(11) Número de Publicação: **PT 951282 E**

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/18 (2007.10)

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: **1997.11.27**

(30) Prioridade(s): **1996.12.20 US 33569 P**

(43) Data de publicação do pedido: **1999.10.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2008.04.02**
112/2008

(73) Titular(es):
PFIZER INC.
235 EAST 42ND STREET NEW YORK, N.Y. 10017 US

(72) Inventor(es):
DAVID DUANE THOMPSON **US**
HUA ZHU KE **US**
KIMBERLY O'KEEFE CAMERON **US**
ROBERT LOUIS ROSATI **US**
BRUCE ALLEN LEFKER **US**

(74) Mandatário:
ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA **PT**

(54) Epígrafe: **PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS ESQUELÉTICAS COM AGONISTAS E2 DE PROTAGLANDINAS SELECTIVOS DO SUBTIPO DE RECEPTORES EP2**

(57) Resumo:

RESUMO

"PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS ESQUELÉTICAS COM AGONISTAS E2 DE PROTAGLANDINAS SELECTIVOS DO SUBTIPO DE RECEPTORES EP2"

Esta invenção relaciona-se com a utilização de agonistas E2 de prostaglandinas selectivos do subtipo de receptores EP2 para aumentar a massa óssea incluindo a prevenção e tratamento de doenças esqueléticas em mamíferos, incluindo seres humanos.

DESCRIÇÃO

"PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS ESQUELÉTICAS COM AGONISTAS E2 DE PROTAGLANDINAS SELECTIVOS DO SUBTIPO DE RECEPTORES EP2"

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Esta invenção relaciona-se com a utilização de agonistas E2 de prostaglandinas selectivos do subtipo de receptores EP2 para aumentar a massa óssea incluindo a prevenção e tratamento de doenças esqueléticas em mamíferos, incluindo seres humanos.

A osteoporose é uma doença esquelética sistémica, caracterizada por massa óssea reduzida e deterioração do tecido ósseo, com um consequente aumento da fragilidade óssea e susceptibilidade às fracturas. Nos E.U.A., a patologia afecta mais de 25 milhões de pessoas e causa mais de 1,3 milhões de fracturas por ano, incluindo anualmente 500.000 fracturas da coluna, 250.000 da anca e 240.000 do pulso. As fracturas da anca são as mais graves das consequências da osteoporose, em que 5-20% dos doentes morrem dentro de um ano, e mais de 50% dos sobreviventes ficam fisicamente diminuídos.

Os idosos correm maior risco de osteoporose, e

prevê-se por isso que o problema aumente significativamente com o envelhecimento da população. A nível mundial prevê-se que a incidência de fracturas aumente três vezes durante os próximos 60 anos, e um estudo estimou que haverá 4,5 milhões de fracturas da anca a nível mundial em 2050.

As mulheres correm maior risco de osteoporose do que os homens. As mulheres experimentam uma aceleração acentuada de perda de massa óssea durante os cinco anos após a menopausa. Outros factores que aumentam o risco incluem tabagismo, abuso de álcool, estilo de vida sedentário e baixa ingestão de cálcio.

Para além de fracturas da anca que perfazem aproximadamente 250.000 fracturas/ano nos E.U.A., aproximadamente 20-25 milhões de mulheres e um número crescente de homens têm fracturas vertebrais detectáveis. A fractura da anca está associada a uma taxa de mortalidade de 12% nos primeiros dois anos e a uma taxa de 30% de doentes que necessitam de cuidados numa casa de repouso após a fractura. Embora isto seja já significativo, prevê-se que as consequências económicas e médicas da convalescência devida a cicatrização lenta ou imperfeita destas fracturas ósseas aumentem, devido ao envelhecimento da população em geral.

Existem actualmente dois tipos principais de terapêutica farmacêutica para o tratamento da osteoporose e fracturas esqueléticas. A primeira é a utilização de compostos anti-reabsorção para reduzir a reabsorção de tecido

ósseo e impedir assim a perda de massa óssea e reduzir a incidência de fracturas esqueléticas.

O estrogénio é um exemplo de um agente anti-reabsorção. Sabe-se que o estrogénio previne a perda de massa óssea pós-menopáusica e reduz as fracturas esqueléticas. Contudo, o estrogénio não restabelece a massa óssea no esqueleto osteoporótico estabelecido. Além disso, a terapêutica com estrogénios no longo prazo foi implicada numa variedade de patologias, incluindo um aumento do risco de cancro do útero, cancro do endométrio e possivelmente cancro da mama, fazendo com que muitas mulheres evitem este tratamento. Os efeitos indesejados significativos associados à terapêutica com estrogénios apoiam a necessidade de desenvolver terapêuticas alternativas para a osteoporose.

Um segundo tipo de terapêutica farmacêutica para o tratamento da osteoporose e fracturas ósseas é a utilização de agentes anabólicos para promover a formação óssea e aumentar a massa óssea. Espera-se que esta classe de agentes restabeleça a massa óssea ao esqueleto osteoporótico estabelecido. Existe uma variedade de prostaglandinas naturais (*e.g.*, PGE, PGD e PGF) que estão implicadas no metabolismo esquelético. Foi descrito que a PGE2 estimula a formação óssea, aumenta a massa óssea e a resistência óssea em modelos animais de osteoporose quando administrado localmente ou sistemicamente. Contudo, há efeitos secundários graves que estão associados a PGE2 tais como diarreia, hemorragia gastrointestinal, consumo de alimentos diminuído,

desidratação, perda de altura e actividade física diminuída. Em conformidade, a PGE2 não encontrou aplicação generalizada em seres humanos devido a estes efeitos secundários.

Recentemente, foram clonados quatro subtipos diferentes de receptores de PGE2 (EP1, EP2, EP3 e EP4) (Funk, C. D. *et al.*, Cloning and Expression of a cADN for the Human Prostaglandin E Receptor EP1 Subtype, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 268, N° 35, p. 26767-26772, 1993; Regan, J. W. *et al.*, Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP2 Subtype, *Molecular Pharmacology*, vol. 46, p. 213-220, 1994; Yang, J. *et al.*, Cloning and Expression of the EP3-Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E2, *Biochemical Biophysical Research Communication*, vol. 198, p. 999-1006, 1994; Bastien, L. *et al.*, Cloning, Functional Expression and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype, *Journal Biological Chemistry*, vol. 269, p. 11873-11877, 1994). *J. Bone Miner. Res.* 1996, 11 (supp.):S174 discutiu os diferentes subtipos de receptores de PGE2. Contudo, não está esclarecido se um ou mais destes subtipos de receptores de PGE2 está associado selectivamente ao anabolismo ósseo de PGE2.

As doenças esqueléticas são doenças altamente prevalecentes causadas por deficiência nutricional, deficiência de esteróides sexuais, envelhecimento, trauma ou outros factores. Todas as terapêuticas aprovadas e candi-

datos clinicamente propostos incluindo calcitoninas, terapêutica de substituição com estrogénios, bisfosfonatos e agonistas de estrogénios actuam impedindo a perda de massa óssea por inibição da reabsorção óssea, mas estes agentes não podem restaurar massa óssea. Assim, existe uma necessidade médica significativa de agentes anabólicos que vão aumentar a massa e a resistência óssea acima de um limiar crítico em doentes osteoporóticos estabelecidos, doentes com fracturas e doentes com outras doenças esqueléticas.

Vários documentos descrevem compostos que têm estruturas semelhantes a compostos de uma forma de realização da invenção. Assim compostos semelhantes estão descritos em: *J. Med. Chem.*, 1983, vol. 26, nº 3, páginas 335-341; *J. Med. Chem.*, 1977, vol. 20, nº 10, páginas 1299-1304; patentes dos Estados Unidos nºs 4 033 996, 4 066 602 e 4 112 236; GB 2 126 224; *J. Med. Chem.*, 1977, vol. 20, nº 1, páginas 35-43.

De acordo com a presente invenção, é proporcionada a utilização de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2 na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença seleccionada do grupo que consiste em osteoporose, osteotomia, rarefação óssea idiopática na infância, perda de massa óssea associada a parodontite, osteoporose induzida por glucocorticóides, osteoporose induzida por hipertiroidismo, osteoporose induzida por imobilização, osteoporose induzida por heparina, osteoporose induzida por imunossupressão, perda de massa óssea

alveolar, curvatura da coluna, perda de altura e fractura óssea num mamífero.

Esta invenção é dirigida a um método para aumento da massa óssea e prevenção da perda da massa óssea num mamífero (incluindo seres humanos) compreendendo a agonização selectiva de um dos subtipos de receptores E2 de prostaglandinas, o subtipo de receptores EP2, por administração a um mamífero de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Esta invenção também é dirigida a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de um mamífero que tem uma patologia que apresenta massa óssea reduzida compreendendo a agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que tem uma patologia que apresenta massa óssea reduzida de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a métodos de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose, fracturas ósseas, osteotomia, perda de massa óssea associada a parodontite, incorporação protética, ou de indução de sinosteose vertebral num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose, fracturas ósseas, osteotomia, perda de massa óssea associada a

parodontite, incorporação protética ou sinosteose vertebral de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de perda de massa óssea por osteotomia num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de uma perda de massa óssea por osteotomia de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de perda de massa óssea alveolar num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de uma perda de massa óssea alveolar de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) da perda de massa óssea associada a parodontite num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de perda de massa óssea associada a parodontite de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) rarefação óssea idiopática na infância numa criança por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a uma criança que sofre de rarefação óssea idiopática na infância de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de "osteoporose secundária", que inclui osteoporose induzida por glucocorticóides, osteoporose induzida por hipertiroidismo, osteoporose induzida por imobilização, osteoporose induzida por heparina ou osteoporose induzida por imunossupressão num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de "osteoporose secundária" de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose induzida por glucocorticóides num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose induzida por glucocorticóides de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose induzida por hipertiroidismo num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose induzida por hipertiroidismo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose induzida por imobilização num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose induzida por imobilização de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose

induzida por heparina num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose induzida por heparina de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento (*e.g.*, prevenção) de osteoporose induzida por imunossupressão num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de osteoporose induzida por imunossupressão de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método para melhoramento da cicatrização de fracturas ósseas num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de uma fractura óssea de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2. Num aspecto desta invenção o agonista é aplicado localmente no sítio da fractura óssea.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método para melhoramento da cicatrização óssea após reconstrução facial ou reconstrução do maxilar ou reconstrução mandibular num mamífero (incluindo um ser humano)

por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofreu reconstrução facial ou reconstrução do maxilar ou reconstrução mandibular de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2. Num aspecto desta invenção o agonista é aplicado localmente no sítio da reconstrução óssea.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento de incorporação protética num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de incorporação protética de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de indução de sinosteose vertebral num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre cirurgia para sinosteose vertebral de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método para aumento da extensão de ossos longos num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de um osso longo de tamanho insuficiente

de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2.

Ainda outro aspecto desta invenção é dirigido a um método de tratamento de um enxerto ósseo num mamífero (incluindo um ser humano) por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 por administração a um mamífero que sofre de um enxerto ósseo de uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2. Num aspecto desta invenção o agonista é aplicado localmente no sítio do enxerto ósseo.

Preferencialmente são tratados mulheres pós-menopáusicas e homens com idade superior a 60 anos.

Num modo preferido o agonista de EP2 é pelo menos 10 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo preferido o agonista de EP2 é pelo menos 25 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo preferido o agonista de EP2 é pelo menos 50 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo preferido o agonista de EP2 é pelo menos 75 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo especialmente preferido o agonista de EP2 é pelo menos 100 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo especialmente preferido o agonista de EP2 é pelo menos 150 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

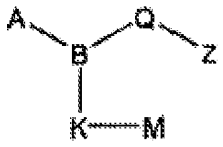
Num modo especialmente preferido o agonista de EP2 é pelo menos 200 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo especialmente preferido o agonista de EP2 é pelo menos 250 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Num modo especialmente preferido o agonista de EP2 é pelo menos 300 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que em relação aos subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

Uma dosagem preferida é cerca de 0,001 a 100 mg/kg/dia do agonista selectivo de EP2. Uma dosagem especialmente preferida é cerca de 0,01 a 50 mg/kg/dia do agonista de EP2.

Os agonistas selectivos de EP2 preferidos são compostos de Fórmula I



Fórmula I

ou um seu sal farmaceuticamente aceitável ou pró-fármaco

em que

ou **(i)**:

B é N;

A é (C_1-C_6)alquilsulfonilo, (C_3-C_7)cicloalquilsulfonilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alquilsulfonilo, estando as unidades A opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídas em carbono independentemente com hidroxilo, (C_1-C_4)alquilo ou halogéneo;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_3-C_8)$alcileno-, estando o $-(C_3-C_8)$alcileno- opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_1-C_5)$alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-,

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_5)alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-, em que as duas ocorrências de W são independentes uma da outra,

-(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-,

-(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_1-C_4)alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-, ou

-(C_1-C_4)alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-;

W é oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminossulfonil-, -mono-N-(C_1-C_4)alcilenoaminossulfonil-, sulfonilamino, N-(C_1-C_4)alcilenossulfonilamino, carboxamido, N-(C_1-C_4)alcilenocarboxamido, carboxamidooxi, N-(C_1-C_4)alcilenocarboxamidooxi, carbamoílo, -mono-N-(C_1-C_4)alcilenocarbamoílo, carbamoiloxi, ou -mono-N-(C_1-C_4)alcilenocarbamoiloxi, em que os referidos grupos alquilo de W estão opcionalmente substituídos em carbono com um a três átomos de flúor;

X é um anel aromático com cinco ou seis membros opcionalmente com um ou dois heteroátomos seleccionados independentemente de oxigénio, azoto e enxofre; estando o referido anel opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com halogéneo, (C_1-C_3)alquilo, trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, (C_1-C_4)alcoxi ou carbamoílo;

Z é carboxilo, (C_1-C_6)alcoxicarbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, (C_1-C_4)alquilsulfonilcarbamoílo ou fenilsulfonilcarbamoílo;

K é uma ligação, (C_1-C_8)alcileno, tio(C_1-C_4)alcileno ou oxi(C_1-C_4)alcileno, sendo o referido (C_1-C_8)alcileno opcionalmente mono-insaturado e em que K está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com flúor, metilo ou cloro;

M é -Ar, $-Ar^1-V-Ar^2$, $-Ar^1-S-Ar^2$ ou $-Ar^1-O-Ar^2$ em que Ar, Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente um anel com cinco a oito membros parcialmente saturado, completamente saturado ou completamente insaturado com um a quatro heteroátomos opcionalmente com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente de oxigénio, enxofre e azoto, ou um anel bicíclico que consiste em dois anéis condensados com cinco ou seis membros parcialmente saturados, completamente saturados ou completamente insaturados, tomados independentemente, opcionalmente com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente de azoto, enxofre e oxigénio;

as referidas unidades Ar, Ar^1 e Ar^2 estão opcionalmente substituídas, num anel se a unidade for monocíclica, ou em um ou em ambos os anéis se a unidade for bicíclica, em carbono com até três substituintes seleccionados independentemente de R^1, R^2 e R^3 em que R^1, R^2 e R^3 são hidro-

xilo, nitro, halogéneo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)-alquilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alcanoílo, formilo, (C_1-C_8)alcanoíl(C_1-C_6)alcanoíl(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_4)alcanoílamino, (C_1-C_4)alcoxicarbonilamino, sulfonamido, (C_1-C_4)alquilsulfonamido, amino, mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilamino, carbamoílo, mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilcarbamoílo, ciano, tiol, (C_1-C_6)alquiltio, (C_1-C_6)alquilsulfinilo, (C_1-C_4)alquilsulfonilo ou mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilaminossulfinilo;

R^1, R^2 e R^3 estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos em carbono independentemente com halogéneo ou hidroxilo; e

V é uma ligação ou (C_1-C_3)alcileno opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor

com a condição de que quando K é (C_2-C_4)alcileno e M é Ar e Ar é ciclopent-1-ilo, ciclo-hex-1-ilo, ciclo-hept-1-ilo ou ciclooct-1-ilo então os referidos substituintes (C_5-C_8)cicloalquilo não estão substituídos na posição um com hidroxilo;

ou (ii):

B é N;

A é (C_1-C_6)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alcanoílo estando as referidas unidades A opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídas independentemente em carbono com hidroxilo ou halogéneo;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_4-C_8)$alcileno-, estando $-(C_4-C_8)$alcileno- opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_2-C_5)$alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

$-(C_1-C_3)$alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-,

$-(C_0-C_4)$alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_5)$alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-, em que as duas ocorrências de W são independentes uma da outra,

$-(C_1-C_4)$alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-,

$-(C_1-C_4)$alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_5)alcileno-,

$-(C_1-C_4)$alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_1-C_4)$alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-, ou

$-(C_1-C_4)$alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-;

W é oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminossulfonil-, -mono-N-(C_1-C_4)alcilenoaminossulfonil-, sulfonilamino, N-(C_1-C_4)alcilenossulfonilamino, carboxamido, N-(C_1-C_4)alcilenocarboxamido, carboxamidooxi, N-(C_1-C_4)alcilenocarboxa-

midooxi, carbamoílo, -mono-N-(C_1-C_4)alcilenocarbamoílo, carbamoiloxi, ou -mono-N-(C_1-C_4)alcilenocarbamoiloxi, em que os referidos grupos alquilo de W estão opcionalmente substituídos em carbono com um a três átomos de flúor;

X é um anel aromático com cinco ou seis membros opcionalmente com um ou dois heteroátomos seleccionados independentemente de oxigénio, azoto e enxofre; o referido anel está opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com halogéneo, (C_1-C_3)alquilo, trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, (C_1-C_4)-alcoxi ou carbamoílo;

Z é carboxilo, (C_1-C_6)alcoxicarbonilo, tetrazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, (C_1-C_4)alquilsulfonilcarbamoílo ou fenilsulfonilcarbamoílo;

K é (C_1-C_8)alcileno, tio(C_1-C_4)alcileno ou oxi(C_1-C_4)alcileno, sendo o referido (C_1-C_8)alcileno opcionalmente mono-insaturado e em que K está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com flúor, metilo ou cloro;

M é -Ar, -Ar^1-V-A^2, -Ar^1-S-Ar^2 ou -Ar^1-O-A^2 em que Ar, Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente um anel com cinco a oito membros parcialmente saturado, completamente saturado ou completamente insaturado opcionalmente com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente de oxigénio, enxofre e azoto, ou um anel bicíclico que consiste em dois

anéis condensados com cinco ou seis membros parcialmente saturados, completamente saturados ou completamente insaturados, tomados independentemente, opcionalmente com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente de azoto, enxofre e oxigénio;

as referidas unidades Ar, Ar^1 e Ar^2 estão opcionalmente substituídas, num anel se a unidade for monocíclica, ou num ou em ambos os anéis se a unidade for bicíclica, em carbono com até três substituintes seleccionados independentemente de R^1, R^2 e R^3 em que R^1, R^2 e R^3 são H, hidroxilo, nitro, halogéneo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(1-C4)alcanoílo, formilo, (C_1-C_8)alcanoílo (C_1-C_6)alcanoíl(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_4)alcanoílamino, (C_1-C_4)alcoxicarbonilamino, sulfonamido, (C_1-C_4)alquilsulfonamido, amino, mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilamino, carbamoílo, mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilcarbamoílo, ciano, tiol, (C_1-C_6)alquiltio, (C_1-C_6)alquilsulfinilo, (C_1-C_4)alquilsulfonilo ou mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilaminossulfinilo;

R^1, R^2 e R^3 estão opcionalmente mono-, di- ou trisubstituídos em carbono independentemente com halogéneo ou hidroxilo; e

V é uma ligação ou (C_1-C_3)alcileno opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor

com a condição de que quando K é (C_2-C_4)alcileno e M é Ar e Ar é ciclopent-1-ilo, ciclo-hex-1-ilo, ciclo-hept-1-ilo ou cicloct-1-ilo então os referidos substituintes (C_5-C_8)cicloalquilo não estão substituídos na posição um com hidroxilo

e com a condição de que o ácido 6-[(3-fenil-propil)-(2-propil-pentanoíl)-amino]-hexanóico e o seu éster etílico não estão incluídos

ou (iii):

B é C(H);

A é (C_1-C_6)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alcanoílo em que as referidas unidades A estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídas em carbono independentemente com hidroxilo ou halogéneo;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_1-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-,

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_5)alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-, em que as duas ocorrências de W são independentes uma da outra,

-(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-,

-(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_1-C_4)alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-, ou

-(C_1-C_4)alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-;

W é oxi, tio, sulfino, sulfonilo, aminossulfonil-, -mono-N-(C_1-C_4)alcilenoaminossulfonil-, sulfonilamino, N-(C_1-C_4)alcilenossulfonilamino, carboxamido, N-(C_1-C_4)alcilenocarboxamido, carboxamidooxi, N-(C_1-C_4)alcilenocarboxamidooxi, carbamoílo, -mono-N-(C_1-C_4)alcilenocarbamoílo, carbamoiloxi, ou -mono-N-(C_1-C_4)alcilenocarbamoiloxi, em que os referidos grupos alquilo de W estão opcionalmente substituídos em carbono com um a três átomos de flúor;

X é um anel aromático com cinco ou seis membros opcionalmente com um ou dois heteroátomos seleccionados independentemente de oxigénio, azoto e enxofre; o referido anel está opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com halogéneo, (C_1-C_3)alquilo, trifluorometilo, trifluorometiloxi, difluorometiloxi, hidroxilo, (C_1-C_4)alcoxi ou carbamoílo;

Z é carboxilo, (C_1-C_6)alcoxicarbonilo, tetrazolilo,

1,2,4-oxadiazolilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazolilo, (C_1-C_4)alquilsulfonilcarbamoílo ou fenilsulfonilcarbamoílo;

K é uma ligação, (C_1-C_8)alcileno, tio(C_1-C_4)alcileno, (C4-C7)cicloalquil(C_1-C_6)alcileno ou oxi(C_1-C_4)alcileno, sendo o (C_1-C_8)alcileno opcionalmente mono-insaturado e em que K é opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com flúor, metilo ou cloro;

M é -Ar, $-Ar^1-V-Ar^2$, $-Ar^1-S-Ar^2$ ou $-Ar^1-O-Ar^2$ em que Ar, Ar^1 e Ar^2 são cada independentemente um anel com cinco a oito membros parcialmente saturado, completamente saturado ou completamente insaturado opcionalmente com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente de oxigénio, enxofre e azoto, ou um anel bicíclico que consiste em dois anéis condensados com cinco ou seis membros parcialmente saturados, completamente saturados ou completamente insaturados, tomados independentemente, opcionalmente com um a quatro heteroátomos seleccionados independentemente de azoto, enxofre e oxigénio;

as referidas unidades Ar, Ar^1 e Ar^2 estão opcionalmente substituídas, num anel se a unidade for monocíclica, ou num ou em ambos os anéis se a unidade for bicíclica, em carbono com até três substituintes seleccionados independentemente de R^1, R^2 e R^3 em que R^1, R^2 e R^3 são H, hidroxilo, nitro, halogéneo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_4)alcoxi(C_1-C_4)alquilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo,

(C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alcanoílo, formilo, (C_1-C_8)alcanoílo (C_1-C_6)alcanoíl(C_1-C_6)alquilo, (C_1-C_4)alcanoílamino, (C_1-C_4)-alcoxicarbonilamino, sulfonamido, (C_1-C_4)alquilsulfonamido, amino, mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilamino, carbamoílo, mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilcarbamoílo, ciano, tiol, (C_1-C_6)alquiltio, (C_1-C_6)alquilsulfinilo, (C_1-C_4)alquilsulfonilo ou mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_4)alquilaminossulfinilo;

R^1, R^2 e R^3 estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente em carbono com halogéneo ou hidroxilo; e

V é uma ligação ou (C_1-C_3)alcileno opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor

com a condição de que quando K é (C_2-C_4)alcileno e M é Ar e Ar é ciclopent-1-ilo, ciclo-hex-1-ilo, ciclo-hept-1-ilo ou ciclooct-1-ilo então os referidos substituintes (C_5-C_8)cicloalquilo não estão substituídos na posição um com hidroxilo.

Um grupo preferido de compostos, designado o Grupo A, contém os compostos com a Fórmula I ilustrada acima em que

B é N;

A é (C_1-C_6)alquilsulfonilo, (C_3-C_6)cicloalquilsulfonilo ou (C_3-C_6)cicloalquil(C_1-C_6)alquilsulfonilo, em que

as referidas unidades A estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídas em carbono com flúor;

X é fenilo, tienilo ou tiazolilo em que o referido fenilo, tienilo ou tiazolilo está opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi ou trifluorometoxi;

W é oxi, tio ou sulfonilo;

Z é carboxilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo ou tetrazolilo;

K é metileno ou etileno;

Ar, Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente (C_5-C7)cicloalquilo, fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo ou pirazolilo;

R^1 é halogéneo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, estando os referidos (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo ou $C_3-C_7)$cicloalquil(C_1-C_4)alquilo opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente com hidroxilo, flúor ou cloro; e

R^2 e R^3 são cloro, flúor, metilo, metoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi ou trifluorometilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo A de compostos designado o Grupo B contém os compostos em que

A é (C_1-C_3)alquilsulfonilo;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_4-C_8)$alcileno-, em que o referido $-(C_4-C_8)$alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_2-C_5)alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

$-(C_1-C_3)$alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

$-(C_0-C_4)$alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é $-Ar^1-V-Ar^2$ ou $-Ar^1-O-Ar^2$ em que Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente fenilo, piridilo ou tienilo;

V é uma ligação ou (C1-C2)alcileno;

R^1 é cloro, flúor, (C_1-C_4)alquilo ou (C_1-C_4)alcoxi, estando os referidos (C_1-C_4)alquilo e (C_1-C_4)alcoxi opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente com hidroxilo ou flúor; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente cloro ou flúor.

Compostos especialmente preferidos dentro do Grupo B de compostos são

ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanossulfonil-amino)-heptanóico,

ácido 7-{[4-(3-hidroximetil-tiofen-2-il)-benzil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico, e

ácido 7-[(2'-cloro-bifenil-4-ilmetil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico.

Compostos especialmente preferidos dentro do Grupo B de compostos são compostos em que

a. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é metileno; e
M é 4-(2-hidroximetilfenil)fenilo;

b. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é metileno; e
M é 4-(3-hidroximetiltien-2-il)fenilo; e

c. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é metileno; e
M é 4-(2-clorofenil)fenilo.

Um grupo preferido de compostos, designado o Grupo C, contém os compostos com a Fórmula I como ilustrada acima em que

B é N;

A é (C_1-C_6)alquilsulfonilo, (C_3-C_6)cicloalquilsulfonilo, (C_3-C_6)cicloalquil(C_1-C_6)alquilsulfonilo;

X é fenilo, tienilo ou tiazolilo em que os referidos fenilo, tienilo ou tiazolilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi ou trifluorometiloxi;

W é oxi, tio ou sulfonilo;

Z é carboxilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo ou tetrazolilo;

K é (C_1-C_8)alcileno ou oxi(C_1-C_4)alcileno, em que o referido (C_1-C_8)alcileno é opcionalmente mono-insaturado e em que K está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com metilo, flúor ou cloro;

M é -Ar, em que o referido -Ar é fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, benzo[b]furanilo, benzo[b]tiofenilo, indanilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo,

pirazolilo, pirimidilo, imidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, ciclo-hexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclo-heptilo ou cromanilo;

R^1 é halogéneo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_1-C_7)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, em que os referidos (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_1-C_7)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente com hidroxilo, flúor ou cloro; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, (C_1-C_7)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_5)alcanoílo, ciano, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, formilo, difluorometoxi, trifluorometoxi ou carbamoílo.

É especialmente preferido para os compostos do Grupo C que K não esteja opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com metilo, flúor ou cloro.

Um grupo de compostos que é preferido entre os compostos do Grupo C, designado o Grupo D, contém os compostos em que

K é metileno;

A é (C_1-C_3)alquilsulfonilo;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo em que -Ar está substituído com pelo menos R^1;

R^1 é (C_1-C_7)alquilo ou (C_1-C_5)alcoxi, em que o referido (C_1-C_7)alquilo ou (C_1-C_5)alcoxi está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente cloro, flúor, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi ou trifluorometilo.

São especialmente preferidos entre o Grupo D de compostos

ácido 7-{[4-(1-hidroxi-hexil)-benzil]-metanossulfonil-amino]-heptanóico,

ácido 7-[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico,

ácido 7-{[5-(1-hidroxi-hexil)-tiofen-2-ilmetil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico e

ácido (3-{[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-metil}-fenil)-acético.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo E, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido entre os compostos do Grupo D, designado o Grupo F, contém os compostos em que

Q é -(C_3-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_3-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com de um a quatro átomos de flúor.

Compostos especialmente preferidos entre os compostos do Grupo F de compostos são compostos em que

a. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é metileno; e
M é 4-(1-hidroxi-n-hexileno-1-il)fenilo;

b. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é metileno; e
M é 4-(n-butileno-1-il)fenilo; e

c. A é metilsulfonilo;

Q é n-hexileno;

Z é carboxilo;

K é metileno; e

M é 5-(1-hidroxi-n-hexileno-1-il)tien-2-ilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo G, contém os compostos em que

Q é -X-(C_1-C_5)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que o referido fenilo e tienilo está opcionalmente mono- ou di-substituído independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo H, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_5)alcileno-X-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo I, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um composto especialmente preferido dentro do Grupo I de compostos é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q é 3-metilenofenilmetilo;

Z é carboxilo;

K é metileno; e

M é 4-(n-butileno-1-il)fenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo J, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos inde-

pendentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo K, contém os compostos em que

Q é -(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo L, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo M, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-; e

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo ou tienilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo N, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo O, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos, designado o Grupo P, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo D de compostos designado o Grupo Q, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo C de compostos designado o Grupo R, contém os compostos em que

A é (C_1-C_3)alquilsulfonilo;

K é (C_1-C_8)alcileno;

-Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, benzo-

furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxina, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzo[b]-tiofenilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Os compostos preferidos dentro do Grupo R são

ácido 7-{[3-(3-cloro-fenil)-propil)-metanossulfonil-amino}-heptanóico,

ácido 7-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-propil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico e

ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanossulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo S, contém os compostos em que

Q é $-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-; d

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo T, contém os compostos em que

Q é -(C_3-C_8)alcileno-, em que p referido -(C_3-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com de um a quatro átomos de flúor.

Compostos especialmente preferidos do Grupo T são compostos em que

a. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é propileno; e
M é 3-clorofenilo; e

b. A é metilsulfonilo;
Q é n-hexileno;
Z é carboxilo;
K é propileno; e
M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo U, contém os compostos em que

Q é -X-(C_1-C_5)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo V, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_5)alcileno-X-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um composto especialmente preferido do Grupo V é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q-Z é 3-(2-carboxiltien-5-il)-n-propileno

K é propileno; e

M é 3-clorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo W, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo X, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo Y, contém os compostos em que

Q é -(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo Z, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo A1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-; e

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo ou tienilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo B1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo C1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo D1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo R de compostos, designado o Grupo E1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo C de compostos, designado o Grupo F1, contém os compostos em que

A é (C_1-C_3)alquilsulfonilo;

K é oxi(C_1-C_4)alcileno;

-Ar é fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, benzo-[1,3]dioxolilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Compostos especialmente preferidos do Grupo F1 são

ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanossulfonil-amino}heptanóico,

ácido 5-(3-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanossulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico e

N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanossulfonamida.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o grupo G1, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo H1, contém os compostos em que

Q é -(C_3-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_3-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com de um a quatro átomos de flúor.

Um composto especialmente preferido do grupo H1 de compostos é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q é n-hexileno;

Z é carboxilo;

K é oxietileno; e
M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo I1, contém os compostos em que

Q é -X-(C_1-C_5)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo J1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_5)alcileno-X-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um composto especialmente preferido do grupo J1 é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q-Z é 3-(2-carboxiltien-5-il)-n-propileno;

K é oxietileno; e

M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo K1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo L1, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo M1, contém os compostos em que

Q é -(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos inde-

pendentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo N1, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo O1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-; e

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo ou tienilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo P1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo Q1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo R1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo F1 de compostos, designado o Grupo S1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo C1 de compostos, designado o Grupo T1, contém os compostos em que

A é (C_1-C_3)alquilsulfonilo;

K é (C_3-C_8)alcileno, em que o referido (C_3-C_8)alcileno é mono-insaturado;

-Ar é fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Compostos especialmente preferidos do Grupo T1 são

ácido trans-(4-{[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanossulfonil-amino}-butoxi)-acético,

trans-N-[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-N-[6-(1H-tetrazolil-5-il)-hexil]-metanossulfonamida,

ácido trans-5-(3-{[3-(3,5-Dicloro-fenil)-alil]-metanossulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico e

ácido trans-[3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanossulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético.

Um grupo de compostos que é preferido entre o Grupo T1 de compostos, designado o Grupo U1, contém os compostos em que

Q é $-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-; e

W é oxi.

Um composto especialmente preferido do grupo U1 é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q é metiloxi-n-butileno;

Z é carboxilo;

K é trans-2-n-propenileno; e

M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo V1, contém os compostos em que

Q é -(C_3-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_3-C_8)-alcileno- está opcionalmente substituído com de um a quatro átomos de flúor.

Um composto preferido do Grupo V1 de compostos é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q é n-hexileno;

Z é 5-(1H-tetrazolilo);

K é trans-2-n-propenileno; e

M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo W1, contém os compostos em que

Q é -X-(C_1-C_5)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e

tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo X1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_5)alcileno-X-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um composto preferido do Grupo X1 é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q-Z é 3-(2-carboxiltien-5-il)-n-propileno;

K é trans-2-n-propenileno; e

M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo Y1, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo Z1, contém os compostos em que

Q é $-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo A2, contém os compostos em que

Q é $-(C_0-C_4)$alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi; e

W é oxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo B2, contém os compostos em que

Q é -(C_2-C_4)alcileno-W-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo C2, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_1-C_4)alcileno-; e

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo ou tienilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo D2, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo E2, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_3)alcileno-etenileno-(C_0-C_2)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

W é oxi; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo F2, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-(C_1-C_4)alcileno-.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo T1 de compostos, designado o Grupo G2, contém os compostos em que

Q é -(C_1-C_4)alcileno-etinileno-X-(C_0-C_3)alcileno-; e

X é tienilo ou fenilo; em que os referidos fenilo e tienilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo ou metoxi.

Um grupo preferido de compostos, designado o Grupo H2, contém os compostos com a Fórmula I como ilustrada acima em que

B é N;

A é (C_1-C_6)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alcanoílo em que as referidas unidades A estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídas em carbono independentemente com hidroxilo ou halogéneo;

X é fenilo, tienilo ou tiazolilo em que os referidos fenilo, tienilo ou tiazolilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi ou trifluorometoxi;

W é oxi, tio ou sulfonilo;

Z é carboxilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo ou tetrazolilo;

K é (C_1-C_8)alcileno ou oxi(C_1-C_4)alcileno, em que o referido (C_1-C_8)alcileno é opcionalmente mono-insaturado e em que K está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com metilo, flúor ou cloro;

Ar é (C_5-C_7)cicloalquilo, fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, benzo[b]-furanilo, benzo[b]tiofenilo, indanilo, furanilo, benzo-[1,3]dioxolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, pira-zolilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, ciclo-hexilo, ciclopentilo, ou cromanilo;

Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente (C_5-C_7)-cicloalquilo, fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, piri-midilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo ou pirazolilo;

R^1 é halogéneo, (C_0-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_1-C_7)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, em que os referidos (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_1-C_7)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente com hidroxilo, flúor ou cloro; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorome-tilo, (C_1-C_7)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_5)alcanoílo, ciano, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, formi-lo ou carbamoílo.

É especialmente preferido para o Grupo H2 que K não seja opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com metilo, flúor ou cloro.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo H2 de compostos, designado o Grupo I2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido (C_1-C_6)alcanoílo está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_4-C_8)$alcileno-, em que o referido $-(C_4-C_8)$alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_2-C_5)$alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

$-(C_1-C_3)$alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

$-(C_0-C_4)$alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-,

K é metileno ou etileno;

M é $-Ar^1-V-Ar^2$ ou $-Ar^1-O-Ar^2$ em que Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente fenilo, piridilo ou tienilo;

V é uma ligação ou (C1-C2)alcileno;

R^1 é cloro, flúor, (C_1-C_4)alquilo ou (C_1-C_6)alcoxi, em que o referido (C_1-C_4)alquilo e (C_1-C_6)alcoxi está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente cloro ou flúor.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo H2 de compostos, designado o Grupo J2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido (C_1-C_6)alcanoílo está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente em carbono com hidroxilo ou halogéneo;

K é metileno;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_4-C_8)$alcileno-, em que o referido $-(C_4-C_8)$alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_2-C_5)$alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

$-(C_1-C_3)$alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

$-(C_0-C_4)$alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo em que -Ar é substituído com pelo menos R^1;

R^1 é (C_1-C_7)alquilo ou (C_1-C_5)alcoxi, em que o referido (C_1-C_7)alquilo ou (C_1-C_5)alcoxi está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente cloro, flúor, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi ou trifluorometilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo H2 de compostos, designado o Grupo K2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo, em que o referido (C_1-C_6)alcanoílo está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

K é (C_1-C_8)alcileno;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_4-C_8)$alcileno-, em que o referido $-(C_4-C_8)$alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_2-C_5)$alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tienilo, benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzo[b]tiofenilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo H2 de compostos, designado o Grupo L2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido (C_1-C_6)alcanoílo está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

K é oxi(C_1-C_4)alcileno;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_2-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tienilo, benzo[1,3]dioxolilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo H2 de compostos, designado o Grupo M2, contém os compostos em que

A é (C_3-C_6)alcanoílo em que o referido (C_3-C_6)alcanoílo está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

K é (C_3-C_8)alcileno, em que o referido (C_3-C_8)alcileno é mono-insaturado;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_2-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tienilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Um grupo preferido de compostos, designado o Grupo N2, contém os compostos com a Fórmula I como ilustrada acima em que

B é C(H);

A é (C_1-C_6)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_6)alcanoílo em que as referidas unidades A estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídas em carbono independentemente com hidroxilo ou halogéneo;

X é fenilo, tienilo ou tiazolilo em que os referidos fenilo, tienilo ou tiazolilo estão opcionalmente mono- ou di-substituídos independentemente com flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, difluorometoxi ou trifluorometoxi;

W é oxi, tio ou sulfonilo;

Z é carboxilo, (C_1-C_4)alcoxicarbonilo ou tetrazolilo;

K é (C_1-C_8)alcileno ou oxi(C_1-C_4)alcileno, em que o referido (C_1-C_8)alcileno é opcionalmente mono-insaturado e em que K está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com hidroxilo, flúor ou cloro;

Ar é (C_5-C_7)cicloalquilo, fenilo, tienilo, piridilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftalenilo, benzo[b]-furanilo, benzo[b]tiofenilo, indanilo, furanilo, benzo-[1,3]dioxolilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, pira-zolilo, pirimidilo, pirazinilo, imidazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, indolilo, 1,2,3,4-tetra-hidronaftalenilo, ciclo-hexilo, ciclopentilo, ou cromanilo;

Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente (C_5-C_7)-cicloalquilo, fenilo, tienilo, tiazolilo, piridilo, pirimidilo, oxazolilo, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazinilo ou pirazolilo;

R^1 é halogéneo, (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_1-C_7)alcanoílo ou (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, em que os referidos (C_1-C_6)alcoxi, (C_1-C_7)-alquilo, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_1-C_7)alcanoílo ou (C_3-C_7)-cicloalquil(C_1-C_4)alquilo estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente com hidroxilo, flúor ou

cloro; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometilo, (C_1-C_7)alquilo, (C_1-C_4)alcoxi, (C_1-C_5)alcanoílo, ciano, (C_3-C_7)cicloalquilo, (C_3-C_7)cicloalquil(C_1-C_4)alquilo, formilo ou carbamoílo.

É especialmente preferido para o Grupo N2 que K não esteja opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com metilo, flúor ou cloro.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo N2 de compostos, designado o Grupo O2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido está A opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

Q é

$-(C_2-C_6)$alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_4-C_8)$alcileno-, em que o referido $-(C_4-C_8)$alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_2-C_5)$alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

$-(C_1-C_3)$alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

K é metileno ou etileno;

M é -Ar^1-V-Ar^2 ou -Ar^1-O-Ar^2 em que Ar^1 e Ar^2 são cada um independentemente fenilo, piridilo ou tienilo;

V é uma ligação ou (C1-C2)alcileno;

R^1 é cloro, flúor, (C_1-C_4)alquilo ou (C_1-C_4)alcoxi, em que os referidos (C_1-C_4)alquilo e (C_1-C_4)alcoxi estão opcionalmente mono-, di- ou tri-substituídos independentemente com hidroxilo ou flúor; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente cloro ou flúor.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo N2 de compostos, designado o Grupo P2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido A está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com hidroxilo ou halogéneo;

K é metileno;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno-

está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

$-X-(C_2-C_5)$alcileno-,

$-(C_1-C_5)$alcileno-X-,

$-(C_1-C_3)$alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

$-(C_2-C_4)$alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

$-(C_0-C_4)$alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tiazolilo, piridilo, tienilo, oxazolilo, furanilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo em que -Ar está substituído com apelo menos R^1;

R^1 é (C_1-C_7)alquilo ou (C_1-C_6)alcoxi, em que o referido (C_1-C_7)alquilo ou (C_1-C_6)alcoxi está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído independentemente com hidroxilo ou flúor; e

R^2 e R^3 são cada um independentemente cloro, flúor, metilo, difluorometoxi, trifluorometoxi ou trifluorometilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo N2 de compostos, designado o Grupo Q2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido A está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

K é (C_1-C_8)alcileno;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_2-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tienilo, benzofuranilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-di-hidrobenzo[1,4]dioxinilo, 2,3-di-hidrobenzofuranilo, benzimidazolilo, benzo[b]tiofenilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo N2 de compostos, designado o Grupo R2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido A está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

K é oxi(C_1-C_4)alcileno;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_2-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tienilo, benzo[1,3]dioxolilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Um grupo de compostos que é preferido do Grupo N2 de compostos, designado o Grupo S2, contém os compostos em que

A é (C_1-C_6)alcanoílo em que o referido A está opcionalmente mono-, di- ou tri-substituído em carbono independentemente com halogéneo;

K é (C_3-C_8)alcileno, em que o referido (C_3-C_8)alcileno é mono-insaturado;

Q é

-(C_2-C_6)alcileno-W-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_4-C_8)alcileno-, em que o referido -(C_4-C_8)alcileno- está opcionalmente substituído com até quatro substituintes seleccionados independentemente de flúor ou (C_1-C_4)alquilo,

-X-(C_2-C_5)alcileno-,

-(C_1-C_5)alcileno-X-,

-(C_1-C_3)alcileno-X-(C_1-C_3)alcileno-,

-(C_2-C_4)alcileno-W-X-(C_0-C_3)alcileno-, ou

-(C_0-C_4)alcileno-X-W-(C_1-C_3)alcileno-;

M é -Ar e -Ar é fenilo, tienilo, ciclopentilo ou ciclo-hexilo; e

R^1, R^2 e R^3 são cada um independentemente hidroxilo, halogéneo, trifluorometilo, trifluorometoxi, (C_1-C_4)alcoxi ou (C_1-C_7)alquilo.

Um composto especialmente preferido do Grupo J2 de compostos é um composto em que

A é propanoílo;

Q é n-hexileno;

Z é carboxilo;

K é metileno; e

M é 4-(n-1-hidroxil-hexil)fenilo.

Um composto especialmente preferido do Grupo H1 de compostos é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q é n-hexileno;

Z é 5-(1H-tetrazolilo);

K é oxietilo; e

M é 3,5-diclorofenilo.

Um composto especialmente preferido do Grupo Y1 de compostos é um composto em que

A é metilsulfonilo;

Q é 3-metilenofenilmetilo;

Z é carboxilo;

K é trans-2-n-propenileno; e

M é 3,5-diclorofenilo.

Um grupo de compostos especialmente preferido é

ácido (3-{[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-metil}-fenil)-acético;

ácido 7-{[4-(1-hidroxi-hexil)-benzil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico;

ácido 7-[(4-hidroxi-nonil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico;

ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico;

ácido 7-[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico;

ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico;

ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanossulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

ácido trans-[3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanossulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético; ou

N-[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanossulfonamida.

Uma dosagem preferida é cerca de 0,001 a 100 mg/kg/dia do composto de Fórmula I. Uma dosagem especialmente preferida é cerca de 0,01 a 50 mg/kg/dia do composto de Fórmula I.

Por agonização selectiva do subtipo de receptores EP2 significa-se a ligação selectivamente ao subtipo de receptores EP2 preferencialmente (de pelo menos 5 vezes) em relação a EP1, EP3 e EP4 e interacção com o receptor EP2 que resulta em produção aumentada de AMP cíclico.

Por agonista selectivo de EP2 significa-se um composto que se liga ao receptor EP2 preferencialmente (de pelo menos 5 vezes) em relação a EP1, EP3, EP4. Além disso, um agonista selectivo de EP2 liga-se e interactua com o receptor EP2 que resulta em produção aumentada de AMP cíclico.

A frase "patologia que apresenta massa óssea reduzida" refere-se a uma patologia em que o nível de massa óssea está abaixo da idade específica normal definida em normas pela Organização Mundial de Saúde "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". Em "patologia que apresenta massa óssea reduzida" estão incluídas a osteoporose primária e secundária. A osteoporose secundária inclui osteoporose induzida por glucocorticóides, A osteoporose induzida por hipertiroidismo, a osteoporose induzida por imobilização, a osteoporose induzida por heparina e a osteoporose induzida por imunossupressão. Também está incluída a doença periodôntica, perda de massa óssea alveolar, perda de massa óssea por osteotomia e rarefação óssea idiopática na infância. "Patologia que apresenta massa óssea reduzida" também inclui complicações da osteoporose no longo prazo como curvatura da coluna, perda de altura, cirurgia protética.

A frase "patologia que apresenta massa óssea reduzida" também se refere a um mamífero que se sabe que tem um probabilidade significativamente mais alta do que a média de desenvolver doenças como as descritas acima incluindo osteoporose (*e.g.*, mulheres pós-menopáusicas, homens com mais de 60 anos).

Outras utilizações de aumento ou melhoramento da massa óssea incluem aumento da taxa de cicatrização de fracturas ósseas, melhoramento da taxa de enxertos ósseos com êxito, cicatrização óssea após reconstrução facial ou reconstrução do maxilar ou reconstrução da mandíbula, incorporação protética, sinostose vertebral ou extensão de ossos longos.

Os especialistas na matéria reconhecerão que o termo massa óssea se refere efectivamente a massa óssea por unidade de área que é por vezes (embora de forma não estritamente correcta) referida como densidade mineral óssea.

O termo "que trata", "tratar" ou "tratamento" tal como aqui utilizado inclui tratamento preventivo (*e.g.*, profiláctico) e paliativo.

Por "farmaceuticamente aceitável" significa-se que o veículo, diluente, excipientes e/ou sal tem de ser compatível com os outros componentes da formulação e não nocivo para quem o recebe.

A expressão "pró-fármaco" refere-se a compostos que são precursores do fármaco, que após a administração libertam o fármaco *in vivo* através de algum processo químico ou fisiológico (*e.g.*, um pró-fármaco ao ser levado ao pH fisiológico é convertido na forma de fármaco desejada). Pró-fármacos exemplificativos libertam por clivagem o correspondente ácido livre, e esses resíduos formadores de ésteres hidrolisáveis dos compostos de Fórmula I incluem mas não estão limitados a substituintes em que a unidade Z é independentemente carboxilo e o hidrogénio livre está substituído por (C_1-C_4)alquilo, (C_2-C_7)alcanoíloximetilo, 1-(alcanoíloxi)etilo com desde 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcanoíloxi)-etilo com desde

5 a 10 átomos de carbono, alcoxicarboniloximetilo com desde 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcoxicarboniloxi)etilo com desde 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcoxicarboniloxi)etilo com desde 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcoxicarbonil)aminometilo com desde 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcoxicarbonil)amino)etilo com desde 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gama-butirolacton-4-ilo, di-N,N-(C_1-C_2)alquilamino(C_2-C_3)alquilo (como b-dimetilaminoetilo), carbamoíl-(C_1-C_2)alquilo, N,N-di(C_1-C_2)alquilcarbamoíl-(C_1-C_2)alquilo e piperidino-, pirrolidino- ou morfolino(C_2-C_3)alquilo.

Por alcileno significa-se hidrocarboneto (de cadeia linear ou ramificada) saturado em que um átomo de hidrogénio foi retirado de cada um dos carbonos terminais (*e.g.*, metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, heptileno).

Por halogéneo significa-se cloro, bromo, iodo ou flúor.

Por alquilo significa-se hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou hidrocarboneto saturado de cadeia ramificada. Exemplificativos desses grupos alquilo (considerando que o comprimento indicado abrange o exemplo específico) são metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, butilo terciário, pentilo, isopentilo, neopentilo, pentilo terciário, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, hexilo, iso-hexilo, heptilo e octilo.

Por alcoxi significa-se alquilo saturado de cadeia linear ou alquilo saturado de cadeia ramificada ligado através de um oxi. Exemplificativos desses grupos alcoxi (considerando que o comprimento indicado abrange o exemplo específico) são metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, butoxi terciário, pentoxi, isopentoxi, neopentoxi, pentoxi terciário, hexoxi, iso-hexoxi, heptoxi e octoxi.

Tal como aqui utilizado o termo mono-N- ou di-N,N-(C_1-C_x)alquil.. refere-se à unidade (C_1-C_x)alquilo tomada independentemente quando é di-N,N-(C_1-C_x)alquilo... (x refere-se a números inteiros).

Salvo indicação em contrário as unidades "M" definidas acima estão opcionalmente substituídas (*e.g.*, a simples listagem de um substituinte como R^1 num subgrupo ou numa reivindicação dependente não significa que M esteja sempre substituído com a unidade R^1, salvo se for afirmado que a unidade M está substituída com R^1).

Entender-se-á que se uma unidade carbocíclica ou heterocíclica puder estar ligada ou de outra forma fixada a um dado substrato, através de diferentes átomos do anel sem indicação de um ponto de fixação específico, então estão contemplados todos os pontos possíveis, quer seja através de um átomo de carbono ou, por exemplo, um átomo de azoto trivalente. Por exemplo, o termo "piridilo" significa 2-, 3-

ou 4-piridilo, o termo "tienilo" significa 2- ou 3-tienilo, e assim por diante.

A expressão "sal farmaceuticamente aceitável" refere-se a sais aniónicos não tóxicos contendo aniões tais como (mas não limitados a) cloreto, brometo, iodeto, sulfato, bissulfato, fosfato, acetato, maleato, fumarato, oxalato, lactato, tartarato, citrato, gluconato, metanossulfonato e 4-tolueno-sulfonato. A expressão também se refere a sais catiónicos não tóxicos tais como (mas não limitados a) os de sódio, potássio, cálcio, magnésio, amónio ou benzatina (N,N'-dibenziletilenodiamina) protonada, colina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, meglumina (N-metil-glucamina), benetamina (N-benzilfenetilamina), piperazina ou trometamina (2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol).

Tal como aqui utilizadas, as expressões "solvente inerte à reacção" e "solvente inerte" referem-se a um solvente que não interactua com materiais de partida, reagentes, intermediários ou produtos de um modo que afecte de forma adversa o rendimento do produto desejado.

O sinal negativo ou positivo entre parêntesis aqui utilizado na nomenclatura indica a direcção em que o plano da luz polarizada é desviado pelo estereoisómero específico.

O químico com conhecimentos correntes saberá que certos compostos desta invenção conterão um ou mais átomos

que podem estar numa configuração estereoquímica ou geométrica específica, dando origem a estereoisómeros e isómeros de configuração. Todos esses isómeros e as suas misturas estão incluídos nesta invenção. Também estão incluídos os hidratos dos compostos desta invenção.

O químico com conhecimentos correntes da matéria saberá que certas combinações de substituintes contendo heteroátomos listados nesta invenção definem compostos que serão menos estáveis em condições fisiológicas (*e.g.*, os que contêm ligações acetal ou aminal). Em conformidade, esses compostos são menos preferidos.

DTT significa ditiotreitol. DMSO significa sulfóxido de dimetilo. EDTA significa ácido etilenodiamino tetraacético.

Os compostos desta invenção resultam em formação de massa óssea que resulta em taxas de fracturas diminuídas. Esta invenção faz uma contribuição significativa para a arte proporcionando compostos e métodos que aumentam a formação de massa óssea resultando na prevenção, retardação e/ou regressão de osteoporose e doenças ósseas relacionadas.

Outras características e vantagens serão evidentes da especificação e reivindicações que descrevem a invenção.

DESCRIÇÃO PORMENORIZADA DA INVENÇÃO

Qualquer agonista E2 de prostaglandinas selectivo para o subtipo de receptores EP2 pode ser utilizado como o composto activo desta invenção. O termo agonista selectivo de EP2 significa um composto que se liga preferencialmente (pelo menos cinco vezes mais) ao receptor EP2 em relação a EP1, EP3, EP4. Além disso, um agonista selectivo de EP2 liga-se e interactua com o receptor EP2 para dar um aumento da produção de AMP cíclico (*e.g.*, ver o ensaio de ligação a EP2 descrito adiante e o ensaio de AMP cíclico descrito adiante).

Em geral os compostos selectivos para EP2 desta invenção podem ser produzidos por processos que incluem processos conhecidos nas artes químicas.

Em particular, os compostos de Fórmula I descritos acima no Sumário podem ser preparados de acordo com a descrição seguinte.

Alguns substituintes (*e.g.*, carboxilo) podem ser melhor preparados através da conversão de outro grupo funcional (para carboxilo os exemplos são hidroxilo ou carboxaldeído) numa altura posterior da sequência sintética.

Em geral, os compostos de fórmula I em que B é azoto podem ser preparados por alquilação sequencial da sulfonamida ou amida com dois halogenetos de alquilo ou

sulfonatos de alquilo apropriados; ou aminação redutiva de uma amina contendo a funcionalidade ácida necessária (adequadamente protegida) com um aldeído seguida por reacção com um agente acilante ou um cloreto de sulfonilo seguida por hidrólise.

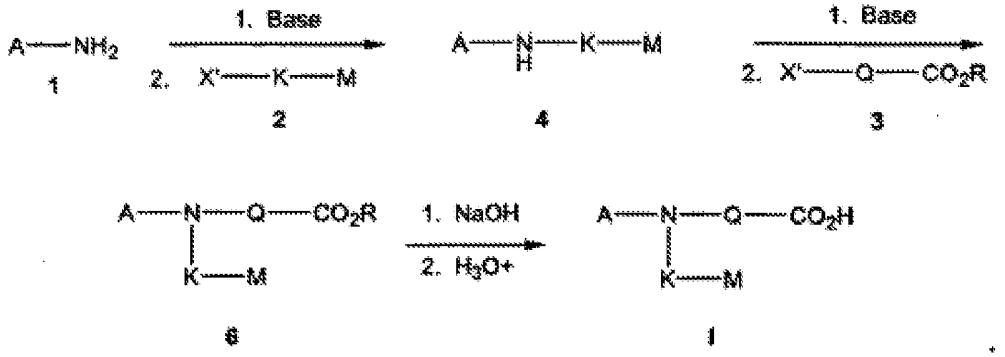
Genericamente, os compostos de Fórmula I (em que B é N (azoto) e A, K, M e Q são como descritos no Sumário) podem ser preparados de acordo com os métodos descritos nos ESQUEMAS 1 e 2 adiante. Em geral, as sequências envolvem alquilação sequencial da sulfonamida ou amida apropriada de fórmula 1 com dois halogenetos de alquilo ou sulfonatos de alquilo apropriados. É de notar que os ESQUEMAS 1 e 2 apenas diferem quanto à ordem de adição dos dois agentes alquilantes. A ordem de alquilação é tipicamente escolhida dependendo da reactividade da cadeia lateral electrófila. De forma a reduzir a quantidade de dialquilação que ocorre no primeiro passo de alquilação, tipicamente é introduzida primeiro a cadeia lateral electrófila menos reactiva. Um dos agentes alquilantes tipicamente contém um ácido carboxílico ou isostere de ácido mascarado com um grupo protector apropriado. Nos ESQUEMAS 1 e 2, o precursor de ácido de fórmula 3 é um éster carboxílico em que R representa um alquilo inferior de cadeia linear, preferencialmente metilo ou etilo, ou um grupo *terc*-butilo ou fenilo. Podem ser utilizados outros isosteres de ácido por modificação apropriada destes ESQUEMAS utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria (para um exemplo, ver ESQUEMA 6 que descreve a preparação de um tetrazole). Os agentes alquilantes típicos são primários, secundários, benzílicos ou

alílicos e são preferencialmente brometos de alquilo ou iodetos de alquilo.

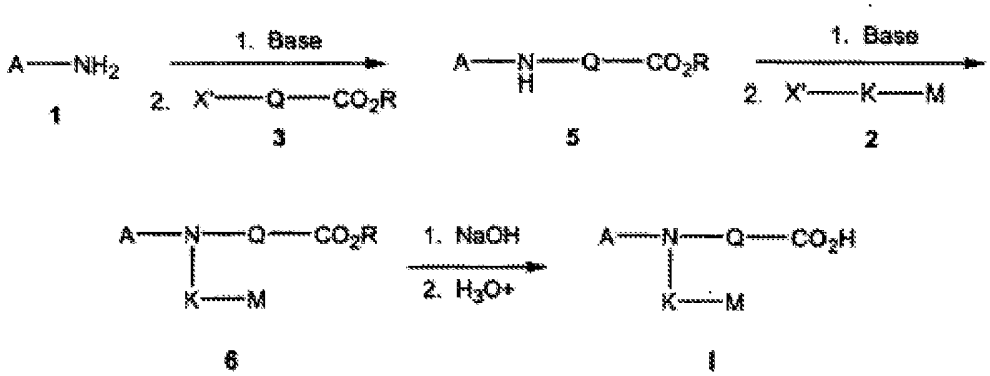
A sulfonamida ou amida de fórmula 1 é convertida no seu anião com uma base forte tal como hidreto de sódio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, *terc*-butóxido de potássio, etc. num solvente aprótico tal como dimetil-formamida, tetra-hidrofurano (THF) ou dimetilformamida/ben-zeno a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 100°C. O anião resultante é alquilado com o halogeneto de alquilo ou sulfonato de alquilo apropriado de fórmula 2 ou 3 (em que X' é halogeneto ou sulfonato) a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 100°C para dar o correspondente composto alquilado de fórmula 4 ou 5. Em alguns casos, são obtidas quantidades variáveis de um produto secundário resultante da dialquilação da amida ou da sulfonamida e podem ser retiradas utilizando técnicas cromatográficas, preferencialmente por cromatografia "flash" (W. C. Still, M. Kahn, A. Mitra, *J. Org. Chem.* **43**, 2923, 1978). Os compostos de fórmula 4 ou 5 são convertidos de novo no anião utilizando uma base adequada tal como hidreto de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, *terc*-butóxido de potássio ou carbonato de potássio num solvente aprótico tal como dimetilformamida, THF, dimetilformamida/benzeno, ou acetona a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 100°C. A alquilação (tal como descrito acima) com o segundo halogeneto de alquilo ou sulfonato de alquilo apropriado (composto de fórmula 3 ou

2) dá o correspondente éster de fórmula 6. O éster de fórmula 6 é hidrolisado ao correspondente ácido de fórmula I (em casos em que R representa metilo ou etilo) com uma solução aquosa básica diluída (preferencialmente hidróxido de sódio ou de potássio em metanol ou etanol aquoso), hidróxido de lítio em solvente alcoólico aquoso, tetra-hidrofurano aquoso a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 80°C, ou por utilização de métodos descritos em "Protecting Groups in Organic Synthesis," Second Edition, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley e Sons, Inc., 1991.

ESQUEMA 1



ESQUEMA 2



Os compostos de fórmula I (*e.g.*, compostos de fórmula 13 ou 14 em que B é N e A, K, M, Q e Z são como definidos no Sumário) também podem ser preparados a partir de aminas (para exemplos ver os ESQUEMAS 3-4). Genericamente, os materiais de partida aminas apropriados (compostos de fórmula 9 e 10) podem ser obtidos comercialmente ou podem ser preparados utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria (ver "The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives," Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1982). Por exemplo, de acordo com os ESQUEMAS 3 e 4, os materiais de partida aminas podem ser preparados a partir dos correspondentes nitrilos de fórmula 7 ou 8. Os nitrilos ou estão disponíveis de fontes comerciais ou podem ser preparados utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria (ver Rappaport, "The Chemistry of the Cyano Group," Interscience, New York, 1970 ou Patai e Rappaport, "The Chemistry of Functional Groups," pt. 2, Wiley, New York, 1983). O nitrilo de fórmula 7 ou 8 é reduzido com um agente redutor tal como um complexo de borano-tetra-hidrofurano, complexo de borano-sulfureto de metilo, hidreto de alumínio e lítio, ou hidrogenação na presença de níquel de Raney ou um catalisador de platina ou paládio num solvente prótico tal como metanol ou etanol a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 50°C. A amina de fórmula 9 ou 10 resultante é convertida na sulfonamida ou amida de fórmula 11 ou 12 por tratamento (acilação) com um cloreto de ácido ou cloreto de sulfonilo na presença de uma base forte tal como trietilamina, piridina ou 4-metilmorfolina num solvente

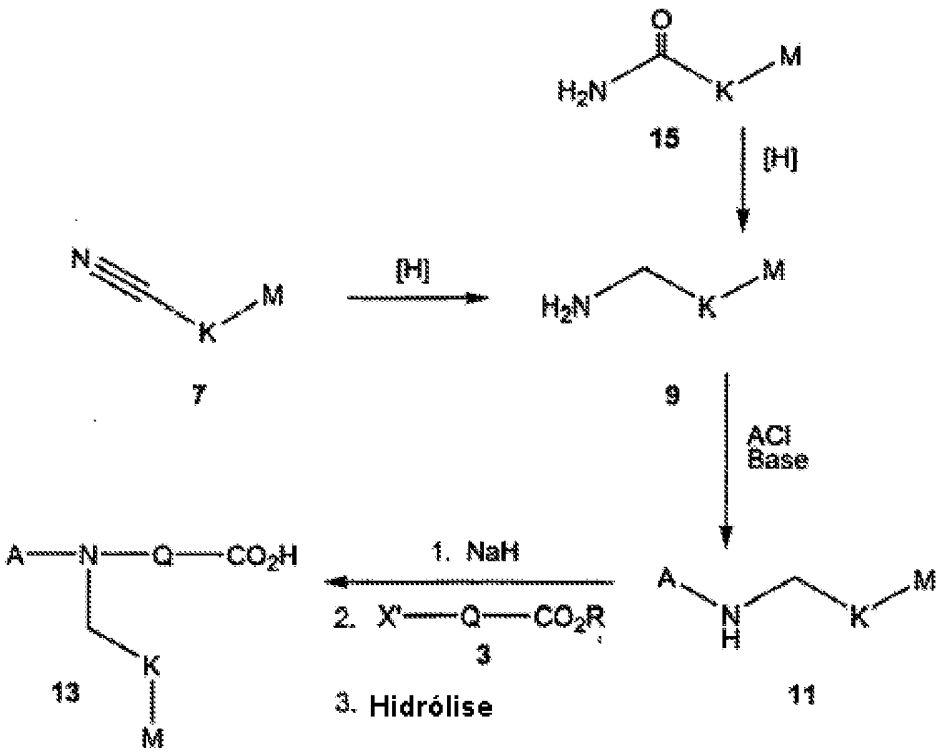
aprótico tal como cloreto de metileno ou éter dietílico a uma temperatura de cerca de -20°C até cerca de 50°C. Alternativamente, a condensação de aminas de fórmulas 9 ou 10 com ácidos carboxílicos é convenientemente realizada num solvente inerte tal como diclorometano ou N,N-dimetil-formamida (DMF) por um reagente de condensação tal como cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) ou 1,3-diciclo-hexilcarbodiimida (DCC) na presença de hidrato de 1-hidroxibenzotriazole (HOBT) para dar compostos de fórmula 11 ou 12. No caso em que a amina está presente como o sal cloridrato, é preferido adicionar um equivalente de uma base adequada tal como trietilamina à mistura reacci-onal. Alternativamente, a condensação pode ser realizada com um reagente de condensação tal como hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfónio (BOP) num solvente inerte tal como metanol. Essas reacções de conden-sação são geralmente realizadas a temperaturas de cerca de -30°C até cerca de 80°C, preferencialmente 0°C até cerca de 25°C. Para uma discussão de condições utilizadas para acoplamento de péptidos ver Houben-Weilo, Vol. XV, part 11, E. Wunsch, Ed., George Theime Verlag, 1974, Stuttgart. A alquilação e se desejado, a desprotecção, do composto de fórmula 11 ou 12 como descrito nos ESQUEMAS 1 e 2 dá o cor-respondente composto ácido de fórmula 13 e 14.

As aminas de fórmula 9 e 10 também podem ser prepa-radas por redução das amidas de fórmula 15 e 16. A redução pode ser realizada utilizando reagentes como complexo de borano-tetra-hidrofurano, complexo de borano-sulfureto de

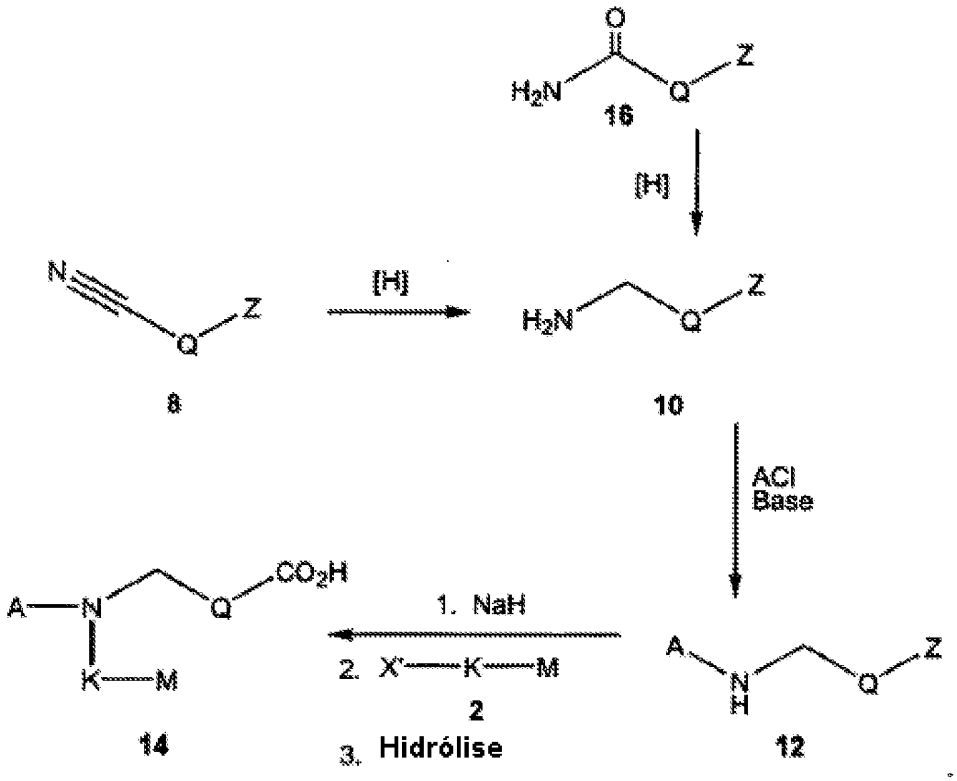
metilo, ou hidreto de diisobutilalumínio num solvente aprótico tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 60°C.

As aminas de fórmula 9 e 10 também podem ser obtidas a partir dos correspondentes precursores nitro por redução do grupo nitro utilizando reagentes redutores tais como zinco/HCl, hidrogenação na presença de níquel de Raney, catalisadores de paládio ou platina, e outros reagentes como descrito por P. N. Rylander em "Hydrogenation Methods", Academic Press, New York, 1985.

ESQUEMA 3



ESQUEMA 4

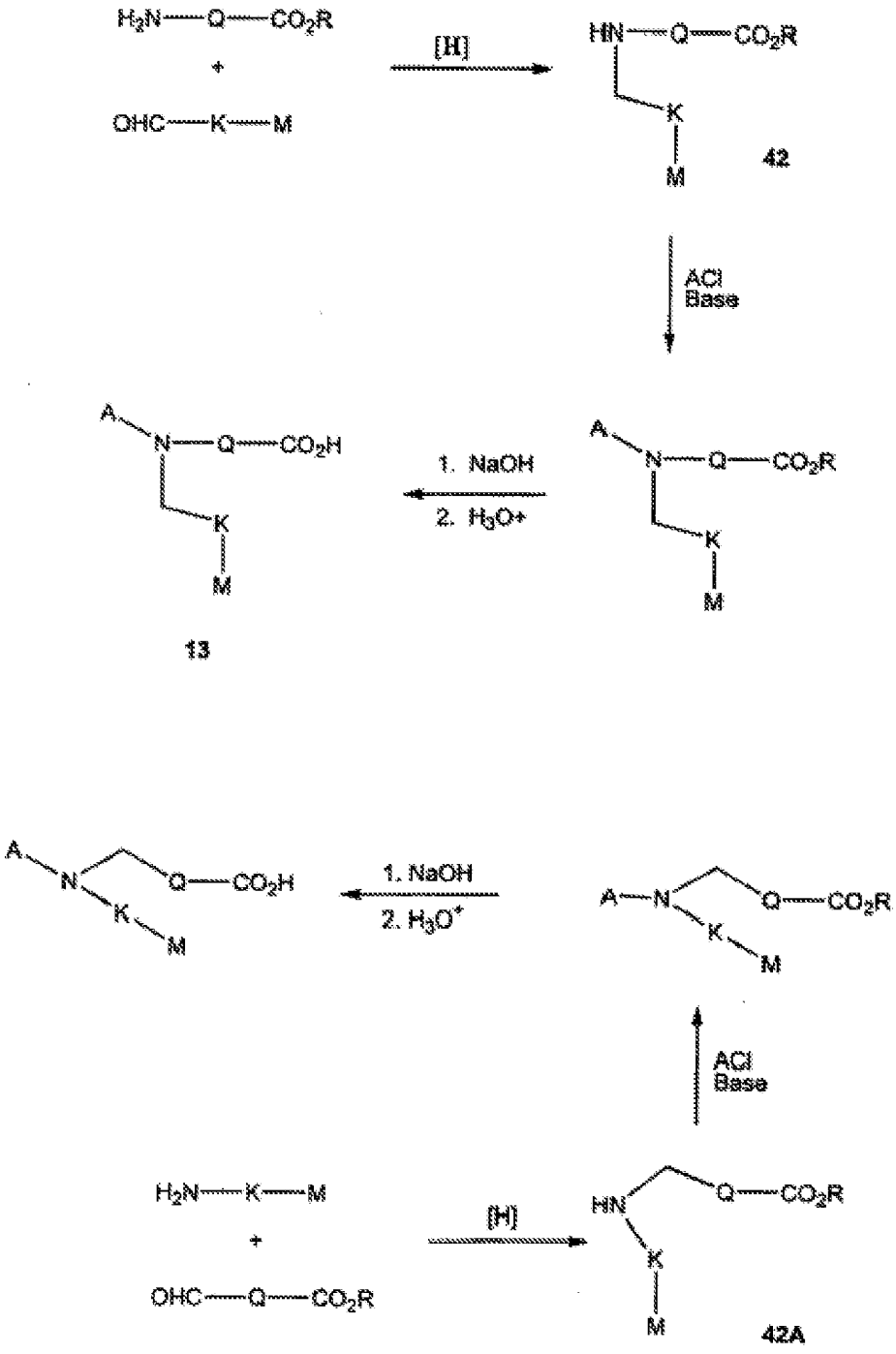


A descrição e a preparação de outras aminas e agentes alquilantes úteis para as sínteses referidas acima estão apresentadas adiante na secção intitulada PREPARAÇÕES.

Uma alternativa à química de alquilação descrita acima para a preparação dos compostos de fórmula I (em que B é N e A, K, M e Q são como descritos no Sumário) envolve a aminação redutiva de uma amina contendo a necessária funcionalidade ácida (adequadamente protegida) com um aldeído e está ilustrada no ESQUEMA 5. Alternativamente, o aldeído pode conter a funcionalidade ácida para condensação com uma amina.

A aminação redutiva é tipicamente realizada com um agente redutor tal como cianoboro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio preferencialmente a um pH entre 6 e 8. A reacção é normalmente realizada num solvente prótico tal como metanol ou etanol a temperaturas de cerca de -78°C até cerca de 40°C (para uma das principais referências ver A. Abdel-Magid, C. Maryanoff, K. Carson, *Tetrahedron Lett.* **39**, 31, 5595-5598, 1990). Outras condições envolvem a utilização de isopropóxido de titânio e cianoboro-hidreto de sódio (R. J. Mattson *et al.*, *J. Org. Chem.* 1990, **55**, 2552-4) ou a pré-formação da imina em condições desidratantes seguida por redução. A amina resultante de fórmula 42, 42A é transformada na sulfonamida ou amida desejada por condensação com um cloreto de ácido, cloreto de sulfonilo ou ácido carboxílico tal como descrito nos ESQUEMAS 3 e 4. Se desejado, a hidrólise dá o ácido correspondente.

ESQUEMA 5

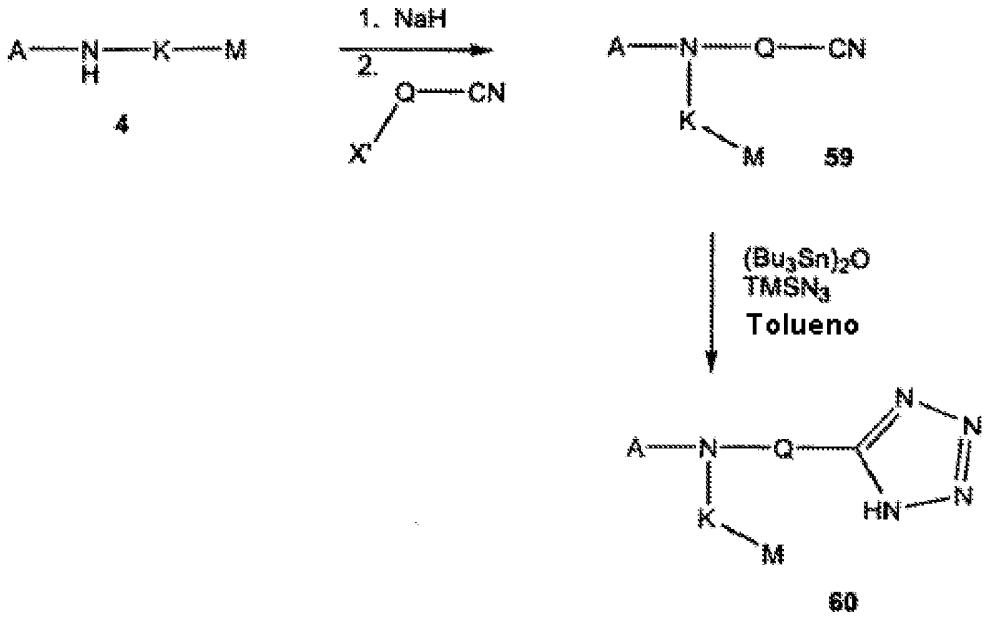


A descrição e utilização de aldeídos úteis no

ESQUEMA 5 acima referido pode ser encontrada na secção de PREPARAÇÕES.

Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de fórmula I (*i.e.*, tetrazoles de fórmula 60 em que B é N e A, K, M e Q são como descritos acima) está descrito no ESQUEMA 6. A sulfonamida ou amida de partida de fórmula 4 é alquilada com o halogeneto ou sulfonato de alquilo apropriado (em que X' é halogeneto ou sulfonato), preferencialmente um brometo, iodeto ou sulfonato de alquilo primário, secundário, benzílico ou alílico, que contém um nitrilo para dar compostos de fórmula 59. A alquilação é realizada por tratamento do composto de fórmula 59 com uma base tal como hidreto de sódio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio, terc-butóxido de potássio ou carbonato de potássio num solvente aprótico tal como dimetilformamida, dimetilformamida/benzeno, ou acetona. A alquilação ocorre a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 100°C. As condições preferidas para conversão do nitrilo resultante no tetrazole de fórmula 60 envolvem tratamento com óxido de dibutilestanho e trimetilsililazida, em tolueno a refluxo (S. J. Wittenberger e B. G. Donner, *J. Org. Chem.* 1993, **58**, 4139-4141, 1993). Para um artigo de revisão sobre preparações alternativas de tetrazoles ver R. N. Butler, Tetrazoles, *In* Comprehensive Heterocyclic Chemistry; Potts, K. T. Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1984, Vol. 5, pp. 791-838.

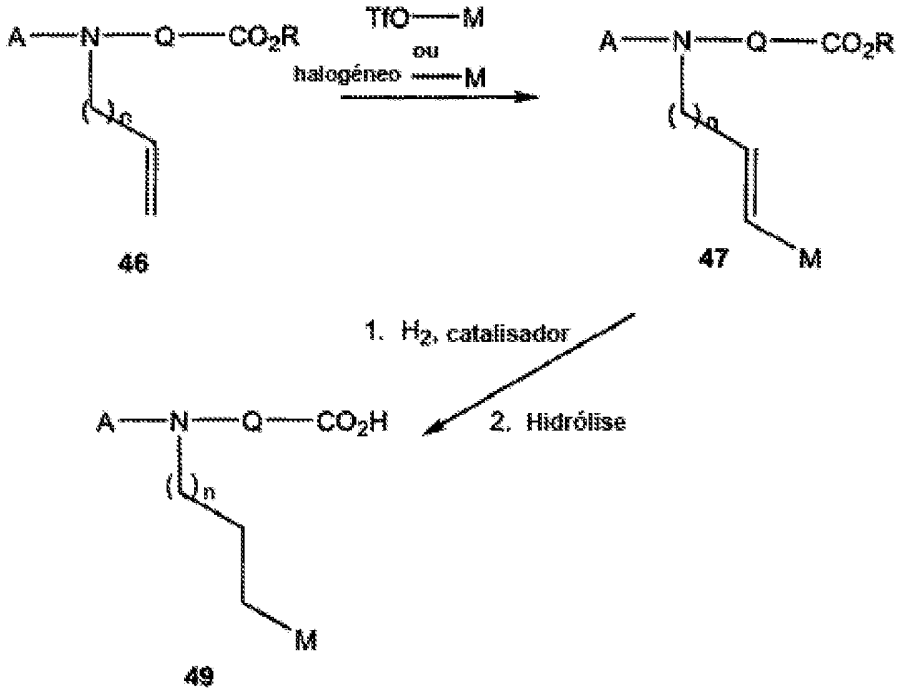
ESQUEMA 6



Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de fórmula I (em que B é N e A, Q e M são como descritos no Sumário) está descrito no ESQUEMA 7. Os ésteres de fórmula 46 podem ser preparados utilizando os procedimentos descritos anteriormente (ver ESQUEMAS 1 e 2). O acoplamento de Heck subsequente deste intermediário com um halogeneto de arilo (preferencialmente um brometo de arilo ou iodeto de arilo), um triflato de arilo, ou um sistema em anel que contém um iodeto, brometo ou triflato de vinilo, é realizado com um catalisador de paládio, tal como acetato de paládio ou tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0) na presença de uma trialquilamina, tal como trietilamina. Nalguns casos, pode adicionar-se uma triarilfosfina à reacção. A reacção é tipicamente realizada num solvente aprótico tal como dimetilformamida ou acetonitrilo a uma temperatura de cerca

de 0°C até cerca de 150°C (ver R. F. Heck em Comp. Org. Syn., Vol. 4, Ch. 4.3, p. 833 ou Daves e Hallberg, *Chem. Rev.* 1989, **89**, 1433). Se desejado os compostos de fórmula 47 podem ser hidrolisados ao ácido correspondente. Alternativamente, os compostos de fórmula 47 podem ser hidrogenados e, se desejado, adicionalmente hidrolisados ao correspondente ácido de fórmula 49. As condições preferidas para hidrogenação envolvem a utilização de um catalisador de paládio ou platina num solvente alcoólico tal como etanol ou metanol a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 50°C. Nos casos em que M representa um sistema em anel parcialmente saturado, a hidrogenação produzirá um sistema em anel saturado.

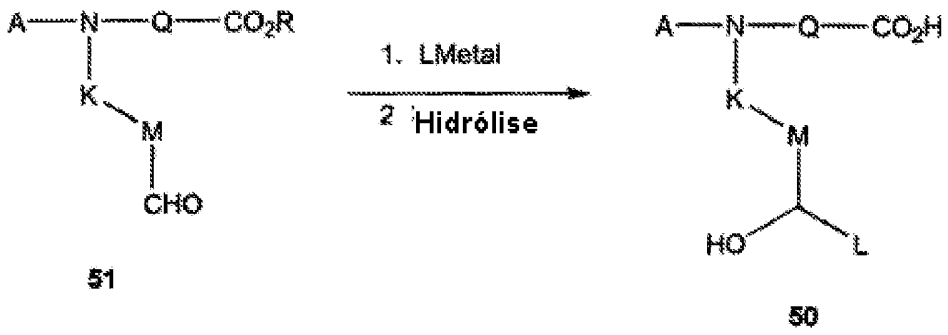
ESQUEMA 7



Alternativamente, outro método de preparação de

certos compostos de fórmula I (em que B é N e A, Q, K e M são como descritos no Sumário e R é como descrito para os ESQUEMAS 1 e 2) está descrito no ESQUEMA 8. Os compostos de fórmula 51 podem ser preparados como descrito nos ESQUEMAS 1 e 2 por alquilação de compostos de fórmula 5 com um electrófilo de fórmula 2 que contém a funcionalidade apropriada no anel M, para conversão subsequente num aldeído. Por exemplo, os electrófilos de fórmula 2 (ESQUEMA 2) podiam conter um álcool protegido no anel, M, que, após a alquilação, pode ser desprotegido e oxidado ao aldeído, utilizando reagentes conhecidos pelos especialistas na matéria, para produzir compostos de fórmula 51. Um método alternativo é alquilar com um electrófilo de fórmula 2 em que M contém um grupo vinílico. Após a alquilação, a clivagem oxidativa da ligação dupla dá o aldeído desejado de fórmula 51. A clivagem oxidativa pode ser realizada por transformação da ligação dupla no 1,2-diol com tetróxido de ósmio catalítico e N-metilmorfolina seguida por clivagem oxidativa ao aldeído utilizando periodato de sódio. Alternativamente, a clivagem oxidativa por ozonólise seguida por redução utilizando reagentes tais como sulfureto de metilo, trifenilfosfina, zinco/ácido acético, ou tioureia, produzirá o aldeído desejado de fórmula 51. A adição de LMetal em que LMetal representa qualquer reagente organometálico tal como um reagente de organolítio ou de Grignard num solvente aprótico tal como éter dietílico ou tetra-hidrofurano a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 80°C, seguida por hidrólise do éster como descrito acima, dá o composto desejado de fórmula 50.

ESQUEMA 8

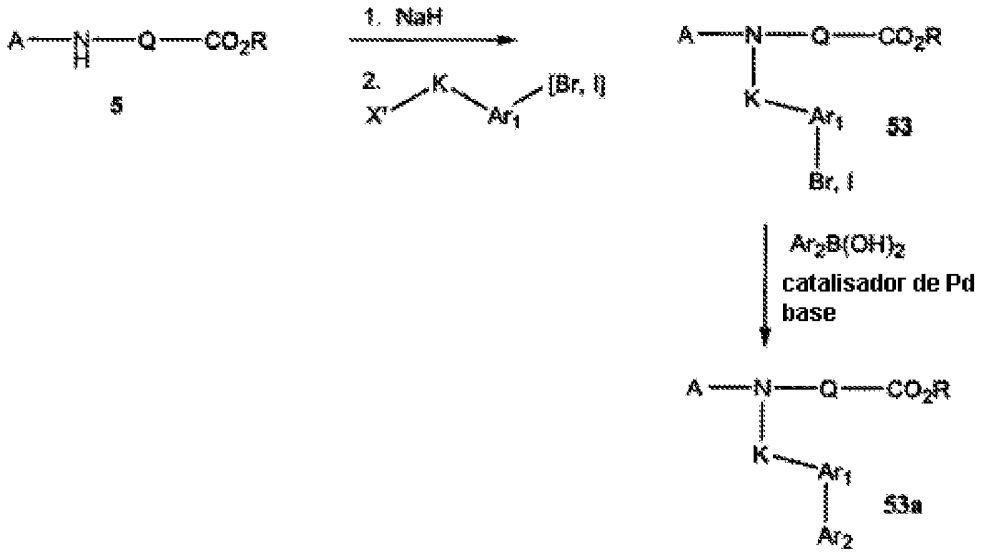


51 50

Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de fórmula I (em que B é N e A, K e Q são como descrito no Sumário) está descrito no ESQUEMA 9. A sulfonamida ou amida apropriada de fórmula 5 é alquilada utilizado as condições descritas nos ESQUEMAS 1 e 2 com um electrófilo que contém um brometo ou iodeto aromático ou um sistema em anel que contém um iodeto ou brometo de vinilo (Ar_1) para dar compostos de fórmula 53. O acoplamento de tipo Suzuki do composto de fórmula 53 com um ácido aril borónico (Ar_2) dá compostos de fórmula 53a (para um artigo de revisão da reacção de Suzuki ver A. R. Martin e Y. Yang em *Acta Chem. Scand.* 1993, **47**, 221). A reacção de acoplamento é realizada utilizando cerca de dois equivalentes de uma base, tal como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidróxido de sódio, hidróxido de tálio, fosfato de potássio, ou metóxido de sódio, na presença de um catalisador de paládio, tal como tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), acetato de paládio, cloreto de paládio, tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio(0) ou [1,4-bis(difenilfosfina)butano]paládio(0). A reacção pode ser realizada em solventes alcoólicos (metanol ou etanol)

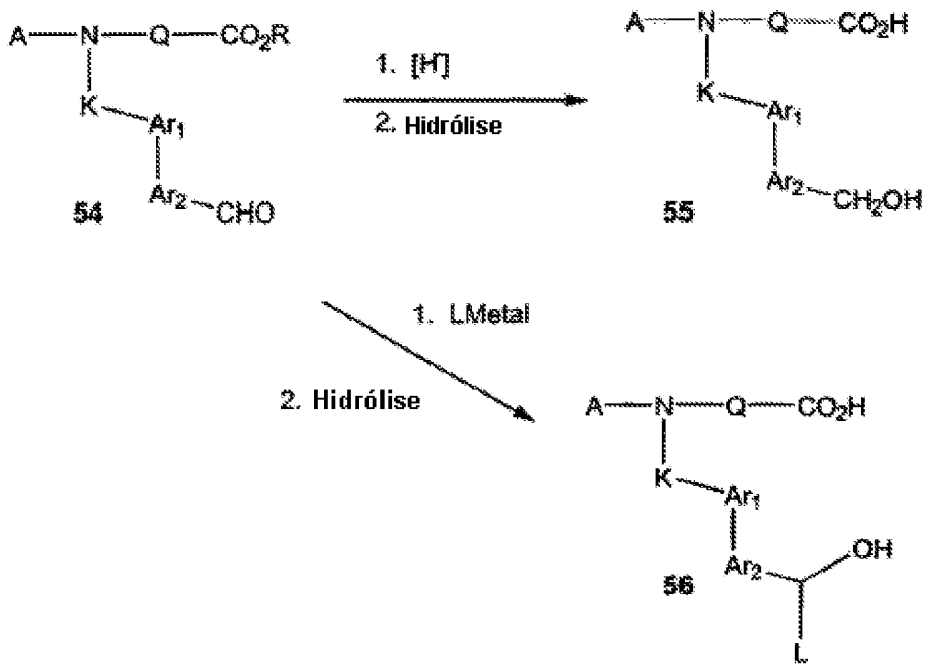
aquosos, tetra-hidrofurano aquoso, acetona aquosa, éter dimetílico de glicol aquoso, ou benzeno aquoso a temperaturas na gama desde cerca de 0°C até cerca de 120°C. Quando Ar_1 representa um anel parcialmente saturado, se apropriado, a redução do anel para dar um sistema em anel saturado pode ser realizada nesta altura. As condições para realizar esta transformação envolvem hidrogenação na presença de um catalisador tal como paládio ou platina num solvente alcoólico (etanol ou metanol) e/ou acetato de etilo. A hidrólise de éster de compostos de fórmula 53a, se desejado, dá o ácido correspondente. Os ácidos resultantes podem conter grupos funcionais em qualquer dos sistemas em anel (Ar_1 ou Ar_2) que podem ser modificados utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria. Exemplos dessas modificações estão apresentados no ESQUEMA 10.

ESQUEMA 9



Os compostos de fórmula 54 que contêm um grupo funcional aldeído podem ser preparados utilizando métodos descritos nos ESQUEMAS 8 e 9. De acordo com o ESQUEMA 10, o tratamento do composto de fórmula 54 com um reagente organometálico apropriado (LMetal), tal como um reagente de organolítio ou de Grignard, num solvente aprótico tal como éter dietílico ou tetra-hidrofurano a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 80°C, seguido por hidrólise do éster, dá compostos de fórmula 56 (em que B é N e A, Q e K são como descritos no Sumário e Ar_1 e Ar_2 são como descritos no ESQUEMA 9). Alternativamente, a redução do aldeído seguida por hidrólise dá compostos de fórmula 55.

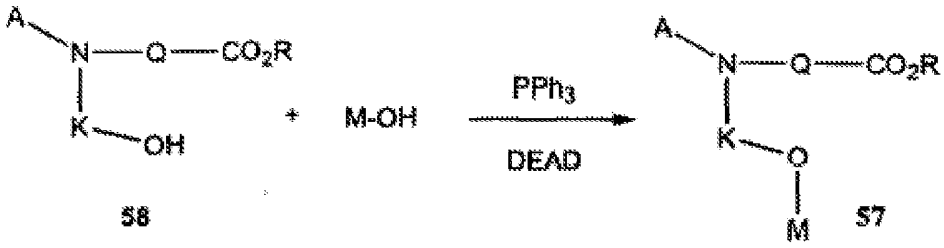
ESQUEMA 10



Alternativamente, outro método de preparação de

certos compostos de fórmula I (*i.e.*, compostos de fórmula 57 em que B é N e A, K e Q são como descritos no Sumário e R é como descrito nos ESQUEMAS 1 e 2 e em conformidade os ácidos correspondentes) está descrito no ESQUEMA 11. O álcool de partida de fórmula 58 pode ser preparado utilizando os métodos descritos nos ESQUEMAS 1 e 2. O intermediário 58 é acoplado com uma variedade de álcoois arílicos (M representa um anel aromático) utilizando condições de Mitsonobu (para um artigo de revisão ver O. Mitsonobu, *Synthesis*, 1, 1981). Tipicamente o acoplamento é realizado por adição de um agente de acoplamento tal como trifenilfosfina e azodicarboxilato de dietilo (DEAD) ou azodicarboxilato de diisopropilo em solventes inertes tais como cloreto de metileno ou tetra-hidrofurano a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 80°C. Se desejado, a hidrólise subsequente dá o ácido correspondente.

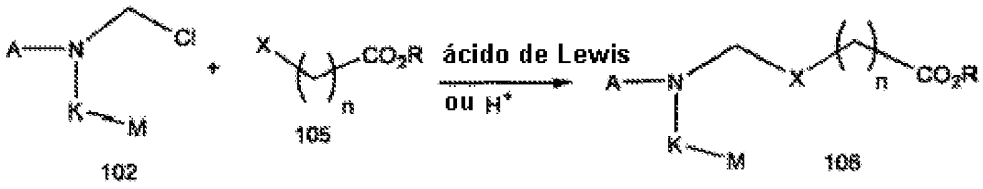
ESQUEMA 11



Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de I (*i.e.*, compostos de fórmula 106 em que B é N e A, K e M são como descritos no Sumário e R é como

descrito nos ESQUEMAS 1 e 2 e em conformidade, os ácidos correspondentes) está descrito no ESQUEMA 12. Um composto de fórmula 102 é adicionado a um composto de fórmula 105 (em que X é um anel aromático tal como um anel de benzeno ou um anel de tiofeno) na presença de um ácido de Lewis tal como tetracloreto de titânio ou de um ácido mineral tal como ácido clorídrico. Se desejado o éster de fórmula 106 pode ser convertido no ácido correspondente por hidrólise ou desprotecção.

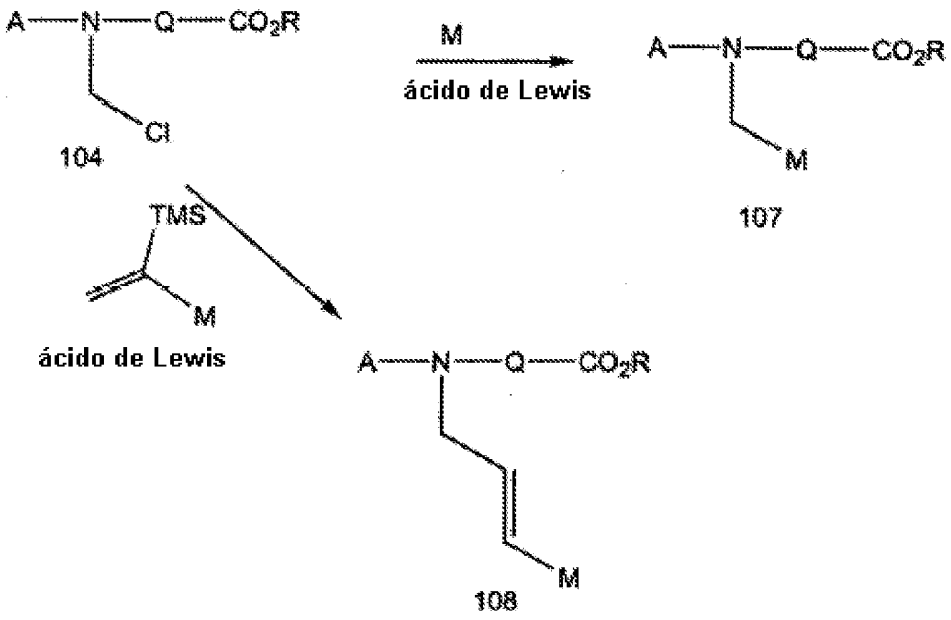
ESQUEMA 12



Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de fórmula I (*i.e.*, compostos de fórmula 107 ou 108 em que B é N e A e Q são como descritos no Sumário e, em conformidade, os ácidos correspondentes) está descrito no ESQUEMA 13. Os composto de clorometilo de fórmula 104 são tratados com o sistema em anel aromático substituído apropriado, M, tal como 4-etoxibenzeno ou tiofeno na presença de um ácido de Lewis tal como tetracloreto de titânio ou um ácido mineral tal como ácido clorídrico num solvente aprótico tal como clorofórmio a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 80°C para dar um composto de fórmula 107 que pode ser subsequentemente hidrolisado ou desprotegido como desrito acima para dar o correspondente ácido. Alternativamente, os

compostos de clorometilo de fórmula 104 podem ser tratados com um ácido de Lewis tal como tetracloreto de titânio e um vinil silano substituído apropriadamente num solvente aprótico tal como cloreto de metileno a uma temperatura de cerca de -50°C até cerca de 50°C para dar compostos de fórmula 108 que podem ser subsequentemente hidrolisados ou desprotegidos como descrito acima para dar o ácido correspondente. Se desejado, a redução da ligação dupla pode ser realizada utilizando condições descritas no ESQUEMA 7.

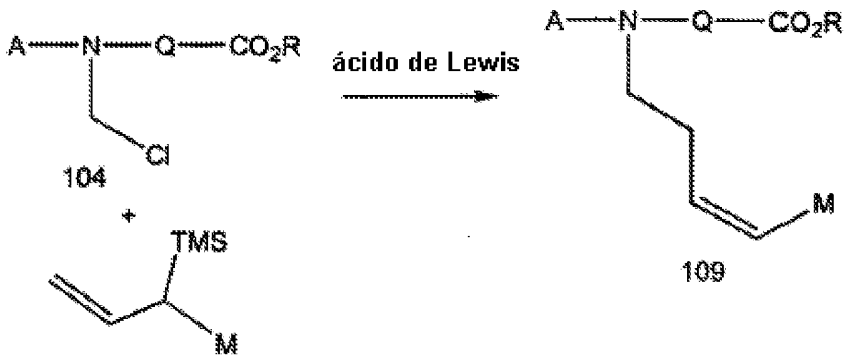
ESQUEMA 13



Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de fórmula I (*i.e.*, compostos de fórmula 109, em que B é N e A, Q, R e M são como descritos acima e, em conformidade, os ácidos correspondentes) está descrito no ESQUEMA 14. Os compostos de clorometilo de fórmula 104 são

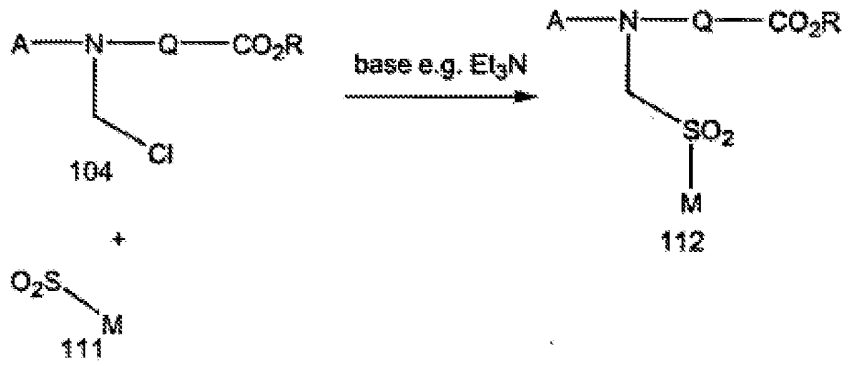
tratados com um ácido de Lewis tal como tetracloreto de titânio e um alil silano apropriadamente substituído num solvente aprótico tal como clorofórmio a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 80°C para dar composto de fórmula 109 que podem ser subsequentemente hidrolisados ou desprotegidos como descrito acima.

ESQUEMA 14



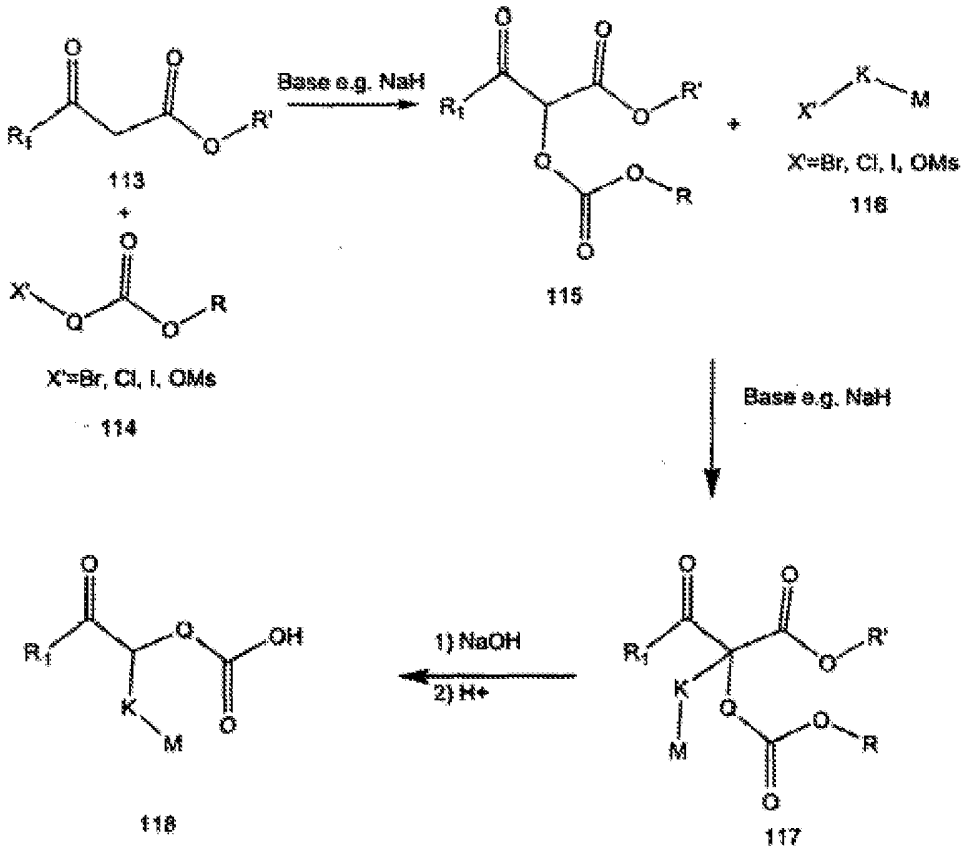
Alternativamente, outro método de preparação de certos compostos de fórmula I (*i.e.*, compostos de fórmula 112, em que B é N e A, Q, R e M são como descritos acima, e em conformidade, os ácidos correspondentes) está descrito no ESQUEMA 15. Os compostos de clorometilo de fórmula 104 são tratados com um ácido sulfínico de fórmula 111 na presença de um base tal como trietilamina num solvente aprótico tal como clorofórmio a uma temperatura de cerca de -30°C até cerca de 50°C para dar compostos de fórmula 112 que podem ser subsequentemente hidrolisados ou desprotegidos como descrito acima para dar o ácido correspondente.

ESQUEMA 15



Os compostos de fórmula I (em que B é C(H) e Q, M e K são como descritos no Sumário, R' é um grupo alquilo de cadeia pequena e R_1 representa os grupos alquilo em A como descrito no Sumário) podem ser preparados de acordo com o ESQUEMA 16. Os beta-cetoésteres de fórmula 113 são alquilados sequencialmente com compostos de fórmula 114 seguido por alquilação de compostos de fórmula 116 para dar compostos de fórmula 117 (*J. Med. Chem.* **26**, 1993, p. 335-41). As alquilações podem ser realizadas num solvente adequado tal como DMF, THF, éter ou benzeno utilizando uma base apropriada tal como hidreto de sódio, LDA ou carbonato de potássio a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 80°C. Os ceto ésteres dissubstituídos de fórmula 117 resultantes são hidrolisados e descarboxilados para dar o correspondente composto de fórmula 118 por utilização de uma base aquosa tal como hidróxido de sódio para hidrolisar o éster, seguida por uma desactivação com ácido tal como ácido clorídrico aquoso para efectuar a descarboxilação.

ESQUEMA 16

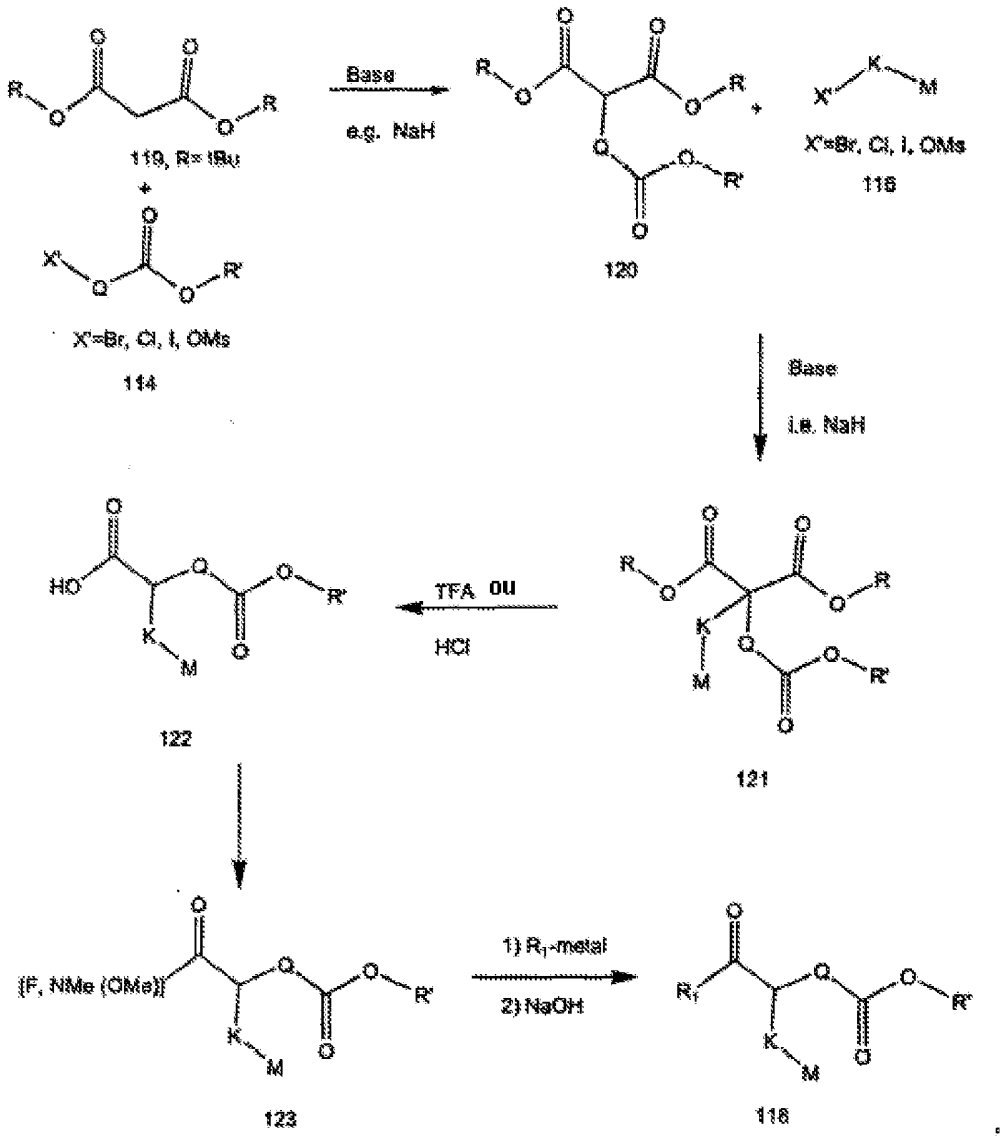


Alternativamente, os compostos de fórmula I (em que B é C(H) e Q, M e K são como descritos no Sumário, R' é como descrito acima, e R_1 representa os grupos alquilo de A como descrito no Sumário) podem ser preparados de acordo com o ESQUEMA 17. A alquilação sequencial de um derivado malonato de fórmula 119 dá a espécie dialquilada de fórmula 121. A desprotecção do grupo éster por tratamento com um ácido forte tal como TFA ou HCl em etanol a uma temperatura de cerca de -20°C até cerca de 50°C conduz ao produto descarboxilado de fórmula 122. A conversão do ácido num cloreto de ácido utilizando cloreto de tionilo ou cloreto de oxalilo num

solvente aprótico a uma temperatura de cerca de -78°C até cerca de 50°C ou numa amida de Weinreb utilizando metoximetil amina na presença de um agente de acoplamento adequado tal como DCC ou DEC num solvente aprótico a uma temperatura de cerca de -30°C até cerca de 50°C dá compostos de fórmula 123. Os compostos de fórmula 123 são substratos adequados para adição de várias espécies organometálicas (*e.g.*, reagentes de Grignard, reagentes de organo-cádmio) que após hidrólise do éster terminal dão os compostos ceto-ácidos de fórmula 118.

Alternativamente os compostos de fórmula 118 podem ser preparados utilizando métodos descritos anteriormente (*e.g.* ver ESQUEMAS 7, 8, 9, 10 e 11) em que uma ou ambas as cadeias laterais são adicionalmente funcionalizadas após a ligação.

ESQUEMA 17



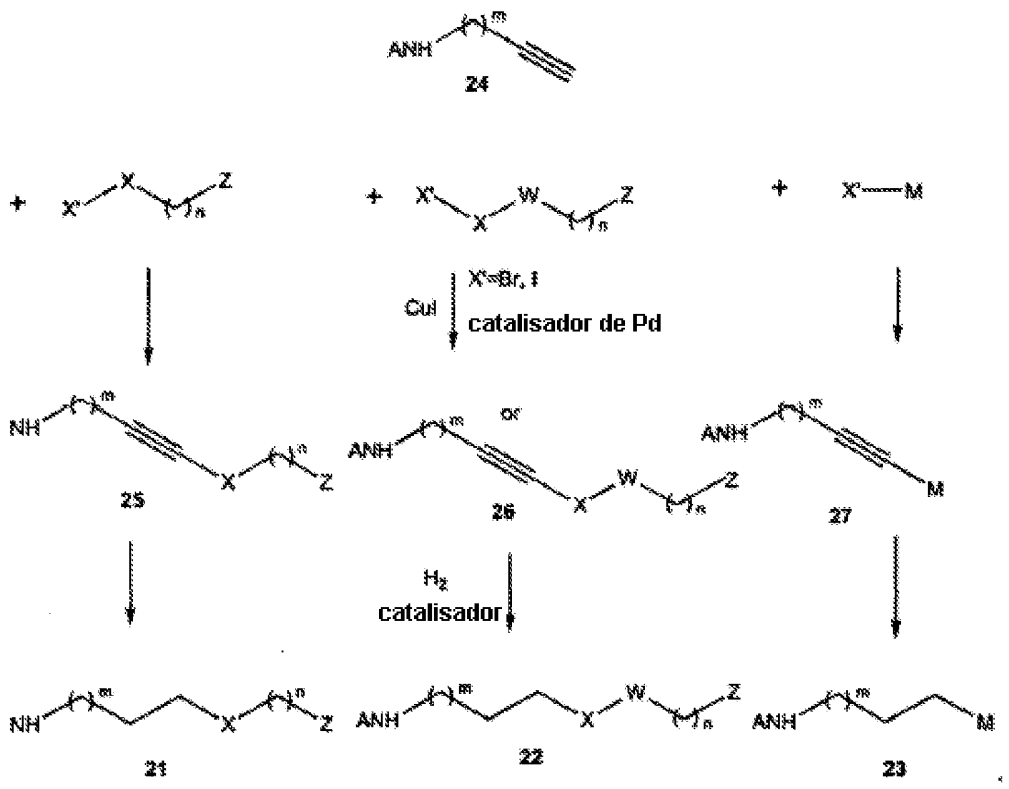
PREPARAÇÕES

Aminas, Amidas e Sulfonamidas

Certas amidas ou sulfonamidas descritas pelas fórmulas 21, 22 e 23 (em que W e Z são como descritos no

Sumário e X e M são sistemas em anel aromáticos ou saturados) podem ser preparadas de acordo com o ESQUEMA 18. As alcinil amidas ou sulfonamidas de fórmula 25, 26 e 27 são preparadas por acoplamento de uma alcinil sulfonamida ou amida de fórmula 24 com um halogeneto aromático ou de vinilo, preferencialmente um brometo ou iodeto aromático ou de vinilo (em que W e Z são como definidos acima e em que X e M representam um anel aromático ou um sistema em anel parcialmente saturado). O acoplamento é tipicamente realizado na presença de iodeto de cobre, um catalisador de paládio, tal como cloreto de paládio, dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio ou tetraquis(trifenilfosfina)paládio(0), e uma amina tal como trietilamina, diisopropilamina ou butilamina num solvente aprótico tal como acetonitrilo a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 100°C. Os alcinos de fórmula 25, 26 e 27 resultantes podem ser convertidos nos correspondentes alcanos de fórmula 21, 22 ou 23, por hidrogenação na presença de um catalisador de paládio ou platina e em solventes tais como metanol, etanol e/ou acetato de etilo a um temperatura de cerca de 0°C até cerca de 50°C. Alternativamente, pode converter-se o alcino no cis-alceno utilizando o catalisador de Lindlar ($Pd-CaCO_3-PbO$). No caso em que M representa um sistema em anel parcialmente saturado, a hidrogenação vai converter M num sistema em anel completamente saturado. A alquilação e desprotecção como descrito nos ESQUEMAS 1 e 2 dá os correspondentes compostos de fórmula I.

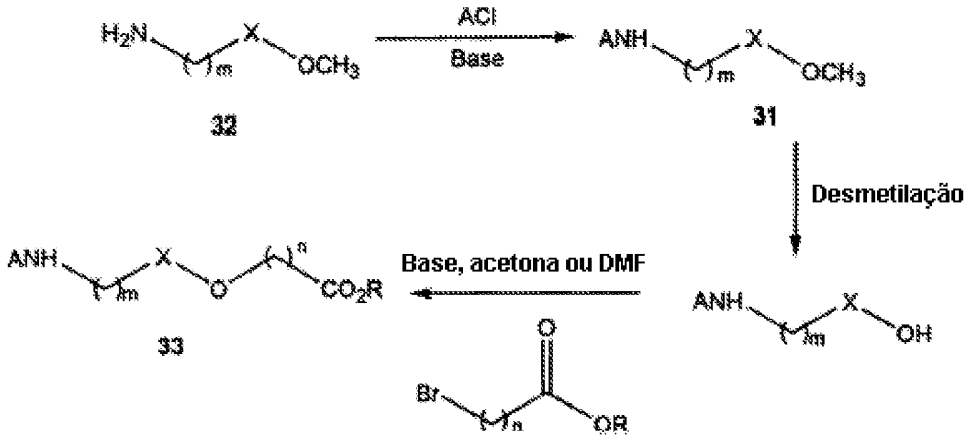
ESQUEMA 18



De acordo com o ESQUEMA 19 os compostos de fórmula 33 (em que A e X são como descrito no Sumário) podem ser preparados a partir de uma amina de fórmula 32 adequada (*e.g.*, metoxiarilalquilamina). As aminas de fórmula 32 estão disponíveis comercialmente ou podem ser preparadas por métodos conhecidos pelos especialistas na matéria (por exemplo, ver ESQUEMA 4) e são convertidas em sulfonamidas ou amidas de fórmula 31 utilizando métodos, por exemplo, descritos no ESQUEMA 3 e 4. O éter metílico aromático de fórmula 31 resultante é desprotegido com reagentes tais como tribrometo de boro, cloridrato de piridínio, brometo de hidrogénio/ácido

acético, ou com outros reagentes como descrito em *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Second Edition, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991. A alquilação com um éster bromoalquílico utilizando uma base suave tal como carbonato de potássio num solvente aprótico tal como dimetilformamida ou acetona a uma temperatura de cerca de 0°C até cerca de 100°C dá a amida ou sulfonamida de fórmula 33 desejada.

ESQUEMA 19

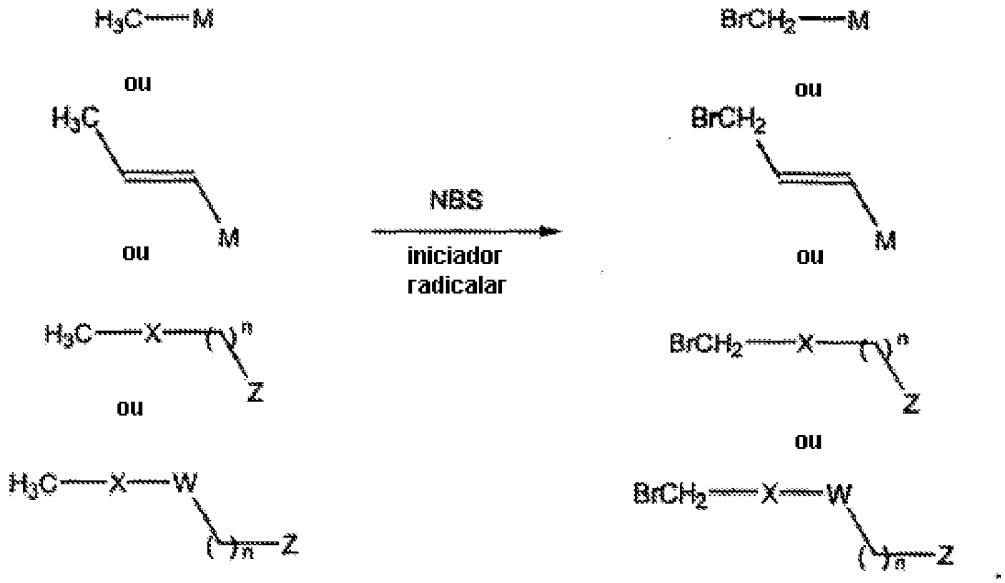


AGENTES ALQUILANTES

Existem numerosos métodos para a síntese dos agentes alquilantes desejados utilizados nos procedimentos referidos acima e são conhecidos pelos especialistas na matéria (ver "The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond," Ed. S. Patai, J. Wiley, New York, 1973 e "The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides," Eds. S. Patai e Z.

Rappaport, J. Wiley, New York, 1983). Alguns exemplos estão apresentados nos ESQUEMAS 20-26. Como ilustrado no ESQUEMA 20, os substratos tolílicos ou alílicos podem ser convertidos por halogenação em brometos benzílicos ou alílicos (em que M, X, W e Z são como descritos no Sumário). Esta reacção é tipicamente realizada com N-bromossuccinimida (NBS) na presença de um iniciador radicalar tal como AIBN ou um peróxido, preferencialmente peróxido de benzoílo. Alternativamente, a reacção pode ser iniciada com luz. A reacção é realizada num solvente inerte tal como tetracloreto de carbono ou clorofórmio a uma temperatura de cerca de 50°C até cerca de 100°C.

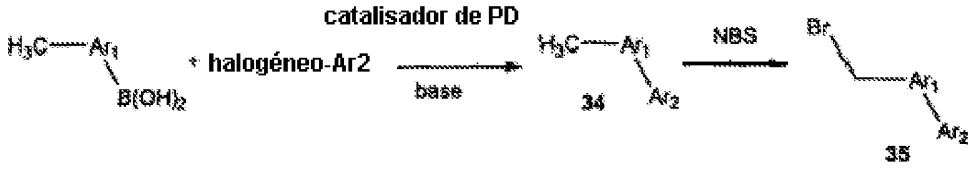
ESQUEMA 20



O ESQUEMA 21 demonstra a síntese de agentes alquilantes úteis para a preparação de compostos de fórmula I em que M representa um grupo cíclico biarilo ou arilo. O

acoplamento do tipo Suzuki de um iodeto ou brometo de arilo ou um sistema em anel contendo um brometo ou iodeto de vinilo (Ar_2) com um ácido metilaril borónico (Ar_1) utilizando as condições descritas no ESQUEMA 9 dá compostos de fórmula 34. No caso em que se utiliza um brometo ou iodeto de vinilo, os compostos de fórmula 34 podem ser reduzidos para dar um anel completamente saturado. A redução é realizada por hidrogenação na presença de catalisadores de paládio ou platina tipicamente em solventes próticos (metanol ou etanol), tetra-hidrofurano ou acetato de etilo. A halogenação do grupo metilo utilizando reagentes e condições como descrito no ESQUEMA 20 dá agentes alquilantes de fórmula 35.

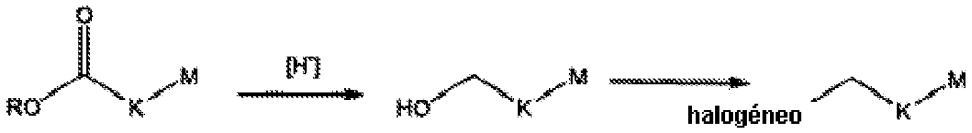
ESQUEMA 21



Outro método comum para obtenção de halogenetos de alquilo é por halogenação de um álcool ou derivado de um álcool. Os álcoois são obtidos de fontes comerciais ou podem ser preparados utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria. Por exemplo, no ESQUEMA 22, um ácido carboxílico ou éster é reduzido ao álcool utilizando reagentes tais como boro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio e lítio, complexo de borano-tetra-hidrofurano, complexo de borano-sulfureto de metilo, etc. Os correspondentes

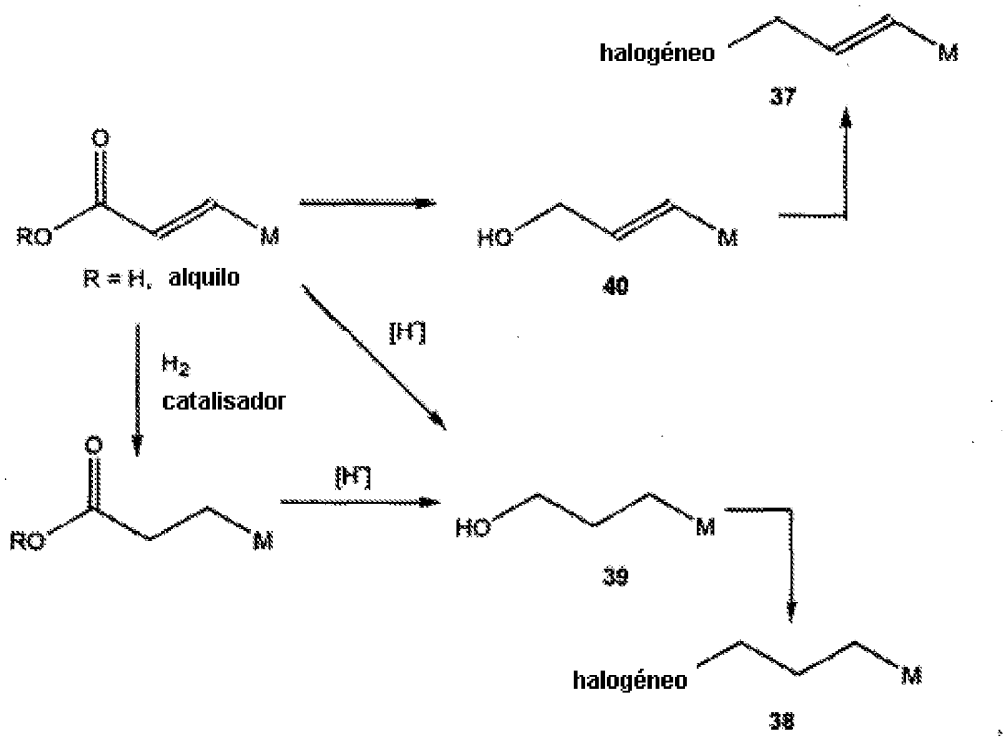
cloretos de alquilo são tipicamente preparados a partir dos álcoois com reagentes tais como cloreto de hidrogénio, cloreto de tionilo, pentacloreto de fósforo, oxicloreto de fósforo ou trifenilfosfina/tetracloreto de carbono. Para a preparação de brometos de alquilo, o álcool é vulgarmente tratado com reagentes tais como brometo de hidrogénio, tribrometo de fósforo, trifenilfosfina/bromo, ou carbonildi-imidazole/brometo de alilo (Kamijo, T., Harada, H., Iizuka, K. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, **38**, 4189). Para obter iodeto de alquilo, tipicamente faz-se reagir o álcool com reagentes tais como trifenilfosfina/iodo/imidazole ou iodeto de hidrogénio. Os cloreto de alquilo podem ser convertidos nos brometos de alquilo ou iodetos de alquilo mais reactivos por tratamento com um sal inorgânico tal como brometo de sódio, brometo de lítio, iodeto de sódio ou iodeto de potássio em solventes tais como acetona ou metil etil cetona. Os sulfonatos de alquilo também podem ser utilizados como electrófilos ou podem ser convertidos em halogenetos de alquilo. Os sulfonatos são preparados a partir do álcool utilizando uma base suave tal como trietilamina ou piridina e um cloreto de sulfonilo num solvente inerte tal como cloreto de metileno ou éter dietílico. A conversão no halogeneto é realizada por tratamento com um halogeneto inorgânico (iodeto de sódio, brometo de sódio, iodeto de potássio, brometo de potássio, cloreto de lítio, brometo de lítio, etc.) ou um halogeneto de tetrabutilamónio.

ESQUEMA 22



Os ácidos ou ésteres cinâmicos estão vulgarmente disponíveis de fontes comerciais e podem ser convertidos em agentes alquilantes de fórmula 37 ou 38 como se segue (ver ESQUEMA 23). Os derivados de ácido ou éster cinâmico são reduzidos por hidrogenação na presença de catalisadores de paládio ou platina tipicamente em solventes próticos (*e.g.*, metanol ou etanol), tetra-hidrofurano ou acetato de etilo. A redução e conversão no halogeneto ou sulfonato de alquilo como descrito no ESQUEMA 22 dá compostos de fórmula 38. Quando apropriado, os ácidos ou ésteres cinâmicos são convertidos directamente em álcoois de fórmula 39 por tratamento com reagentes tais como hidreto de alumínio e lítio em solventes inertes tais como tetra-hidrofurano e éter dietílico. Alternativamente, o ácido ou éster cinâmico pode ser reduzido ao álcool alílico de fórmula 40 utilizando reagentes tais como hidreto de alumínio e lítio/cloreto de alumínio, hidreto de diisobutilalumínio, ou boro-hidreto de lítio. A conversão no halogeneto ou sulfonato alílico como descrito no ESQUEMA 22 dá reagentes de fórmula 37.

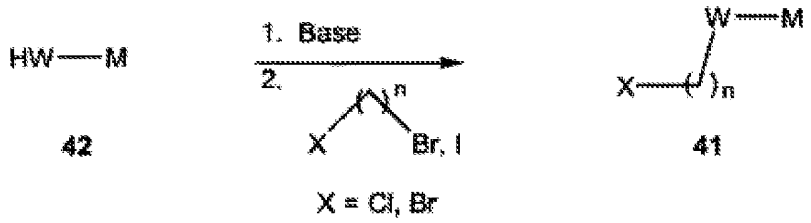
ESQUEMA 23



A preparação de agentes alquilantes de fórmula 41 (em que W e M são como descritos no Sumário acima) está descrita no ESQUEMA 24. Os compostos de fórmula 42 são alquilados com uma variedade de bases cuja escolha está dependente da natureza de W e M. Algumas bases preferidas são hidróxido de sódio, hidreto de sódio, diisopropilamida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de lítio, bis(trimetilsilil)amida de potássio e *terc*-butóxido de potássio, etc. O tratamento do anião resultante com uma variedade de halogenetos de dialquilo dá os agentes alquilantes de fórmula 41 desejados. Para a preparação de compostos em que W representa um oxigénio e M é um anel aromático, as condições preferidas envolvem a formação de um anião alcóxido com hidróxido de

sódio seguida por adição de um di-halogenoalcano, *e.g.* dibromoalcano. A reacção é normalmente realizada em água a cerca de 75°C até cerca de 125°C.

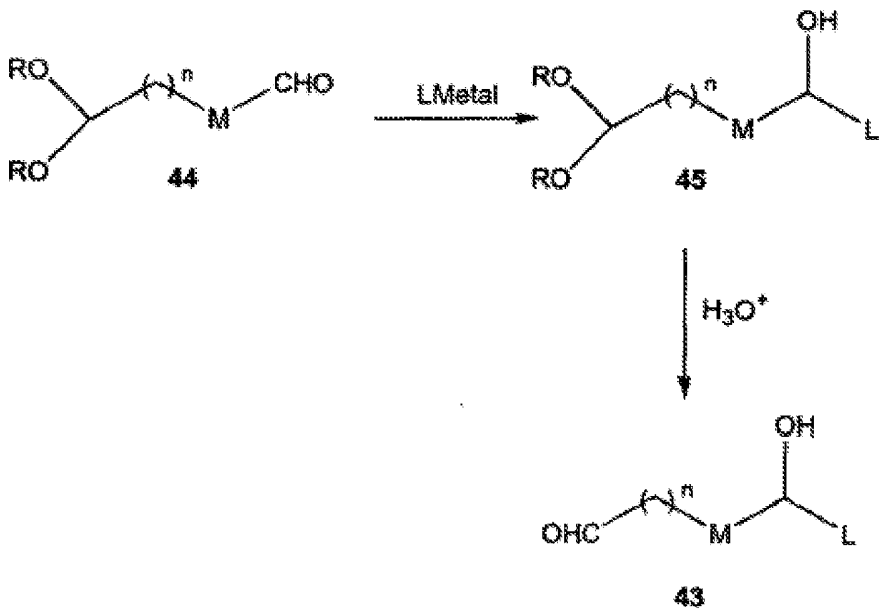
ESQUEMA 24



Os aldeídos úteis para a química descrita no ESQUEMA 5 estão disponíveis de fontes comerciais ou podem ser preparados a partir de intermediários disponíveis utilizando métodos conhecidos pelos especialistas na matéria. O ESQUEMA 25 demonstra um método exemplificativo utilizado para preparar hidroxi aldeídos de fórmula 43 (em que M no ESQUEMA 5 contém um grupo alquilo substituído com hidroxilo). O tratamento de um dialdeído, e, que um dos aldeídos está protegido como um acetal de fórmula 44 (em que os grupos OR são substituintes convencionais utilizados num grupo protector acetal), com um reagente organometálico (LMetal), preferencialmente um reagente de organolítio ou de Grignard, num solvente inerte tal como tetra-hidrofurano ou éter dietílico, dá compostos de fórmula 45. A hidrólise do acetal subsequente em condições ácidas suaves, *e.g.* cloreto de hidrogénio diluído, resina Amberlyst-15, gel de sílica ou

outros reagentes como descrito em "Protecting Groups in Organic Synthesis", Second Edition, T. W. Greene e P. G. M. Wuts, John Wiley and Sons, Inc., 1991 dá os hidroxi aldeídos de fórmula 43 desejados.

ESQUEMA 25

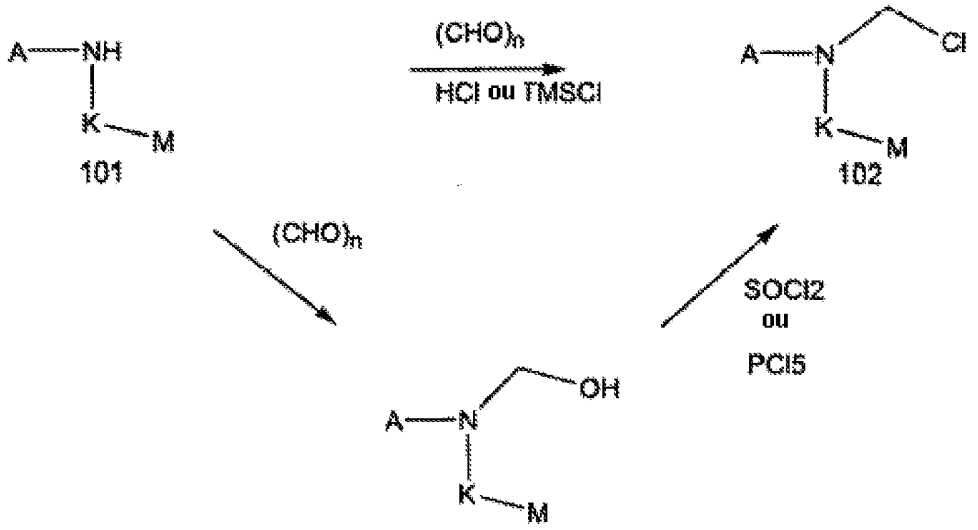


INTERMEDIÁRIOS CLOROMETILO

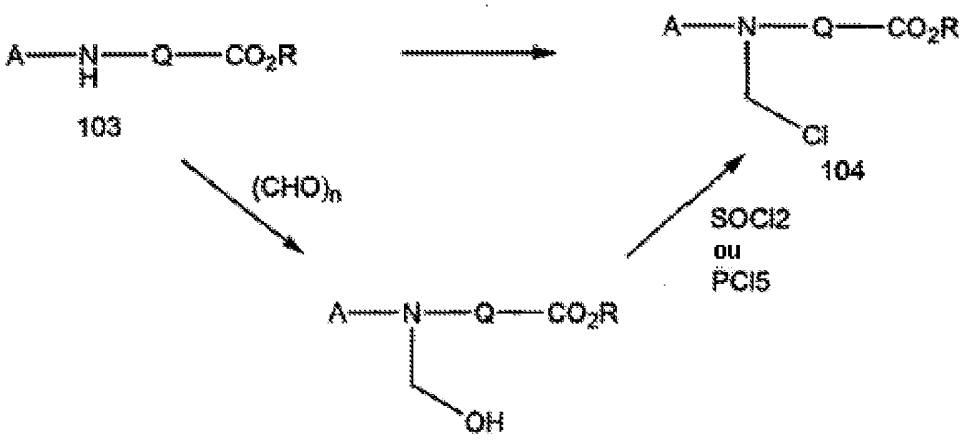
Os compostos clorometilo intermediários podem ser preparados como descrito nos ESQUEMAS 26 e 27. Em geral, a sulfonamida ou carboxamida apropriada de fórmula 101 ou 103 é tratada com um equivalente de formaldeído tal como paraformaldeído num solvente orgânico inerte tal como cloreto de metileno ou clorofórmio com um catalisador adequado tal como HCl, cloreto de zinco ou cloreto de trimetilsililo a temperaturas na gama desde cerca de 0°C até cerca de 60°C para dar

os derivados clorometilo de fórmula 102 e 104, respectivamente.

ESQUEMA 26



ESQUEMA 27



Alguns dos métodos de preparação úteis para a preparação dos compostos aqui descritos podem requerer

protecção de funcionalidade remota (*e.g.*, amina primária, amina secundária, carboxilo em precursores da fórmula I). A necessidade dessa protecção variará dependendo da natureza da funcionalidade remota e das condições dos métodos de preparação. A necessidade dessa protecção é prontamente determinada por um especialista na matéria. A utilização desses métodos de protecção/desprotecção também está dentro das capacidades da arte. Para uma descrição geral de grupos protectores e sua utilização, ver T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Os materiais de partida e reagentes para os compostos descritos acima também estão prontamente disponíveis ou podem ser facilmente sintetizados pelos especialistas na matéria utilizando métodos de síntese orgânica convencionais. Por exemplo, muitos dos compostos aqui utilizados estão relacionados com ou são derivados de compostos encontrados na natureza, nos quais há um grande interesse científico e necessidade comercial, e em conformidade muitos desses compostos estão disponíveis comercialmente ou estão descritos na literatura ou são facilmente preparados a partir de outras substâncias habitualmente disponíveis por métodos que estão descritos na literatura. Esses compostos incluem, por exemplo, prostaglandinas.

Alguns dos compostos desta invenção têm átomos de carbono assimétricos e por isso são enantiómeros ou diastereómeros. As mistura diastereoméricas podem ser

separadas nos seus diastereómeros individuais com base nas suas diferenças físico químicas por métodos conhecidos *per se*, por exemplo, por cromatografia e/ou cristalização fraccionada. Os enantiómeros podem ser separados por conversão da mistura enantiomérica numa mistura diastereomérica por reacção com um composto opticamente activo apropriado (*e.g.*, álcool), separação dos diastereómeros e conversão (*e.g.*, por hidrólise) dos diastereómeros individuais nos correspondentes enantiómeros puros. Todos esses isómeros, incluindo diastereómeros, enantiómeros e as suas misturas são considerados como parte desta invenção.

Muitos dos compostos desta invenção são ácidos e formam um sal com um catião farmaceuticamente aceitável. Alguns dos compostos desta invenção são básicos e formam um sal com um anião farmaceuticamente aceitável. Todos esses sais estão dentro do âmbito desta invenção e podem ser preparados por métodos convencionais. Por exemplo, podem ser preparados simplesmente por contacto das entidades ácida e básica, usualmente numa proporção estequeométrica, num meio aquoso, não aquoso ou parcialmente aquoso, consoante apropriado. Os sais são recuperados por filtração, por precipitação com um não solvente seguida por filtração, por evaporação do solvente ou, no caso de soluções aquosas, por liofilização, consoante apropriado.

Além disso, quando os compostos desta invenção formam hidratos ou solvatos, também estão dentro do âmbito da invenção.

Os compostos desta invenção estão todos adaptados para utilização terapêutica como agentes que estimulam a formação de massa óssea e aumentam a massa óssea e previnem a perda de massa óssea em mamíferos, particularmente seres humanos. Uma vez que a formação óssea está relacionada de perto com o desenvolvimento de osteoporose e doenças ósseas relacionadas, estes compostos, devido à sua acção sobre os ossos, impedem, param e/ou fazem regredir a osteoporose.

A utilidade dos compostos da presente invenção como agentes medicinais no tratamento de patologias que apresentam baixa massa óssea (*e.g.*, osteoporose) em mamíferos (*e.g.* seres humanos, particularmente as mulheres) é demonstrada pela actividade dos compostos desta invenção no ensaio *in vivo*, no ensaio de ligação selectiva a receptores EP2, no ensaio de AMP cíclico e o ensaio de cicatrização da fractura (de que todos eles estão descritos adiante). Esses ensaios também proporcionam uma forma através da qual as actividades dos compostos desta invenção podem ser comparadas umas com as outras e com as actividades de outros compostos conhecidos. Os resultados destas comparações são úteis para determinação de níveis de dosagem em mamíferos, incluindo seres humanos, para o tratamento dessas doenças.

Ensaio *in vivo*

A actividade de agentes ósseos anabólicos na estimulação da formação óssea pode ser testada em ratos machos ou

fêmeas intactos, em machos ou fêmeas deficientes em hormonas sexuais masculinas (orquidectomia) ou femininas (ovariectomia).

Pode utilizar-se no estudo ratos machos ou fêmeas em diferentes idades (tal como 3 meses de idade). Os ratos ficam intactos ou são castrados (ovariectomizados ou orquidectomizados), e injectados subcutaneamente ou administrados por sonda com agonistas de EP2 em diferentes doses (tais como 1, 3 ou 10 mg/kg/dia) durante 30 dias. Nos ratos castrados, o tratamento é iniciado no dia seguinte ao da cirurgia (para efeitos de prevenção da perda de massa óssea) ou no momento em já ocorreu perda de massa óssea (para efeitos do restabelecimento da massa óssea). Durante o estudo, todos os ratos tiverem acesso livre a água e a ração comercial em granulado (Teklad Rodent Diet #8064, Harlan Teklad, Madison, Wis.) contendo 1,46% de cálcio, 0,99% de fósforo e 4,96 UI/g de Vit. D_3. Todos os ratos recebem injecções subcutâneas de 10 mg/kg de calceína nos dias 12 e 2 antes do sacrifício. Os ratos são sacrificados. Determina-se os seguintes pontos finais:

Determinações do teor mineral ósseo femoral:

O fémur direito de cada rato é retirado durante a autópsia e varrido utilizando **absorciometria com radiação X de energia dupla** (DEXA, QDR 1000/W, Hologic Inc., Waltham, Mass.) equipada com software "Regional High Resolution Scan" (Hologic Inc., Waltham, MA). O tamanho do campo de varrimento

é de 5,08 x 1,902 cm, a resolução é de 0,0254 x 0,0127 cm e a velocidade de varrimento é de 7,25 mm/segundo. As imagens do varrimento femoral são analisadas e determina-se a área óssea, teor mineral ósseo (BMC), e densidade mineral óssea (BMD) de fémures inteiros (WF), metáfises femorais distais (DFM), eixo femoral (FS), e proximal femora (PF).

Análises histomorfométricas do osso da tíbia:

A tíbia direita é retirada durante a autópsia, dissectada para remover o músculo e cortada em três partes. A tíbia proximal e o eixo da tíbia são fixados em etanol a 70%, desidratados em concentrações crescentes de etanol, desengordurados em acetona e depois encastrados em metacrilato de metilo (Eastman Organic Chemicals, Rochester, N.Y.).

São cortadas secções frontais das metáfises da tíbia proximal a 4 e 10 µm de espessura utilizando um micrótomo Reichert-Jung Polycut S. As secções de 4 µm são coradas com corante **Tricromo de Masson modificado enquanto que as secções de 10 µm permanecem não coradas. Utiliza-se uma secção de 4 µm e uma secção de 10 µm de cada rato para histomorfometria do osso esponjoso.**

Corta-se secções transversais de eixo tibial a uma espessura de 10 µm utilizando um micrótomo Reichert-Jung Polycut S. Estas secções são utilizadas para análise histomorfométrica de osso cortical.

Histomorfometria de osso esponjoso: Utiliza-se um sistema de histomorfometria Bioquant OS/2 (R&M Biometrics, Inc., Nashville, Tenn.) para as determinações histomorfométricas estáticas e dinâmicas da esponjosa secundária das metáfises tibiais proximais entre 1,2 e 3,6 mm distais à união placa de crescimento-epífise. Os primeiros 1,2 mm da região da metáfise da tíbia precisam de ser omitidos de modo a restringir as determinações à esponjosa secundária. As secções de 4 µm são utilizadas para determinar índices relacionados com volume do osso, estrutura do osso e reabsorção óssea, enquanto que as secções de 10 µm são utilizadas para determinar índices relacionados com a formação óssea e com a renovação óssea.

I) Determinações e cálculos relacionados com volume e estrutura de osso trabecular: (1) Área de metáfises total (TV, mm^2): área de metáfises entre 1,2 e 3,6 mm distal à união placa de crescimento-epífise. (2) Área de osso trabecular (BV, mm^2): área total de trabéculas no seio de TV. (3) Perímetro do osso trabecular (BS, mm): o comprimento do perímetro total de trabeculas. (4) Volume do osso trabecular (BV/TV, %): BV/TV x 100. (5) Número de osso trabecular (TBN, #/mm): 1,199/2 x BS/TV. (6) Espessura do osso trabecular (TBT, µm): (2000/1,199) x (BV/BS). (7) Separação do osso trabecular (TBS, µm): (2000 x 1,199)x(TV-BV).

II) Determinações e cálculos relacionados com reabsorção óssea: (1) Número de osteoclastos (OCN, #): número total de osteoclastos dentro da área de metáfises total. (2) Perí-

metro dos osteoclastos (OCP, mm): comprimento do perímetro trabecular coberto por osteoclastos. (3) Número de osteoclastos/mm (OCN/mm, #/mm): OCN/BS. (4) Percentagem do perímetro de osteoclastos (%OCP, %): OCP/BS x 100.

III) Determinações e cálculos relacionados com formação e renovação ósseas: (1) Perímetro marcado uma vez com calceína (SLS, mm): comprimento total de perímetro marcado com um marcador de calceína. (2) Perímetro marcado duas vezes com calceína (DLS, mm): comprimento total de perímetro trabecular marcado com dois marcadores de calceína. (3) Largura intermarcadores (ILW, pm): distância média entre dois marcadores de calceína. (4) Percentagem de perímetro de mineralização (PMS, %): (SLS/2 + DLS)/BS x 100. (5) Taxa de aposição mineral (MAR, pm/dia): ILW/intervalo de marcadores. (6) Taxa de formação óssea/superfície ref. (BFR/BS, $\mu m^2/d/\mu m$): (SLS/2 + DLS) x MAR/BS. (7) Taxa de renovação óssea (BTR, %/y): (SLS/2 + DLS) x MAR/BV x 100.

Histomorfometria do osso cortical: Utiliza-se um sistema de histomorfometria Bioquant OS/2 (R&M Biometrics, Inc., Nashville, Tenn.) para as determinações histomorfométricas estáticas e dinâmicas do osso cortical do eixo da tíbia. Calcula-se a área de tecido total, área da cavidade medular, perímetro do periósteo, perímetro endocortical, perímetro marcado uma vez, perímetro marcado duas vezes, e largura intermarcada na superfície do periósteo e endocortical, e área de osso cortical (área de tecido total - área da cavidade medular), percentagem da área de osso cortical

(área cortical/área de tecido total x 100), percentagem de área medular (área da cavidade medular/área de tecido total x 100), percentagem de perímetro marcado do periósteo e endocortical [(perímetro marcado uma vez/2 + perímetro marcado duas vezes)/perímetro total x 100], taxa de aposição mineral (largura intermarcada/intervalos), e taxa de formação óssea [taxa de aposição óssea x [(perímetro marcado uma vez/2 + perímetro marcado duas vezes)/perímetro total].

Estatística

A estatística pode ser feita utilizando pacotes StatView 4.0 (Abacus Concepts, Inc., Berkeley, Calif.). Utiliza-se o teste de análise de variância (ANOVA) seguido por PLSD de Fisher para comparar as diferenças entre grupos.

Determinação da elevação de cAMP em linhas celulares 293-S que sobre-exprimem de forma estável receptores EP2 e EP4 humanos recombinantes

cDNAs representando as grelhas de leitura aberta completas dos receptores EP2 e EP4 humanos são gerados por reacção em cadeia de polimerase de transcritase inversa utilizando iniciadores oligonucleotidos com base em sequências publicadas (1, 2) e ARN de células primárias de rim humano (EP2) ou células primárias de pulmão humano (EP4) como moldes. Os cDNAs são clonados no sítio de clonagem múltipla de pcDNA3 (Invitrogen) e utilizados para transfectar células embrionárias de rim humano 293-S através de co-precipitação

com fosfato de cálcio. Colónias resistentes a G418 são expandidas e testadas quanto a ligação específica a [3-H]PGE2. Transfectantes demonstrando níveis elevados de ligação específica a [3-H]PGE2 são adicionalmente caracterizados por análise de scatchard para determinar Bmax e Kds para PGE2. As linhas seleccionadas para rastreio de compostos têm aproximadamente 338.400 receptores por células e um Kd = 12 nM para PGE2 (EP2), e aproximadamente 256.400 receptores por célula e um Kd = 2,9 nM para PGE2 (EP4). A expressão constitutiva de ambos os receptores em células 293-S parentais é negligenciável. As células são mantidas em RPMI suplementado com soro fetal de bovino (final de 10%) e G418 (final de 700 µg/mL).

As respostas de cAMP nas linhas 293-S/EP2 e 293-S/EP4 são determinadas destacando as células dos frascos de cultura em 1 mL de PBS deficitário em Ca^{++} e Mg^{++} com trituração vigorosa, adicionando RPMI isento de soro para uma concentração final de 1 x 10^6 células/mL, e adicionando 3-isobutil-1-metilxantina (IBMX) para uma concentração final de 1 mM. Um mililitro de suspensão de células é imediatamente colocado num tubo individual de 2 mL com tampa de rosca e incubado durante 10 minutos, destapado, a 37°C, 5% de CO_2, 95% de humidade relativa. O composto a ser testado é então adicionado às células em diluições de 1:100 de tal modo que as concentrações finais em DMSO ou etanol sejam de 1%. Imediatamente após a adição do composto, os tubos são tapados, misturados por inversão duas vezes, e incubados a 37°C durante 12 minutos. As amostras são então lisadas por

incubação a 100°C durante 10 minutos e imediatamente arrefecidas em gelo durante 5 minutos. Os detritos celulares são depositados por centrifugação a 1000 x g durante 5 minutos, e os lisados limpos são transferidos para tubos limpos. As concentrações de cAMP são determinadas utilizando um kit de radioimunodoseamento de cAMP disponível comercialmente (NEK-033, NEN/DuPont) após diluição dos lisados limpos 1:10 em tampão de ensaio RIA de cAMP. Tipicamente, as células são tratadas com 6-8 concentrações do composto a ser testado em incrementos de 1 log. Os cálculos de EC_{50} são realizados numa calculadora portátil Hewlett Packard 32S11 utilizando análise de regressão linear na porção linear das curvas de resposta à dose.

REFERÊNCIAS

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. e 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., Mefters, K., e Adam, M. 1994 Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. *J. Biol. Chem.* Vol 269, 16:11873-11877.

Ensaio de ligação a receptores E2 de prostaglandinas

Preparação das membranas: Todas as operações são realizadas a 4°C. Células transfectadas que exprimem receptores de prostaglandinas E2 de tipo 1 (EP1), tipo 2 (EP2), tipo 3 (EP3) ou tipo 4 (EP4) são colhidas e suspensas a 2 milhões de células por mL em Tampão A [50 mM de Tris-HCl (pH 7.4), 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EDTA, 1 mM de péptido Pefabloc, (Sigma, St. Louis, Mo.), 10 µM de péptido Phosporamidon, (Sigma, St. Louis, Mo.), 1 µM de péptido Pepstatina A (Sigma, St. Louis, Mo.), 10 µM de péptido Elastatinal (Sigma, St. Louis, Mo.), 100 µM de péptido Antipaína, (Sigma, St. Louis, Mo.)]. Estas são lisadas por sonicação com um sonicador Branson (Modelo #250, Branson Ultrasonics Corporation, Danbury, Conn.) em 2 passos de quinze segundos. As células não lisadas e os detritos são removidos por centrifugação a 100 x g durante 10 min. As membranas são então colhidas por centrifugação a 45.000 x g durante 30 minutos. As membranas sedimentadas são ressuspensas a 3-10 mg de proteína por mL, sendo a concentração de proteínas determinada de acordo com o método de Bradford [Bradford, M., *Anal. Biochem.*, **72**, 248 (1976)]. As membranas ressuspensas são então armazenadas congeladas a -80°C até à utilização.

Ensaio de ligação: As membranas congeladas preparadas como descrito acima são descongeladas e diluídas para 1 mg de proteína por mL em Tampão A. Combina-se um volume de preparação de membranas com 0,05 volumes de composto de teste ou tampão e um volume de 3 nM de 3H-prostaglandina E2 (#TRK

431, Amersham, Arlington Heights, Ill.) em Tampão A. A mistura (205 µL de volume total) é incubada durante 1 hora a 25°C. As membranas são então recuperadas por filtração através de filtros de fibra de vidro de tipo GF/C (#1205-401, Wallac, Gaithersburg, Md.) utilizando um colector Tomtec (Modelo Mach II/96, Tomtec, Orange, Conn.). As membranas com ^{3}H-prostaglandina E2 ligada são retidas pelo filtro, o tampão e a ^{3}H-prostaglandina E2 não ligada passam através do filtro e são eliminados. Cada amostra é então lavada 3 vezes com 3 mL de [50 mM de Tris-HCl (pH 7,4), 10 mM de $MgCl_2$, 1 mM de EDTA]. Os filtros são então secos por aquecimento num forno de micro-ondas. Para determinar a quantidade de 3H-prostaglandina ligada às membranas, os filtros secos são colocados em sacos de plástico com líquido de cintilação e contados num leitor Betaplate LKB 1205 (Wallac, Gaithersburg, Md.). As IC_{50} são determinadas a partir da concentração de composto de teste necessária para deslocar 50% da ^{3}H-prostaglandina E2 ligada especificamente.

CICATRIZAÇÃO DE FRACTURAS

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DE EFEITOS SOBRE A CICATRIZAÇÃO DE FRACTURAS APÓS ADMINISTRAÇÃO SISTÉMICA

Técnica de fractura: Ratos Sprage-Dawley com 3 meses de idade são anestesiados com cetamina. Faz-se uma incisão de 1 cm no lado anteromediano da porção proximal da tíbia ou fémur do lado direito. A seguir descreve-se a técnica cirúrgica tibial. Faz-se uma incisão até ao osso, e perfura-se um

orifício com 1 mm 4 mm proximal ao lado distal da tuberosidade da tíbia 2 mm mediana em relação ao rebordo anterior. A fixação intramedular é realizada com um tubo de aço inoxidável com 0,8 mm (carga máxima 36,3 N, rigidez máxima 61,8 N/mm, testadas nas mesmas condições que os ossos). Não se faz alargamento do canal medular. Produz-se uma fractura fechada normalizada 2 mm acima da união tibiofibular por ensaio de flexão em três pontos utilizando pinças reguláveis especialmente concebidas com garras não cortantes. Para minimizar a lesão dos tecidos moles, toma-se cuidado para não deslocar a fractura. A pele é fechada com suturas de monofilamento de nylon. A operação é realizada em condições estéreis. São tiradas radiografias de todas as fracturas imediatamente após a fixação, e são excluídos os animais com fracturas fora da área da diáfise especificada ou com pregos deslocados. Os restantes animais são divididos aleatoriamente nos seguintes grupos com 10-12 animais por cada subgrupo para testar a cicatrização da fractura. O primeiro grupo recebe diariamente veículo por sonda (água:etanol a 100% =95:5) a 1 mL/rato, enquanto que os outros recebem diariamente por sonda de 0,01 a 100 mg/kg/dia do composto a ser testado (1 mL/rato) durante 10, 20, 40 e 80 dias.

Aos dias 10, 20, 40 e 80, 10-12 ratos de cada grupo são anestesiados com cetamina e autopsiados por dessangramento. Ambos os ossos tibiofibulares são extraídos por dissecção e todo o tecido mole é retirado. Ossos de 5-6 ratos por cada grupo são armazenados em etanol a 70% para análise histológica, e ossos de outros 5-6 ratos por cada

grupo são armazenados numa solução de Ringer tamponada (+4°C, pH 7,4) para radiografias e realização de um ensaio biomecânico.

Análise histológica: Os métodos de análise histológica de osso fracturado foram anteriormente publicados por Mosekilde e Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, **14**:19-27, 1993). Resumidamente, o lado da fractura é serrado 8 mm para cada lado da linha de fractura, encastrado não descalcificado em metacrilato de metilo, e corta-se secções frontais num micrótomo Reichert-Jung Polycut em espessuras de 8 µm. Utiliza-se secções médio-frontais (incluindo tíbia e fíbula) fixadas com Tricromo de Masson para visualização da resposta celular e dos tecidos à cicatrização da fractura com e sem tratamento. Utiliza-se secções fixadas com vermelho Sirius para demonstrar as características da estrutura do calo e diferenciar entre osso não lamelar ("woven bone") e osso lamelar no sítio da fractura. Efectua-se as seguintes determinações: (1) intervalo da fractura - medida como a distância mais curta entre as extremidades de osso cortical na fractura, (2) comprimento do calo e diâmetro do calo, (3) área do volume ósseo total do calo, (4) tecido ósseo por área de tecido dentro da área do calo, (5) tecido fibroso no calo, (6) área de cartilagem no calo.

Análise biomecânica: Os métodos de análise biomecânica foram anteriormente publicados por Bak e Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif. Tissue*

Int. **45**:292-297, 1989). Resumidamente, tira-se radiografias de todas as fracturas antes do ensaio biomecânico. As propriedades mecânicas das fracturas em cicatrização são analisadas por um procedimento destrutivo através de um ensaio de flexão em três ou quatro pontos. Determina-se a carga máxima, rigidez, energia na carga máxima, deflexão na carga máxima, e tensão máxima.

ENSAIO PARA DETERMINAÇÃO DE EFEITOS SOBRE A CICATRIZAÇÃO DE FRACTURAS APÓS ADMINISTRAÇÃO LOCAL

Técnica de fractura: Utiliza-se no estudo cães beagle fêmeas ou machos com aproximadamente 2 anos de idade. Produz-se fracturas radiais transversas por carga contínua lenta num ensaio de flexão em três pontos como descrito por 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). O arame é empurrado através do sítio da fractura para assegurar interrupção anatómica completa do osso. Em seguida, efectua-se administração local de agonistas de prostaglandinas no sítio da fractura por libertação lenta de composto administrado por pastilhas de libertação lenta ou minibombas Alzet durante 10, 15 ou 20 semanas.

Análise histológica: Os métodos de análise histológica de osso fracturado foram anteriormente publicados por Peter *et al.* (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. Res.* **14**:74-70, 1996) e Mosekilde e Bak (The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, **14**:19-27, 1993). Resumidamente, o sítio da fractura é serrado 3 cm para cada lado da linha de fractura, encastrado não descalcificado em metacrilato de metilo, e corta-se secções frontais num micrótomo Reichert-Jung Polycut em espessuras de 8 µm. Utiliza-se secções médio-frontais (incluindo tíbia e fíbula) fixadas com Tricromo de Masson para visualização da resposta celular e dos tecidos à cicatrização da fractura com e sem tratamento. Utiliza-se secções fixadas com vermelho Sirius para demonstrar as características da estrutura do calo e diferenciar entre osso não lamelar ("woven bone") e osso lamelar no sítio da fractura. Efectua-se as seguintes determinações: (1) intervalo da fractura - medida como a distância mais curta entre as extremidades de osso cortical na fractura, (2) comprimento do calo e diâmetro do calo, (3) área do volume ósseo total do calo, (4) tecido ósseo por área de tecido dentro da área do calo, (5) tecido fibroso no calo, (6) área de cartilagem no calo.

Análise biomecânica: Os métodos de análise biomecânica foram anteriormente publicados por Bak e Andreassen (The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif. Tissue Int.* **45**:292-297, 1989) e Peter *et al.* (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. Res.* **14**:74-70, 1996).

Resumidamente, tira-se radiografias de todas as fracturas antes do ensaio biomecânico. As propriedades mecânicas das fracturas em cicatrização são analisadas por um procedimento destrutivo de flexão em três ou quatro pontos. Determina-se a carga máxima, rigidez, energia na carga máxima, deflexão na carga máxima, e tensão máxima.

Exemplo 1 (Agonistas de EP2)

De acordo com os protocolos acima referidos, os compostos seguintes foram testados quanto à ligação selectiva a receptores selectivos de prostaglandina E (EP) (ver protocolo acima). Além disso, estes compostos também foram testados quanto à sua aptidão para estimular a produção de AMP cíclico (ver protocolo acima), e estimular a formação óssea *in vivo* (ver protocolo acima).

I. Ácido (3-{[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-metil}-fenil)-acético.

II. Ácido 7-{[4-(1-hidroxi-hexil)-benzil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico

III. Ácido 7-[(4-hidroxi-nonil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico

IV. Ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico

V. Ácido 7-[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico

VI. Ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico

VII. Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanossulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico

VIII. Ácido [3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanossulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético

IX. N-[2-(3,5-Dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanossulfonamida

Os compostos listados acima tinha uma selectividade mais de 5 vezes maior para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 ou EP4. Os compostos listados acima também aumentaram a produção de AMP cíclico e aumentaram significativamente a formação de massa óssea e a densidade mineral óssea *in vivo* nos modelos animais de osteoporose acima referidos.

A administração dos compostos desta invenção pode ser através de qualquer método que administre um composto desta invenção sistemicamente e/ou localmente (*e.g.*, no sítio da fractura óssea, osteotomia, ou cirurgia ortopédica). Estes métodos incluem as vias ora, parentérica, intraduodenal, etc. Geralmente, os compostos desta invenção são administrados

oralmente, mas pode ser utilizada a administração parentérica (*e.g.*, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intramedular), por exemplo, quando a administração oral é inapropriada para o alvo ou quando o doente não é capaz de ingerir o fármaco.

Os compostos são utilizados para o tratamento e promoção da cicatrização de fracturas ósseas e osteotomias pela aplicação local (*e.g.*, nos sítios de fracturas ósseas ou osteotomias) dos compostos desta invenção ou de composições suas. Os compostos desta invenção são aplicados nos sítios de fracturas ósseas ou osteotomias, por exemplo, por injecção do composto num solvente adequado (*e.g.*, um solvente oleoso tal como óleo de amendoim) na placa de crescimento da cartilagem ou, em casos de cirurgia aberta, por aplicação local desses compostos num veículo adequado tal como cera de osso, pó de ossos desmineralizado, cementos ósseos poliméricos, selantes ósseos, etc. Alternativamente, a aplicação local pode ser feita por aplicação de uma solução ou dispersão do composto num veículo adequado na superfície do, ou sua incorporação em implantes sólidos ou semi-sólidos utilizados convencionalmente em cirurgia ortopédica, tais como rede de Dacron, Gore-tex®, gel-espuma e osso de Kiel, ou próteses.

Dois compostos diferentes desta invenção podem ser co-administrados simultaneamente ou sequencialmente por qualquer ordem, ou pode ser administrada uma única composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula I tal como descrito acima e um segundo composto tal como descrito acima num veículo farmaceuticamente aceitável.

Em qualquer caso a quantidade e o momento da administração dos compostos dependerá, é claro, do indivíduo a ser tratado, da gravidade da patologia, do modo de administração e da avaliação do médico que receita. Assim, devido à variabilidade de doente para doente, as dosagens indicadas adiante são uma orientação e o médico pode calcular as doses do fármaco para conseguir o tratamento (*e.g.*, aumento de massa óssea ou prevenção da perda de massa óssea) que o médico considera apropriado para o doente. Na consideração do grau de tratamento desejado, o médico tem de considerar uma variedade de factores ais como nível de partida da massa óssea, idade do doente, presença de doença pré-existentes, bem como a presença de outras doenças (*e.g.*, doença cardiovascular).

Em geral é utilizada uma quantidade de um composto desta invenção que é suficiente para aumentar a massa óssea a um nível que está acima do limiar de fractura óssea (como pormenorizado no estudo da Organização Mundial de Saúde aqui citado anteriormente).

Em geral uma dosagem eficaz dos agentes selectivos de EP2 descritos acima está na gama de 0,001 a 100 mg/kg/dia, preferencialmente 0,01 a 50 mg/kg/dia.

Os compostos da presente invenção são geralmente administrados na forma de uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um dos compostos desta invenção conjun-

tamente com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável. Assim, os compostos desta invenção podem ser administrados individualmente ou conjuntamente em qualquer forma de dosagem oral, parentérica, rectal ou transdérmica convencional.

Para administração oral uma composição farmacêutica pode tomar a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós e outros semelhantes. Comprimidos contendo vários excipientes tais como citrato de sódio, carbonato de cálcio e fosfato de cálcio são utilizados conjuntamente com vários desintegrantes tais como amido e preferencialmente amido de batata ou de mandioca e certos silicatos complexos, juntamente com agentes aglutinantes tais como polivinilpirrolidona, sacarose, gelatina e acácia. Adicionalmente, os agentes lubrificantes tais como estearato de magnésio, lauril sulfato de sódio e talco são frequentemente muito úteis para fins de produção de comprimidos. Composições sólidas de tipo semelhantes também são utilizadas como enchimento em cápsulas de gelatina moles e duras; os materiais preferidos neste contexto também incluem lactose ou açúcar de leite bem como polietileno glicóis de peso molecular elevado. Quando se deseja suspensões aquosas e/ou elixires para administração oral, os compostos desta invenção podem ser combinados com vários agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes corantes, agentes emulsionantes e/ou agentes de suspensão, bem como diluentes tais como água, etanol, propileno glicol, glicerina e várias suas combinações semelhantes.

Para fins de administração parentérica, pode utilizar-se soluções em óleo de sésamo ou de amendoim ou em propileno glicol aquoso, bem como soluções aquosas estéreis dos correspondentes sais solúveis em água. Essas soluções aquosas podem ser adequadamente tamponadas, se necessário, e o diluente líquido primeiro tornado isotónico com suficiente soro fisiológico ou glucose. Estas soluções aquosas são especialmente adequadas para fins de injecção intravenosa, intramuscular, subcutânea e intraperitoneal. Neste contexto, os meios aquosos estéreis utilizados podem ser todos prontamente obtidos por técnicas correntes bem conhecidas pelos especialistas na matéria.

Para fins de administração transdérmica (*e.g.*, tópica), prepara-se soluções aquosas ou parcialmente aquosas estéreis diluídas (normalmente a uma concentração de cerca de 0,1% a 5%), de resto semelhante às soluções parentéricas referidas acima.

Os métodos de preparação de várias composições farmacêuticas com uma determinada quantidade de substância activa são conhecidos, ou serão evidentes à luz desta descrição, para os especialistas nesta matéria. Para exemplos de métodos de preparação de composições farmacêuticas, ver *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15th Edition (1975).

As composições farmacêuticas de acordo com a invenção podem conter 0,1%-95% do(s) composto(s) desta

invenção, preferencialmente 1%-70%. Em qualquer caso, a composição ou formulação a ser administrada conterá uma quantidade de composto(s) de acordo com a invenção numa quantidade eficaz para tratar a doença/patologia do indivíduo a ser tratado, *e.g.*, uma doença óssea.

Os compostos desta invenção sós ou em associação uns com os outros ou outros compostos geralmente serão administrados numa formulação conveniente. Os seguintes exemplos de formulações só são ilustrativos e não têm a intenção de limitar o âmbito da presente invenção.

Nas formulações que se seguem, "substância activa" significa um composto desta invenção.

Formulação 1: Cápsulas de gelatina

Prepara-se cápsulas de gelatina duras utilizando o seguinte:

Componente	Quantidade (mg/cápsula)
Substância activa	0,25-100
Amido, NF	0-650
Amido em pó fluido	0-50
Silicone fluido 350 centistoke	0-15

Prepara-se uma formulação em comprimidos utilizando os componentes adiante:

Formulação 2: Comprimidos

Componente	Quantidade (mg/comprimido)
Substância activa	0,25-100
Celulose, microcristalina	200-650
Dióxido de silício, pirogenado	10-650
Ácido esteárico	5-15

Os componentes são misturados e submetidos a compressão para formar comprimidos.

Alternativamente, prepara-se comprimidos cada um contendo 0,25-100 mg de substâncias activas como se segue:

Formulação 3: Comprimidos

Componente	Quantidade (mg/comprimido)
Substância activa	0,25-100
Amido	45
Celulose, microcristalina	35
Polivinilpirrolidona (como uma solução a 10% em água)	4
Carboximetil celulose de sódio	4,5
Estearato de magnésio	0,5
Talco	1

Os componentes activos, amido e celulose são passados através de um peneiro U.S. com tamanho de malha N°

45 bem misturados. A solução de polivinilpirrolidona é misturada com os pós resultantes que são então passados através de um peneiro U.S. com tamanho de malha N° 14. Os grânulos assim produzidos são secos a 50-60°C e passados através de um peneiro U.S. com tamanho de malha N° 18. O carboximetil amido de sódio, estearato de magnésio e talco, previamente passados através de um peneiro U.S. com tamanho de malha N° 60, são então adicionados aos grânulos que, após mistura, são submetidos a compressão numa máquina de comprimidos para produzir comprimidos.

Suspensões contendo cada um 0,25-100 mg de substância activa por dose de 5 mL são preparadas como se segue:

Formulação 4: Suspensões

Componente	Quantidade (mg/5 mL)
Substância activa	0,25-100 mg
Carboximetil celulose de sódio	50 mg
Xarope	1,25 mg
Solução de ácido benzóico	0,10 mL
Aroma	q.v.
Cor	q.v.
Água purificada para	5 mL

A substância activa é passada através de um peneiro U.S. com tamanho de malha N° 45 e misturada com a carboximetil celulose de sódio e xarope para formar uma pasta

uniforme. A solução de ácido benzóico, aroma e cor são diluídos com alguma da água e adicionados, com agitação. Adiciona-se então água suficiente para produzir o volume necessário. Prepara-se uma solução para aerossol contendo os seguintes componentes.

Formulação 5: Aerossol

Componente	Quantidade (% em peso)
Substância activa	0,25
Etanol	25,75
Propulsor 22 (Clorodifluorometano)	70,00

A substância activa é misturada com etanol e a mistura é adicionada a uma porção do propulsor 22, arrefecida a 30°C, e transferida para um dispositivo de enchimento. A quantidade necessária é então alimentada a um recipiente de aço inoxidável e diluído com o propulsor remanescente. As unidades de válvula são então adaptadas ao recipiente.

Prepara-se supositórios como a seguir:

Formulaçãoi 6: Supositórios

Componente	Quantidade (mg/supositório)
Substância activa	250
Glicéridos de ácidos gordos saturados	2.000

A substância activa é passada através de um peneiro U.S. com tamanho de malha N° 60 e suspensa em glicéridos de ácidos gordos saturados previamente fundidos utilizando o calor mínimo necessário. A mistura é então vertida num molde de supositórios com capacidade nominal de 2 g e deixados arrefecer.

Prepara-se uma formulação intravenosa como a seguir:

Formulação 7: Solução intravenosa

Componente	Quantidade
Substância activa	20 mg
Soro fisiológico isotónico	1000 mL

A solução dos componentes acima referidos é administrada intravenosamente a um doente a uma taxa de cerca de 1 mL por minuto.

A substância activa referida acima também pode ser uma associação de substâncias.

Lisboa, 29 de Maio de 2008

REIVINDICAÇÕES

1. Utilização de um agonista selectivo do subtipo de receptores EP2 na preparação de um medicamento para o tratamento de uma doença seleccionada do grupo que consiste em osteoporose, osteotomia, rarefação óssea idiopática na infância, perda de massa óssea associada a parodontite, osteoporose induzida por glucocorticóides, osteoporose induzida por hipertiroidismo, osteoporose induzida por imobilização, osteoporose induzida por heparina, osteoporose induzida por imunossupressão, perda de massa óssea alveolar, curvatura da coluna, perda de altura e fractura óssea num mamífero.

2. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a doença é seleccionada do grupo que consiste em osteoporose, osteotomia, rarefação óssea idiopática na infância e perda de massa óssea associada a parodontite.

3. Utilização de acordo com a reivindicação 1 ou a reivindicação 2, em que o mamífero é um ser humano.

4. Utilização de acordo com a reivindicação 3, em que o ser humano é um homem ou uma mulher em fase pós-menopáusica com mais de 60 anos de idade.

5. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o agonista de EP2 é pelo

menos 10 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

6. Utilização de acordo com a reivindicação 5, em que o agonista de EP2 é pelo menos 100 vezes mais selectivo para o subtipo de receptores EP2 do que para os subtipos de receptores EP1, EP3 e EP4.

7. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores, em que o agonista de EP2 é administrado numa dose de 0,001 a 100 mg/kg/dia.

8. Utilização de acordo com a reivindicação 7, em que o agonista de EP2 é administrado numa dose de 0,01 a 50 mg/kg/dia.

9. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações anteriores em que o agonista de EP2 é:

Ácido (3-{[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-metil}-fenil)-acético;

Ácido 7-{[4-(1-hidroxi-hexil)-benzil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico;

Ácido 7-[(4-hidroxi-nonil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico;

Ácido 7-[(2'-hidroximetil-bifenil-4-ilmetil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico;

Ácido 7-[(4-butil-benzil)-metanossulfonil-amino]-heptanóico;

Ácido 7-{[2-(3,5-dicloro-fenoxi)-etil]-metanossulfonil-amino}-heptanóico;

Ácido 5-(3-{[3-(3-cloro-fenil)-propil]-metanossulfonil-amino}-propil)-tiofeno-2-carboxílico;

Ácido [3-({[3-(3,5-dicloro-fenil)-alil]-metanossulfonil-amino}-metil)-fenil]-acético; ou

N-[2-(3,5-Dicloro-fenoxi)-etil]-N-[6-(1H-tetrazol-5-il)-hexil]-metanossulfonamida.

10. Utilização de acordo com a reivindicação 1 para o tratamento de osteoporose secundária.

11. Utilização de acordo com a reivindicação 10 para o tratamento de osteoporose induzida por glucocorticóides, osteoporose induzida por hipertiroidismo, osteoporose induzida por imobilização, osteoporose induzida por heparina ou osteoporose induzida por imunossupressão.

12. Utilização de acordo com qualquer das reivindicações 1 a 9, em que a referida utilização é para o tratamento de uma fractura óssea num mamífero.

13. Utilização de acordo com a reivindicação 12, em que o agonista selectivo de EP2 é aplicado localmente no sítio da fractura óssea.

14. Utilização de acordo com as reivindicações 12 ou 13, em que o agonista de EP2 é administrado numa dose de 0,01 a 10 mg/kg/dia.

15. Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a referida utilização é para aumentar a cicatrização óssea após reconstrução facial, reconstrução do maxilar ou reconstrução da mandíbula, aumentar a extensão de ossos longos, aumentar a taxa de cicatrização de um enxerto ósseo, aumentar a incorporação protética ou induzir a sinosteose vertebral num mamífero.

Lisboa, 29 de Maio de 2008

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 4033996 A
- US 4066692 A
- US 4112236 A
- GB 2126224 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- **FUNK, C. D. et al.** Cloning and Expression of a cDNA for the Human Prostaglandin E Receptor EP1 Subtype. *Journal of Biological Chemistry*, 1993, vol. 268 (35), 26767-26772
- **REGAN, J. W. et al.** Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP2 Subtype. *Molecular Pharmacology*, 1994, vol. 46, 213-220
- **YANG, J. et al.** Cloning and Expression of the EP3-Subtype of Human Receptors for Prostaglandin E2. *Biochemical Biophysical Research Communication*, 1994, vol. 198, 999-1006
- **BASTIEN, L. et al.** Cloning, Functional Expression and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. *Journal Biological Chemistry*, 1994, vol. 269, 11873-11877
- *J. Bone Miner. Res.*, 1996, vol. 11, S174
- *J Med Chem*, 1983, vol. 26 (3), 335-341
- *J Med Chem*, 1977, vol. 20 (10), 1299-1304
- *J Med Chem*, 1977, vol. 20 (1), 35-43
- **W.C. STILL ; M. KAHN ; A. MITRA.** *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43, 2923
- **T.W. GREENE ; P.G.M. WUTS.** Protecting Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, Inc, 1991
- The Chemistry of Amino, Nitroso and Nitro Compounds and their Derivatives. J. Wiley, 1982 **[0180]**
- The Chemistry of the Cyano Group. Interscience, 1970
- **PATAI ; RAPPAPORT.** The Chemistry of Functional Groups. Wiley, 1983
- **P.N. RYLANDER.** Hydrogenation Methods. Academic Press, 1985
- **A. ABDEL-MAGID ; C. MARYANOFF ; K. CARSON.** *Tetrahedron Lett.*, 1990, vol. 39 (31), 5595-5598
- **R.J. MATTSON et al.** *J. Org. Chem.*, 1990, vol. 55, 2552-4
- **S.J. WITTENBERGER ; B.G. DONNER.** *J. Org. Chem.*, 1993, vol. 58, 4139-4141
- **R.N. BUTLER.** Tetrazoles, In Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Pergamon Press, 1984, vol. 5, 791-838
- **R.F. HECK.** *Comp. Org. Syn.*, vol. 4, 833
- **DAVES ; HALLBERG.** *Chem. Rev.*, 1989, vol. 89, 1433
- **A.R. MARTIN ; Y. YANG.** *Acta Chem. Scand.*, 1993, vol. 47, 221
- *J. Med. Chem.*, 1993, vol. 26, 335-41
- The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond. J. Wiley, 1973
- The Chemistry of Halides, Pseudo-Halides, and Azides. J. Wiley, 1983
- **KAMIJO, T. ; HARADA, H. ; UZUKA, K.** *Chem. Pharm. Bull.*, 1983, vol. 38, 4169
- **T.W. GREENE.** Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley & Sons
- **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. ; GIL, D.W.** Cloning of a Novel Human Prostaglandin Receptor with Characteristics of the Pharmacologically Defined EP2 Subtype. *Mol. Pharmacology*, 1994, vol. 46, 213-220 **[0227]**
- **BASTIEN, L. ; SAWYER, N. ; GRYGORCZYK, R. ; METTERS, K. ; ADAM, M.** Cloning, Functional Expression, and Characterization of the Human Prostaglandin E2 Receptor EP2 Subtype. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269 (16), 11873-11877
- The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, 1993, vol. 14, 19-27
- The Effects of Aging on Fracture Healing in Rats. *Calcif Tissue Int*, 1989, vol. 45, 292-297
- **LENEHAN, T. M. ; BALLIGAND, M. ; NUNAMAKER, D.M. ; WOOD, F.E.** Effects of EHDP on Fracture Healing in Dogs. *J Orthop Res*, 1985, vol. 3, 499-507
- **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. Res.*, 1996, vol. 14, 74-70
- **MOSEKILDE ; BAK.** The Effects of Growth Hormone on Fracture Healing in Rats: A Histological Description. *Bone*, 1993, vol. 14, 19-27