteoclastos. También se observó una médula ósea bien desarrollada entre el hueso recién formado.

Tabla B. Resultados

Grupos	Clasificación radiográfica/8 perros	Unión/8 perros
A	1-2	1 perro mostró signos de unión medial
B	1-3	0/8
C	2-4	1/8 mostró curación medial
D	4-6	4/8 mostraron una buena unión. Tres mostraron una curación casi completa



Habiendo descrito la invención como antecede, se declara
como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento para el tratamiento de una fractura
ósea, lesión ósea o defecto óseo en un paciente, que
comprende la administración local al paciente de una
cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo
del receptor EP₂ una vez al día durante un periodo de
10 aproximadamente 7 días o mayor.
2. Un procedimiento de la reivindicación 1, en el que el
agonista se administra localmente por:
- 15 (1) inyección directa en un tampón farmacéuticamente
aceptable en o cerca del punto en el que se necesita
crecimiento óseo, o en o cerca del sitio de la fractura
ósea, la lesión ósea o el defecto óseo; o
- (2) un catéter en o cerca del punto en el que se
necesita crecimiento óseo, o en o cerca del sitio de la
20 fractura ósea, lesión ósea o defecto óseo.
3. Un procedimiento para el tratamiento de una fractura
ósea, lesión ósea o defecto óseo en un paciente, que
comprende la administración local al paciente de una
25 cantidad terapéuticamente eficaz de un agonista selectivo

del receptor EP₂ en una formulación de liberación controlada;

en el que el agonista se administra en una suspensión oleosa de una sal insoluble del agonista;

5 en el que el agonista se administra en una formulación de pegamento óseo;

 en el que el agonista se administra en una matriz hidrófila que contiene poloxámeros;

10 en el que el agonista se administra en vesículas lipídicas biodegradables de liberación controlada;

 en el que el agonista se administra en micropartículas de poli(lactida-co-glicolida) biodegradables de liberación controlada;

15 en el que el agonista se administra en una formulación de polisacárido polianiónico;

 en el que el agonista se administra en un material vehículo líquido de alta viscosidad o un material vehículo líquido de menor viscosidad;

20 en el que el agonista se administra en una formulación de hidroxiapatita o apatita carbonatada y una fuente biocompatible de calcio;

 en el que el agonista se administra en una preparación de vehículo que contiene colágeno; o

25 en el que el agonista se administra en formulaciones de trombina, fibrina o péptidos sintéticos derivados de las

126
123

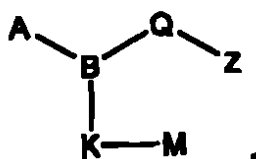
mismas.

4. Un procedimiento de la reivindicación 3, en el que las vesículas lipídicas son liposomas; el polisacárido polianiónico es ácido hialurónico o carboximetilcelulosa; o el material de vehículo líquido de alta viscosidad es acetato isobutirato de sacarosa.

5. Un procedimiento de la reivindicación 3, en el que el agonista se administra mediante impresión directa en o cerca del sitio en el que se necesita crecimiento óseo, o en o cerca del sitio de la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo.

6. Un procedimiento de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el agonista selectivo del receptor EP₂ es:

(A) un compuesto de Fórmula I



Fórmula I

un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, en la que:

B es N

A es alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-

120
27

sulfonilo o cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, estando dichos restos A opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en un carbono independientemente con hidroxil-, alquilo (C₁-C₄) o halo-;

5 Q es:

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈) opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro- o alquilo
10 (C₁-C₄),

-X-alquilen (C₁-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen(C₀-C₃)-,

15 -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen(C₁-C₃)-,

-alquilen(C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que los dos casos de W son independientes entre sí,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen

20 (C₀-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, ó

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-;

25 W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, -

220
129

mono-N-alquilen (C₁-C₄)-aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen (C₁-C₄)-sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen (C₁-C₄)-carboxamido, carboxamidoxi-, N-alquilen (C₁-C₄)-carboxamidoxi-, carbamoilo, -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-
 5 carbamoilo, carbamoiloxi- ó -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-carbamoiloxi-, estando dichos grupos W alquilo opcionalmente sustituidos en un carbono con uno a tres átomos de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que
 10 tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; estando opcionalmente dicho anillo mono- o di-sustituido independientemente con halo, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometiloxi-, difluorometiloxi-,
 15 hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o carbamoilo;

Z es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

K es un enlace, alquilen (C₁-C₈), tioalquilen (C₁-C₄)
 20 u oxialquilen (C₁-C₄), estando dicho alquilen (C₁-C₈) opcionalmente monoinsaturado y estando K opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro-;

M es -Ar, -Ar¹-V-Ar², -Ar¹-S-Ar² ó -Ar¹-O-Ar², siendo
 25 cada uno de Ar, Ar¹ y Ar² independientemente un anillo de

A-2A
180

cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico
5 que consta de dos anillos condensados de cinco o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y
10 oxígeno;

estando dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² opcionalmente sustituidos en un anillo si el resto es monocíclico, o en uno o los dos anillos si el resto es bicíclico, en un carbono, con hasta tres sustituyentes seleccionados
15 independientemente entre R¹, R² y R³, siendo R¹, R² y R³ hidroxí, nitro-, halo, alcoxi (C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₇), cicloalquilo (C₃-C₇), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₄), cicloalquil (C₃-C₇)-alcanoílo (C₁-C₄), formilo, alcanoílo
20 (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄)-amino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, sulfonamido, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino, mono-N- ó di-N,N-alquil (C₁-C₄)-amino, carbamoílo, mono-N- ó di-N,N-alquil (C₁-C₄)-carbamoílo, ciano-, tiol-, alquiltio (C₁-C₆), alquil (C₁-
25 C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo o mono-N- ó di-N,N-

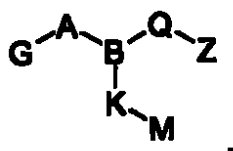
140
181

alquil (C₁-C₄)-aminosulfinilo;

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos independientemente en un carbono con halo o hidroxilo; y

5 V es un enlace o alquileo (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o fluoro; o

(B) un compuesto de fórmula II



Fórmula II

un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del compuesto o del profármaco; en la que:

A es SO₂ ó CO;

G es Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-alquileo (C₁-C₆), Ar-CONH-
alquileo (C₁-C₆), R¹R²-amino, oxialquileo (C₁-C₆), amino
sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquileo (C₁-
15 C₄) y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo (C₁-C₈), R¹ y R² pueden
tomarse por separado y se seleccionan independientemente
entre H y alquilo (C₁-C₈), o R¹ y R² se toman junto con el
átomo de nitrógeno del grupo amino para formar un
azacicloalquilo de cinco o seis miembros, conteniendo dicho
20 azacicloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando
opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con hasta dos
oxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), fluoro o cloro-;

151
182

B es N ó CH;

Q es

-alquilen (C_2-C_6)-W-alquilen (C_1-C_3), estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta
5 cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_4-C_8)-, estando dicho alquileno opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo
10 (C_1-C_4),

-X-alquilen (C_1-C_5)-, estando dicho alquileno opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

15 -alquilen (C_1-C_5)-X-, estando dicho alquileno opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_3)-X-alquilen (C_1-C_3)-, estando cada uno
20 de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_2-C_4)-W-X-alquilen (C_0-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta
25 cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno,

183

independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_0-C_4)-X-W-alquilen (C_1-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno,

5 independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_2-C_5)-W-X-W-alquilen (C_1-C_3)-, en el que los dos casos de W son independientes entre sí, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno,

10 independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_4)-etenilen-alquilen (C_1-C_4)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o

15 alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_4)-etenilen-alquilen (C_0-C_2)-X-alquilen (C_0-C_5)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente

20 entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_4)-etenilen-alquilen (C_0-C_2)-X-W-alquilen (C_1-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente

25 entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄), o

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-, estando dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄);

Z es carboxilo, alcoxicarbonilo (C₁-C₆), tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-tiadiazolilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

K es un enlace, alquilen (C₁-C₉), tioalquilen (C₁-C₄), alquilen (C₁-C₄)-tioalquilen (C₁-C₄), alquilen (C₁-C₄)-oxialquilen (C₁-C₄) u oxialquilen (C₁-C₄), estando dicho alquilen (C₁-C₉) opcionalmente monoinsaturado y en el que, cuando K no es un enlace, K está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con clor-o, fluoro, hidroxí o metilo;

M es -Ar³, -Ar⁴-V¹-Ar⁵, -Ar⁴-S-Ar⁵, -Ar⁴-SO-Ar⁵, -Ar⁴-SO₂-Ar⁵ ó -Ar⁴-O-Ar⁵;

Ar es un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de

40, 185

uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, 5 totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos de cinco o seis miembros condensados 10 independientemente, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho 15 anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo-sustituídos en un carbono o uno o dos grupos oxo-sustituídos en un azufre; o Ar es un anillo de cinco a siete miembros totalmente saturado que tiene uno o dos 20 heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

cada uno de Ar¹ y Ar² es independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de 25 uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente

US
10/18/86

entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados
5 independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente
10 saturados o totalmente insaturados, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo
15 tricíclico uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre;

dichos restos Ar, Ar¹ y Ar² están opcionalmente sustituidos en un carbono o en un nitrógeno, en un anillo si el resto es monocíclico, en uno o dos anillos si el
20 resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto seleccionados independientemente entre R³, R⁴ y R⁵, siendo R³, R⁴ y R⁵ independientemente hidroxí, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C₁-C₇), alcoxi (C₁-C₄)-alquilo (C₁-C₄),
25 alcoxi (C₁-C₄)-carbonilo, alquilo (C₁-C₇), alquenilo (C₂-C₇),

187
116

alquinilo (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-
alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-alcanoílo (C_1-C_4),
formilo, alcanoílo (C_1-C_6), alcanoil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6),
alcanoil (C_1-C_4)-amino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino,
5 hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino
alquilo (C_1-C_4) mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-
sustituido, sulfonamido, alquil (C_1-C_4)-sulfonamido, amino-
, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, carbamoílo, mono-
N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoílo, ciano, tiol,
10 alquiltio (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, alquil (C_1-C_4)-
sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminosulfinilo;

cada uno de Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 es independientemente un
anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado,
totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene
15 opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un
anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados
independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente
saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados,
20 tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno
a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente
entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico
que consta de tres anillos condensados independientemente,
de cinco o seis miembros, parcialmente saturados,
25 totalmente saturados o totalmente insaturados, que tiene

18/88

opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados
independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno,
teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente
saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico
5 uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos
grupos oxo sustituidos en un azufre;

dichos restos Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 están opcionalmente
sustituidos en un carbono o en un nitrógeno, en un anillo
si el resto es monocíclico, o en uno o dos anillos si el
10 resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el
resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto
seleccionados independientemente entre R^{31} , R^{41} y R^{51} , siendo
 R^{31} , R^{41} y R^{51} independientemente hidroxilo, nitro- halo,
carboxi, alcoxi (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4),
15 alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alquilo (C_1-C_7), alqueno (C_2-C_7),
alquino (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-
alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-alcanoilo (C_1-C_4),
formilo, alcanoilo (C_1-C_8), alcanoil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6),
alcanoil (C_1-C_4)-amino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino,
20 hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino
alquilo (C_1-C_4) mono-N-, di-NN-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-
sustituido, sulfonamido, alquil (C_1-C_4)-sulfonamido, amino,
mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, carbamoilo, mono-N-
o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio
25 (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo o

189

mono-N- o di-N,N-alkuil (C₁-C₄)-aminosulfinilo;

W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, -
mono-N-alkuilen (C₁-C₄)-aminosulfonil-, sulfonilamino, N-
alkuilen (C₁-C₄)-sulfonilamino, carboxamido, N-alkuilen (C₁-
5 C₄)-carboxamido, carboxamidoxi-, N-alkuilen (C₁-C₄)-
carboxamidoxi-, carbamoilo, -mono-N-alkuilen (C₁-C₄)-
carbamoilo, carbamoiloxi- o -mono-N-alkuilen (C₁-C₄)-
carbamoiloxi-, estando dichos grupos W alquilo
opcionalmente sustituidos en un carbono con uno a tres
10 átomos de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que
tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados
independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
estando dicho anillo opcionalmente mono-, di- o tri-
15 sustituido independientemente con halo, alquilo (C₁-C₃),
trifluorometilo, trifluorometoxi-, difluorometoxi-,
hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)- o carbamoilo,

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ y R⁵¹, cuando contienen
un resto alquilo, alquilen, alquenileno o alquinileno,
20 están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituidos en un
carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

cada uno de V y V¹ es independientemente un enlace,
tioalquilen (C₁-C₄), alquilentio (C₁-C₄), alquilenoxi (C₁-
C₄), oxialquilen (C₁-C₄) o alquilen (C₁-C₃) opcionalmente
25 mono- o di-sustituido independientemente con hidroxilo o

188
190

fluoro.

7. Un procedimiento de la reivindicación 6, en el que el compuesto de Fórmula I o de Fórmula II se selecciona entre el grupo compuesto por:

ácido 7-[(2'-hidroximetilbifenil-4-ilmetil)-metanosulfonilamino]-heptanoico;

ácido 7-{[4-(3-hidroximetiltiofen-2-il)-bencil]-metanosulfonilamino}heptanoico;

10 ácido 7-[(2'-clorobifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]heptanoico;

ácido 7-{[4-(1-hidroxihexil)-bencil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

7-[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-heptanoico;

15 ácido 7-[[5-(1-hidroxihexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonilamino]-heptanoico;

ácido (3-{[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-metil}-fenil)-acético;

ácido 7-{[3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonil-amino}-heptanoico;

20 ácido 7-{[3-(3,5-diclorofenil)-propil]-metanosulfonilamino}-heptanoico;

ácido 5-(3-{[3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonilamino}-propil)-tiofen-2-carboxílico;

25 ácido 7-{[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-

metanosulfonilamino)-heptanoico;

ácido 5-(3-{[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino}-propil)-tiofen-2-carboxílico;

5 N-[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido *trans*-(4-{[3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino}-butoxi)-acético;

trans-N-[3-(3,5-diclorofenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

10 ácido *trans*-5-(3-{[3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino}-propil)-tiofen-2-carboxílico; y

ácido *trans*-[3-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-metil]-fenil)-acético;

15 ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((5-fenilfuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((4-pirazin-2-il-bencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-((4-ciclohexilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

147 192

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-3-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

5 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-4-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il-bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

10 ácido (3-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((benzofuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

15 ácido (3-(((bencenosulfonil)-(4-butilbencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butilbencil)-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-(((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

25 ácido trans-(3-(((3-(3,5-diclorofenil)-alil)-(piridin-

147
193

3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético; y

ácido (3-(((2-(3,5-diclorofenoxi)-etil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético; un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto
5 o del profármaco.

8. Un procedimiento de la reivindicación 1, 2 ó 3, en el que el agonista selectivo del receptor EP₂ es

ácido 7-[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-
10 heptanoico;

ácido 7-[[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino]-heptanoico;

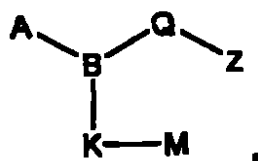
ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica de micropartículas de liberación controlada para la liberación sostenida de un agonista selectivo del receptor EP₂, que comprende un
20 agonista selectivo del receptor EP₂ y un polímero de poli(lactida-co-glicolida) biocompatible y biodegradable.

10. Una composición de la reivindicación 9, en la que el agonista selectivo del receptor EP₂ es:

25 (A) un compuesto de Fórmula I

12/19/94



Fórmula I

un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco, en la que:

B es N

5 A es alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, cicloalquil (C₃-C₇)-sulfonilo o cicloalquil (C₃-C₇)-alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, estando dichos restos A opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en un carbono independientemente con hidroxí, alquilo (C₁-C₄) o halo;

10 Q es

-alquilen (C₂-C₆)-W-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₃-C₈)-, estando dicho -alquilen (C₃-C₈)-opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo

15 (C₁-C₄),

-X-alquilen (C₁-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₅)-X-,

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen(C₀-C₃)-,

20 -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen(C₁-C₃)-,

-alquilen(C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que los dos casos de W son independientes entre sí,

~~144~~
195

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-,
-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquileno
(C₀-C₅)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-W-
5 alquileno (C₁-C₃)-,

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-alquilen (C₁-C₄)-, o

-alquilen (C₁-C₄)-etinilen-X-alquilen (C₀-C₃)-;

W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, -
mono-N-alquilen (C₁-C₄)-aminosulfonil-, sulfonilamino, N-
10 alquilen (C₁-C₄)-sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen (C₁-
C₄)-carboxamido, carboxamidoxi-, N-alquilen (C₁-C₄)-
carboxamidoxi-, carbamoilo, -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-
carbamoilo, carbamoiloxi- o -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-
carbamoiloxi, estando dichos grupos W alquilo opcionalmente
15 sustituidos en carbono con uno a tres átomos de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que
tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados
independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre;
estando dicho anillo opcionalmente mono- o di-sustituido
20 independientemente con halo, alquilo (C₁-C₃),
trifluorometilo, trifluorometiloxi-, difluorometiloxi-,
hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o carbamoilo;

Z es carboxilo, alcoxi (C₁-C₆)-carbonilo, tetrazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, alquil (C₁-
25 C₄)-sulfonilcarbamoilo o fenilsulfonilcarbamoilo;

105
196

K es un enlace, alquilenos (C_1-C_8), tioalquilenos (C_1-C_4) u oxialquilenos (C_1-C_4), estando dicho alquilenos (C_1-C_8) opcionalmente monoinsaturado y estando K opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con fluoro, metilo o cloro-;

M es $-Ar$, $-Ar^1-V-Ar^2$, $-Ar^1-S-Ar^2$ ó $-Ar^1-O-Ar^2$, siendo cada uno de Ar , Ar^1 y Ar^2 independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados de cinco o seis miembros parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

estando dichos restos Ar , Ar^1 y Ar^2 opcionalmente sustituidos en un anillo si el resto es monocíclico, o en uno o los dos anillos si el resto es bicíclico, en un carbono, con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre R^1 , R^2 y R^3 , siendo R^1 , R^2 y R^3 hidroxilo, nitro-, halo, alcoxi (C_1-C_6), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alquilo (C_1-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4),

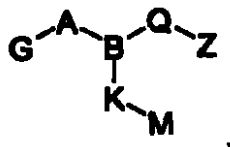
146
197

cicloalquil (C₃-C₇)-alcanoílo (C₁-C₄), formilo, alcanoílo (C₁-C₈), alcanoil (C₁-C₆)-alquilo (C₁-C₆), alcanoil (C₁-C₄)-amino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, sulfonamido, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-
 5 amino, carbamoílo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-carbamoílo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-aminosulfinilo;

R¹, R² y R³ están opcionalmente mono-, di- o tri-
 10 sustituidos independientemente en un carbono con halo o hidroxil; y

V es un enlace o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituido independientemente con hidroxil o fluoro; o

(B) un compuesto de fórmula II



Fórmula II

15

un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco; en la que:

A es SO₂ ó CO;

G es Ar, Ar¹-V-Ar², Ar-alquilenos (C₁-C₆), Ar-CONH-
 20 alquilenos (C₁-C₆), R¹R²-amino, oxialquilenos (C₁-C₆), amino sustituido con Ar, o amino sustituido con Ar-alquilenos (C₁-C₄) y R¹¹, siendo R¹¹ H o alquilo (C₁-C₈), R¹ y R² pueden

198

tomarse por separado y se seleccionan independientemente entre H y alquilo (C_1-C_3), o R^1 y R^2 se toman junto con el átomo de nitrógeno del grupo amino para formar un azacicloalquilo de cinco o seis miembros, conteniendo dicho
5 azacicloalquilo opcionalmente un átomo de oxígeno y estando opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido con hasta dos oxo, hidroxí, alquilo (C_1-C_4), fluoro o cloro-;

B es N ó CH;

Q es

10 -alquilen (C_2-C_6)-W-alquilen (C_1-C_3), estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_4-C_8)-, estando dicho alquileno
15 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-X-alquilen (C_1-C_5)-, estando dicho alquileno
20 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_5)-X-, estando dicho alquileno
25 opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C₁-C₃)-X-alquilen (C₁-C₃)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄),

5 -alquilen (C₂-C₄)-W-X-alquilen (C₀-C₃)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄),

10 -alquilen (C₀-C₄)-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄),

15 -alquilen (C₂-C₅)-W-X-W-alquilen (C₁-C₃)-, en el que los dos casos de W son independientes entre sí, estando cada uno de dichos alquilenos opcionalmente sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄),

20 -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₁-C₄)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C₁-C₄),

25 -alquilen (C₁-C₄)-etenilen-alquilen (C₀-C₂)-X-alquilen (C₀-C₅)-, estando cada uno de dichos alquilenos y dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro

189
200

sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_4)-etenilen-alquilen (C_0-C_2)-X-W-
alquileno (C_1-C_3)-, estando cada uno de dichos alquilenos y
5 dicho etenileno opcionalmente sustituidos con hasta cuatro
sustituyentes seleccionados, cada uno, independientemente
entre fluoro o alquilo (C_1-C_4),

-alquilen (C_1-C_4)-etinilen-alquilen (C_1-C_4)-, estando
dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente
10 sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados,
cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4), o

-alquilen (C_1-C_4)-etinilen-X-alquilen (C_0-C_3)-, estando
dichos alquilenos y dicho etinileno opcionalmente
15 sustituidos con hasta cuatro sustituyentes seleccionados,
cada uno, independientemente entre fluoro o alquilo (C_1-C_4);

Z es carboxilo, alcoxycarbonilo (C_1-C_6), tetrazolilo,
1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-
20 tiadiazolilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilcarbamoilo o
fenilsulfonilcarbamoilo;

K es un enlace, alquileno (C_1-C_9), tioalquileno (C_1-C_4),
alquilen (C_1-C_4)-tioalquileno (C_1-C_4), alquilen (C_1-C_4)-
oxialquileno (C_1-C_4) u oxialquileno (C_1-C_4), estando dicho
25 alquileno (C_1-C_9) opcionalmente monoinsaturado y en el que,

201

cuando K no es un enlace, K está opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con cloro-, fluoro, hidroxí o metilo;

M es $-Ar^3$, $-Ar^4-V^1-Ar^5$, $-Ar^4-S-Ar^5$, $-Ar^4-SO-Ar^5$, $-Ar^4-SO_2-Ar^5$ ó $-Ar^4-O-Ar^5$;

Ar es un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos de cinco o seis miembros condensados independientemente, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico, uno o dos grupos oxo-sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo-sustituidos en un azufre; o Ar es un anillo de cinco a

120

siete miembros totalmente saturado que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno;

5 cada uno de Ar^1 y Ar^2 es independientemente un anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados independientemente,
10 de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que
15 consta de tres anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno,
20 teniendo opcionalmente dicho anillo parcialmente o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre;

dichos restos Ar , Ar^1 y Ar^2 están opcionalmente
25 sustituidos en un carbono o en un nitrógeno, en un anillo

203

si el resto es monocíclico, en uno o dos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto seleccionados independientemente entre R^3 , R^4 y R^5 , siendo

5 R^3 , R^4 y R^5 independientemente hidroxilo, nitro, halo, carboxi, alcoxi (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alquilo (C_1-C_7), alqueno (C_2-C_7), alquino (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-alcanoilo (C_1-C_4),

10 formilo, alcanoilo (C_1-C_8), alcanoil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6), alcanoil (C_1-C_4)-amino, alcoxi (C_1-C_4)-carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino alquilo (C_1-C_4) mono-N-, di-N,N-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-sustituido, sulfonamido, alquil (C_1-C_4)-sulfonamido, amino,

15 mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C_1-C_6), alquil (C_1-C_6)-sulfinilo, alquil (C_1-C_4)-sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C_1-C_4)-aminosulfinilo;

cada uno de Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 es independientemente un

20 anillo de cinco a ocho miembros parcialmente saturado, totalmente saturado o totalmente insaturado que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, o un anillo bicíclico que consta de dos anillos condensados

25 independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente

122
204

saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, tomados independientemente, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, o un anillo tricíclico que consta de tres anillos condensados independientemente, de cinco o seis miembros, parcialmente saturados, totalmente saturados o totalmente insaturados, que tiene opcionalmente de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, azufre y oxígeno, teniendo opcionalmente dicho anillo parcial o totalmente saturado, dicho anillo bicíclico o dicho anillo tricíclico uno o dos grupos oxo sustituidos en un carbono o uno o dos grupos oxo sustituidos en un azufre;

dichos restos Ar^3 , Ar^4 y Ar^5 están opcionalmente sustituidos en un carbono o en un nitrógeno, sobre un anillo si el resto es monocíclico, en uno o dos anillos si el resto es bicíclico, o en uno, dos o tres anillos si el resto es tricíclico, con hasta tres sustituyentes por resto seleccionados independientemente entre R^{31} , R^{41} y R^{51} , siendo R^{31} , R^{41} y R^{51} independientemente hidroxil, nitro-, halo, carboxi, alcoxi (C_1-C_7), alcoxi (C_1-C_4)-alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4)-carbonilo, alquilo (C_1-C_7), alqueno (C_2-C_7), alquino (C_2-C_7), cicloalquilo (C_3-C_7), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_4), cicloalquil (C_3-C_7)-alcanoílo (C_1-C_4), formilo, alcanoílo (C_1-C_8), alcanoil (C_1-C_6)-alquilo (C_1-C_6),

28
203

alcanoil (C₁-C₄)-amino, alcoxi (C₁-C₄)-carbonilamino, hidroxisulfonilo, aminocarbonilamino o aminocarbonilamino alquilo (C₁-C₄) mono-N-, di-NN-, di-N,N'- o tri-N,N,N'-sustituido, sulfonamido, alquil (C₁-C₄)-sulfonamido, amino, 5 mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-amino, carbamoilo, mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-carbamoilo, ciano, tiol, alquiltio (C₁-C₆), alquil (C₁-C₆)-sulfinilo, alquil (C₁-C₄)-sulfonilo o mono-N- o di-N,N-alquil (C₁-C₄)-aminosulfinilo;

W es oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminosulfonil-, - 10 mono-N-alquilen (C₁-C₄)-aminosulfonil-, sulfonilamino, N-alquilen (C₁-C₄)-sulfonilamino, carboxamido, N-alquilen (C₁-C₄)-carboxamido, carboxamidoxi-, N-alquilen (C₁-C₄)-carboxamidoxi-, carbamoilo, -mono-N-alquilen (C₁-C₄)-carbamoilo, carbamoiloxi- o -mono-N-alquilen (C₁-C₄)- 15 carbamoiloxi-, estando dichos grupos W alquilo opcionalmente sustituidos en un carbono con uno a tres átomos de flúor;

X es un anillo aromático de cinco o seis miembros que tiene opcionalmente uno o dos heteroátomos seleccionados 20 independientemente entre oxígeno, nitrógeno y azufre; estando dicho anillo opcionalmente mono-, di- o tri-sustituido independientemente con halo, alquilo (C₁-C₃), trifluorometilo, trifluorometoxi-, difluorometoxi-, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄)- o carbamoilo,

25 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R¹¹, R³¹, R⁴¹ y R⁵¹, cuando contienen

206

un resto alquilo, alquilenos, alquilenos o alquilenos, están opcionalmente mono-, di- o tri-sustituídos en un carbono independientemente con halo o hidroxilo; y

5 cada uno de V y V¹ es independientemente un enlace, tioalquilenos (C₁-C₄), alquilenos (C₁-C₄), alquilenos (C₁-C₄), oxialquilenos (C₁-C₄) o alquilenos (C₁-C₃) opcionalmente mono- o di-sustituído independientemente con hidroxilo o fluoro.

10 11. Una composición de la reivindicación 10, en la que el compuesto de Fórmula I o de Fórmula II se selecciona entre el grupo compuesto por:

ácido 7-[(2'-hidroximetilbifenil-4-ilmetil)-metanosulfonilamino]-heptanoico;

15 ácido 7-[[4-(3-hidroximetiltiofen-2-il)-bencil]-metanosulfonilamino]heptanoico;

ácido 7-[(2'-clorobifenil-4-ilmetil)-metanosulfonil-amino]heptanoico;

20 ácido 7-[[4-(1-hidroxihexil)-bencil]-metanosulfonil-amino]-heptanoico;

7-[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-heptanoico;

ácido 7-[[5-(1-hidroxihexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanosulfonilamino]-heptanoico;

25 ácido (3-[[4-butilbencil]-metanosulfonilamino]-metil)-fenil)-acético;

202

ácido 7-([3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonil-amino)-heptanoico;

ácido 7-([3-(3,5-diclorofenil)-propil]-metanosulfonilamino)-heptanoico;

5 ácido 5-(3-([3-(3-clorofenil)-propil]-metanosulfonilamino)-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido 7-([2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino)-heptanoico;

10 ácido 5-(3-([2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino)-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

N-[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido *trans*-(4-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-butoxi)-acético;

15 *trans*-N-[3-(3,5-diclorofenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanosulfonamida;

ácido *trans*-5-(3-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-propil)-tiofen-2-carboxílico; y

20 ácido *trans*-[3-([3-(3,5-diclorofenil)-alil]-metanosulfonilamino)-metil]-fenil]-acético;

ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-5-il-bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-((5-fenilfuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

25 ácido (3-((piridin-3-sulfonil)-(4-pirimidin-2-il-

227
208

bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il)-
bencil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-pirazin-2-il-bencil)-(piridin-3-
5 sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-ciclohexilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-
amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-2-il)-
bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

10 ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-3-il)-
bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-piridin-4-il)-
bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((piridin-3-sulfonil)-(4-tiazol-2-il)-
15 bencil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido (3-(((2,3-dihidrobenzo[1,4]-dioxin-6-ilmetil)-
(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((benzofuran-2-ilmetil)-(piridin-3-sulfonil)-
amino)-metil)-fenil)-acético;

20 ácido (3-(((4-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-
amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((bencenosulfonil)-(4-butilbencil)-amino)-
metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-butilbencil)-(1-metil-1H-imidazol-4-
25 sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

2009

ácido (3-(((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético;

ácido (3-(((4-dimetilaminobencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

5 ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético;

ácido *trans*-(3-(((3-(3,5-diclorofenil)-alil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenil)-acético; y

10 ácido (3-(((2-(3,5-diclorofenoxi)-etil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético; un profármaco del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del profármaco.

12. Una composición de la reivindicación 9, en la que el
15 agonista selectivo del receptor EP₂ es:

ácido 7-[(4-butilbencil)-metanosulfonilamino]-heptanoico;

ácido 7-{[2-(3,5-diclorofenoxi)-etil]-metanosulfonilamino}-heptanoico;

20 ácido (3-(((4-terc-butilbencil)-(piridin-3-sulfonil)-amino)-metil)-fenoxi)-acético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición de la reivindicación 9, en la que la
25 composición se administra localmente en o cerca del sitio de

284
210

la fractura ósea, la lesión ósea o el defecto óseo.

14. Una composición de la reivindicación 9, en la que el agonista se libera durante un periodo de aproximadamente 7 a 5 aproximadamente 28 días.

7/10
2/11**RESUMEN DE LA INVENCION**

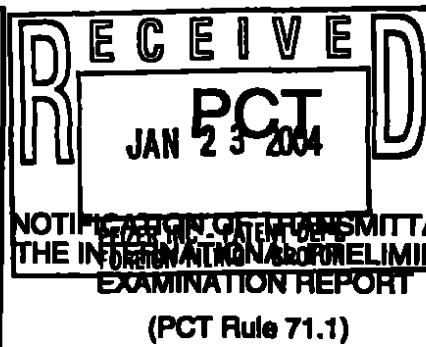
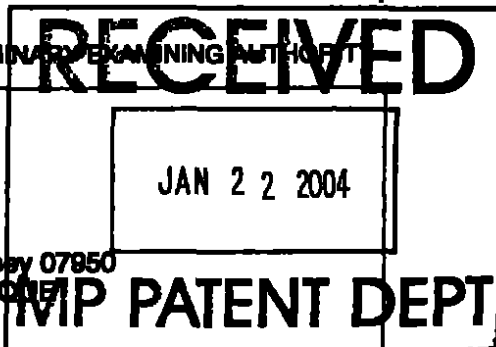
Esta invención se refiere a composiciones farmacéuticas y a procedimientos que comprenden agonistas de prostaglandinas, específicamente agonistas selectivos del receptor EP₂, que son útiles para potenciar la reparación y la curación de los huesos y para restaurar o aumentar la masa ósea en vertebrados, particularmente en mamíferos. Los agonistas selectivos del receptor EP₂ de la presente invención son eficaces en el tratamiento de afecciones tales como aquellas en las que el paciente tiene una fractura de unión retrasada o sin unión, un defecto óseo, fusión espinal, crecimiento óseo hacia el interior, reconstrucción craneofacial o puntos óseos con riesgo de fractura.

15

PATENT COOPERATION TREATY

2/2

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY



To:

LUMB, J. Trevor
PFIZER INC.
201 Tabor Road
Morris Plains, New Jersey 07950
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

JAN 22 2004

Date of mailing
(day/month/year)

15.01.2004

Applicant's or agent's file reference
PC10485ATMC

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/IB 02/04368

International filing date (day/month/year)
21.10.2002

Priority date (day/month/year)
30.11.2001

Applicant
PFIZER PRODUCTS INC. et al.

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

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

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

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

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-60298 Munich
Tel. +49 89 23699 - 0 Tlx 523655 epmu d
Fax +49 89 23699 - 4465

Authorized Officer

Senkel, H

Tel. +49 89 23699-8071



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Handwritten signature/initials in the top right corner.

Applicant's or agent's file reference PC10465ATMC		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/IB 02/04368		International filing date (day/month/year) 21.10.2002	Priority date (day/month/year) 30.11.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/195			
Applicant PFIZER PRODUCTS INC. et al.			
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.			
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the opinion - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Rule 68.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 18.11.2002		Date of completion of this report 15.01.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465		Authorized Officer Ansaldo, M Telephone No. +49 89 2399-7878 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 02/04368**

Handwritten signature

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-47 as originally filed

Claims, Numbers

1-14 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

2/11/05

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/IB 02/04368**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and Industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-10, 13-14

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-8 with respect to I.A. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☒ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. 1-6, 9-10, 13-14 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

see separate sheet

- ☒ the claims, or said claims Nos. 1-6, 9-10, 13-14 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	4, 9-14
	No: Claims	1-3,5-8 (in part)
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-6, 9-10, 13-14 (in part),7-8,11-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	9-14
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

2/5
2/6

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The Applicant is aware that the search report has been carried out for those parts of the application which are clear and supported within the meaning of Art.6 PCT and disclosed within the meaning of Art.5 PCT.

The examining division agrees with the objections put forward by the search division as to the partial search report under Art 6 PCT for claims 1-6, 9-10, 13-14.

Consequently, the preliminary examination has been carried out on the parts of claims that have been searched, namely those parts relating to compounds specifically disclosed in claims 7-8, 11-12 and mentioned in the description at pages 20-22, l.11; p.43, l.21-22; p.44, l.12-13; p.45, l.4-5.

2. Claims 1-8 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 98 27976 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;KE HUA ZHU (US); PFIZER (US); CAMERON KIMBERL) 2 July 1998 (1998-07-02)
- D2: WO 98 28264 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;KE HUA ZHU (US); PFIZER (US); CAMERON KIMBERL) 2 July 1998 (1998-07-02)
- D3: WO 99 19300 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;PFIZER (US); CAMERON KIMBERLY O KEEFE (US); L) 22 April 1999 (1999-04-22)
- D4: EP-A-1 121 939 (PFIZER PROD INC) 8 August 2001 (2001-08-08)
- D5: US-A-3 773 919 (BOSWELL G ET AL) 20 November 1973 (1973-11-20)
- D6: US-A-4 789 663 (PIEZ KARL A ET AL) 6 December 1988 (1988-12-06)

Unless otherwise specified, reference is made to the passages cited in the search report.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04368

2/12

NOVELTY:

1. D1 relates to the use of EP2 receptor subtype selective prostaglandin E2 agonists such as 7-[(4-butyl-benzyl)-methanesulfonyl-amino]-heptanoic acid, to augment bone mass and treat osteoporosis. It describes local delivery of compound to fracture site by slow release of the compound in gel, matrix, pellets.

D1 anticipates the subject-matter of claims 1-3, 5-8 (Art. 33 (1) PCT).

2. D2 discloses compounds of formula I for treating locally bone fracture for more than 7 days.
3. D3 discloses compounds of formula II for treating locally bone fracture for more than 7 days.
4. D4 relates to the use of EP2 agonists, such as those claimed in present claim 8, for treating osteoporosis, bone defects, restore bone mass.

Thus D2-D4 anticipate the subject-matter of claims 1-3, 5-8 (Art. 33 (1) PCT).

INVENTIVENESS:

1. D1 refers to sustained release of EP2 receptor agonists by injection of compounds in gel or matrix.
2. D5 refers to microparticle formulations of poly(lactide-co-glycolide) polymer and drug to be introduced into the body which provide a slow sustained release of the drug over a controlled period of time.
3. D6 discloses collagen-containing carrier preparations for bone repair.
4. Furthermore also all the other excipients mentioned in claim 3 and 4 are already well-known in the art for the production of controlled release formulations.
5. Therefore starting from D1 the skilled person would have easily considered to substitute and select the excipient of D5 to provide the sustained release composition

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/IB02/04368

of claim 9. The same applies to claim 3 and 4.

In fact the selection of the suitable excipient belongs to routine optimization tasks that the expert in the field undertakes without the use of inventive skill.

Therefore, even by overcoming the novelty objection for claims 1-3, 5-8 (Art. 33 (1) PCT), an inventive step cannot be acknowledged for claims 1-14 (Art. 33 (3) PCT).

6. For the assessment of the present claims 1-8 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern

on No

PCT/IB 02/04368

2/9

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K31/195 A61K31/4406 A61P19/10 A61P19/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Additional documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Databases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ, EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Identification of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 27976 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;KE HUA ZHU (US); PFIZER (US); CAMERON KIMBERL) 2 July 1998 (1998-07-02) abstract; claims 1-6,9-16,20,21 page 77, line 1-4	1-3,5-8
Y		1-3,5,6, 9-14
X	WO 98 28264 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;KE HUA ZHU (US); PFIZER (US); CAMERON KIMBERL) 2 July 1998 (1998-07-02) page 34, line 30 -page 36, line 6 page 37, line 3-6 page 111, line 31 page 112, line 3,4; claim 10	1,2,5-8
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 2003

Date of mailing of the international search report

23/01/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentplan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 851 epo nl
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. No.
 PCT/IB 02/04368

220

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 19300 A (ROSATI ROBERT LOUIS ;PFIZER (US); CAMERON KIMBERLY O KEEFE (US); L) 22 April 1999 (1999-04-22) abstract claim 43 page 27, line 12-16 page 24, line 20 -page 25, line 6 page 98, line 24 page 99, line 12 - line 21	1,2,5-8
X	EP 1 121 939 A (PFIZER PROD INC) 8 August 2001 (2001-08-08) abstract page 10, line 44,49 page 11, line 18 page 19, line 43-47; claims 1-7	1,2,5-8
Y	US 3 773 919 A (BOSWELL G ET AL) 20 November 1973 (1973-11-20) the whole document	3,9-14
Y	US 4 789 663 A (PIEZ KARL A ET AL) 6 December 1988 (1988-12-06) the whole document	3
Y	LI M ET AL: "CP-463,755, a non-prostanoid EP2 receptor agonist, stimulates fracture healing in a rat femoral fracture model." JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, vol. 15, no. Suppl. 1, September 2000 (2000-09), page S343 XP009003629 Twenty-Second Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; Toronto, Ontario, Canada; September 22-26, 2000 ISSN: 0884-0431 abstract	1,2,5,6

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-9 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compounds.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 1-9

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-6, 9-10, 13-14

Present claims 1-6, 9-10, 13-14 relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds of claims 7-8, 11-12 and mentioned in the description at pages 20-22, 1.11; p.43, 1.21-22; p.44, 1.12-13; p.45, 1.4-5.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Application No.
PCT/IB 02/04368

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-9
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☒ Claims Nos.: 1-6, 9-10, 13-14
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. No.

m No

PCT/IB 02/04368

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9827976	A	02-07-1998	AU 4881697 A	17-07-1998
			EP 0951282 A1	27-10-1999
			HU 0001836 A2	28-09-2000
			WO 9827976 A1	02-07-1998
			JP 2000507961 T	27-06-2000
			KR 2000057680 A	25-09-2000
			US 6426359 B1	30-07-2002
			ZA 9711435 A	21-06-1999
WO 9828264	A	02-07-1998	AP 1041 A	01-02-2002
			AU 721260 B2	29-06-2000
			AU 4720097 A	17-07-1998
			BG 103593 A	31-03-2000
			BR 9714155 A	02-05-2000
			EP 0946501 A1	06-10-1999
			HR 970696 A1	31-10-1998
			HU 0000739 A2	28-09-2000
			WO 9828264 A1	02-07-1998
			JP 2000514827 T	07-11-2000
			KR 2000057684 A	25-09-2000
			NO 992996 A	18-08-1999
			NZ 335736 A	26-01-2001
			PL 334343 A1	28-02-2000
			SK 78299 A3	09-10-2000
			TR 9901366 T2	21-09-1999
			US 6288120 B1	11-09-2001
			US 2002016368 A1	07-02-2002
			ZA 9711437 A	21-06-1999
WO 9919300	A	22-04-1999	AU 731509 B2	29-03-2001
			AU 9181598 A	03-05-1999
			BG 104315 A	29-12-2000
			BR 9813028 A	15-08-2000
			CA 2305548 A1	22-04-1999
			CN 1275123 T	29-11-2000
			EP 1021410 A1	26-07-2000
			HR 20000201 A1	30-06-2000
			HU 0100101 A2	28-06-2001
			WO 9919300 A1	22-04-1999
			JP 2001519414 T	23-10-2001
			NO 20001754 A	07-06-2000
			NZ 503165 A	27-07-2001
			PL 340014 A1	15-01-2001
			SK 4752000 A3	10-05-2001
			TR 200000927 T2	21-11-2000
			US 6498172 B1	24-12-2002
			ZA 9809230 A	10-04-2000
EP 1121939	A	08-08-2001	BR 0100381 A	30-10-2001
			CA 2334257 A1	07-08-2001
			EP 1121939 A2	08-08-2001
			JP 2001220357 A	14-08-2001
			US 2001056060 A1	27-12-2001
US 3773919	A	20-11-1973	CA 982479 A1	27-01-1976
			DE 2051580 A1	06-05-1971
			FR 2070153 A5	10-09-1971
			GB 1325209 A	01-08-1973

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 02/04368

an No

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3773919	A	JP 50017525 B	21-06-1975
US 4789663	A	06-12-1988	
		AT 67935 T	15-10-1991
		AU 1751188 A	27-10-1988
		AU 1751588 A	27-10-1988
		AU 578108 B2	13-10-1988
		AU 4464385 A	09-01-1986
		CA 1259914 A1	26-09-1989
		DE 3584274 D1	07-11-1991
		DE 3588120 D1	02-10-1996
		DE 3588120 T2	06-02-1997
		EP 0171176 A2	12-02-1986
		EP 0429438 A2	29-05-1991

225 222

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ✓	()	(/)
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	(/)
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	(/)
- Descripción de la invención.	()	(/)
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	(/)
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	(/)
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: *Claudia M. Nava*

Fecha:



Folio 223

2020
Bogotá D C

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

REFERENCIA:	Radicación N°	04-043493
	Solicitud internacional	PCT/IB02/04368
	Fecha inicio fase nacional	30/06/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	751
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486, de la Comisión de la Comunidad Andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la Decisión 486.

Cúmplase
Dado en Bogotá D C, **31 MAYO 2004**


ALIX CARMENZA GÁSPEDES DE VERGEL
Jefe División de Nuevas Creaciones.

202044

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