



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 337 333**

51 Int. Cl.:
A61K 31/5575 (2006.01)
A61K 31/5578 (2006.01)
A61P 3/14 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **00977860 .6**
96 Fecha de presentación : **22.11.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1232757**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.08.2002**

54 Título: **Agentes para tratamiento de enfermedades asociadas con disminución de masa ósea.**

30 Prioridad: **24.11.1999 JP 11-333490**
01.03.2000 JP 2000-56534
20.04.2000 JP 2000-119188

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.04.2010

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.04.2010

73 Titular/es: **ONO PHARMACEUTICAL Co., Ltd.**
1-5, Doshomachi 2-chome
Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, JP

72 Inventor/es: **Masaharu, Tanaka y**
Hiroji, Oida

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 337 333 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes para tratamiento de enfermedades asociadas con disminución de masa ósea.

5 **Campo tecnológico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades asociadas con la disminución de la masa ósea que comprende un agonista de EP₄ como un ingrediente activo.

10 Más detalladamente, se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la disminución de la masa ósea tal como osteoporosis primaria, osteoporosis secundaria, hueso metastásico, hipercalcemia, enfermedad de Paget, pérdida ósea y osteonecrosis, etc., y una composición farmacéutica para acelerar la formación ósea tal como formación ósea después de una fractura, formación ósea después de un injerto de hueso, la formación ósea después de una operación de articulación artificial, la formación ósea después de una fusión espinal y la formación ósea después de otra operación para la regeneración ósea, etc. y una composición farmacéutica para proveer el tratamiento de la misma que comprende un agonista de EP₄ como un ingrediente activo.

Técnicas relacionadas

20 El hueso repite un ciclo de aproximadamente 120 a 150 días que contiene la reabsorción ósea por osteoclastos, formación ósea por osteoblastos y un periodo inactivo (denominado remodelación). En un adulto normal, tanto la reabsorción ósea como la formación ósea se controlan estrictamente, de manera que existe un pequeño cambio en una masa ósea total. Sin embargo, en un paciente que padece de enfermedades asociadas con la disminución de la masa ósea, el equilibrio entre la reabsorción ósea y la formación ósea desaparece y ocurre una reducción de la masa ósea y deterioro del tejido óseo. La proporción de la reducción de la masa ósea alcanza del 20 al 30%. Dicho paciente es propenso a padecer fracturas óseas, que algunas veces produce un estado de postración en cama, deformación corporal, o muerte en el peor de los casos en los que las fracturas se producen en sitios de riesgo tales como cadera etc.

30 Una enfermedad representativa asociada con la disminución de la masa ósea incluye osteoporosis. La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por la reducción de la masa ósea y el deterioro del tejido óseo como síntoma principal.

35 Pueden existir diversas causas de osteoporosis y la causa más frecuente se dice que es el envejecimiento, especialmente desequilibrio hormonal postmenopáusico en mujeres. Por lo tanto, hasta el momento actual, la administración de estrógeno, vitamina D o calcitonina se ha llevado a cabo como un tratamiento principal para la osteoporosis. Sin embargo, en el tratamiento hormonal existe un riesgo de inducir un cáncer (especialmente cáncer de mama, cáncer de útero, etc.), de manera que dicho tratamiento no es seguro.

40 Adicionalmente se ha llevado a cabo la administración de bisfosfonato como un medicamento de segunda generación. Sin embargo, existe un problema en el que la interrupción de la administración puede causar rebote.

Adicionalmente, aun cuando pueda ser posible retrasar el empeoramiento de la osteoporosis por el tratamiento mencionado, es difícil regenerar el hueso que ya ha disminuido.

45 Por otro lado, la prostaglandina E₂ (abreviada como PGE₂) se conoce como un metabolito en una cascada del ácido araquidónico. Se sabe que posee diversas actividades tales como actividad cito-protectora, actividad contráctil uterina, un efecto de inducción de dolor, efecto promotor en la peristalsis del sistema digestivo, un efecto despertar, un efecto supresor en la secreción del ácido gástrico, actividad hipotensiva y actividad diurética, etc.

50 Se dice que la PGE₂ está relacionada con la reabsorción ósea (J. Dent Res. 59 (10), 1635 (1980); Nature 266, 6455 (1977)).

55 Adicionalmente, hubo una solicitud de patente que describía que se había observado crecimiento de tejido óseo y aumento de la masa ósea macroscópicamente o microscópicamente en un perro al que se había administrado por vía oral o intravenosa PGE₁ o PGE₂. Pero, cada dosis era de 1000 µg/kg/día, que como PG es una dosis demasiado elevada, por tanto se cuestiona que cada dicha PG desempeñe un papel esencial. Puede ser difícil obtener un agente práctico en vista de dicha dosis elevada.

60 Un estudio reciente ha demostrado la existencia de diversos subtipos de receptores de PGE₂ que poseen una función física diferente entre sí. Actualmente, se conocen cuatro subtipos de receptores denominados EP₁, EP₂, EP₃, EP₄ (Negishi M. *et al*, J. Lipid mediators Cell Signalling 12, 379-391 (1995)). Estudiando la función de cada subtipo de receptores y descubriendo el compuesto que puede unirse a cada receptor específicamente y que no puede unirse a otros receptores ha sido posible obtener un agente que causa menos efectos secundarios.

65 Recientemente, se ha descrito que un agonista de EP₂ y un agonista de EP₄ son útiles para el tratamiento de la osteoporosis (WO98/279769) y de la reabsorción ósea acelerada (GB2.330.307), respectivamente.

Adicionalmente, en el documento EP855389 se ha descrito un compuesto de la fórmula (IA) útil como un con-
jugador para un receptor de EP₄. Esta solicitud de patente muestra que un compuesto de fórmula (IA) es útil para el
tratamiento y prevención de enfermedades de formación ósea. Sin embargo, no describe ni sugiere que el agonista de
EP₄ o el antagonista de EP₄ se relacionen con la formación ósea o qué función desempeñan en dicho tratamiento.

5

Como se ha mencionado anteriormente, existe una sugerencia de que PGE₂ o PGE₁ se relacionan con metabolitos
óseos y que algún subtipo de estas se relaciona con estos realmente. Sin embargo, no es seguro que los subtipos de
estas y los antagonistas o agonistas sean útiles concretamente.

10 M. Weinreb, A. Grosskopf, y N. Shir, AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY AMERICAN PHYSIOLO-
GICAL SOCIETY, vol. 276, Febrero 1999, paginas 376 a 383 indican que la prostaglandina E₂ (PGE₂) es un agente
anabólico *in vivo* que estimula la formación ósea reclutando osteoblastos de precursores de la médula ósea. Para en-
tender cuáles de los receptores conocidos de PGE₂ (EP₁₋₄) participan en este proceso, se ensayó el efecto de PGE₂
en diversos agonistas y/o antagonistas de EP en la diferenciación osteoblástica en cultivos de células de médula ósea
15 mediante recuento de nódulos óseos y midiendo la actividad de fosfatasa alcalina (AP). En ambos parámetros aumentó
PGE₂, con un máximo de 100 nM, un efecto que se imitó mediante forskolina y se suprimió mediante 2',3'-didesoxia-
denosina (un inhibidor de adenilato ciclasa) y de este modo era dependiente de AMPc, indicando la participación de
EP₂ o EP₄. Consecuentemente, 17-fenil- ω -trinor-PGE₂ (agonista de PGE₁) y sulprostona (agonista de EP₃/EP₁) care-
cían de actividad anabólica. Además, butaprost (agonista de EP₂) era inactivo, 11-desoxi-PGE₁ (agonista de EP₄/EP₂)
20 era tan eficaz como PGE₂ y el efecto de PGE₂ se suprimió dependientemente por el agonista selectivo de EP₄ AH-
23848B, sugiriendo la participación de EP₄. También se descubrió que PGE₂ aumentó la formación de nódulos y la
actividad AP cuando se añadió durante el período de unión inicial de 24 horas únicamente. Por tanto este estudio
demuestra que PGE₂ estimula la diferenciación osteoblástica en cultivos de médula ósea, probablemente activando
el receptor de EP₄ y que este efecto puede implicar el reclutamiento de precursores osteogénicos (no adherentes) no
25 comprometidos, de acuerdo con este modo de funcionamiento *in vivo* recomendado.

El documento EP-A-0911321 describe agonistas de prostaglandina, métodos para el uso de dichos agonistas de
prostaglandina, composiciones farmacéuticas que contienen dichos agonistas de prostaglandina y kits que contienen
dichos agonistas de prostaglandina, en el que los agonistas de prostaglandina son útiles para el tratamiento de enfer-
medades óseas incluyendo la osteoporosis.

30

Descripción de la invención

Los presentes inventores *et al.* han sintetizado diversos compuestos que pueden unirse a cada subtipo de receptores
de PGE selectivamente y los han examinado para descubrir los compuestos que poseen actividad en la formación ósea
como un agente de tratamiento para enfermedades asociadas con disminución de la masa ósea.

35

Hasta ahora, se había pensado que un agonista de EP₄ era útil para el tratamiento de enfermedades asociadas
con la disminución de la masa ósea debido a su acción inhibitoria en la reabsorción ósea, pero que un agonista de
EP₂ no era útil para dicho tratamiento debido a la acción promotora en la reabsorción ósea que puede causar una
disminución de masa ósea. Sin embargo, inesperadamente, se ha descubierto que un agonista de EP₄ como se define
en la reivindicación 1 a una dosis reducida causa un aumento de masa ósea y densidad ósea y por tanto se completa la
presente invención.

40

Además, de acuerdo con los experimentos, se ha confirmado que los últimos compuestos mencionados de la fór-
mula (IA) a (IJ) que son agonistas representativos de EP₄ poseen una acción agonística sobre EP₄.

45

De acuerdo con la presente invención, en primer lugar se ha confirmado que un agonista de EP₄ como se define
en la reivindicación 1 posee acción en el aumento de la masa ósea y la densidad ósea y promueve la acción en la
formación ósea.

50

En la presente invención, las enfermedades asociadas con la disminución de la masa ósea significan enfermedad
seguida de afecciones tales como reducción de densidad ósea, deterioro del tejido óseo, etc. e incluye, por ejemplo,

- 55 1) osteoporosis primaria (por ejemplo, osteoporosis primaria seguida de envejecimiento, osteoporosis primaria
postmenopáusia, osteoporosis primaria seguida de ovariectomía, etc.),
- 2) osteoporosis secundaria (por ejemplo, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida
por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina, osteo-
porosis inducida por inmunosupresores, osteoporosis debida a insuficiencia renal, osteoporosis inflamato-
ria, osteoporosis seguida del síndrome de Cushing, osteoporosis reumatoide, etc.),
- 60 3) enfermedades óseas tales como hueso metastásico, hipercalcemia, enfermedad de Paget, pérdida ósea (pér-
dida ósea alveolar, pérdida de hueso mandibular, pérdida ósea idiopática juvenil, etc.), osteonecrosis, etc.

65

Junto con el tratamiento de las enfermedades anteriores, la presente invención también incluye el uso de una com-
posición farmacéutica para la preparación de un medicamento que acelere la formación ósea después de una operación
de hueso (por ejemplo, formación ósea después de fracturas, formación ósea después de injerto de hueso, formación

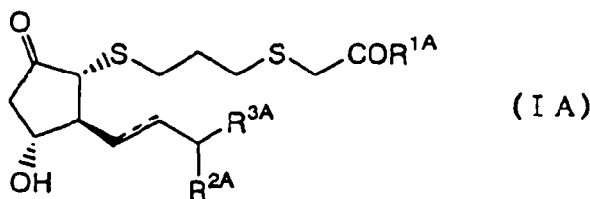
ES 2 337 333 T3

ósea después de operación de articulación artificial, formación ósea después de fusión espinal y formación ósea después de otra operación para la regeneración ósea, etc.), o promover el tratamiento de las mismas o el tratamiento alternativo para el injerto óseo.

5 En la presente invención, un agonista de EP₄ significa cada compuesto que puede unirse selectivamente al receptor EP₄ del subtipo de receptores de PGE₂, que no puede unirse o no lo hace a ningún otro subtipo de los receptores EP₁, EP₂, EP₃ y posee acción agonística sobre EP₄.

Los agonistas de EP₄ de la presente invención poseen una estructura PG.

La presente invención se refiere al uso de agonistas de EP₄ de la fórmula (IA).



(en la que R^{1A} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ o NR^{6A}R^{7A} (donde cada R^{6A} y R^{7A} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄),

R^{2A} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{3A} es

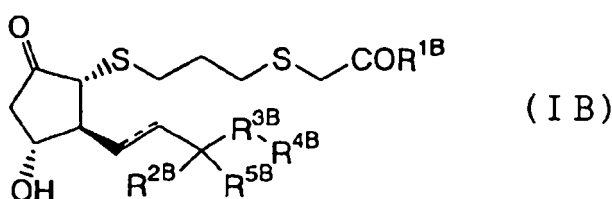
(i) alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈,

(ii) fenilo o cicloalquilo C₃₋₇,

(iii) alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈ sustituido con fenilo o cicloalquilo C₃₋₇ (con la condición de que cuando R^{2A} sea hidrógeno; el alquilo, alquenilo y alquinilo en (i) e (ii) puedan estar sustituidos con un hidroxilo),

el símbolo - - - es un doble enlace o un enlace sencillo. Con la condición de que se incluya el compuesto de equilibrio 8-epi del mismo),

de la fórmula (IB)



(en la que R^{1B} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ o NR^{6B}R^{7B} (donde cada R^{6B} y R^{7B} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆),

R^{2B} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{3B} es un enlace sencillo o alquilenilo C₁₋₆,

R^{4B} es

(i) alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈ o alquinilo C₂₋₈ sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquiloxi C₁₋₆ o halógeno,

(ii) feniloxi o cicloalquilo C₃₋₇,

(iii) furilo, furiloxi, tienilo, tieniloxi, naftilo, naftiloxi, ftalanilo, o ftalaniloxi,

ES 2 337 333 T3

- (iv) fenilo, feniloxi, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquiloxi C₃₋₇ sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre el siguiente grupo:

5	alquilo C ₁₋₆ ,
	alqueno C ₂₋₆ ,
	alquino C ₂₋₆ ,
10	alquiloxi C ₁₋₆ ,
	alquiloxi C ₁₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
	alquiloxi C ₁₋₆ -alquiloxi C ₁₋₆ ,
15	alquenoxi C ₂₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
	alquilo C ₁₋₆ sustituido con uno a tres hidroxilo,
20	alquilo C ₁₋₆ sustituido con uno a tres halógeno,
	alquiltio C ₁₋₆ ,
	alquiltio C ₁₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
25	alquiltio C ₁₋₆ -alquiloxi C ₁₋₆ ,
	alquenoiltio C ₂₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
	alquilsulfonilo C ₁₋₆ ,
30	halógeno,
	trihalometilo,
	ciano,
35	nitro,
	amino,
	hidroxilo,
40	cicloalquilo C ₃₋₇ ,
	cicloalquiloxi C ₃₋₇ ,
45	cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₆ ,
	cicloalquiloxi C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₆ ,
	fenilo,
50	feniloxi,
	fenil-alquilo C ₁₋₆ ,
	fenil-alqueno C ₂₋₆ ,
55	fenil-alquino C ₂₋₆ ,
	feniloxi-alquilo C ₁₋₆ ,
60	feniloxi-alqueno C ₂₋₆ ,
	feniloxi-alquino C ₂₋₆ ,
	furilo,
65	furiloxi,
	furil-alquilo C ₁₋₆ ,

ES 2 337 333 T3

furiloxi-alquilo C₁₋₆,

tienilo,

5 tieniloxi,

tienil-alquilo C₁₋₆ o

tieniloxi-alquilo C₁₋₆

10 (el fenilo, furilo, tienilo o cicloalquilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, trihalometilo, amino e hidroxil); o

15 (v) furilo, furiloxi, tienilo, tieniloxi, naftilo, naftiloxi, ftalanilo o ftalaniloxi sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre el siguiente grupo:

alquilo C₁₋₆,

20 alquenilo C₂₋₆,

alquinilo C₂₋₆,

alquiloxi C₁₋₆,

25 alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,

alqueniloxi C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,

30 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres hidroxil,

alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres halógeno,

alquiltio C₁₋₆,

35 alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,

alquiltio C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,

40 alqueniltio C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,

alquilsulfonilo C₁₋₆,

halógeno,

45 trihalometilo,

ciano,

nitro,

50 amino,

hidroxil,

55 cicloalquilo C₃₋₇,

cicloalquiloxi C₃₋₇,

cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

60 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,

fenilo,

feniloxi,

65 fenil-alquilo C₁₋₆,

fenil-alquenilo C₂₋₆,

ES 2 337 333 T3

fenil-alquino C_{2-6} ,
 feniloxi-alquilo C_{1-6} ,
 feniloxi-alqueno C_{2-6} ,
 feniloxi-alquino C_{2-6} ,
 furilo,
 furiloxi,
 furil-alquilo C_{1-6} ,
 furiloxi-alquilo C_{1-6} ,
 tienilo,
 tieniloxi, tienil-alquilo C_{1-6} o
 tieniloxi-alquilo C_{1-6}

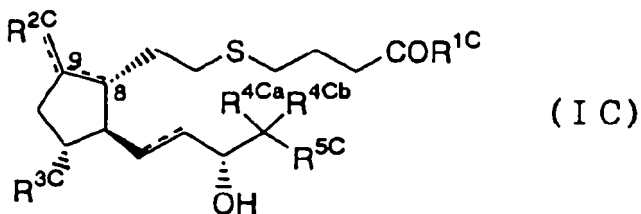
(el fenilo, furilo, tienilo o cicloalquilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , nitro, halógeno, trihalometilo, amino e hidroxilo),

R^{5B} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

el símbolo --- es un doble enlace o un enlace sencillo.

Con la condición de que cuando R^{2B} sea hidrógeno, alqueno C_{1-6} representado R^{3B} pueda estar sustituido con un hidroxilo, y que se incluya el compuesto de equilibrio 8-epi del mismo),

de la fórmula (IC)



(en la que R^{1C} es hidroxilo, alquilo C_{1-6} o $NR^{6C}R^{7C}$ (donde cada R^{6C} y R^{7C} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4}),

R^{2C} es oxo, halógeno o $O-COR^{8C}$ (donde R^{8C} es alquilo C_{1-4} , fenilo o fenil(alquilo C_{1-4})),

R^{3C} es hidrógeno o hidroxilo,

cada R^{4Ca} y R^{4Cb} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

R^{5C} es fenilo sustituido con el siguiente grupo:

- (i) grupo de uno a tres seleccionados entre
- alquilo C_{1-4} -alquilo C_{1-4} ,
 - alqueno C_{2-4} -alquilo C_{1-4} ,
 - alquinoxio C_{2-4} -alquilo C_{1-4} ,
 - cicloalquinoxio C_{3-7} -alquilo C_{1-4} ,
 - cicloalquil C_{3-7} (alquilo C_{1-4})-alquilo C_{1-4} ,
 - feniloxi-alquilo C_{1-4} ,

ES 2 337 333 T3

fenil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

5 alqueniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquiniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

cicloalquiltio C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,

10 cicloalquil C₃₋₇(alquiltio C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,

feniltio-alquilo C₁₋₄ o

fenil-alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

15 (ii) alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,

alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,

20 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo,

alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno;

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,

25 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo o

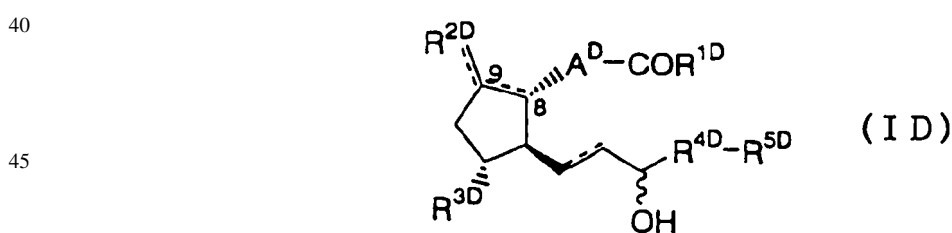
alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,

30 (iii) haloalquilo o hidroxilo-alquilo C₁₋₄, o

(iv) alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;

35 el símbolo --- es un enlace sencillo o un doble enlace. Con la condición de que cuando R^{2C} sea O-COR^{8C}, el enlace entre la posición 8 y 9 sea un doble enlace),

y de la fórmula (ID)



50 (donde A^D es alquilenilo C₂₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquilenilo C₁₋₄-fenileno o alquenilenilo C₂₋₄-fenileno),

R^{1D} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆, HO-alquiloxi C₁₋₆ o NR^{6D}R^{7D} (donde cada R^{6D} y R^{7D} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄),

55 R^{2D} es oxo, halógeno o R^{8D}-COO-(donde R^{8D} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil(alquilo C₁₋₄), alquiloxi C₁₋₄, HOOC-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, HOOC-alquenilo C₂₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonil-alquenilo C₂₋₄),

R^{3D} es hidrógeno o hidroxilo,

60 R^{4D} es alquilenilo C₁₋₄,

R^{5D} es fenilo sustituido con el siguiente grupo:

65 (i) grupo de uno a tres seleccionados entre alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

ES 2 337 333 T3

alqueniloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
 alquinoxio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
 5 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,
 cicloalquil C₃₋₇(alquiloxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,
 feniloxi-alquilo C₁₋₄,
 10 fenil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 alqueniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
 15 alquintio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
 cicloalquiltio C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,
 cicloalquil C₃₋₇(alquiltio C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,
 20 feniltio-alquilo C₁₋₄ o
 fenil-alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

- 25 (ii) alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxio,
 30 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
 35 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxio o
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,
 40 (iii) halo-alquilo C₁₋₄ o hidroxio-alquilo C₁₋₄, o
 (iv) alquilo C₁₋₄ e hidroxio;

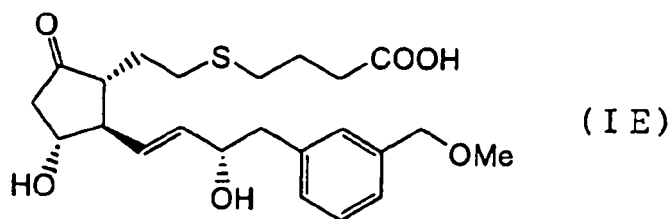
45 el símbolo - - - es un enlace sencillo o un doble enlace.

Con la condición de que cuando R^{2D} sea la fórmula R^{8D}-COO-, R^{1D} sea alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆ o HO-alquiloxi C₁₋₆ y el enlace entre la posición 8 y 9 sea un doble enlace),

50 o una sal no tóxica de los mismos o un clatrato de ciclodextrina de los mismos, para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la disminución de masa ósea.

55 Los compuestos preferidos que se usan en la presente invención como un antagonista de EP₄ son los que se indican a continuación: (entre paréntesis debajo de cada fórmula, se muestran la publicación de patente y el número del ejemplo).

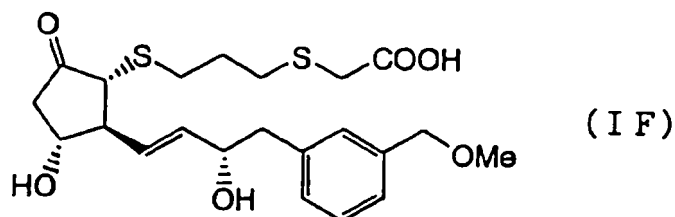
Por ejemplo, derivados de prostaglandina de la fórmula (IE)



(documento WO00/03980, Ejemplo 3),

la fórmula (IF)

5



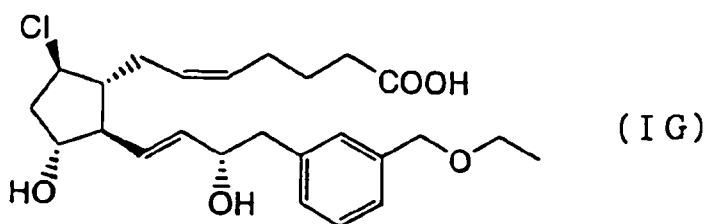
10

(documento EP-985663, Ejemplo 2),

15

la fórmula (IG)

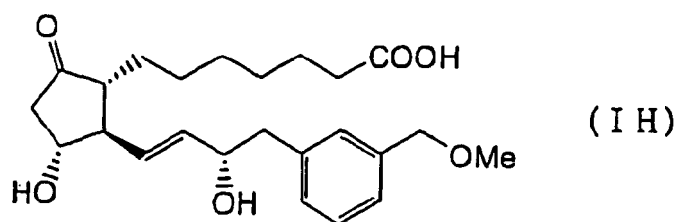
20



25

la fórmula (IH)

30



35

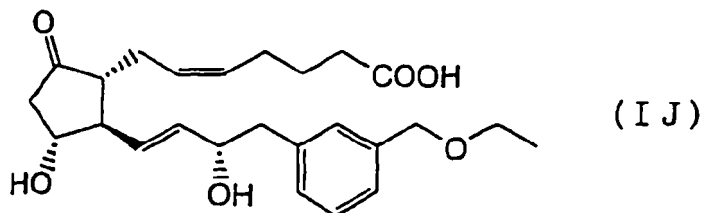
40

(documento WO-A-00/15608, Ejemplo 2)

45

y la fórmula (IJ)

50



55

(documento WO-A-00/15608, Ejemplo 2-11)

60

o alquil éster de los mismos, sal no tóxica de los mismos y clatrato de ciclodextrina de las mismos.

Éster

65

Los compuestos usados en la presente invención que se muestran por las fórmulas (IA) a (IJ) pueden convertirse en ésteres por métodos conocidos. La conversión en los ésteres correspondientes sirve para aumentar la estabilidad y velocidad de absorción de los compuestos y, por lo tanto, es útil en el uso para agentes farmacéuticos. Se prefiere un éster de alquilo, se prefiere más un éster de alquilo C₁₋₄ y se prefiere mucho más un éster metílico.

Sal

Los compuestos usados en la presente invención que se muestran por las fórmulas (IA) a (IJ) pueden convertirse en las sales correspondientes por métodos conocidos. Son preferibles las sales no tóxicas y solubles en agua. Las sales adecuadas, por ejemplo, son las que se indican a continuación: las sales de metales alcalinos (potasio, sodio, etc.), sales de metales alcalinotérreos (calcio, magnesio, etc.), sales de amonio, sales de aminas orgánicas farmacéuticamente aceptables (tetrametilamonio, trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)amina, lisina, arginina, N-metil-D-glucamina etc.). Los compuestos de la presente invención que se muestran por las fórmulas (IA) a (IJ) pueden convertirse en los hidratos correspondientes por métodos conocidos.

Clatrato

Los compuestos usados en la presente invención que se muestran por las fórmulas (IA) a (IJ), y un éster de los mismos pueden convertirse en los clatratos de ciclodextrina correspondientes mediante el método que se ha descrito en la memoria descriptiva de los documentos GB1.351.238 o GB1.419.221 usando α -, β - o γ -ciclodextrina o una mezcla de los mismos. La conversión en los clatratos de ciclodextrina correspondientes sirve para aumentar la estabilidad y solubilidad en agua de los compuestos y, por lo tanto, es útil en el uso para agentes farmacéuticos.

Proceso para la preparación de un compuesto de la presente invención

En las siguientes solicitudes de patente se describe cada compuesto de las fórmulas (IA) a (IJ) y un proceso para la preparación de los mismos.

- 25 un compuesto de la fórmula (IA): documento EP-855389,
- un compuesto de la fórmula (IB): documento EP-985663,
- un compuesto de la fórmula (IC). Documento WO00/03980,
- 30 un compuesto de la fórmula (ID): documento WO00/15608,
- un compuesto de la fórmula (IE): documento WO00/03980,
- 35 un compuesto de la fórmula (IF): documentos EP-985663, WO00/15608,
- un compuesto de la fórmula (IG): documento WO00/15608,
- un compuesto de la fórmula (IH): documento WO00/15608,
- 40 un compuesto de la fórmula (IJ): documento WO00/15608.

Mejor modo para realizar la invención

45 Los siguientes Ejemplos y Ejemplos de Referencia pretenden ilustrar, pero sin limitación, la presente invención.

*Ejemplo 1**Acción promotora de la formación ósea*

50 Se usaron perros de la variedad Beagle/CSK de 6 meses de edad (n=3 a 6 por grupo).

En una solución salina fisiológica, se disolvió cada clatrato de α -ciclo-dextrina del éster metílico (éster metílico de un compuesto de la fórmula (IE)) del ácido (11 α , 15 α , 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico (conteniendo una cantidad de un ingrediente activo en forma de clatrato de α -ciclodextrina del 25%p/p), ácido (11 α , 15 α , 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-3,7-ditiaprost-13-enoico (un compuesto de la fórmula (IF)), ácido (9 β , 11 α , 15 α , 5Z, 13E)-9-cloro-11,15-dihidroxi-16-(3-etoximetoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranorprost-5,13-dienoico (un compuesto de la fórmula (IG)), ácido (11 α , 15 α , 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranorprost-13-enoico (metil éster de un compuesto de la fórmula (IH)), y ácido (11 α , 15 α , 5Z, 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-etoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranorprost-5,13-dienoico (un compuesto de la fórmula (IJ)) y se administró sin interrupción a cada animal la dosis eficaz de 2, 5, 10 y 25 μ g/kg/día, durante 24 horas al día durante 4 semanas. Cada solución de ensayo se administró en la vena femoral a través de un catéter de sujeción a la velocidad de 0,2 ml/kg/hora. Se administró el mismo volumen de solución salina fisiológica a un animal del grupo de control. Después de concluir la administración, se realizó la eutanasia de cada animal para llevar a cabo la autopsia.

ES 2 337 333 T3

(1) Determinación del área ósea

El fémur extraído se fijó con solución de formalina tamponada al 10% y después se realizó un corte de sección transversal con una anchura de 10 mm verticalmente al eje longitudinal en el lado central 25 mm desde el surco troclear. Se realizaron fotografías de la superficie ósea próxima al lado de la epífisis con una cámara conectada al ordenador desde distancia constante, y después la imagen digital resultante se analizó para determinar el área ósea. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 1.

TABLA 1

Solución del ensayo	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	Área ósea (mm^2)
Control no tratado n=6	0	68,93±6,64
Compuesto de la invención (IE) n=6	2	77,96±6,94
Compuesto de la invención (IE) n=6	10	190,69±19,03***
Compuesto de la invención (IE) n=4	25	502,76±54,81***
Compuesto de la invención (IF) n=3	5	365,29±73,63
Compuesto de la invención (IG) n=3	10	140,10±28,08
Compuesto de la invención (IG) n=3	25	289,38±120,50
Compuesto de la invención (IH) n=3	5	362,99±89,56
Compuesto de la invención (IJ) n=3	5	193,23±11,32
***: $p < 0,001$ (indica una diferencia significativa en el ensayo de Dunnett)		

Discusión

A la dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ o más, el grupo de la invención del presente compuesto de la fórmula (IE) mostró un aumento del área ósea de 2,8 veces en comparación con el Grupo No Tratado. Especialmente, en el Grupo de la Invención a la dosis de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ se observó un aumento del área ósea superior a 7 veces.

El Grupo de la Invención de los presentes compuestos de la fórmula (IF), (IH) y (IJ) a la dosis de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ también mostró un aumento del área ósea de 2,8-5,3 veces en comparación con el grupo no tratado. Además, el Grupo de la Invención del presente compuesto de la fórmula (IG) a la dosis de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ también mostró un aumento del área ósea de 4,2 veces en comparación con el Grupo No Tratado.

(2) Determinación de la densidad ósea

Después de hacer radiografías de la muestra con una anchura de 1 cm. usadas anteriormente en (1) desde el lateral, la información de los gráficos resultantes se envió a un ordenador para ensayar el nivel de radiación por unidad de área con anchura constante y para determinar la densidad ósea (Sistema Microcofoco por rayos X μFX -1000 (Fuji Photo Film Co.,Ltd.)). Los resultados se muestran en la Tabla 2.

TABLA 2

Solución del ensayo	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$)	Densidad ósea (PSL/mm^2)
Control no tratado n=6	0	5,93±0,72
Compuesto de la invención (IE) n=6	2	5,63±0,70
Compuesto de la invención (IE) n=6	10	8,75±1,19***
Compuesto de la invención (IE) n=4	25	10,34±1,58***
***: $p < 0,001$ (indica una diferencia significativa en el ensayo Dunnett)		

ES 2 337 333 T3

Discusión

El Grupo de la Invención del presente compuesto de la fórmula (IE) a la dosis de 10 y 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ mostró aumento de densidad ósea de 1,5 y 1,7 veces en comparación con el Grupo No Tratado, respectivamente. A partir de estos resultados, se ha confirmado que los compuestos presentes que son agonistas de EP_4 inducen un aumento significativo del área ósea y de la densidad ósea a la dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ o superior y posee acción promotora en la formación ósea.

Ejemplo 2

Determinación de la acción agonística de EP_4

Mediante los siguientes experimentos se ha confirmado que los compuestos de las fórmulas (IA) a (IJ) pueden unirse al receptor EP_4 y que muestran una acción agonística sobre EP_4 .

La actividad agonística de los compuestos de las fórmulas (IA) a (IJ) se determinó usando células CHO que habían expresado un receptor EP_4 (para observar FEBS notas 364, 339 (1995) con modificación en parte). Luego, se confirmó que todos los compuestos producían aumento del nivel de AMPc y que eran agonistas de EP_4 .

Ejemplo 3

Acción promotora en la formación ósea

Método experimental

Se usaron ratas hembra de la variedad SD de 11 semanas de edad ($n=8$, promedio de peso corporal 271 g). Se realizó incisión en la parte abdominal lateral de la rata con anestesia pentobarbital para realizar ovariectomía y después se suturó la región de la incisión. La incisión y la sutura se realizaron solo en los animales en el Grupo Sham sin ovariectomía.

Desde el día 6 después de la ovariectomía, se había administrado una solución preparada disolviendo clatrato de α -ciclo-dextrina del éster metílico (éster metílico de un compuesto de la fórmula (IE)) del ácido (11 α , 15 α , 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico (conteniendo una cantidad de un ingrediente activo en forma de clatrato de α -ciclodextrina del 25%p/p), en una solución salina fisiológica por vía subcutánea en la parte superior de la cabeza de cada animal a la dosis de 30 $\mu\text{g}/5\text{ml}/\text{kg}$ cada 8 horas, un total de tres veces al día, durante 2 meses. En el Grupo de control y en el Grupo Sham, se administró una solución salina fisiológica a cada animal. Después de concluir el experimento, se realizó la eutanasia de cada animal para realizar la autopsia. La densidad ósea de la región ósea porosa del fémur izquierdo se determinó usando aparatos para ensayar la densidad ósea distal (XCT-960A, Norland/Stolotec Co.). Los resultados se muestran en la siguiente Tabla.

TABLA 3

Grupo	Densidad ósea (mg/cm^3) Media \pm SD
Grupo Sham	404,1 \pm 87,0
Grupo de Control	226,3 \pm 38,9 ^{###}
Compuesto de la Invención (IE)	794,0 \pm 50,2 ^{***}

^{###}. $p < 0,001$ frente al Grupo Sharm
^{***}. $p < 0,001$ frente al Grupo Control
(ambos: Ensayo-T)

Discusión

Como se muestra claramente en la Tabla 3, el Grupo del compuesto de la invención mostró un aumento significativo de la densidad ósea en comparación con el grupo de control (sin-administración).

Toxicidad

La toxicidad de los compuestos de la fórmula (IE) usados en la presente invención es muy baja y por lo tanto, se confirma que estos compuestos son seguros para usar como fármacos. Por ejemplo, la dosis de tolerancia máxima del compuesto de la fórmula (IE) por vía i.v. en rata era de 30 mg/kg por peso corporal o superior.

Aplicación Industrial*Aplicación para productos farmacéuticos*

Un agonista de EP₄ usado en la presente invención posee una acción promotora en la formación ósea, por lo tanto es útil para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la disminución de la masa ósea. En la presente invención, las enfermedades asociadas con la disminución de masa ósea se refiere a una enfermedad que se produce asociada a enfermedades con disminución de masa ósea seguido de reducción de densidad ósea, o por deterioro del tejido óseo, etc. Dicha enfermedad incluye, por ejemplo:

- 1) osteoporosis primaria (por ejemplo, osteoporosis primaria seguida de envejecimiento, osteoporosis primaria postmenopáusica, osteoporosis primaria seguida de ovariectomía, etc.),
- 2) osteoporosis secundaria (por ejemplo, osteoporosis inducida por glucocorticoides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis inducida por heparina, osteoporosis inducida por inmunosupresores, osteoporosis debida a insuficiencia renal, osteoporosis inflamatoria, osteoporosis seguida del síndrome de Cushing, osteoporosis reumatoide, etc.),
- 3) enfermedades óseas tales como hueso metastásico, hipercalcemia, enfermedad de Paget, pérdida ósea (pérdida ósea alveolar, pérdida de hueso mandibular, pérdida ósea idiopática juvenil, etc.), osteonecrosis, etc.

Además, la presente invención incluye acelerar la formación ósea después de una operación de hueso (por ejemplo, formación ósea después de una fractura, formación ósea después de injerto óseo, formación ósea después de una operación de articulación artificial, formación ósea después de fusión espinal y formación ósea después de otra regeneración ósea, etc.) y promover el tratamiento de las mismas, y el tratamiento alternativo para el injerto óseo.

Para los fines descritos en este documento, un agonista de EP₄, éster del mismo, sal no tóxica del mismo o clatrato de ciclodextrina del mismo, usado en la presente invención, puede administrarse normalmente por vía local, mediante administración oral o parenteral. Transformándose en un profármaco sirve para disminuir la irritación y mejorar la capacidad de absorción y la estabilidad, etc.

Las dosis a administrar se determinan dependiendo de la edad, peso corporal, síntomas, el efecto terapéutico deseado, la vía de administración, y la duración del tratamiento, etc. En el humano adulto, la dosis por persona por dosis se encuentra generalmente entre 1 µg y 100 mg, por administración oral, hasta varias veces al día, y entre 0,1 µg y 10 mg, preferiblemente entre 0,2 mg y 5 mg, mediante administración parenteral (preferiblemente por vía endérmica, por vía subcutánea o en la vena) hasta varias veces al día.

Como se ha indicado anteriormente, la dosis a usar depende de varios estados. Por lo tanto, existen casos en los que pueden usarse dosis inferiores o superiores a las de los intervalos especificados anteriormente.

Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse como composiciones sólidas, composiciones líquidas u otras composiciones para administración oral, o como inyecciones, pomadas endérmicas, parches o supositorios, etc. para administración parenteral.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos preparados por compresión, píldoras, cápsulas, polvos dispersables y gránulos, etc.

Las cápsulas contienen cápsulas duras y cápsulas blandas.

En dichas composiciones sólidas, uno o más del compuesto (o compuestos) se mezcla o se mezclan con al menos un diluyente inerte, tal como lactosa, manitol, manita, glucosa, hidroxipropil celulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, metasilicato aluminato de magnesio.

Las composiciones también pueden comprender, como es normal en la práctica, sustancias adicionales aparte de diluyentes inertes: por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, agentes disgregantes tales como glicolato cálcico de celulosa, y agentes auxiliares para la disolución, tales como ácido glutámico, ácido asparagínico. Las cápsulas o píldoras pueden, si se desea, recubrirse con una película de material gástrico o entérico, tal como azúcar, gelatina, hidroxipropil celulosa o hidroxipropil celulosa ftalato, etc., o pueden recubrirse con dos o más películas. Y adicionalmente, el recubrimiento puede incluir la contención en el interior de cápsulas de materiales absorbibles tales como gelatina.

ES 2 337 333 T3

Las composiciones líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables etc. En dichas composiciones líquidas, uno o más del compuesto (o compuestos) activo está o están comprendidos en diluyente (o diluyentes) inerte comúnmente usado en la técnica (por ejemplo, agua purificada, etanol). Además de diluyentes inertes, dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes tales como

5 agentes humectantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes perfumantes y agentes conservantes.

Otras composiciones para la administración oral incluyen composiciones para pulverización que pueden prepararse por métodos conocidos y que comprenden uno o más del compuesto (o compuestos) activo. Las composiciones para

10 pulverización pueden comprender sustancias adicionales aparte de diluyentes inertes: por ejemplo, agentes estabilizantes tales como hidrógeno sulfato sódico, agentes estabilizantes para proporcionar isotonicidad, tampones isotónicos tales como cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico. Para la preparación de dichas composiciones para pulverización, puede usarse, por ejemplo, el método descrito en las Patentes de Estados Unidos N° 2868691 ó 3095355.

Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Las soluciones o suspensiones acuosas incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Las soluciones o suspensiones no acuosas incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceite vegetal tal como aceite de

15 oliva, alcohol tal como etanol, POLYSORBATE80 (marca comercial registrada) etc. Dichas composiciones pueden comprender diluyentes adicionales: por ejemplo, agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes auxiliares tales como agentes auxiliares para disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido asparagínico). Pueden esterilizarse por ejemplo, por filtración a través de un filtro retenedor de bacterias, incorporando agentes esterilizantes en las composiciones, o por irradiación. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril o algún otro diluyente estéril para inyección, inmediatamente antes del uso.

25

Otras composiciones para la administración parenteral incluyen líquidos para uso externo, pomadas, cremas, parches y supositorios, etc., que comprenden uno o más del compuesto (o compuestos) activo y pueden prepararse por métodos conocidos.

La pomada puede incluir agentes ajustadores de pH, tensioactivos, agentes conservantes, agentes emulsificantes, agentes dispersantes, agentes estabilizantes, agentes auxiliares para la disolución, etc., además de los básicos tales como vaselina blanca.

35 Ejemplo 1 de Formulación

Formulación Liofilizada

Los siguientes componentes se mezclaron mediante un método convencional, y la solución se esterilizó mediante un método convencional, se introdujeron en ampollas partes de 1 ml y se liofilizaron mediante un método convencional para obtener 100 ampollas conteniendo cada una 0,2 mg del ingrediente activo.

40

- α -ciclodextrina del éster metílico del ácido (11 α , 15 α , 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico 80 mg (ingrediente activo: 20 mg)
 - manita 5 g
 - agua destilada 100 ml
- 45
- 50

50 Ejemplo 2 de Formulación

Pomada

Los siguientes compuestos se mezclaron mediante un método convencional y cada 10 g de la mezcla se introdujeron en tubos para obtener 100 tubos de pomada conteniendo cada uno 0,2 mg del ingrediente activo por 1 g de mezcla.

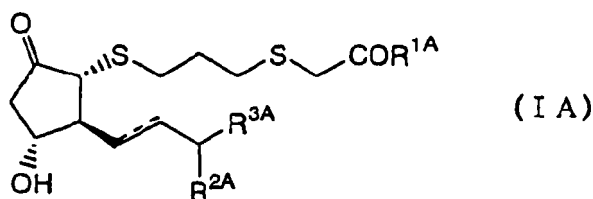
55

- α -ciclodextrina del éster metílico del ácido (11 α , 15 α , 13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico, 800 mg. (ingrediente activo: 200 mg)
 - Vaselina blanca 1 kg.
- 60
- 65

REIVINDICACIONES

1. Un uso de agonista de EP4 seleccionado entre

un compuesto de la fórmula (IA)



en la que R^{1A} es hidroxilo, alquiloxi C_{1-4} o $NR^{6A}R^{7A}$, donde cada R^{6A} y R^{7A} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} ,

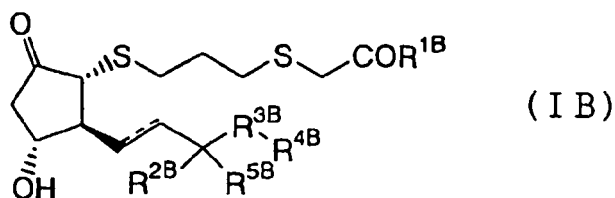
R^{2A} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{3A} es

- (i) alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8} ,
- (ii) fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ,
- (iii) alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8} sustituido con fenilo o cicloalquilo C_{3-7}

con la condición de que cuando R^{2A} sea hidrógeno; el alquilo, alquenilo y alquinilo en (i) e (ii) puedan estar sustituidos con un hidroxilo, el símbolo --- es un doble enlace o un enlace sencillo, con la condición de que se incluya el compuesto de equilibrio 8-epi del mismo,

un compuesto de la fórmula (IB)



en la que R^{1B} es hidroxilo, alquiloxi C_{1-6} o $NR^{6B}R^{7B}$, donde cada R^{6B} y R^{7B} es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ,

R^{2B} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{3B} es un enlace sencillo o alquilenilo C_{1-6} ,

R^{4B} es

- (i) alquilo C_{1-8} , alquenilo C_{2-8} o alquinilo C_{2-8} sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquiloxi C_{1-6} o halógeno,
- (ii) fenilo o cicloalquilo C_{3-7} ,
- (iii) furilo, furiloxi, tienilo, tieniloxi, naftilo, naftiloxi, ftalanilo o ftalaniloxi,
- (iv) fenilo, feniloxi, cicloalquilo C_{3-7} o cicloalquilo C_{3-7} sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre el siguiente grupo:

alquilo C_{1-6} ,

alquenilo C_{2-6} ,

alquinilo C_{2-6} ,

ES 2 337 333 T3

alquiloxi C₁₋₆,
alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
5 alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,
alqueniloxi C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,
alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres hidroxí,
10 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres halógeno,
alquiltio C₁₋₆,
alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
15 alquiltio C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,
alqueniltio C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,
alquilsulfonilo C₁₋₆,
20 halógeno,
trihalometilo,
25 ciano,
nitro,
amino,
30 hidroxí,
cicloalquilo C₃₋₇,
cicloalquiloxi C₃₋₇,
35 cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,
cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,
40 fenilo,
feniloxi,
fenil-alquilo C₁₋₆,
45 fenil-alquenilo C₂₋₆,
fenil-alquinilo C₂₋₆,
feniloxi-alquilo C₁₋₆,
50 feniloxi-alquenilo C₂₋₆,
feniloxi-alquinilo C₂₋₆,
furilo,
55 furiloxi,
furil-alquilo C₁₋₆,
60 furiloxi-alquilo C₁₋₆,
tienilo,
tieniloxi,
65 tienil-alquilo C₁₋₆ o
tieniloxi-alquilo C₁₋₆

ES 2 337 333 T3

donde el fenilo, furilo, tienilo o cicloalquilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, trihalometilo, amino e hidroxilo; o

- 5 (v) furilo, furiloxi, tienilo, tieniloxi, naftilo, naftiloxi, ftalanilo o ftalaniloxi sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre el siguiente grupo:
- alquilo C₁₋₆,
- 10 alquenilo C₂₋₆,
- alquinilo C₂₋₆,
- alquiloxi C₁₋₆,
- 15 alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,
- alqueniloxi C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,
- 20 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres hidroxilo,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres halógeno,
- 25 alquiltio C₁₋₆,
- alquiltio C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- alquiltio C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,
- 30 alqueniltio C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,
- alquilsulfonilo C₁₋₆,
- halógeno,
- 35 trihalometilo,
- ciano,
- 40 nitro,
- amino,
- hidroxilo,
- 45 cicloalquilo C₃₋₇,
- cicloalquiloxi C₃₋₇,
- cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,
- 50 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,
- fenilo,
- feniloxi,
- 55 fenil-alquilo C₁₋₆,
- fenil-alquenilo C₂₋₆,
- 60 fenil-alquinilo C₂₋₆,
- feniloxi-alquilo C₁₋₆,
- feniloxi-alquenilo C₂₋₆,
- 65 feniloxi-alquinilo C₂₋₆,
- furilo,

ES 2 337 333 T3

furiloxi,

furil-alquilo C₁₋₆,

5 furiloxi-alquilo C₁₋₆,

tienilo,

tieniloxi, tienil-alquilo C₁₋₆ o

10 tieniloxi-alquilo C₁₋₆

donde el fenilo, furilo, tienilo o cicloalquilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, trihalometilo, amino e hidroxilo,

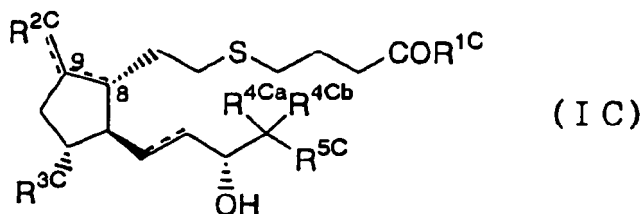
15 R^{5B} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

el símbolo - - - es un doble enlace o un enlace sencillo,

20 con la condición de que cuando R^{2B} sea hidrógeno, alquilo C₁₋₆ representado R^{3B} pueda estar sustituido con un hidroxilo y que se incluya el compuesto de equilibrio 8-epi del mismo,

un compuesto de la fórmula (IC)

25



30

35 en la que R^{1c} es hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o NR^{6C}R^{7C}, donde cada R^{6C} y R^{7C} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R^{2C} es oxo, halógeno o O-COR^{8C}, en la que R^{8C} es alquilo C₁₋₄, fenilo o fenil(alquilo C₁₋₄),

40 R^{3C} es hidrógeno o hidroxilo, cada R^{4Ca} y R^{4Cb} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R^{5C} es fenilo sustituido con el siguiente grupo:

(i) grupo de uno a tres seleccionados entre

45

alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alqueno C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

50

alquino C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,

55

feniloxi-alquilo C₁₋₄,

fenil-alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquilo C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

60

alqueno C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquino C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,

65

cicloalquilo C₃₋₇(alquilo C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,

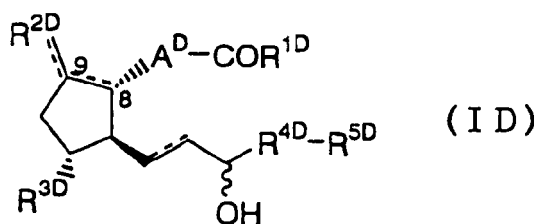
feniltio-alquilo C₁₋₄ o

fenil-alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

- 5 (ii) alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxio,
 10 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno;
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
 15 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxio o
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,
 20 (iii) haloalquilo o hidroxio-alquilo C₁₋₄, o
 (iv) alquilo C₁₋₄ e hidroxio;

el símbolo - - - es un enlace sencillo o un doble enlace,

25 con la condición de que cuando R^{2C} sea O-COR^{8C}, el enlace entre la posición 8 y 9 sea un doble enlace, y
 un compuesto de la fórmula (ID)



40 en la que A^D es alquilenilo C₂₋₈, alquenilenilo C₂₋₈, alquilenilo C₁₋₄-fenileno o alquenilenilo C₂₋₄-fenileno,

R^{1D} es hidroxio, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆, HO-alquiloxi C₁₋₆ o NR^{6D}R^{7D}, donde cada R^{6D} y R^{7D} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

45 R^{2D} es oxo, halógeno o R^{8D}-COO-, en la que R^{8D} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil(alquilo C₁₋₄), alquiloxi C₁₋₄, HOOC-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, HOOC-alquenilo C₂₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonil-alquenilo C₂₋₄,

R^{3D} es hidrógeno o hidroxio,

50 R^{4D} es alquilenilo C₁₋₄,

R^{5D} es fenilo sustituido con el siguiente grupo:

- 55 (i) grupo de uno a tres seleccionados entre
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 alqueniloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
 60 alquiloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,
 cicloalquil C₃₋₇(alquiloxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,
 65 feniloxi-alquilo C₁₋₄,

ES 2 337 333 T3

fenil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

5 alqueniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquiniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

cicloalquiltio C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,

10 cicloalquil C₃₋₇(alquiltio C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,

feniltio-alquilo C₁₋₄ o

fenil-alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

15 (ii) alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,

alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,

20 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxio,

alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,

25 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxio o

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,

30 (iii) halo-alquilo C₁₋₄ o hidroxio-alquilo C₁₋₄, o

(iv) alquilo C₁₋₄ e hidroxio;

35 el símbolo - - - es un enlace sencillo o un doble enlace,

con la condición de que cuando R^{2D} sea la fórmula R^{8D}-COO-, R^{1D} sea alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆ o HO-alquiloxi C₁₋₆ y un enlace entre la posición 8 y 9 sea un doble enlace, o una sal no tóxica de los mismos o un clatrato de ciclodextrina de los mismos,

40 para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la disminución de masa ósea.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad asociada con la disminución de masa ósea es osteoporosis primaria.

3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la osteoporosis primaria es osteoporosis seguida de envejecimiento, osteoporosis primaria posmenopáusica u osteoporosis seguida de ovariectomía.

4. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad asociada con la disminución de masa ósea es osteoporosis secundaria.

5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la osteoporosis secundaria es osteoporosis inducida por glucocorticoesteroides, osteoporosis inducida por hipertiroidismo, osteoporosis inducida por inmovilización, osteoporosis por heparina, osteoporosis inducida por inmunosupresores, osteoporosis debida a insuficiencia renal, osteoporosis inflamatoria, osteoporosis seguida de síndrome de Cushing u osteoporosis reumatoide.

6. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la enfermedad asociada con la disminución de masa ósea es hueso metastásico, hipercalcemia, enfermedad de Paget, pérdida ósea u osteonecrosis.

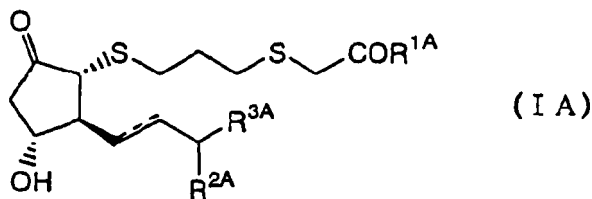
7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 6, en el que la enfermedad asociada con la disminución de masa ósea es pérdida ósea alveolar, pérdida ósea mandibular o pérdida ósea idiopática juvenil.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento de la enfermedad asociada con la disminución de masa ósea es la formación ósea después una fractura, formación ósea después de un injerto de hueso, formación ósea después de una operación de articulación artificial, formación ósea después de fusión espinal, formación ósea después de regeneración ósea o el tratamiento alternativo para injerto de hueso.

ES 2 337 333 T3

9. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agonista de EP4 es un compuesto de la fórmula (IA)

5



10

en la que R^{1A} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₄ o NR^{6A}R^{7A}, donde cada R^{6A} y R^{7A} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

15

R^{2A} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{3A} es

20

(i) alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈,

(ii) fenilo o cicloalquilo C₃₋₇,

25

(iii) alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈ sustituido con fenilo o cicloalquilo C₃₋₇

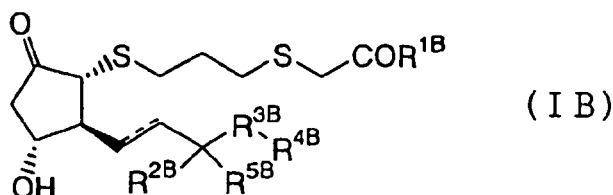
con la condición de que cuando R^{2A} sea hidrógeno; el alquilo, alqueno y alquino en (i) e (ii) puedan estar sustituidos con un hidroxilo, el símbolo - - - es un doble enlace o un enlace sencillo, con la condición de que se incluya el compuesto de equilibrio 8-epi del mismo,

30

o una sal no tóxica de los mismos o clatrato de ciclodextrina de los mismos.

10. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agonista de EP4 es un compuesto de la fórmula (IB)

35



40

en la que R^{1B} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ o NR^{6B}R^{7B}, donde cada R^{6B} y R^{7B} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

45

R^{2B} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{3B} es un enlace sencillo o alqueno C₁₋₆,

50

R^{4B} es

(i) alquilo C₁₋₈, alqueno C₂₋₈ o alquino C₂₋₈ sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquiloxi C₁₋₆ o halógeno,

55

(ii) fenilo o cicloalquilo C₃₋₇,

(iii) furilo, furilo, tienilo, tienilo, naftilo, naftilo, ftalanilo, o ftalanilo,

60

(iv) fenilo, fenilo, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₃₋₇ sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre el siguiente grupo:

alquilo C₁₋₆,

65

alqueno C₂₋₆,

alquino C₂₋₆,

ES 2 337 333 T3

	alquiloxi C ₁₋₆ ,
	alquiloxi C ₁₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
5	alquiloxi C ₁₋₆ -alquiloxi C ₁₋₆ ,
	alqueniloxi C ₂₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
	alquilo C ₁₋₆ sustituido con uno a tres hidroxí,
10	alquilo C ₁₋₆ sustituido con uno a tres halógeno,
	alquiltio C ₁₋₆ ,
	alquiltio C ₁₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
15	alquiltio C ₁₋₆ -alquiloxi C ₁₋₆ ,
	alqueniltio C ₂₋₆ -alquilo C ₁₋₆ ,
	alquilsulfonilo C ₁₋₆ ,
20	halógeno,
	trihalometilo,
25	ciano,
	nitro,
	amino,
30	hidroxí,
	cicloalquilo C ₃₋₇ ,
	cicloalquiloxi C ₃₋₇ ,
35	cicloalquil C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₆ ,
	cicloalquiloxi C ₃₋₇ -alquilo C ₁₋₆ ,
40	fenilo,
	feniloxi,
	fenil-alquilo C ₁₋₆ ,
45	fenil-alquenilo C ₂₋₆ ,
	fenil-alquinilo C ₂₋₆ ,
	feniloxi-alquilo C ₁₋₆ ,
50	feniloxi-alquenilo C ₂₋₆ ,
	feniloxi-alquinilo C ₂₋₆ ,
55	furilo,
	furiloxi,
	furil-alquilo C ₁₋₆ ,
60	furiloxi-alquilo C ₁₋₆ ,
	tienilo,
	tieniloxi,
65	tienil-alquilo C ₁₋₆ o
	tieniloxi-alquilo C ₁₋₆

ES 2 337 333 T3

donde el fenilo, furilo, tienilo o cicloalquilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, trihalometilo, amino e hidroxilo; o

- 5 (v) furilo, furiloxi, tienilo, tieniloxi, naftilo, naftiloxi, ftalanilo o ftalaniloxi sustituido con un grupo de uno a tres seleccionados entre el siguiente grupo:
- alquilo C₁₋₆,
- 10 alqueno C₂₋₆,
- alquino C₂₋₆,
- alquiloxi C₁₋₆,
- 15 alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,
- alqueno C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,
- 20 alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres hidroxilo,
- alquilo C₁₋₆ sustituido con uno a tres halógeno,
- 25 alquilo C₁₋₆,
- alquilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆,
- alquilo C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆,
- 30 alqueno C₂₋₆-alquilo C₁₋₆,
- alquilsulfonilo C₁₋₆,
- halógeno,
- 35 trihalometilo,
- ciano,
- 40 nitro,
- amino,
- hidroxilo,
- 45 cicloalquilo C₃₋₇,
- cicloalquiloxi C₃₋₇,
- cicloalquilo C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,
- 50 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆,
- fenilo,
- feniloxi,
- 55 fenil-alquilo C₁₋₆,
- fenil-alqueno C₂₋₆,
- 60 fenil-alquino C₂₋₆,
- feniloxi-alquilo C₁₋₆,
- feniloxi-alqueno C₂₋₆,
- 65 feniloxi-alquino C₂₋₆,
- furilo,

ES 2 337 333 T3

furiloxi,

furil-alquilo C₁₋₆,

5 furiloxi-alquilo C₁₋₆,

tienilo,

tieniloxi, tienil-alquilo C₁₋₆ o

10 tieniloxi-alquilo C₁₋₆

donde el fenilo, furilo, tienilo o cicloalquilo que se han mencionado anteriormente pueden estar sustituidos con un grupo de uno a tres seleccionados entre alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆, nitro, halógeno, trihalometilo, amino e hidroxilo,

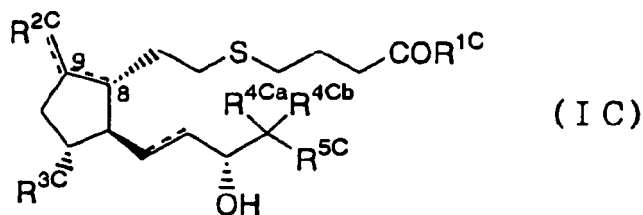
15 R^{5B} es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

el símbolo --- es un doble enlace o un enlace sencillo,

20 con la condición de que cuando R^{2B} sea hidrógeno, alquilenilo C₁₋₆ representado R^{3B} pueda estar sustituido con un hidroxilo, y que se incluya el compuesto de equilibrio 8-epi del mismo,

o una sal no tóxica de los mismos o clatrato de ciclodextrina de los mismos.

25 11. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agonista de EP4 es un compuesto de la fórmula (IC)



40 en la que R^{1c} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆ o NR^{6C}R^{7C}, donde cada R^{6C} y R^{7C} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R^{2C} es oxo, halógeno o O-COR^{8C}, en la que R^{8C} es alquilo C₁₋₄, fenilo o fenil(alquilo C₁₋₄),

R^{3C} es hidrógeno o hidroxilo, cada R^{4Ca} y R^{4Cb} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

45 R^{5C} es fenilo sustituido con el siguiente grupo:

(i) grupo de uno a tres seleccionados entre

50 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alqueniloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquiniloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

55 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,

cicloalquil C₃₋₇(alquiloxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,

feniloxi-alquilo C₁₋₄,

60 fenil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

alqueniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

65 alquiniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

ES 2 337 333 T3

cicloalquiltio C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,
 cicloalquil C₃₋₇(alquiltio C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,
 feniltio-alquilo C₁₋₄ o
 fenil-alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

- (ii) alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo,
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno;
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo o
 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,

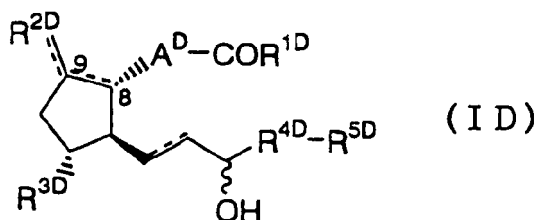
(iii) haloalquilo o hidroxilo-alquilo C₁₋₄, o

(iv) alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;

el símbolo - - - es un enlace sencillo o un doble enlace,

con la condición de que cuando R^{2C} sea O-COR^{8C}, el enlace entre la posición 8 y 9 sea un doble enlace,
 o una sal no tóxica de los mismos o clatrato de ciclodextrina de los mismos.

12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agonista de EP4 es un compuesto de la fórmula (ID)



en la que A^D es alquileno C₂₋₈, alquenileno C₂₋₈, alquileno C₁₋₄-fenileno o alquenileno C₂₋₄-fenileno,

R^{1D} es hidroxilo, alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆, HO-alquiloxi C₁₋₆ o NR^{6D}R^{7D}, donde cada R^{6D} y R^{7D} es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

R^{2D} es oxo, halógeno o R^{8D}-COO-, en la que R^{8D} es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, fenilo, fenil(alquilo C₁₋₄), alquiloxi C₁₋₄, HOOC-alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, HOOC-alquenileno C₂₋₄ o alquiloxi C₁₋₄-carbonil-alquenileno C₂₋₄,

R^{3D} es hidrógeno o hidroxilo,

R^{4D} es alquileno C₁₋₄,

R^{5D} es fenilo sustituido con el siguiente grupo:

- (i) grupo de uno a tres seleccionados entre
 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
 alqueniloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,

ES 2 337 333 T3

alquiloxi C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,
5 cicloalquil C₃₋₇(alquiloxi C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,
feniloxi-alquilo C₁₋₄,
fenil-alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
10 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,
alqueniltio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
alquinitio C₂₋₄-alquilo C₁₋₄,
15 cicloalquiltio C₃₋₇-alquilo C₁₋₄,
cicloalquil C₃₋₇(alquiltio C₁₋₄)-alquilo C₁₋₄,
feniltio-alquilo C₁₋₄ o
20 fenil-alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄,

- (ii) alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
25 alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo,
alquiloxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,
30 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄,
alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y alquiloxi C₁₋₄,
35 alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ e hidroxilo o
alquiltio C₁₋₄-alquilo C₁₋₄ y halógeno,
(iii) halo-alquilo C₁₋₄ o hidroxilo-alquilo C₁₋₄, o
40 (iv) alquilo C₁₋₄ e hidroxilo;

el símbolo --- es un enlace sencillo o un doble enlace,

45 con la condición de que cuando R^{2D} sea la fórmula R^{8D}-COO-, R^{1D} sea alquiloxi C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆-alquiloxi C₁₋₆
o HO-alquiloxi C₁₋₆ y el enlace entre la posición 8 y 9 sea un doble enlace,

o una sal no tóxica de los mismos o clatrato de ciclodextrina de los mismos.

50 13. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el agonista de EP4 es,

ácido (11 α ,15 α ,13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico,

55 ácido (11 α ,15 α ,13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-3,7-ditiaprost-13-enoico,

ácido (9 β ,11 α ,15 α ,5Z,13E)-9-cloro-11,15-dihidroxi-16(3-etoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranorprost-5,13-dienoico,

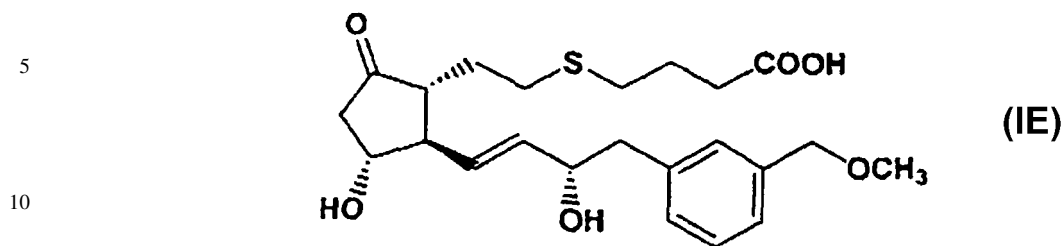
60 ácido (11 α ,15 α ,13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranorprost-13-enoico o

ácido (11 α ,15 α ,5Z,13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-etoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranorprost-5,13-dienoico,

o una sal no tóxica de los mismos, éster metílico de los mismos o clatrato de α -ciclodextrina.

65

14. Un uso del compuesto de una fórmula (IE)



15

15. ácido (11 α ,15 α ,13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico, o una sal no tóxica del mismo, éster metílico del mismo o clatrato de α -ciclodextrina del mismo para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la disminución de masa ósea.

20

15. Un uso de un compuesto de éster metílico del ácido (11 α ,15 α ,13E)-9-oxo-11,15-dihidroxi-16-(3-metoximetilfenil)-17,18,19,20-tetranor-5-tiaprost-13-enoico para preparar un medicamento para la prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con la disminución de masa ósea.

25

30

35

40

45

50

55

60

65