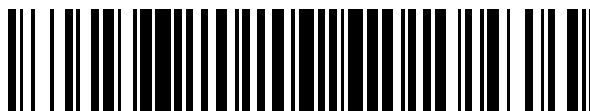


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 518 919**

51 Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.05.2009 E 12194789 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2565191**

54 Título: **Derivados del ácido 4-(Indol-7-ilcarbonilaminometil)ciclohexanocarboxílico como antagonistas del receptor EP4 útiles para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o la nefropatía diabética**

30 Prioridad:

14.05.2008 JP 2008127424

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.11.2014

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome
Chuo-ku, Tokyo 103-8411 , JP**

72 Inventor/es:

**NOZAWA, EISUKE;
IBUKA, RYOTARO;
IKEGAI, KAZUHIRO;
MATSUURA, KEISUKE;
ZENKOH, TATSUYA;
SEO, RYUSHI;
WATANUKI, SUSUMU y
KAGEYAMA, MICHIHITO**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 518 919 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido 4-(Indol-7-ilcarbonilaminometil)ciclohexanocarboxílico como antagonistas del receptor EP4 útiles para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o la nefropatía diabética

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto amida que es útil como un principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética.

Antecedentes de la técnica

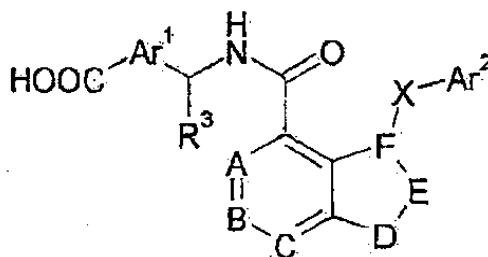
La prostaglandina E2 (en lo sucesivo referida como "PGE2") es conocida por ser uno de los metabolitos en una cascada del ácido araquidónico. La PGE2 presenta varias actividades, por ejemplo, una acción de inducción y aumento del dolor, una acción pro-inflamatoria, una acción antiinflamatoria, una acción contráctil del útero, una acción de promover el peristaltismo digestivo, una acción activadora, una acción de inhibición de la secreción de ácido gástrico, una acción hipotensora, una acción de inhibición de la agregación plaquetaria, una acción de promoción de la resorción ósea, una acción angiogénica y similares.

Existen cuatro subtipos, EP1, EP2, EP3 y EP4, para los receptores de PGE2, que tienen una amplia distribución en diversos tejidos. Se cree que la activación del receptor EP1 provoca el aumento de Ca^{2+} intracelular. El receptor EP3 es uno de los receptores que tienen diferentes rutas para los sistemas de segundos mensajeros. Se cree que la activación de los receptores EP2 y EP4 provocan la activación de la adenilato ciclasa y, por lo tanto, aumentan el nivel de AMPc intracelular. En particular, se cree que el receptor EP4 está relacionado con la relajación de los músculos lisos, la promoción o inhibición de una reacción inflamatoria, la diferenciación de linfocitos, la hipertrofia o proliferación de células mesangiales, la secreción de moco gastrointestinal y similares.

Un inhibidor de un receptor de PGE2, es decir, un antagonista de PGE2 tiene una actividad de unión al receptor de PGE2. Es decir, los antagonistas de PGE2 presentan una actividad antagonista de PGE2 o una actividad inhibidora de la PGE2. Por consiguiente, se espera que el antagonista de PGE2 sea un fármaco para el tratamiento de enfermedades causadas por PGE2. Entre éstos, se espera que el antagonista del receptor EP4 sea un agente para tratar enfermedades relacionadas con EP4, por ejemplo, la enfermedad renal, enfermedades inflamatorias, diversos dolores, y similares, en seres humanos y animales. Además, se prefiere que el antagonista selectivo para el receptor EP4 pueda evitar los efectos secundarios atribuidos a los otros subtipos de EP1, EP2 y EP3.

Como un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 1).

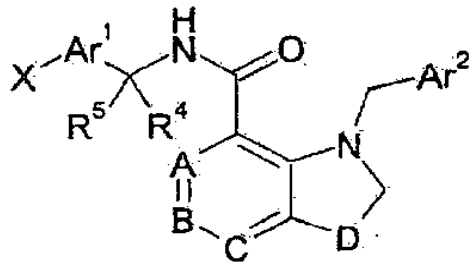
[Comp. 1]



(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

Además, como un ligando del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 2).

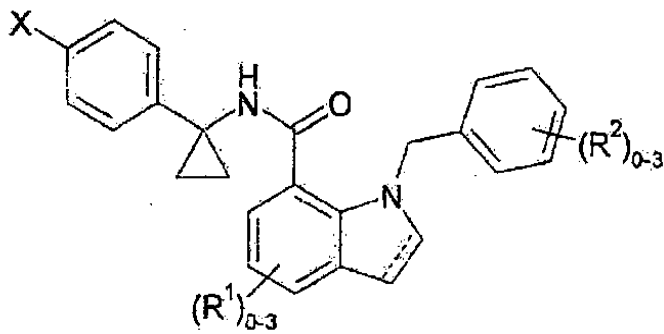
[Comp. 2]



(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

- 5 Además, como un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 3). En este sentido, este documento fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

[Comp. 3]



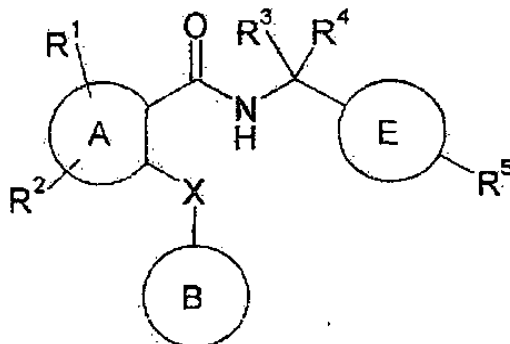
10

(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

- Además, un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 4).

15

[Comp. 4]

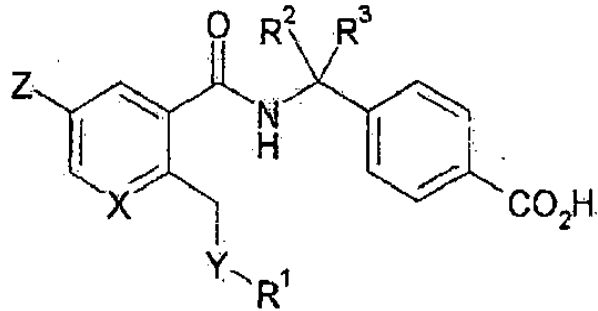


(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

20

Además, como un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 5).

[Comp. 5]

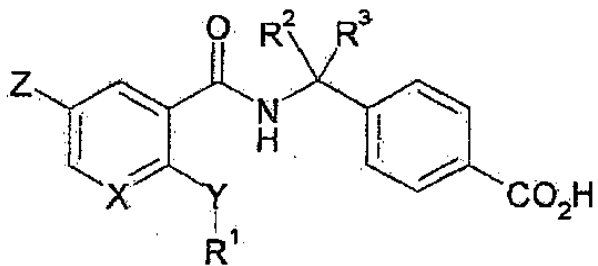


5 (Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

Además, como un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 6).

10

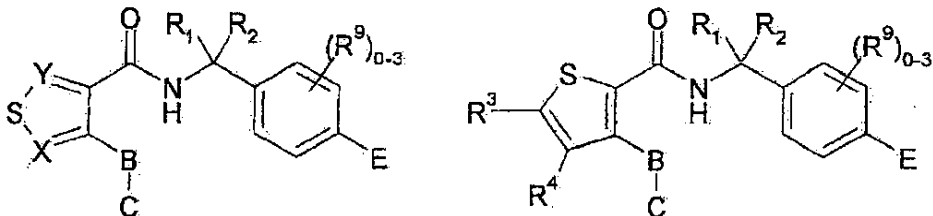
[Comp. 6]



Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

15 Además, como ligandos del receptor EP4, se conocen los compuestos representados por las siguientes fórmulas (Documento de patente 7).

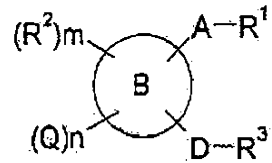
[Comp. 7]



20 (Para los símbolos en las fórmulas, consulte esta publicación).

Además, como un antagonista del receptor EP3 y/o EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 8).

[Comp. 8]



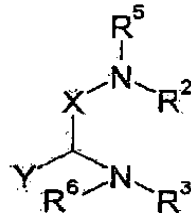
5

(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

Además, como un bloqueador del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de patente 9).

10

[Comp. 9]

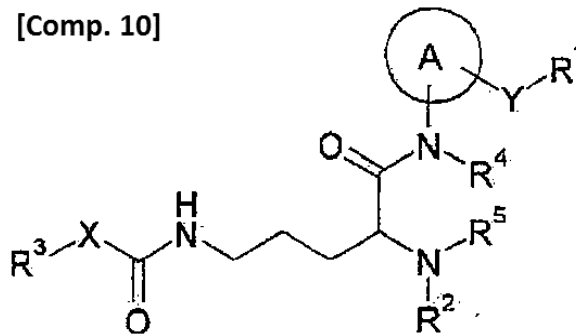


15 (Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

Además, como un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 10). En este sentido, este documento fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

20

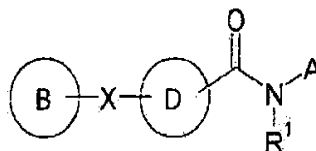
[Comp. 10]



(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

25 Además, como un antagonista del receptor EP4, se conoce un compuesto representado por la siguiente fórmula (Documento de Patente 11). En este sentido, este documento fue publicado después de la fecha de prioridad de la presente solicitud.

[Comp. 11]



30

(Para los símbolos de la fórmula, consulte esta publicación).

Documentos de la técnica relacionados

5 Documentos de patente

- Documento de Patente 1: Folleto de la publicación internacional número WO 2007/121578
- Documento de Patente 2: Folleto de la publicación internacional número WO 2007/143825
- Documento de Patente 3: Folleto de la publicación internacional número WO 2008/104055
- 10 Documento de Patente 4: Folleto de la publicación internacional número WO 2005/021508
- Documento de Patente 5: Folleto de la publicación internacional número WO 2005/105732
- Documento de Patente 6: Folleto de la publicación internacional número WO 2005/105733
- Documento de Patente 7: Folleto de la publicación internacional número WO 2008/017164
- 15 Documento de Patente 8: Folleto de la publicación internacional número WO 03/016254
- Documento de Patente 9: Folleto de la publicación internacional número WO 2005/061475
- Documento de Patente 10: Folleto de la publicación internacional número WO 2008/123207
- Documento de Patente 11: Folleto de la publicación internacional número WO 2009/005076

Resumen de la invención

20

Problemas que la invención tiene que resolver

Se proporciona un compuesto que es útil como un principio activo de una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética.

25

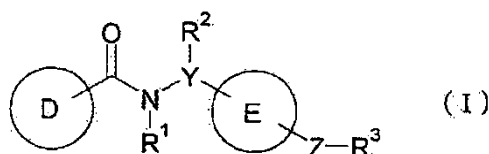
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado extensos estudios sobre un compuesto que tiene una actividad antagonista del receptor EP4 y han encontrado que un compuesto de la fórmula (I) muestra una excelente eficacia, completando así la presente invención.

30

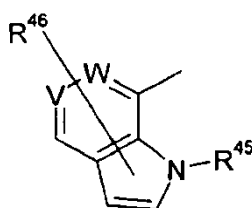
Es decir, la presente invención está relacionada con el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

35



en la que
El anillo D es un grupo de la fórmula (II),

40



(I I)

R⁴⁵ es -X¹-B⁵,

R⁴⁶ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más halógenos o -O-alquilo C₁₋₆,

45

V y W son CH,

X es metileno,

B⁵ representa un anillo heterobíciclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₆,

El Anillo E es ciclohexano-1,4-diilo,

50

R¹ y R² son H,

Y es CH,

Z es un enlace, y

R³ es CO₂H.

En este sentido, a menos que se describa específicamente de otro modo, en la presente memoria, cuando un símbolo en una fórmula química se usa en otras fórmulas químicas, el símbolo representa el mismo significado.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética, que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en este sentido, esta composición farmacéutica incluye un agente para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética, que contiene el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

Además, la presente invención se refiere al uso del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en la prevención y el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética, y un método para prevenir o tratar la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética, que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo a un sujeto. En este sentido, el "sujeto" es un ser humano o un animal no humano en necesidad de la prevención o el tratamiento, y en una determinada realización, es un ser humano en necesidad de la prevención o el tratamiento.

Efectos de la invención

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad antagonista del receptor EP4 y se puede utilizar como un principio activo de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética.

Modo de llevar a cabo la invención

A continuación, se describirá en detalle la presente invención.

En la presente memoria, el "alquilo" incluye alquilo lineal y alquilo ramificado. Por lo tanto, el alquilo C₁₋₆ es un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y específicamente, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo o similares. En una determinada realización, es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo, en una realización adicional, metilo, o etilo y en otra realización más, metilo.

El "alquileno" es un grupo divalente formado por eliminación de uno cualquiera de los átomos de hidrógeno del "alquilo" anterior. Por lo tanto, el alquileno C₁₋₆ es un alquileno lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y específicamente, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, o similares, y en una realización adicional, metileno.

El "alquenileno" es un grupo divalente en el que cualquier uno o más enlaces sencillos en el "alquileno" anterior arriba son dobles enlaces y, por lo tanto, el alquileno C₂₋₆ es alquenileno lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, y específicamente, por ejemplo, vinileno, propenileno, isopropenileno, o similares, y en una realización adicional, vinileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

Por lo tanto, el "alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con uno o más halógenos" es, además de alquilo C₁₋₆ que no está sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ que está sustituido con uno o más halógenos, que son iguales o diferentes, y específicamente, por ejemplo, trifluorometilo, fluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo, 3-fluoropropilo o similares.

El "cicloalquilo" es un grupo de anillo de hidrocarburo saturado, que puede ser un puente o puede estar condensado con un anillo de benceno. Por lo tanto, el cicloalquilo C₃₋₁₀ es un anillo de carbono saturado con 3 a 10 átomos de carbono, y específicamente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecanilo, norbornilo, biciclo [2.2.2]octilo, adamantilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, o similares. En una determinada realización, es cicloalquilo C₃₋₆, y en otra forma de realización más, cicloalquilo C₃₋₆. El "monocicloalquilo" significa un grupo de anillo de hidrocarburo monocíclico saturado, y por lo tanto, el cicloalquilo C₃₋₁₀ monocíclico es específicamente, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o similares. El "cicloalcandiilo" es un grupo divalente formado por eliminación de uno cualquiera de los átomos de hidrógeno del "cicloalquilo" anterior. Así, el cicloalcandiilo C₅₋₇ es específicamente, por ejemplo, ciclopentano-1,1-diilo, ciclohexano-1,3-diilo, ciclohexano-1,4-diilo, cicloheptano-1,3-diilo o cicloheptano-1,4-diilo y en determinada, ciclohexano-1,4-diilo.

El "arilo" es un grupo de anillo hidrocarburo aromático monocíclico o tricíclico C₆₋₁₄, e incluye un grupo de anillo parcialmente hidrogenado del mismo. Es específicamente, por ejemplo, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo, o similares. En una determinada realización, es fenilo o naftilo, y en una realización adicional, fenilo. El "arilo monocíclico" significa un grupo de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico, y específicamente, por

ejemplo, fenilo.

El "anillo hetero" significa un grupo de anillo que contiene i) un anillo monocíclico de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y en una determinada realización, un heteroanillo de 5 a 7 miembros y ii) un anillo hetero bicíclico a tricíclico que contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, que está formado por la condensación del anillo hetero monocíclico con uno o dos seleccionados de un anillo hetero monocíclico, un anillo benceno, un cicloalcano C₅₋₈ y cicloalqueno C₅₋₈. El átomo de anillo, azufre o nitrógeno, puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido,

10 Los ejemplos del "anillo hetero" incluyen los siguientes grupos.

(1). Grupo de anillo hetero monocíclico saturado

- 15 i) los que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, específicamente azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo y similares;
- ii) los que contienen 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o de 1 a 2 átomos de oxígeno, específicamente un tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo y similares;
- 20 iii) los que contienen hasta 2 átomos de azufre, específicamente tetrahidrotiinilo y similares,
- iv) los que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, específicamente oxatolano y similares y
- v) los que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, específicamente oxiranilo, dioxolanilo, oxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo y similares;

25 (2). Grupo de anillo heterocíclico monocíclico insaturado

- i) los que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, específicamente pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, dihidrotriazinilo, azepinilo y similares;
- 30 ii) los que contienen de 1 a 3 átomos de nitrógeno y de 1 a 2 átomos de azufre y/o de 1 a 2 átomos de oxígeno, específicamente tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, dihidrotiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo y similares;
- iii) los que contienen de 1 a 2 átomos de azufre, específicamente tienilo, tiepinilo, dihidroditiinilo, dihidroditionilo y similares;
- 35 iv) los que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 2 átomos de oxígeno, específicamente dihidrooxatiinilo y similares; y
- v) los que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno, específicamente furilo, piranilo, oxepinilo, dioxolilo y similares;

40 (3). Grupo de anillo hetero policíclico saturado condensado

- i) los que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, específicamente quinuclidina, 7-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonanilo y similares;
- 45 ii) los que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, específicamente trithiadiazaindenildioxoloimidazolidinilo y similares; y iii) los que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, específicamente 2,6-dioxabicyclo[3.2.2]oct-7-ilo y similares;

50 (4). Grupo de anillo hetero policíclico insaturado condensado

- i) los que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, específicamente indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolidinilo, bencimidazolilo, quinolilo, tetrahidroquinolilo, isoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, indazolilo, imidazopiridilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, quinoxalinilo, dihidroindazolilo, benzopirimidinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo y similares;
- 55 ii) los que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno y de 1 a 3 átomos de azufre y/o de 1 a 3 átomos de oxígeno, específicamente benzotiazolilo, dihidrobenzotiazolilo, benzotiadiazolilo, imidazotiazolilo, imidazotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo y similares;
- iii) los que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, específicamente benzotienilo, benzoditiinilo y similares;
- 60 iv) los que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de oxígeno, específicamente benzoxatiinilo, fenoxadiinilo y similares y
- v) los que contienen de 1 a 3 átomos de oxígeno, específicamente benzodioxolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, benzodihidrofuranilo y similares.

65 El "anillo hetero que contiene nitrógeno" significa, entre los anillos hetero mencionados anteriormente, un grupo de anillo seleccionado de i) y ii) de (1), i) y ii) de (2), i) y ii) de (3) y i) y ii) de (4) y similares. En una determinada

realización, es un grupo de anillo que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno que constituye el anillo.

Los ejemplos específicos del “anillo hetero bicíclico” en B⁵ incluyen quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indol, quinoxalina, naftilidina, quinazolina, cinolina, y bencimidazol. En una
5 realización adicional, los ejemplos incluyen quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol y benzotiazol.

Los ejemplos específicos del “anillo hetero monocíclico” en B⁵ incluyen tiazol, oxazol, piridina, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, pirazina, pirimidina, piridazina, piperidina, pirrolidina, azepan, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano y piperazina. En una realización adicional, los ejemplos incluyen tiazol, oxazol, piridina, tiofeno,
10 piperidina y tetrahidropirano.

Además, el anillo anterior se describe como el nombre del propio anillo, o un anillo monovalente del mismo, pero si es necesario, puede ser un grupo de anillo monovalente, divalente o superior formado por la eliminación de átomo(s)
15 de hidrógeno en una posición arbitraria .

En la presente memoria, la expresión “puede estar sustituido” significa no sustituido o sustituido con los mismos o diferentes 1 a 5 sustituyentes. En este sentido, cuando hay una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes el uno del otro
20

Además, R⁴⁶ en la fórmula (II) es un sustituyente que sustituye a los átomos de hidrógeno en el átomo que constituyen el anillo, y, por ejemplo, ya que V y W representan CH, el átomo de hidrógeno del CH puede estar sustituido con R⁴⁶. Por lo tanto, la expresión “V y W son CH” significa un caso en el que el átomo de hidrógeno está sustituido con R⁴⁶, es decir, V o W puede ser C(-R⁴⁶).
25

Ciertas realizaciones del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se presentan a continuación.

(1) Un compuesto o una sal del mismo en el que el anillo D es un grupo de la fórmula (II).

(2) El compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ es -H, fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo. En otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ es fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ es trifluorometilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ está sustituido en el átomo que constituye el anillo representado por V o W (es decir, R⁴⁶ está sustituido en la posición 5 o la posición 6 del indol). En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ está sustituido en el átomo que constituye el anillo representado por V (es decir, R⁴⁶ está sustituido en la posición 5 del indol). En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ es fluoro, cloro, metilo o trifluorometilo sustituido en el átomo que constituye el anillo representado por V. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que R⁴⁶ es trifluorometilo sustituido en el átomo que constituye el anillo representado por V.
30
35
40

(3) El compuesto o una sal del mismo, en el que V es CH y W es CH.

(4) El compuesto o una sal del mismo, en el que X¹ es metileno.

(5) El compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es un anillo hetero bicíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos elegidos entre el grupo formado por halógeno y alquilo C₁₋₆. En otra realización, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo o benzotienilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre el grupo constituido por halógeno y alquilo C₁₋₆. En otra realización más, el compuesto o una sal de la misma, en el que B⁵ es quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo o benzotienilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es isoquinolilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es benzofurilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es benzotienilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolin-2-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolin-3-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolin-5-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolin-6-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolin-7-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es quinolin-8-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es isoquinolin-1-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es isoquinolin-3-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es isoquinolin-5-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo, en el que B⁵ es isoquinolin-7-ilo.
45
50
55
60

(6) El compuesto o una sal del mismo, en el que el anillo E es ciclohexano-1,4-diilo.

(7) El compuesto o una sal del mismo, en la que R¹ es -H.
65

(8) El compuesto o una sal del mismo, en la que R² es -H.

(9) El compuesto o una sal del mismo, en la que Y es CH.

5 (10) El compuesto o una sal del mismo, en el que es un enlace.

(11) El compuesto o una sal de la misma, en la que R³ es -CO₂H.

10 (12) El compuesto o una sal del mismo que tiene una combinación de dos o más de los grupos descritos en (1) a (11) anteriores.

La presente invención incluye el compuesto o una sal del mismo que tiene una combinación de dos o más de los grupos descritos en (1) a (11) anteriores, como se describe en (12), y como ejemplos específicos del mismo, las siguientes realizaciones son también ejemplificadas.

15 (13) El compuesto o una sal del mismo en el que el anillo D es un grupo de la fórmula (II).

(14) El compuesto o una sal del mismo (13), en el que V es CH y W es CH.

20 (15) El compuesto o una sal del mismo (14), en el que el anillo E es ciclohexano-1,4-diilo, Z es un enlace y R³ es -CO²H.

(16) El compuesto o una sal del mismo (15), en el que R¹ es H y R² es H,

25 (17) El compuesto o una sal del mismo (16), en el que Y es CH y R² es -H.

(21) El compuesto o una sal del mismo (17), en el que X¹ es metileno.

(23) El compuesto o una sal del mismo (21), en el que E es ciclohexano-1,4-diilo.

30 (24) El compuesto o una sal del mismo (23), en el que B⁵ es un anillo hetero bicíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en halógeno y alquilo C₁₋₆.

35 (25) El compuesto o una sal de (24), en el que B⁵ es quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo o benzotienilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro y metilo.

(26) El compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolilo que puede estar sustituido con fluoro(s). En otra realización, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolin-2-ilo que puede estar sustituido con fluoro (s). En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolin-3-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolin-5-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolin-6-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolin-7-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es quinolin-8-ilo.

45 (27) El compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es isoquinolilo. En otra realización, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es isoquinolin-1-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B³ es isoquinolin-3-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es isoquinolin-5-ilo. En otra realización más, el compuesto o una sal del mismo (25), en el que B⁵ es isoquinolin-7-ilo.

50 Además, los ejemplos específicos abarcados por el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se incluyen los siguientes ejemplos.

55 ácido trans-4-[[[5-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico,
 ácido trans-4-[[[5-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,
 60 ácido trans-4-[[[1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico,
 ácido trans-4-[[[1-isoquinolin-ilmetil-3)-5-metil-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino] metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[6-fluoro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino] metil]ciclohexano carboxílico,
 65 ácido trans-4-[[[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-5-cloro-1H-indol-7-il]carbonil]amino] metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico,

ácido trans-4-[[[1-[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino)metil]ciclohexano carboxílico y sales de los mismos.

Además, los ejemplos específicos abarcados por el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo también incluyen los siguientes compuestos.

ácido trans-4-[[[5-cloro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino)metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino)metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[1-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino)metil]ciclohexano carboxílico,

y sales de los mismos.

Con respecto a algunos de los compuestos de la fórmula (I) o sus sales, pueden existir tautómeros o isómeros geométricos de los mismos dependiendo de las clases de los sustituyentes. En la presente memoria, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede describir en una sola forma de isómeros, pero la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros, o una mezcla de los mismos

Además, algunos de los compuestos de la fórmula (I) o sales de los mismos, pueden tener átomos de carbono asimétricos o asimetrías, y, correspondientemente, pueden existir los isómeros ópticos de los mismos. La presente invención incluye la forma aislada del isómero óptico del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo o una mezcla de los mismos.

Además, también se incluyen profármacos farmacéuticamente aceptables del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en la presente invención. El profármaco farmacéuticamente aceptable se refiere a un compuesto que tiene un grupo que se puede convertir en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo, o similares, mediante solvolisis o en condiciones fisiológicas. Ejemplos de los grupos para formar un profármaco incluyen aquellos como se describe en Prog.Med., 5, 2157-2161 (1985) O "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol.7, Drug Design, 163-198.

Además, la sal del compuesto de la fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula (I), y algunos de los compuestos de la fórmula (I) puede formar una sal de adición de ácido o una sal con un base, dependiendo de las clases de los sustituyentes. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen sales de adición de ácidos con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido ditolil tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico, y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio, y similares, y con bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina, y similares, sales con diversos aminoácidos, tales como acetil leucina y similares, o derivados de aminoácidos, sales de amonio, y otros.

Adicionalmente, la presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos, y el polimorfismo del compuesto de la fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención también incluye los compuestos marcados con diferentes isótopos radiactivos o no radiactivos.

(Procesos de Producción)

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede preparar mediante la aplicación de diversos métodos sintéticos conocidos, utilizando las características en base a sus estructuras básicas o los tipos de los sustituyentes. En este momento, dependiendo de los tipos de los grupos funcionales, es eficaz en algunos casos desde el punto de vista de las técnicas de preparación proteger el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que es capaz de ser convertido fácilmente en el grupo funcional), durante los pasos desde los materiales de partida hasta los intermedios. Ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores como se describe en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edición, 2006)", editado por el P.G.M. Wuts y T.W. Greene y similares, que se puede seleccionar adecuadamente y se usarán en función de las condiciones de reacción. En estos métodos, un compuesto deseado puede obtenerse mediante la introducción del grupo protector para llevar a cabo la reacción, y luego, si se desea, eliminar el grupo protector.

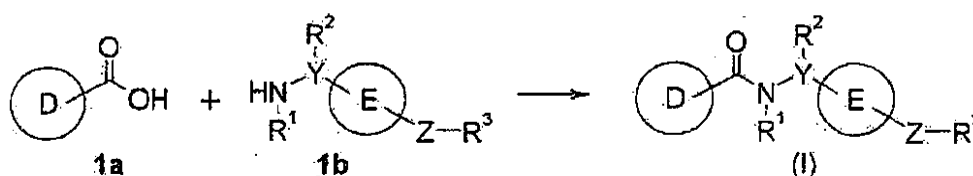
Además, el profármaco del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede preparar mediante la introducción de un grupo específico durante los pasos desde los materiales de partida hasta los intermedios, de la misma manera que para los grupos protectores anteriores, o llevando a cabo además la reacción utilizando el compuesto obtenido de la fórmula (I) o una sal del mismo. La reacción puede llevarse a cabo mediante la aplicación de un método conocido por una persona experta en la materia, tales como esterificación general, amidación, deshidratación, y similares.

De aquí en adelante, se describirán los procesos típicos de producción del compuesto de la fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción también se puede llevar a cabo con referencia a los documentos anexos a la presente descripción. En este sentido, el proceso de producción del compuesto de la fórmula (I) no se limita a los ejemplos como se muestra a continuación.

5

(Proceso de producción 1).

[Comp. 14]



10 El presente proceso de producción es un método para obtener el compuesto de la fórmula (I) por reacción de un compuesto 1a con un compuesto 1b.

La reacción se lleva a cabo utilizando una cantidad equivalente del compuesto 1a y el compuesto 1b o una cantidad
 15 excesiva de cualquiera de los mismos, por agitación con enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente a -20°C a 60°C , por lo general durante 0,1 horas a 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. Aquí, el disolvente no está particularmente limitado, pero ejemplos del mismo incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno o similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE), cloroformo, o similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano (DME), y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido
 20 (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos. Como el agente de condensación, se puede usar en algunos casos, pero sin limitarse a 1-[bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridin-3-óxido hexafluorofosfato (HATU), 1-(3 dimetilaminopropil -3-etilcarbodiimida (EDCI \cdot HCl), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiiimidazol (CDI), azida difenilfosfórico, oxicloriguro de fósforo, una resina de poliestireno de transporte de agente de condensación, por ejemplo, una PS-carbodiimida (Argonaut Technologies, Inc., EE.UU.). Puede ser
 25 preferible en algunos casos para la reacción usar un aditivo tal como, por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y similares, y puede ser ventajoso en algunos casos para la buena marcha de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de, por ejemplo, una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), N-metilmorfolina, y similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, y similares. También, es preferible utilizar una resina de poliestireno portadora de isocianato, por ejemplo,
 30 PS-isocianato (Argonaut Technologies, Inc., EE.UU.) y similares, con el fin de eliminar el exceso de una amina después de la finalización de la reacción. Además, se puede usar una resina de poliestireno portadora de sal de amonio cuaternario, por ejemplo, MP-carbonato (Argonaut Technologies, Inc., EE.UU.) y similares, con el fin de eliminar el exceso de ácido carboxílico y los aditivos antes mencionados, y similares, después de la finalización de la reacción.

35

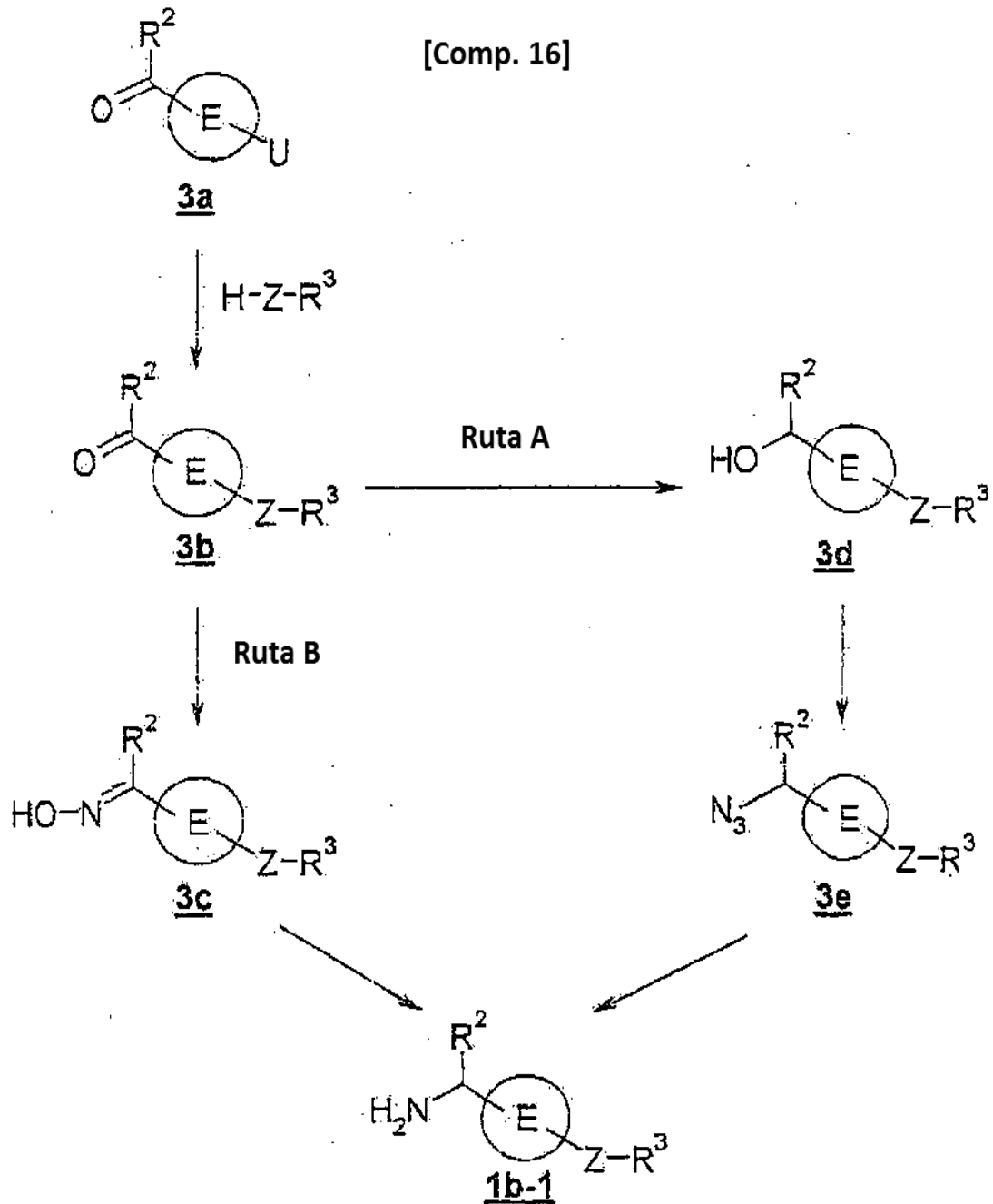
Además, también se puede utilizar un método, en el que el compuesto 1a conduce a un derivado reactivo del mismo, y luego el derivado reactivo se hace reaccionar con el compuesto 1b. Aquí, los ejemplos del derivado reactivo del
 40 compuesto 1a incluyen haluros de ácido obtenidas por la reacción con un agente de halogenación tal como oxicloriguro fósforo, cloruro de tionilo, y los anhídridos de ácido, como anhídridos de ácido mixtos obtenidos por la reacción con cloroformiato de isobutilo o los ésteres activos, como los obtenidos por condensación con HOBT o similares, y otros. La reacción de estos derivados reactivos y el compuesto 1b puede llevarse a cabo bajo enfriamiento hasta con calentamiento, preferiblemente de -20°C a 60°C , en un disolvente que es inerte a la reacción, tales como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares.

45 Además, sometiendo a una condición de hidrólisis, el compuesto en el que R^3 es un éster carboxílico se puede derivar al compuesto de la fórmula (I) en la que R^3 es un ácido carboxílico. Del mismo modo, sometiendo el compuesto de la fórmula (I) en la que R^3 es un sustituyente que tiene un grupo protector a una condición de desprotección adecuada, se puede derivar el compuesto de la fórmula (I) que tienen un sustituyente del cual se
 50 elimina el grupo protector como R^3 .

50

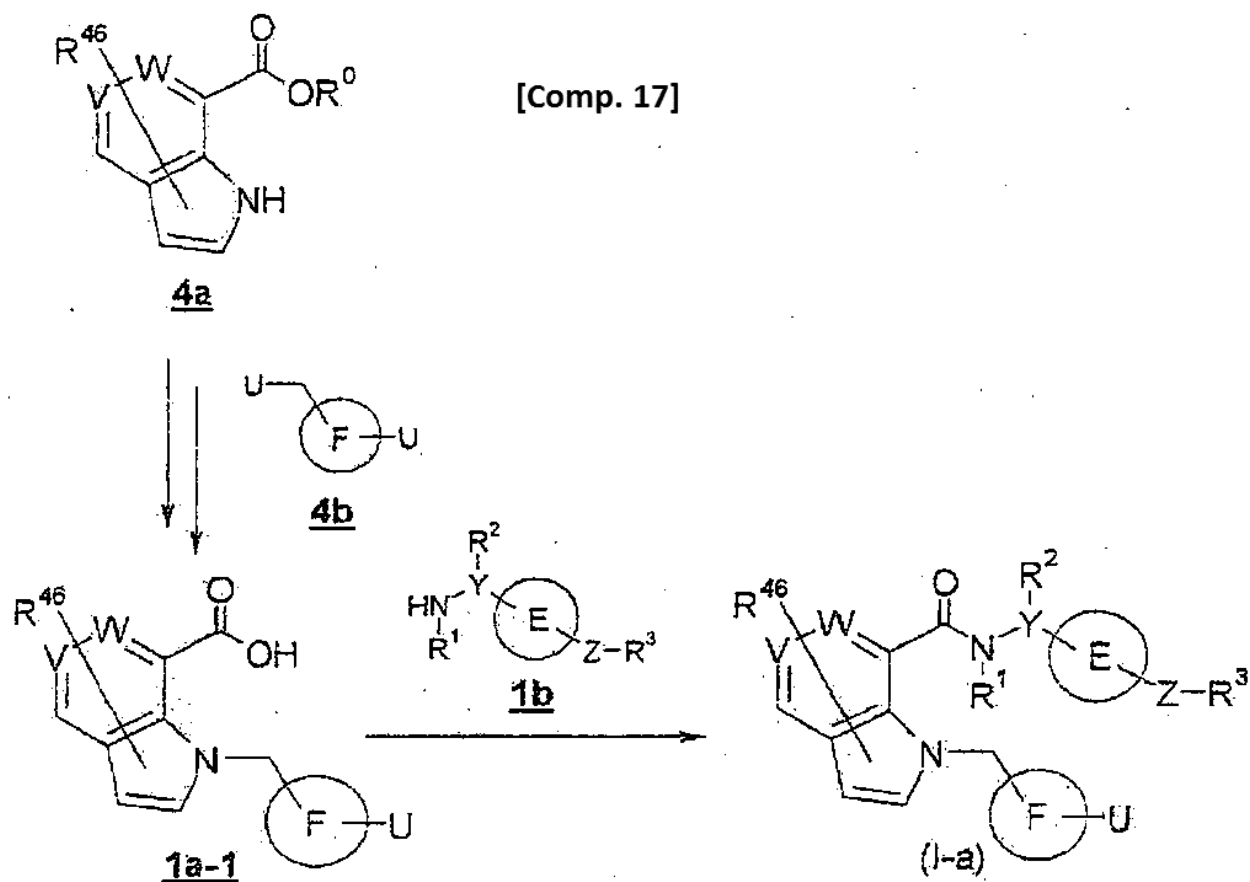
(Síntesis del material de partida)

Proceso de producción del material de partida 1



5 Un compuesto material de partida 1-b-1 se puede preparar mediante el uso de un compuesto 3a como un material de partida, dependiendo del tipo de sustituyente, por cualquiera de la ruta A y B anteriores. La Ruta A es un método en el que el compuesto 3b se reduce en un compuesto 3d, que se somete a azidación y reducción a un grupo amino, preparando de este modo el compuesto del material de partida 1b-1. Por otra parte, la Ruta B es un método en el que el compuesto 3b se somete a oximación, seguido de reducción, preparando de este modo el compuesto del material de partida 1b-1.

10 Proceso de producción del material de partida 2



5 El compuesto 1a-1 se puede preparar por una reacción de N-alkilación e hidrólisis del éster de un compuesto 4a y un compuesto 4b. El compuesto (I-a) puede prepararse mediante una reacción de amidación del compuesto 1a-1 y el compuesto 1b.

10 El compuesto de la fórmula (I) es aislado y purificado como sus compuestos libres, sus sales, hidratos, solvatos, o sustancias polimórficas. La sal del compuesto de la fórmula (I) puede prepararse sometiendo a una reacción de formación de sal convencional.

El aislamiento y purificación pueden llevarse a cabo empleando operaciones químicas generales tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

15 Se pueden preparar varios isómeros mediante la selección de un compuesto de partida adecuado o separarse haciendo uso de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, los isómeros ópticos pueden obtenerse por medio de métodos de resolución óptica generales de compuestos racémicos (por ejemplo, por cristalización fraccionada introduciendo el compuesto en sales de diastereómeros con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares y otros), o también pueden ser preparado a partir de un compuesto de partida ópticamente activo adecuado.

La actividad farmacológica del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se confirmó mediante el siguiente ensayo.

25 Ejemplo de Ensayo 1: Ensayo de evaluación de la afinidad del receptor EP4 de rata

Cultivo de células y transfección

30 Usando una placa (Asahi Glass) de 10 cm recubierta con colágeno, se cultivaron células HEK293 en medio de cultivo D-MEM, se retiró el medio de cultivo a una confluencia (estado densidad de 90 a 100%) y se lavó con una solución salina tampón fosfato (PBS) y, a continuación, las células fueron separadas con N,N,N',N'-tetraquis (carboximetil)etilendiamina (EDTA). Se contó el número de las células y se sembró en una placa de 15 cm recubierta con colágeno hasta una confluencia de 70%. Al día siguiente, a un medio de cultivo Opti-MEM a 1,2 ml/placa se añadió Lipofectamine 2000 (Invitrogen) a 60 μ l/placa, seguido de reposo a temperatura ambiente durante 5 minutos.

35 Se añadió a la misma, a razón de 15 μ g/placa un plásmido en el que se había insertado EP4 (SEC ID N° 1) de rata

en un sitio de clonación TA de pcDNA3.1-V5-His-topo. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió lo resultante a la placa y se cultivó cultivaron durante 20 a 24 horas. El cultivo celular se llevó a cabo en una incubadora de CO₂ (37 °C, 5% de CO₂).

5 Preparación de la fracción de membrana

El medio de cultivo se eliminó por succión, se añadieron al mismo 10 ml de PBS enfriado por placa de 15 cm y las células se rasparon usando un rascador de células (Sumitomo Bakelite). Se lavaron con PBS enfriada (1200 rpm, 4 °C, 5 min), y luego se suspendieron en 6 ml de Tris-HCl 20 mM enfriado (pH 7,4; Nakalai Tesque Inc., incluyendo EDTA 5 mM (Nakalai Tesque Inc.) por placa y lo resultante se homogeneizó usando un Polytron y el homogeneizado se centrifugó (26.000 rpm, 20 min, 4 °C). El precipitado obtenido se resuspendió en Tris-HCl 20 mM enfriado y de nuevo se homogeneizó usando un Polytron y el homogeneizado se centrifugó (26.000 rpm, 20 min, 4 °C). El precipitado obtenido se resuspendió en HEPES 50 mM (pH 7,5; Dojindo Laboratories) a 1 ml por placa, se homogeneizó utilizando un Polytron y el liofilizado a -80 °C se conservó como una fracción de membrana. En este momento, una parte del mismo se utilizó para la medición de la concentración de proteína. La medición de la concentración de proteína se llevó a cabo por duplicado utilizando un kit de ensayo Bio-Rad Proteína (Bio-Rad Laboratories) de acuerdo con el protocolo estándar adjunto.

20 Ensayo de unión

Se mezclaron en una microplaca de 96 pocillos (Sumitomo Bakelite) [³H]PGE2 50 µl (concentración final 0,3 nM; Perkin Elmer), 100 µl (20 µg/pocillo) de una fracción de membrana preparada a partir de la célula de expresión de EP4 de rata y 50 µl de un compuesto de ensayo, se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró por succión en un UniFilter-96 GF/B (Perkin Elmer) usando un cosechador FilterMate (Perkin Elmer), y después se lavó tres veces con 300 µl/pocillo de un tampón de ensayo enfriado. La dilución de [³H]PGE2 y la fracción de membrana se llevó a cabo utilizando un tampón de ensayo (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM) y la dilución del compuesto de ensayo y PAGE2 sin marcar se realizó utilizando DMSO y un tampón de análisis. Además, en el caso de la adición de una albúmina de suero humano (HSA), la dilución se llevó a cabo utilizando un tampón de ensayo que contenía 4% de HSA (concentración final 1%, Sigma). El UniFilter-96 GF/B se trató preliminarmente lavando dos veces con 200 µl/pocillo de un tampón de ensayo enfriado. El UniFilter-96 GF/B después de la filtración se secó en un secador durante la noche, se añadieron 50 µl/pocillo de MicroScint20 (Perkin Elmer) y, a continuación, se midió la radiactividad utilizando un TopCount (Perkin Elmer). Para la medición de la unión no específica, se añadió PGE2 sin marcar (concentración final 1 µM; Cayman). Todas las mediciones se llevaron a cabo por duplicado y la cantidad de unión específica se determinó restando la cantidad de unión no específica de la cantidad de unión total. El valor Ki se calculó de acuerdo con los métodos generales.

Los valores Ki de varios compuestos de la fórmula (I) se muestran en la Tabla 1. En este sentido, Ej representa el número de Compuesto Ejemplo descrito a continuación.

40

[Tabla 1]

Ej	Ki (nM)	Ej	Ki (nM)	Ej	Ki (nM)
53	14	146	1,8	217	3,0
96	1,7	159	2,1	218	2,9
		188	1,2	219	3,3
		206	1,2	220	1,6
				222	2,8
				223	3,5
				224	2,1
				225	2,1
				226	2,8
				227	1,7
				228	2,1
				231	1,4

Ejemplo de ensayo 2: Ensayo de evaluación de la actividad antagonista del receptor EP4 mediante medición de la cantidad de AMPc en células Jurkat humanas

45 Cultivo celular

Se cultivaron células Jurkat (derivadas de linfoma de linfocitos T humano) con RPMI1640 (añadido con suero bovino fetal al 10%) utilizando un matraz F75. Después de proliferación hasta la semiconfluencia, se añadió al mismo indometacina con una concentración final de 5 µM y las células se cultivaron adicionalmente durante 18 horas. Las células se recogieron en un tubo Spitz de 15 ml, preparado para albergar 1 × 10⁶ células/ml usando un Cell Banker (Mitsubishi Kagaku Iatron) y se almacenó a -80 °C hasta su utilización para el ensayo. Las células se cultivaron en

una incubadora de CO₂ (37 °C, 5% de CO₂).

Ensayo HTRF

- 5 Para la medición del AMPc se usó un kit cAMP HiRange (Cisbio International). Un compuesto de ensayo, PGE2 y las células se diluyeron y se preparan con un tampón de ensayo. El compuesto de ensayo fue preparado para tener una concentración de 3 veces la concentración final, PGE2 se preparó para ser 300 nM y las células Jurkat congeladas almacenadas se prepararon para ser de 1×10^6 células/ml por descongelación a a 37 °C. A una microplaca de fondo negro de 384 pocillos en U (Corning) se añadieron el compuesto de ensayo, las células y PGE2
- 10 en este orden en cada uno en una cantidad de 5 µl, seguido por agitación con un agitador de placa e incubando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la incubación, se añadieron 5 µl de un reactivo d2 que se había diluido 0,6 veces con un tampón de lisis a cada pocillo, seguido por agitación con un agitador de placas. Posteriormente, se añadieron 5 µl de un reactivo de criptato de europio que se había diluido 0,6 veces con un
- 15 tampón de lisis a cada pocillo, seguido por agitación con un agitador de placas y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos protegido de la luz. Después de la incubación, se midió la fluorescencia del criptato a 620 nm y la fluorescencia de d2 a 655 nm ARVO1420 (PerkinElmer). Los AMPc de 280, 70, 17,5, 4,38, 1,09, 0,27 y 0,068 nM se midieron simultáneamente para crear una curva patrón. Todas las mediciones se realizaron por cuadruplicado y las tasas inhibitoras se calcularon mediante la determinación de la cantidad de AMPc de cada muestra de ensayo para el valor obtenido restando la cantidad de AMPc del grupo sin adición de PGE2 de la cantidad de AMPc del
- 20 grupo con adición de PGE2 de 100 nM. Los valores de CI₅₀ fueron calculados mediante un método de regresión logística.

En este sentido, como el “tampón de ensayo” y “tampón de lisis” anteriores, se usan los mostrados a continuación.

- 25 Tampón de ensayo; $1 \times$ HBSS (solución salina tamponada Hanks, Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), HEPES 20 mM (pH 7,4, Nakarai Tesque), IBMX (3-isobutil-1-metilxantina, WAKO) 0,5 mM, CHAPS (Sigma) 0,02%, albúmina de suero bovino (Sigma) 0,1%, indometacina 2 µM indometacina (Sigma)
- Tampón de lisis; NaPO₄ 50 mM, KF 0,8 M, Triton X-100 1%, albúmina de suero bovino 0,2%.
- 30 Como resultado de la evaluación, los compuestos del Ejemplo 53 y el Ejemplo 124 mostraron valores CI₅₀ de 0,094 nM y 0,15 nM, respectivamente.

Ejemplo de Ensayo 3: Ensayo de evaluación de la actividad antagonista del receptor EP4 de rata mediante la medición de la cantidad de AMPc

- 35 Ensayo de AMPc de rEP4 mediante HTRF

Se sembraron células CHO en las que se había forzado la expresión de EP4 de rata en placas de 96 pocillos a razón de 2×10^4 células/100 l y se cultivaron durante la noche. El medio de cultivo fue reemplazado con indometacina 2 µM/BSA 0,1%/alfa-MEM y además, después de 60 minutos, se reemplazó con IBMX 1mM/indometacina 2 µM/BSA 0,1%/alfa-MEM. Después de 10 minutos, se añadió el compuesto de ensayo, y además, después de 10 minutos, se añadió PGE2 a una concentración final de 100 nM. Las células se cultivaron y se hicieron reaccionar en una incubadora de CO₂ (37 °C, 5% de CO₂). Después de 30 minutos, el medio de cultivo se retiró y se añadieron 100 µl/pocillo de Triton X 0,2%-PBS para la lisis de las células. El AMPc contenido en esta

40 solución de lisis celular se midió con un kit de cAMP HiRange (Cisbio International). La solución de lisis celular se dispersó a 10 µl cada uno en una microplaca de fondo negro en forma de U de 384 pocillos (Corning) y se añadió un reactivo d2 y un reactivo de criptato de europio en este orden a cada pocillo, cada uno en una cantidad de 5 µl. Se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos protegido de la luz. Después de la incubación, la fluorescencia del criptato a 620 nm y la fluorescencia de d2 a 655 nm se midió utilizando ARVO1420 (PerkinElmer). Los AMPc de 280, 70, 17,5, 4,38, 1,09, 0,27 y 0,068 nM se midieron simultáneamente para crear una curva patrón. Las tasas inhibitoras se calcularon mediante la determinación de la cantidad de AMPc de cada muestra de ensayo para el valor obtenido restando la cantidad de AMPc del grupo sin adición de PGE2 de la cantidad de AMPc del grupo con adición de PGE2 de 100 nM. Los valores de CI₅₀ fueron calculados mediante un método de regresión logística.

- 55 Como resultado de la evaluación, los compuestos del Ejemplo 53 y el Ejemplo 124 mostraron valores IC₅₀ de 0,90 nM y 1,1 nM, respectivamente.

Ejemplo de Ensayo 4: Ensayo de evaluación de la actividad antagonista del receptor EP4 de rata in vivo

- 60 Una solución de PEG 400:Tween 20%: solución acuosa de NaHCO₃ 1M=1 4:5 de un compuesto de ensayo se administró por vía oral a una rata SD (macho, de 6 semanas de edad) en condiciones de no ayuno y después de 1 hora se administró ONO-4819 por vía subcutánea en el lomo de la rata. Después de 30 minutos, el lipopolisacárido (LPS, 0,01 mg/kg) se administró en la vena de la cola sin anestesia y después de 60 minutos, se recogieron 0,5 ml de sangre con heparina del fondo de ojo con anestesia con éter. La muestra de sangre se centrifugó (3000 rpm, 10
- 65 minutos) para separar el plasma y, a continuación, se midió la concentración de TNF-α en el plasma de rata

mediante un kit ELISA (véase Hepatology Research Journal, vol. 21, 252-260, 2001). Un valor obtenido restando la concentración de TNF- α del grupo tratado con ONO-4819 de la concentración de TNF- α del grupo no tratado con ONO-4819 se tomó como 100% y se calcularon las tasas inhibitoras del valor para los compuestos de ensayo.

- 5 Las tasas inhibitoras de varios compuestos de la Fórmula (I) se muestran en la Tabla 2. En este sentido, Ej representa el número de compuesto Ejemplo descrito a continuación.

[Tabla 2]

Ej.	Tasa inhibitoria (%)	Dosis (mg/kg)	Ej.	Tasa de inhibición (%)	Dosis (mg/kg)
53	45	0,01	206	72	0,01
96	57	0,01	224	71	0,003
124	105	0,03	225	77	0,003
146	88	0,01			
159	68	0,03			
188	88	0,01			

- 10 Ejemplo de Ensayo 5: Ensayo para investigar el efecto sobre la albúmina urinaria en ratas diabéticas inducidas con estreptozotocina (STZ)

Ratas Wistar (CRJ) de ocho semanas de edad se dividieron primero en grupos con excreción de albúmina urinaria (EAU) imparcial y se administró a las mismas STZ (50 mg/kg) por vía intravenosa. Desde el día siguiente de la administración de STZ, se administró por vía oral de forma continua el compuesto de ensayo y la orina se recogió periódicamente en una jaula metabólica durante 24 horas para medir la EAU. De esta manera, se puede confirmar el efecto del compuesto de ensayo sobre la mejora de la nefropatía temprana en un modelo de ratas diabéticas.

- 20 Ejemplo de Ensayo 6: Ensayo para investigar el efecto sobre la función renal de ratas con insuficiencia renal crónica por nefrectomía 5/6 (Nx 5/6)

Para el ensayo se usaron las ratas macho Wistar 8 semanas de edad. Se extirpó dos terceras partes del riñón izquierdo bajo anestesia con pentobarbital y después de 1 semana, se extrajo todo el riñón derecho. Después de 2 semanas de la extracción de 5/6 del riñón, se midieron las cantidades de excreción de proteína en orina medido mediante la recogida de orina de 24 horas en en jaulas metabólicas y se dividieron en grupos de manera que no hubiera diferencia en cada grupo. A continuación, durante 6 a 8 semanas, se administró por vía oral 5 ml/kg del compuesto de ensayo que se había suspendido en MC 0,5%. Las mismas cantidades de disolvente (MC 0,5%) se administraron por vía oral al grupo simulado que había sufrido únicamente laparotomía y el grupo control 5/6 Nx. La recolección de orina de 24 horas se llevó a cabo cada dos semanas.

Mediante la medición de las cantidades de excreción de proteína en orina, la creatinina plasmática, el nitrógeno ureico plasmático y el aclaramiento de creatinina, se puede confirmar el efecto del compuesto de ensayo sobre la mejora de la insuficiencia renal crónica, y en este ensayo, se confirmó que los compuestos muestran eficacia.

- 35 Además, se evaluó la selectividad del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en cuatro subtipos de receptores de PGE2 (EP1, EP2, EP3, y EP4). Específicamente, para el receptor de cada subtipo derivado de las ratas, se evaluó la inhibición de las cantidades de AMPc mediante la adición de los compuestos de ensayo, respectivamente, de la misma manera que en el Ejemplo de Ensayo 3. En consecuencia, se demostró que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad antagonista selectiva de un receptor EP4.

A partir de los resultados de los ensayos descritos anteriormente, se confirmó que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad antagonista del receptor EP4, y se puede utilizar como un principio activo de una composición farmacéutica para la prevención o el tratamiento de diversas enfermedades relacionadas con EP4 y similares. Ejemplos de las enfermedades relacionadas con EP4 incluyen enfermedades renales (por ejemplo, nefritis aguda, hematuria recurrente, hematuria persistente, nefritis crónica, nefritis de progresión rápida, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética, síndrome de Bartter y similares), enfermedades de la piel inflamatorias (por ejemplo, quemaduras de sol, quemaduras, eczema, dermatitis, y similares), enfermedades isquémicas del corazón causadas por la arteriosclerosis (por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho y similares), trastornos cerebrovasculares causados por arteriosclerosis (por ejemplo, accidente cerebrovascular, accidente cerebrovascular incluyendo infarto lacunar, trombosis cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, infarto cerebral y similares), enfermedades de úlcera péptica (por ejemplo, úlcera gástrica, úlcera duodenal y similares), cáncer maligno y metástasis del mismo (por ejemplo, cáncer de colon, cáncer de mama, y similares), y similares, o las enfermedades análogas en seres humanos y animales, y en cierto modo de realización, las enfermedades renales tales como insuficiencia renal crónica, nefropatía diabética y similares.

Además, el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo puede ser utilizado como un compuesto que tiene una acción diurética. Al tener una acción diurética, el compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser utilizado como un agente para tratar y/o prevenir diversos tipos de edema (por ejemplo, edema

cardiaco, edema cerebral y similares), hipertensión tal como hipertensión maligna y similares, un síndrome premenstrual, cálculo urinario, una enfermedad de la orina causada por una enfermedad aguda o crónica, hiperfosfatemia, y similares.

- 5 Una composición farmacéutica que contiene uno o más tipos de compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo puede prepararse de acuerdo con un método utilizado generalmente, utilizando un excipiente utilizado habitualmente en la técnica, es decir, un excipiente farmacéutico, un vehículo farmacéutico, o similares.

10 La administración se puede realizar en cualquier forma de administración oral a través de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas, o similares; o administración parenteral a través de inyecciones tales como intraarticular, intravenosa, o inyecciones intramusculares, supositorios, gotas oftálmicas, pomadas oftálmicas, preparaciones líquidas percutáneas, ungüentos, parches percutáneos, preparaciones líquidas transmucosal, parches transmucosal, inhalaciones y similares.

15 Como la composición sólida para la administración oral, se usan comprimidos, polvos, gránulos, o similares. En dicha composición sólida, se mezclan una o más clases de principios activos con al menos un excipiente inerte. De acuerdo con un método convencional, la composición puede contener aditivos inertes tales como un lubricante, un disgregante, un agente estabilizante y un agente solubilizante. Como lo requiera la ocasión, los comprimidos o las píldoras pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar, o una película de un material gástrico o entérico.

20 La composición líquida para administración oral incluye emulsiones farmacéuticamente aceptables, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires, o similares, y contiene un diluyente inerte utilizado generalmente tal como agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, esta composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente de suspensión, un edulcorante, un sabor, un aroma, y un antiséptico.

30 Las inyecciones para administración parenteral incluyen preparaciones líquidas acuosas o no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones. El disolvente acuoso incluye, por ejemplo, agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Dicha composición puede contener además un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un agente estabilizante o un agente solubilizante. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezclando un bactericida, o por irradiación. Además, estos también pueden ser utilizados preparando una composición sólida estéril y disolviendo o suspendiendo en agua estéril o en un disolvente estéril para inyección antes de su uso.

35 El agente para el uso externo incluye pomadas, emplastos, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas oftálmicas, pomadas oftálmicas y similares. Los agentes contienen generalmente bases para pomadas bases para loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones, y similares.

40 Como los agentes transmucosal, tales como un agente para inhalación, un agente transnasal, y similares, se usan aquellos en forma de estado sólido, líquido o semisólido y se pueden preparar de acuerdo con un método conocido convencionalmente. Por ejemplo, se pueden añadir a los mismos un excipiente conocido y también un agente regulador del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante o similares. Para su administración, se puede usar un dispositivo apropiado para inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de mezcla formulada, o como una solución o suspensión en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, utilizando un dispositivo pulverizador o convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración dosificada y similares. Un inhalador de polvo seco o similares puede ser para uso de administración única o múltiple y se puede usar un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. Alternativamente, esto puede estar en una forma tal como un pulverizador de aerosol a presión que utiliza un propelente adecuado, por ejemplo, un gas adecuado tal como clorofluoroalcano, dióxido de carbono y similares u otras formas.

50 En la administración oral, la dosis diaria es preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, en una realización, de 0,1 a 30 mg/kg y en otra realización, de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, administrada en una sola porción o en 2 a 4 porciones divididas. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria se administra de forma adecuada de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. Además, un agente transmucosal se administra a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide adecuadamente en respuesta a cada caso individual teniendo en cuenta los síntomas, la edad y el sexo y similares.

60 Aunque varía dependiendo de la vía de administración, la forma farmacéutica, el sitio de administración, el tipo de excipiente y el aditivo, la composición farmacéutica de la presente invención incluye de 0,01 a 100% en masa, en una realización, de 0,01 a 50% en masa, de uno o más del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo.

65

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se puede utilizar en combinación con diversos agentes para tratar o agentes para la prevención de las enfermedades descritas anteriormente para las que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se considera que es eficaz. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o por separado y de forma continua o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones que se coadministran se pueden preparar por separado, o pueden ser una composición farmacéutica que contiene diversos agentes para tratar o agentes para la prevención de las enfermedades descritas anteriormente para las que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo considera eficaz y el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo.

10 Ejemplos

Los procesos de producción del compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo se describirán a continuación con más detalle basándose en Ejemplos. En este sentido, la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos. Además, los procesos de producción de los compuestos de partida se describen en los Ejemplos de Producción y los procesos de producción de los compuestos conocidos se describen en los Ejemplos de Referencia. Además, los procesos de producción para el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo no sólo se limitan a los procesos de producción de los Ejemplos específicos siguientes, sino que el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo pueden prepararse por cualquier combinación de los procesos de producción o los métodos que son evidentes para una persona experta en la materia.

Ejemplo de Producción 1

A una mezcla de ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico (500 mg), trifetilfosfina (1,01 g), etanol (235 mg) y tolueno (20 ml) se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo (solución de tolueno 2,2 M, 1,74 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener acetato de 5-cloro-1H-indol-7-carboxilato de etilo (550 mg) como un sólido blanco.

Ejemplo de producción 7 (Referencia)

Una mezcla de ácido 1-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina-8-carboxílico (310 mg), clorhidrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (240 mg), EDCI • HCl (210 mg), HOBt (160 mg), piridina (0,25 ml) y DMF (3,00 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 4-[(1S)-1-({[1-(4-clorobencil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-8-il]carbonil)amino}etil]benzoato de metilo (129 mg).

Ejemplo de Producción 25 (Referencia)

A una mezcla de 3-etoxi-4-metilbenzoato de etilo (2,0 g), N-bromosuccinimida (1,9 g) y acetato de etilo (40 ml) se añadió 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (15 mg), seguido por agitación durante 14 horas bajo calentamiento con reflujo. La mezcla se dejó enfriar, se añadió hexano a la misma, el sólido precipitado se separó por filtración y el filtrado obtenido se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano: 5/95) para obtener acetato de 4-(bromometil)-3-etoxibenzoato de etilo (2,4 g).

Ejemplo de Producción 32 (Referencia)

A una mezcla de hidruro de sodio (0,29 g, dispersión al 55% en parafina líquida) y DMF (10 ml) se añadió 4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (0,5 g) enfriando con hielo, seguido por agitación durante 10 minutos y añadiendo a este más de 1-(bromometil)-4-clorobenceno (0,81 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (10 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo: 5/1-3/1) para obtener ácido 4-(4-clorobencil)-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,35 g).

Ejemplo de Producción 34

Una mezcla de 7-bromo-5-metoxi-1H-indol (1,2 g) y THF (12 ml) se agitó a -78 °C bajo atmósfera de argón. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de n-butil-litio n-hexano (1,65 M, 9,6 ml) a -50 °C o inferior. La mezcla de reacción se agitó durante 0,5 horas bajo enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió a la misma hielo seco (10 g), seguido de calentamiento lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en una solución de ácido cítrico acuoso al 10%, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (THF/hexano=20 → 60%) para obtener ácido 5-metoxi-1H-indol-7-carboxílico (0,60 g).

Ejemplo de Producción 38 (Referencia)

Al ácido 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxílico (0,20 g), se añadió 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo y HATU se añadió DMF (4,0 ml), seguido de la adición de diisopropiletilamina (0,26 ml) enfriando con hielo y después de
 5 agitar a temperatura ambiente durante 22 horas. Una vez más, la mezcla se enfrió con hielo, se añadió a la misma una solución de ácido cítrico acuoso al 10% (4,0 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó a 60 °C a presión reducida para obtener 4-[(1S)-1-({[1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo (0,30 g).

10 Ejemplo de Producción 39

A una mezcla de ácido cis-4-(butoxicarbonil)ciclohexano carboxílico (3,3 g) y cloruro de tionilo (13 ml) se añadió DMF (2 gotas), seguido de agitación a 50 °C durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión
 15 reducida y se destiló azeotrópicamente con tolueno para obtener un residuo. Una mezcla de yoduro de cobre (5,2 g) y THE (13 ml) se agitó a una temperatura interna de -40 °C bajo una atmósfera de argón. Se añadió a la mezcla de reacción gota a gota una solución en éter dietílico (1,1 M, 55 ml) de metil-litio a una temperatura interna de -30 a -40 °C durante aproximadamente 15 minutos, seguido de agitación a la misma temperatura durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a una temperatura interna de -60 °C, y la solución de THF (10 ml) del residuo descrito
 20 anteriormente se añadió gota a gota a la misma a una temperatura interna de -50 a -60 °C durante aproximadamente 5 minutos. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas y se añadió gota a gota metanol (15 ml), seguido de calentamiento a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada, se
 25 secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener cis-4-acetilciclohexano carboxilato de metilo (2,2 g).

Ejemplo de Producción 40

A ácido 5-metil-1H-indol-7-carboxílico (1,1 g), carbonato de potasio (1,3 g) se añadió DMF (22 ml) y, a continuación,
 30 se añadió yoduro de metilo (1,3 ml) enfriando con hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se ajustó a pH 3 mediante la adición de una solución acuosa de ácido cítrico al 10%. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica obtenida se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel
 35 de sílice (hexano/acetato de etilo. 95/5-85/15) para obtener 5-metil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (1,2 g).

Ejemplo de Producción 42

Una mezcla de 5-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo (300 mg), 1-metil-2-pirrolidinona (6 ml), metanosulfonato de
 40 sodio (600 mg) y yoduro de cobre (I) (1,10 g) se agitó a 150 °C durante 17 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo a la misma y, a continuación, los materiales insolubles se eliminaron por filtración. A este filtrado se añadió agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada en este orden y después se
 45 secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener 5-(metanosulfonil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (91 mg).

Ejemplo de Producción 46 (Referencia)

A una mezcla de 7-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridina (0,16 g) y THE (6,0 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo
 50 (0,26 g) y N,N-dimetil-4-aminopiridina (0,010 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano=O 25%) para obtener 7-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridin-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g).

55 Ejemplo de Producción 53 (Referencia)

A 1H-indol-7-carboxilato de metilo (1,5 g) se añadió DMF (15 ml) y a esto se añadió terc-butóxido potásico (1,5 g)
 60 enfriando con hielo, seguido de agitación durante 10 minutos. A esto se añadió 4-(bromometil)bifenilo (2,8 g), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con hielo y a esta se añadió una solución de ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml), seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 97/3-93/5) para obtener 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (2,5 g).

65

Ejemplo de Producción 54 (Referencia)

A 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (2,5 g) se añadieron metanol (20 ml), THF (20 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1 M (10 ml), se siguió de agitación a 60 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% (20 ml), seguido de extracción con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera. Después de la deshidratación sobre sulfato de sodio anhidro, filtrado y concentración a presión reducida, el residuo obtenido se añadió con diisopropiléter, se solidificó y se recogió por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/metanol = 99/1-97/3) para obtener ácido 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxílico (0,99 g).

Ejemplo de Producción 68

A una mezcla de acetato de 1-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo (0,14 g) y acetato de etilo (10 ml) se añadió dióxido de manganeso (0,30 g) a temperatura ambiente. El líquido de reacción se agitó durante 6,5 horas en condiciones de calentamiento con reflujo. Además al líquido de reacción se añadieron tolueno (10 ml) y dióxido de manganeso (0,30 g) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 110 °C durante 1 día y después a 130 °C durante 1 día. El líquido de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró utilizando Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=75:25-30:70) para obtener acetato de 1-(isoquinolin-7-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo (85 mg).

Ejemplo de Producción 505

A una mezcla de clorhidrato de 4-bromo-3-cloro-2-metil anilina (1,0 g), acetato de sodio (0,5 g) y ácido acético (15 ml) se añadió N-yodosuccinimida (1,0 g) bajo refrigeración por agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. A la mezcla de reacción se añadieron acetato de etilo y agua y se alcalinizó mediante la adición de carbonato de potasio. A continuación, se llevó a cabo una operación de separación de líquido y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0-90:10) para obtener 4-bromo-3-cloro-6-yodo-2-metil-anilina (1,3 g),

Ejemplo de Producción 506

A una mezcla de N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil] acetamida (6,2 g) y ácido acético (40 ml) se añadió una solución de ácido acético (10 ml) de bromo (1,8 ml) enfriando con agua. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego a 50 °C durante 2 horas. Además, se añadió bromo al líquido de reacción (1,5 ml) enfriando con agua, seguido de agitación a 50 °C durante 1 día. Además, al líquido de reacción se añadió bromo (2,0 ml) enfriando con agua, seguido de agitación a 50 °C durante 4 días. El líquido de reacción se vertió en agua con hielo (aproximadamente 200 g), a esto se añadió acetato de etilo, seguido de neutralización con carbonato de potasio. A continuación, se llevó a cabo una operación de separación de líquido y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera saturada en este orden, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a presión reducida para obtener N-[4-bromo-2 metil-3-(trifluorometil)fenil]acetamida (9,0 g).

Ejemplo de Producción 507

A una mezcla de ácido terc-butil-5-bromo-7-(bromometil)-6-cloro-1H-indol-1-carboxílico (7,2 g) y acetonitrilo (50 ml) se añadió morfolina-4-óxido de 4-metilo (2,7 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 7 horas y luego a 70 °C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma y se llevó a cabo una operación de separación de líquido. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo=100:0-90:10) para obtener ácido terc-butil-5-bromo-6-cloro-7-formil-1H-indol-1-carboxílico (2,9 g).

Ejemplo de Producción 508

A una mezcla de ácido terc-butil-5-bromo-6-cloro-7-formil-1H-indol-1-carboxílico (2,9 g), dihidrógeno fosfato de sodio (2,0 g), 2-metil-2-buteno (2,6 g), (10 ml) y 1,4-dioxano (30 ml) se añadió clorito de sodio (1,8 g) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora enfriando con hielo y, a continuación, a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua a la misma y se llevó a cabo una operación de separación líquido. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a presión reducida para obtener ácido 5-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)-6-cloro-1H-indol-7-carboxílico (3,1 g).

Ejemplo de Producción 509

5 A una mezcla de ácido 5-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)-6-cloro-1H-indol-7-carboxílico (0,3 g), agua (2,0 ml) y metanol (6,0 ml) se añadió carbonato de potasio (0,6 g) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 5,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió acetato de etilo y agua a la misma, seguido de acidificación con ácido clorhídrico 1 M. A continuación, se llevó a cabo una operación de la separación líquido y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se evaporó a presión reducida para obtener ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indol-7-carboxílico (0,22 g).

10 Ejemplo de Producción 510

15 A una mezcla de N-[4-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]acetamida (9,0 g) y etanol (40 ml) se añadió ácido clorhídrico concentrado (40 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo y agua a la misma, seguido por alcalinización con carbonato de potasio. A continuación se llevó a cabo una operación de separación líquido y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna en gel de sílice (hexano:acetato de etilo 90:10-60:40) para obtener 4-bromo-2-metil-3-(trifluorometil) anilina (6,9 g).

20 Ejemplo de producción 511 (Referencia)

25 A una mezcla de 4-amino-3-bromo-5-yodobenzonitrilo (1,0 g), yoduro de cobre (60 mg), y trietilamina (10 ml) se añadió dicloruro de bistrifenilfosfina paladio (0,22 g) bajo una atmósfera de argón y se desgasificó dos veces con argón. Se añadió etinil trimetilsilano (0,47 ml) a la misma enfriando con hielo, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Los materiales insolubles en la mezcla de reacción fueron separados por filtración a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió una solución acuosa de ácido cítrico al 10% y acetato de etilo y los materiales insolubles se separaron de nuevo por filtración. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:cloroformo=2:1) para obtener 4-amino-3-bromo-5-[(trimetilsilil) etinil]benzonitrilo (0,81 g).

Ejemplo de producción 512 (Referencia)

35 A una mezcla de 4-amino-3-bromo-5-[(trimetilsilil)etinil]benzonitrilo (0,80 g) y tetrahidrofurano (3,0 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutil amonio 1M-THF (3,0 ml) enfriando con hielo , seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua enfriando con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo/hexano=30-50%) para obtener 4-amino-3-bromo-5-etinilbenzonitrilo (0,57 g).

Ejemplo de Producción 513

45 A una mezcla de ácido terc-butil-5-bromo-7-metil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxílico (1,2 g) y tetracloruro de carbono (20 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,70 g) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (20 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite para eliminar los materiales insolubles. El filtrado se evaporó a presión reducida y al residuo se le añadió acetonitrilo (20 ml), seguido por la adición de 4-metil morfolina-4-óxido (0,50 g) enfriando con hielo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida, se añadió acetato de etilo y agua a la misma y se llevó a cabo una operación de separación líquido. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=100:0-90:10) para obtener ácido terc-butil-5-bromo-7-formil-6-(trifluorometil)-1H-indol-1-carboxílico (0,26 g).

Ejemplo de Producción 514 (Referencia)

60 A una mezcla de 4-amino-3-bromo-5-etinilbenzonitrilo (0,57 g) y 1-metil-2-pirrolidinona (12 ml) se añadió terc-butilcarbamato (0,57 g) enfriando con hielo, seguido de agitación a la habitación temperatura durante 24 horas. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido cítrico 10% enfriando con hielo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 7-bromo-1H-indol-5-carbonitrilo (0,55 g).

65

Ejemplo de Producción 515

5 A una mezcla de trans-4-[[[5-bromo-6-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]cicloheano
 10 carboxilato de metilo (0,28 g), formiato de sodio (0.10 g) y DMSO (5,0 ml) se le añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio
 (20 mg) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 horas y después a 90 °C durante
 3 horas. Además, a la mezcla de reacción se añadieron formiato de sodio (0,10 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio
 (40 mg) en este orden a temperatura ambiente, seguido de agitación durante la noche a 90 °C. Al líquido de reacción
 se añadió acetato de etilo y agua y los materiales insolubles se eliminaron por filtración a través de Celite. El filtrado
 se sometió a una operación de separación de líquido y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó
 sobre sulfato de sodio anhidro y, a continuación, se evaporó a presión reducida. El residuo fue purificado por
 cromatografía en columna de gel de sílice (metanol:cloroformo= 0:100-5: 95) para obtener ácido metil trans-4 - [[6-
 cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico (0,14 g).

Ejemplo de Producción 516

15 A una mezcla de ácido metil trans-4-[[[5-bromo-6-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil] amino]metil]ciclohexano
 20 carboxílico (75 mg), trietilamina (0-1 ml) y metanol (5,0 ml) se añadió paladio-carbono 10% (80 mg) enfriando con
 hielo. El líquido de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 día con hidrógeno monoatómico. Los
 materiales insolubles del líquido de reacción se separaron por filtración a través de Celite y se evaporaron a presión
 reducida. Al residuo se le añadió acetato de etilo y agua y se llevó a cabo una operación de separación líquido. La
 capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% y salmuera saturada en este orden, se secó
 sobre sulfato de sodio anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en
 columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=80:20-50:50) para obtener ácido metil trans-4-[[[6 (trifluorometil)-
 1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico (41 mg).

25 Los compuestos de Ejemplo de Producción mostrados en las Tablas siguientes se prepararon de la misma manera
 que los Ejemplos de Producción anteriores, usando los correspondientes materiales de partida respectivos. Las
 estructuras de los compuestos de Ejemplo de Producción se muestran en la Tabla 3 a la Tabla 136 y los procesos
 de producción y los datos físicos del Ejemplo de Producción se muestran en las Tablas 201 a 211.

Ejemplo de referencia 2

30 A una mezcla de ácido 1-(4-clorobencil)-1H-indol-7-carboxílico (0,20 g), clorhidrato de 4-(aminometil)-3-
 35 clorobenzoato de metilo (0,18 g) y HATU (0,32 g) en DMF 4,0 ml se añadió diisopropiltilamina (0,29 ml) enfriando
 con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de enfriar con hielo de nuevo, se
 añadió a la misma una solución acuosa de ácido cítrico al 5% (8,0 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración,
 posteriormente se lavó con agua y diisopropiléter (3,0 ml), THF (3,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1
 M (2,0 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se añadió a la
 misma una solución acuosa de ácido cítrico 10% (5,0 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con
 agua y se secó a 60 °C a presión reducida para obtener ácido 3-cloro-4-[[[1-(4-clorobencil)-1H-indol-7-
 40 il]carbonil]amino]metil]benzoico (0,24 g).

Ejemplo de referencia 3

45 A 4-[(1S)-1-[[[1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]etil]benzoato de metilo (0,30 g) se añadió metanol (4,0
 ml), THE (4,0 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico 1M (3,0 ml), seguido de agitación a 65 °C durante 2
 horas y a continuación a temperatura ambiente durante 3 días. A la mezcla de reacción se añadió una solución
 acuosa de ácido cítrico 10% (4,0 ml) y el sólido precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y una mezcla
 50 de éter dietílico/hexano (1/1) y se secó a 60 °C a presión reducida para obtener ácido 4-[(1S)-1-[[[1-(bifenil-4-ilmetil)-
 1H-indol-7-il]carbonil]amino]etil]benzoico (0,25 g).

Los compuestos de Ejemplo mostrados en las Tablas siguientes se prepararon de la misma manera que en los
 Ejemplos de Referencia anteriores, usando los correspondientes materiales de partida respectivos. Las estructuras
 55 de los compuestos de Ejemplo se muestran en la Tabla 137 a la Tabla 200 y los procesos de producción y los datos
 físicos de los compuestos de Ejemplo se muestran en la Tabla 212 a la Tabla 223.

Además, en las Tablas 224 a 228 se muestran otras realizaciones del compuesto de la fórmula (I) o una sal del
 mismo. Estos compuestos se pueden preparar fácilmente mediante los métodos de preparación anteriores, los
 60 métodos descritos en los Ejemplos, los métodos evidentes para el experto en la materia o métodos modificados de
 los mismos.

Además, en las Tablas se usan las siguientes abreviaturas. Pr: número de Ejemplo de producción (un caso en el que
 en Ejemplo de producción, se describe "/Cl" describe después del número de Ejemplo de producción significa que el
 65 compuesto del Ejemplo de Producción se ha aislado como un clorhidrato), Ej: número de Ejemplo (un caso en el que
 en Ejemplos, se describe "/Cl" después del número del Ejemplo significa que el compuesto del Ejemplo se aisló

como clorhidrato), N^o: Número de compuesto, Estructura: Fórmula estructural (Ac: acetilo; TMS: trimetilsililo, TBS: terc-butil-dimetilsililo), Sin: Proceso de producción (entre los Ejemplos o Ejemplos de producción anteriores, se muestra el número de Ejemplo de Producción o número de Ejemplo producido de la misma manera. Por ejemplo, representa que el compuesto del Ejemplo de Producción 69 se preparó de la misma manera que para el compuesto del Ejemplo de Producción 38), Datos: datos fisicoquímicos (valores medidos con RMN-C: δ (ppm) en RMN de ¹H en CDCl₃, RMN-D: δ (ppm) en RMN de ¹H en DMSO-d₆, FAB+: FAB-MS (cation), FAB-: FAB-MS (anión), ESI+: ESI-MS (catión), ESI-: ESI-MS (anión), APCI+: APCI-MS (catión EI), APCI-: APCI-MS (anión EI), CI+: CI-MS (catión), CI-: CI-MS (anión), APCI/ESI+: APCI-MS (catión) o ESI-MS (catión), pf: punto de fusión (°C, desc: descomposición)).

10

[Tabla 3]

Pr	Estructura
1	

[Tabla 4]

Pr	Estructura
7 (*)	

15

[Tabla 7]

Pr	Estructura
25 (*)	
(*) : (Referencia)	

[Tabla 8]

Pr	Estructura
32 (*)	
34	

[Tabla 9]

Pr	Estructura
38 (*)	
39	
40	
(*) : (Referencia)	

[Tabla 10]

Pr	Estructura
42	

5

[Tabla 11]

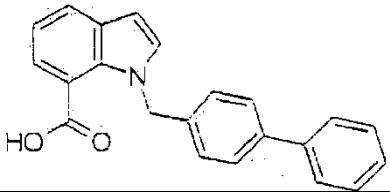
Pr	Estructura
46 (*)	
(*) : (Referencia)	

[Tabla 12]

Pr	Estructura
53 (*)	

10

[Tabla 13]

Pr	Estructura
54 (*)	
(*) (Referencia)	

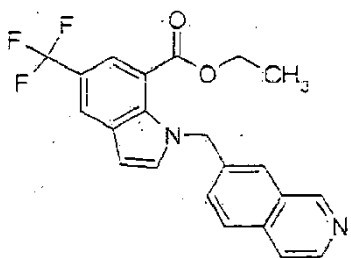
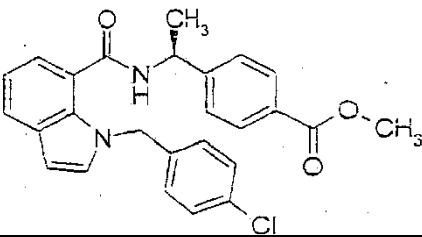
[Tabla 14]

Pr	Estructura
----	------------

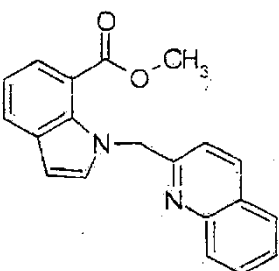
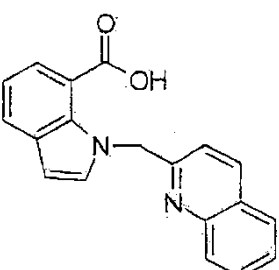
[Tabla 15]

Pr	Estructura
----	------------

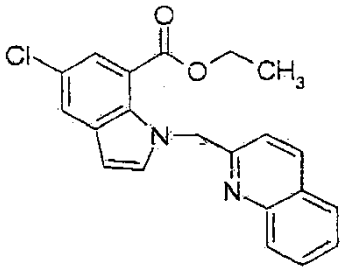
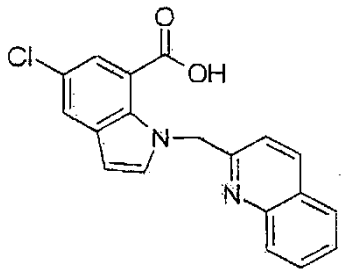
[Tabla 16]

Pr	Estructura
68	
69	
(*) (Referencia)	

[Tabla 18]

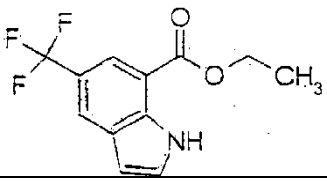
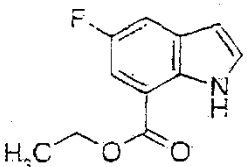
Pr	Estructura
75	
76	
(*) (Referencia)	

[Tabla 24]

Pr	Estructura
103	
104	

5

[Tabla 27]

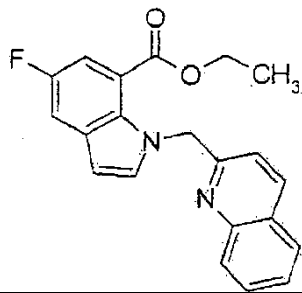
Pr	Estructura
116	
117	

[Tabla 28]

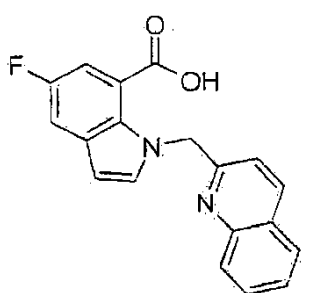
Pr	Estructura
----	------------

10

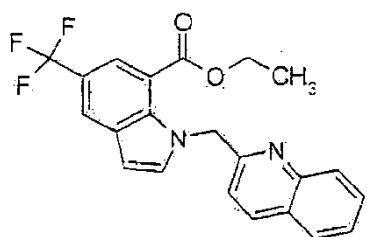
[Tabla 29]

Pr	Estructura
127	

[Tabla 30]

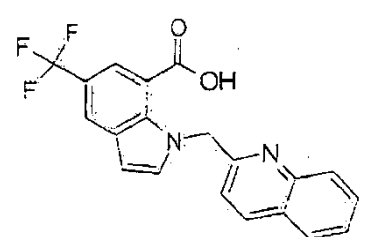
Pr	Estructura
130	

[Tabla 31]

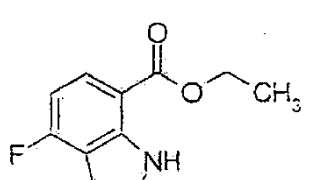
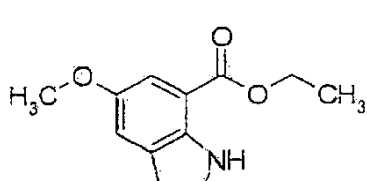
Pr	Estructura
132	

5

[Tabla 32]

Pr	Estructura
136	

[Tabla 36]

Pr	Estructura
153	
155	

10

[Tabla 37]

Pr	Estructura
160	

[Tabla 39]

Pr	Estructura
168	

5

[Tabla 41]

Pr	Estructura
173	
175	

[Tabla 47]

Pr	Estructura
201	

Pr	Estructura
202	

[Tabla 48]

Pr	Estructura
205	
206	

[Tabla 49]

Pr	Estructura
207	
208	

[Tabla 52]

Pr	Estructura
222	
223	

[Tabla 56]

Pr	Estructura
237	

[Tabla 60]

Pr	Estructura
253	

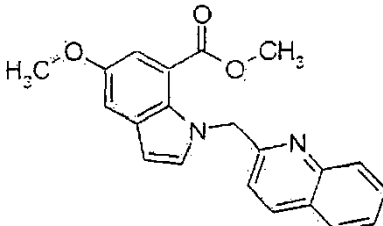
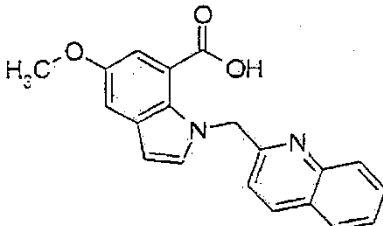
[Tabla 68]

Pr	Estructura
288	

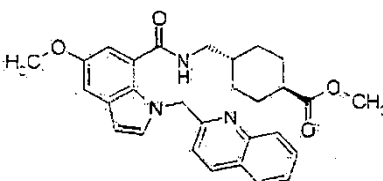
5

10

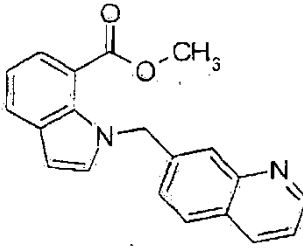
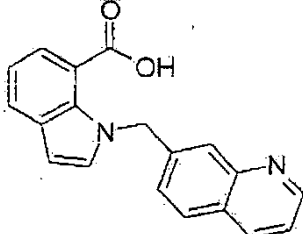
[Tabla 69]

Pr	Estructura
289	
290	

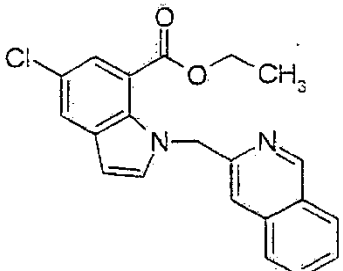
[Tabla 70]

Pr	Estructura
293	

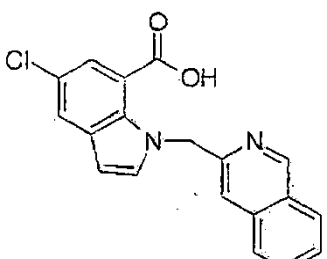
[Tabla 71]

Pr	Estructura
297	
298	

[Tabla 80]

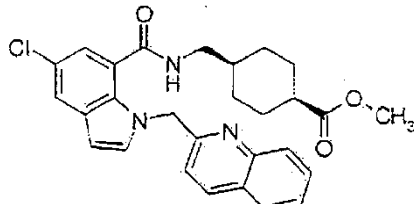
Pr	Estructura
333	

[Tabla 81]

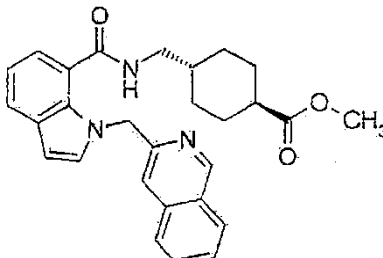
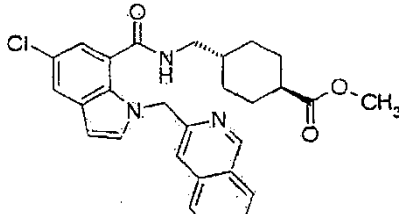
Pr	Estructura
335	

5

[Tabla 82]

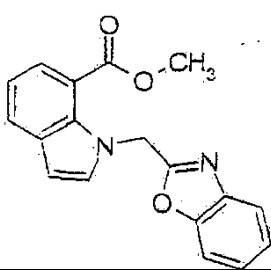
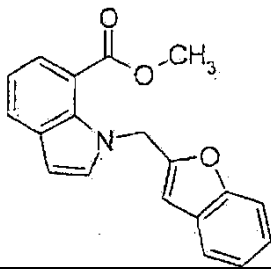
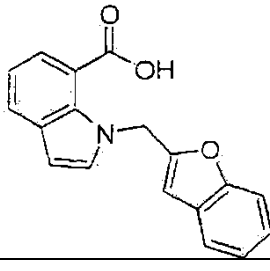
Pr	Estructura
337	

[Tabla 83]

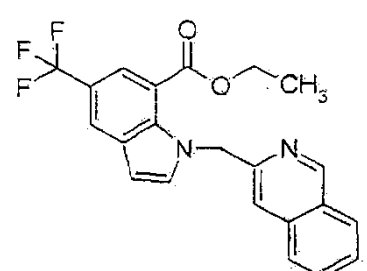
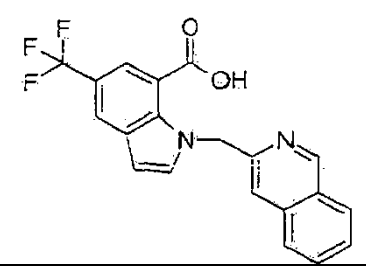
Pr	Estructura
342	
343	

10

[Tabla 85]

Pr	Estructura
349	
351	
352	

[Tabla 86]

Pr	Estructura
353	
355	

[Tabla 87]

Pr	Estructura
359	

[Tabla 88]

Pr	Estructura
363	

5

[Tabla 92]

Pr	Estructura
376	

[Tabla 93]

Pr	Estructura
381	

[Tabla 94]

Pr	Estructura
384	

10

[Tabla 96]

Pr	Estructura
389	

[Tabla 101]

Pr	Estructura
410	

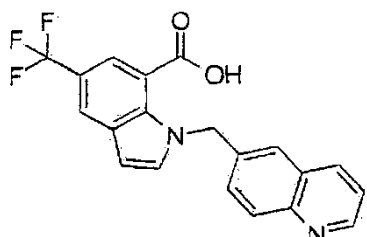
[Tabla 110]

Pr	Estructura
440	

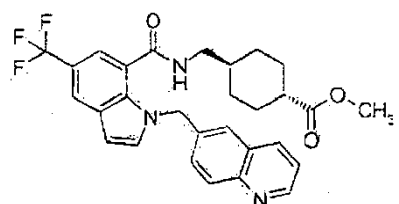
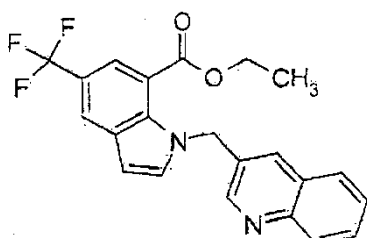
[Tabla 115]

Pr	Estructura
458	
460	

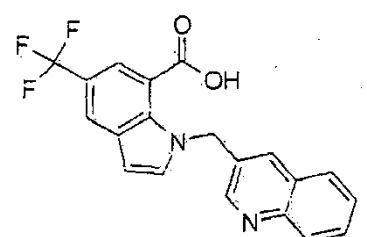
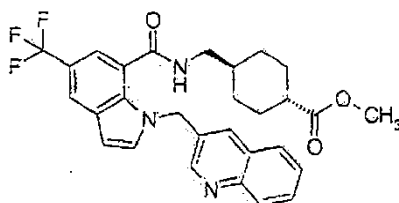
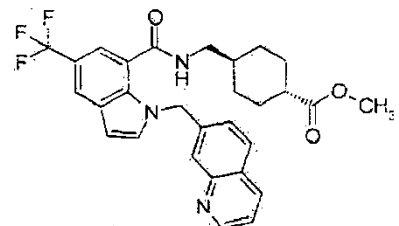
5

Pr	Estructura
462	

[Tabla 116]

Pr	Estructura
465	
466	

[Tabla 117]

Pr	Estructura
467	
468	
469	

Pr	Estructura
470	

[Tabla 118]

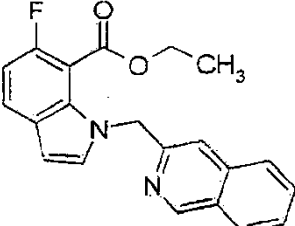
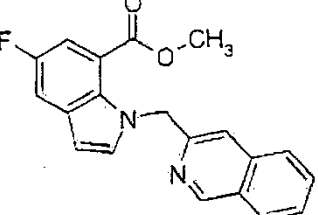
Pr	Estructura
471	
472	
473	
474	

[Tabla 119]

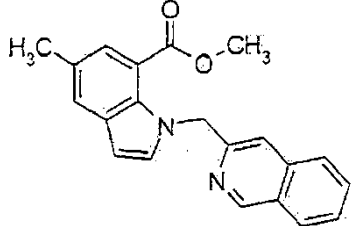
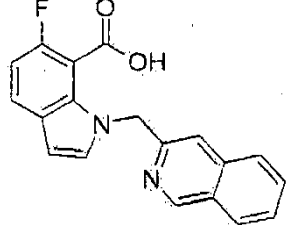
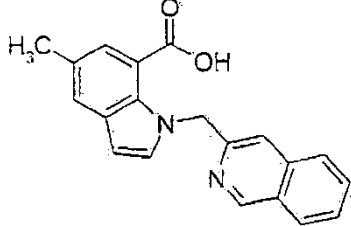
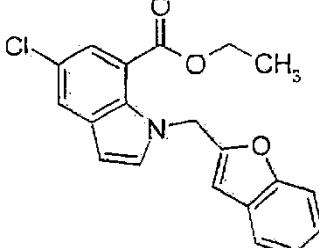
Pr	Estructura
475	
476	
477	
478	

[Tabla 120]

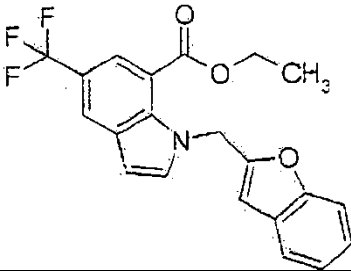
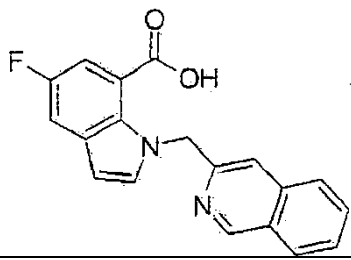
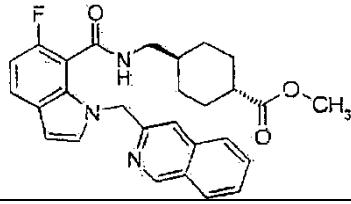
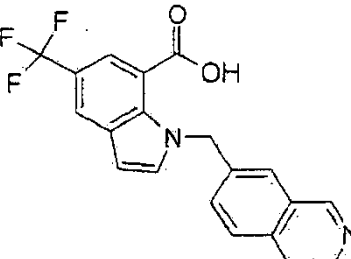
Pr	Estructura
479	
480	

Pr	Estructura
481	
482	

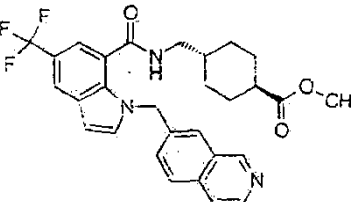
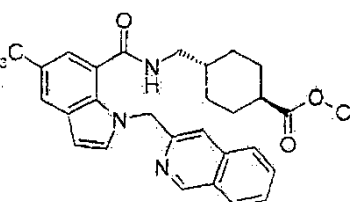
[Tabla 121]

Pr	Estructura
483	
484	
485	
486	

[Tabla 122]

Pr	Estructura
487	
488	
489	
490	

[Tabla 123]

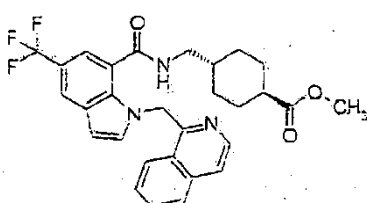
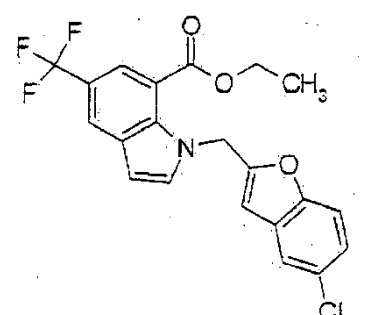
Pr	Estructura
491	
492	

Pr	Estructura
493	
494	

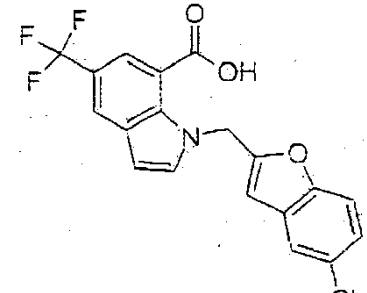
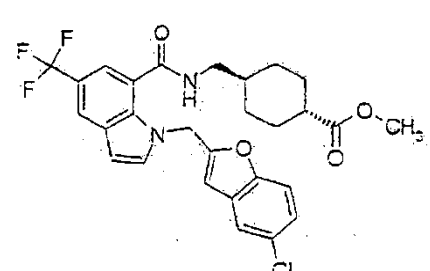
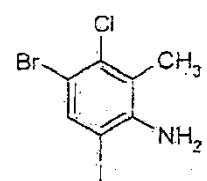
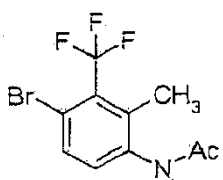
[Tabla 124]

Pr	Estructura
495	
496	
497	
498	

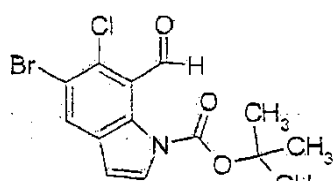
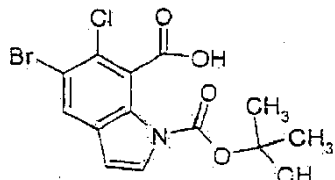
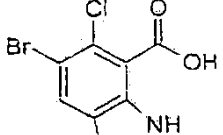
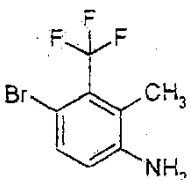
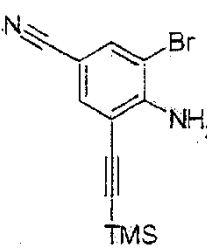
[Tabla 125]

Pr	Estructura
501	
502	

[Tabla 126]

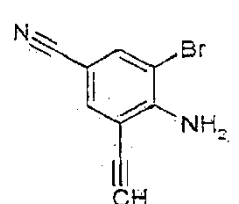
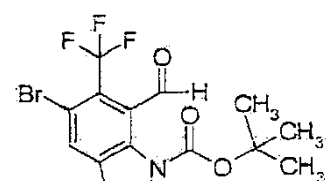
503	
504	
505	
506	

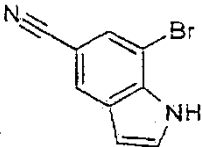
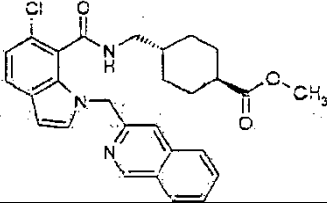
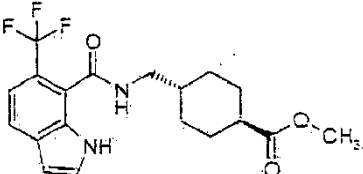
[Tabla 127]

Pr	Estructura
507	
508	
509	
510	
511 (*)	

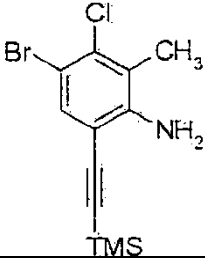
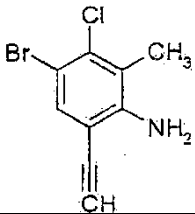
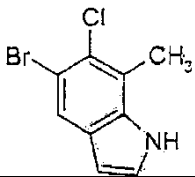
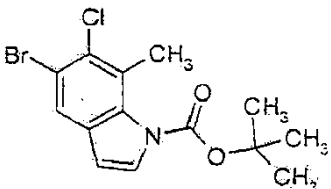
(*) : (Referencia)

[Tabla 128]

Pr	Estructura
512 (*)	
513	

Pr	Estructura
514 (*)	
515	
516	

[Tabla 129]

Pr	Estructura
517	
518	
519	
520	

Pr	Estructura
521	

[Tabla 130]

Pr	Estructura
522	
523	
524	
525	

[Tabla 131]

Pr	Estructura
526	

Pr	Estructura
527	
528	
529	

[Tabla 132]

Pr	Estructura
532	
533	
534	

[Tabla 133]

Pr	Estructura
535	
536	
537	

[Tabla 134]

Pr	Estructura
541	
542	

[Tabla 135]

Pr	Estructura
543	
544	
545	
546	

[Tabla 136]

Pr	Estructura
547	

Pr	Estructura
548	
549	

[Tabla 137]

Ej	Estructura
2 (*)	
3 (*)	

(*): (Referencia)

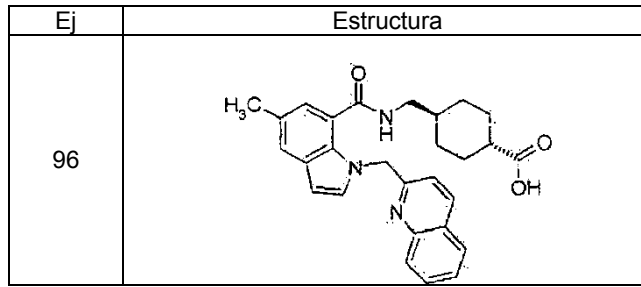
[Tabla 138]

Ej	Estructura
----	------------

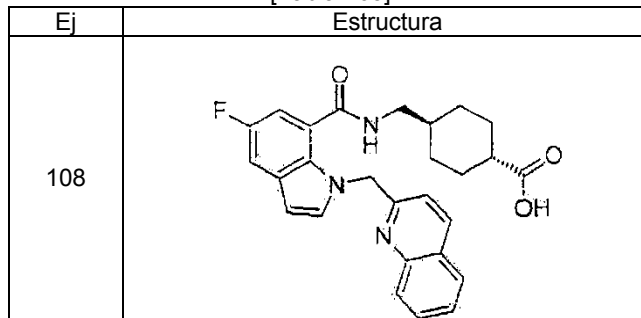
[Tabla 150]

Ej	Estructura
53	

[Tabla 160]

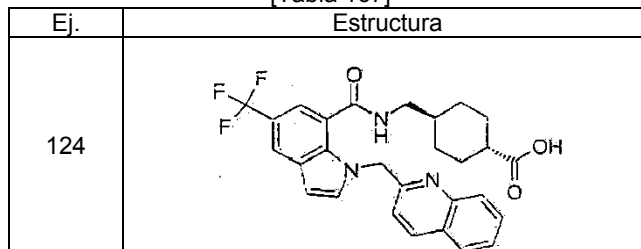


[Tabla 163]

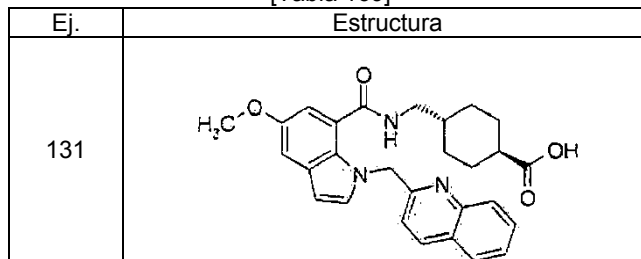


5

[Tabla 167]

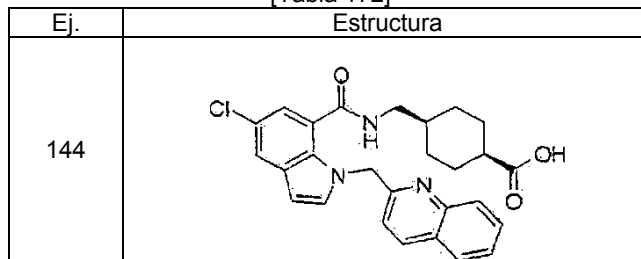


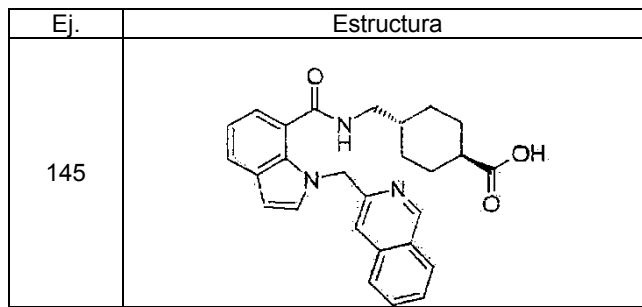
[Tabla 169]



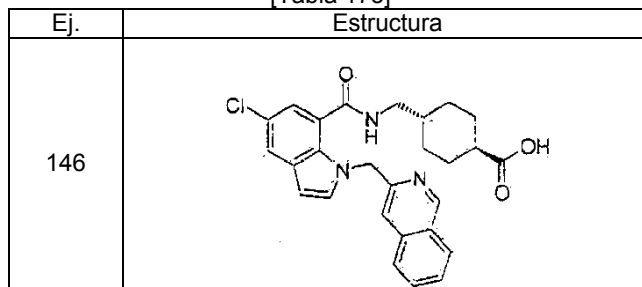
10

[Tabla 172]

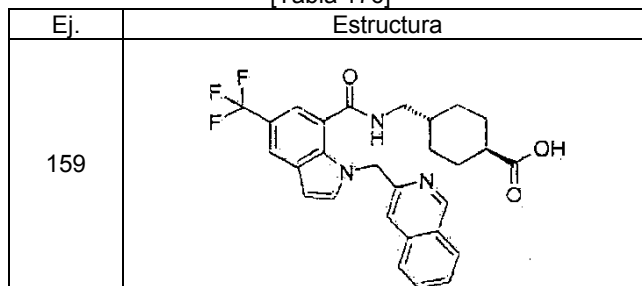




[Tabla 173]

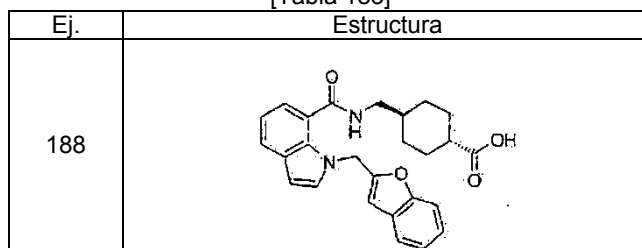


[Tabla 176]

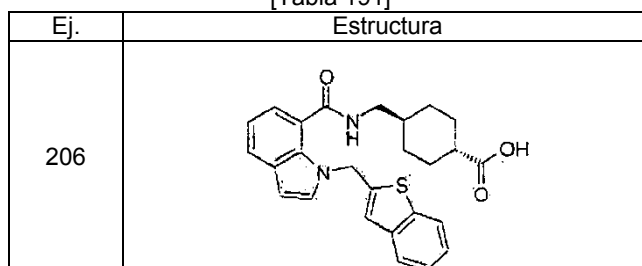


5

[Tabla 185]

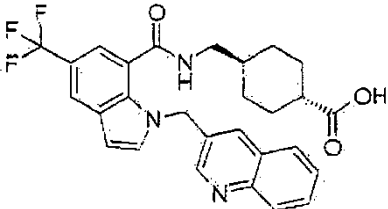
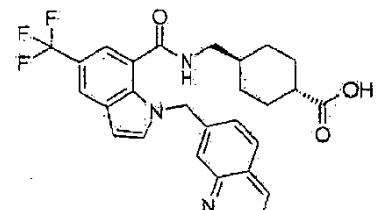
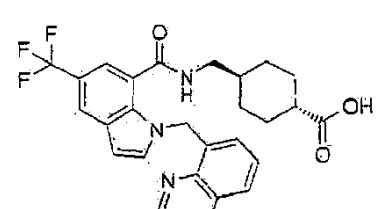
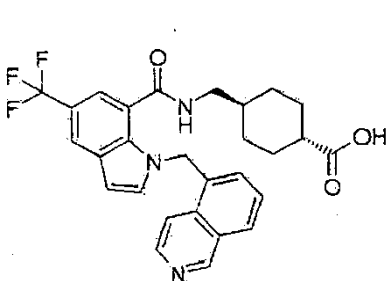


[Tabla 191]

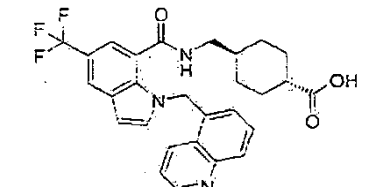
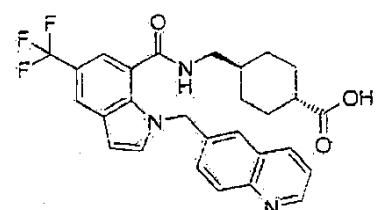
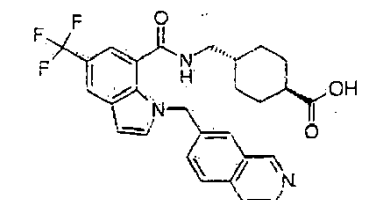


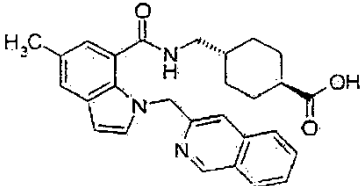
10

[Tabla 194]

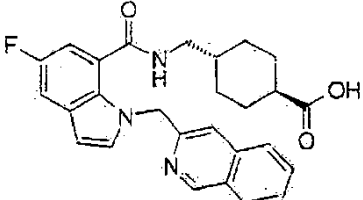
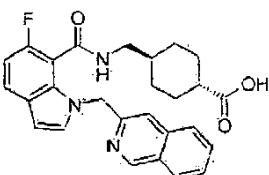
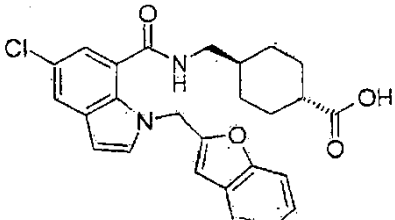
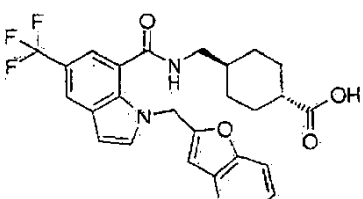
Ej.	Estructura
217	
218	
219	
220	

[Tabla 195]

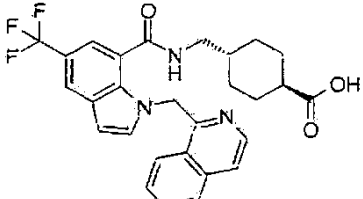
Ej.	Estructura
221	
222	
223	

Ej.	Estructura
224	

[Tabla 196]

Ej.	Estructura
225	
226	
227	
228	

[Tabla 197]

Ej.	Estructura
230	

Ej.	Estructura
231	
232	

[Tabla 198]

Ej.	Estructura
233	
234	
235	

[Tabla 199]

Ej.	Estructura
237	

Ej.	Estructura
238	
239	

[Tabla 200]

Ej.	Estructura
240	
241	

[Tabla 201]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
1	Pr 1	ESI+ 224	46 (*)	Pr 46	ESI+:297
7 (*)	Pr 7	ESI+ 463	53 (*)	Pr 53	ESI-: 341
25 (*)	Pr 25	ESI+: 289	54 (*)	Pr 54	ESI-: 326
32 (*)	Pr 32	ESI+: 276	68	Pr 68	ESI+: 399
34	Pr 34	ESI-: 190	69 (*)	Pr 38	ESI+: 447
38 (*)	Pr 38	ESI+: 489	75	Pr 53	ESI+: 317
39	Pr 39	ESI+: 227	76	Pr 54	ESI+: 303
40	Pr 40	ESI+ 190			
42	Pr 42	ESI+:254			
(*) : (Referencia)					

ES 2 518 919 T3

[Tabla 202]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
103	Pr 53	ESI+ 365	127	Pr 53	FAB+: 349
104	Pr 54	ESI+ 337	130	Pr 54	FAB+: 321
116	Pr 1	EI: 257	132	Pr 53	FAB+: 399
117	Pr 1	EI: 257	136	Pr 54	FAB+: 371
			153	Pr 40	ESI+: 208
			155	Pr 1	ESI+: 220

[Tabla 203]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
160	Pr 7	ESI-: 488	201	Pr 53	ESI+ 317
168	Pr 40	ESI+ 208	202	Pr 54	ESI+: 303
173	Pr 53	ACPI+: 317	205	Pr 53	ESI+: 335
175	Pr 54	ESI+: 303	206	Pr 54	ESI+: 321
			207	Pr 53	ESI+: 335
			208	Pr 54	ESI+: 321
			222	Pr 53	ESI+ 331
			223	Pr 54	ESI+: 317

5

[Tabla 204]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
237	Pr38	ESI+:470	288	Pr 7	APCI/ESI+: 524
253	Pr 38	ESI+: 474	289	Pr 53	ESI+: 347
			290	Pr 54	ESI+: 333
			293	Pr 38	ESI+: 486
			297	Pr 53	ESI+: 317
			298	Pr 54	ESI+: 303

[Tabla 205]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
333	Pr 53	ESI+: 365	351	Pr 53	EI: 305
335	Pr 54	ESI+: 337	352	Pr 54	ESI+: 292
337	Pr 7	FAB+: 490	353	Pr 53	ESI+: 399
342	Pr 7	ESI+: 456	355	Pr 54	ESI+: 371
343	Pr 7	ESI+ 490	359	Pr 7	ESI+: 524
349	Pr 53	ESI+: 307	363	Pr 54	ESI+: 293
			376	Pr 53	ESI+: 323
			381	Pr 53	EI: 321
			384	Pr 54	ESI+: 309

[Tabla 206]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
389	Pr 54	FAB-: 306	440	Pr 38	ESI+: 461
410	Pr 38	FAB+: 445	458	Pr 32	ESI+: 371

10

[Tabla 207]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
462	Pr 54	ESI+ 371	501	Pr 7	ESI+: 524
465	Pr 7	ESI+ 524	502	Pr 53	ESI+ 422
466	Pr 53	APCI/ESI+ 399	503	Pr 54	FAB-: 392
467	Pr 54	APCI/ESI+: 371	504	Pr 7	ESI+: 547
468	Pr 7	APCI/ESI+: 524	505	Pr 505	EI: 345
469	Pr 7	ESI+ 524	506	Pr 506	ESI+: 298
470	Pr 32	ESI+ 371	507	Pr 507	FAB+ : 358
471	Pr 7	ESI+: 524	508	Pr 508	FAB- 372
472	Pr 53	ESI+:399	509	Pr 509	FAB-: 272
473	Pr 53	ESI+ 399	510	Pr 510	EI: 253
474	Pr 53	ESI+: 399	511 (*)	Pr 511	APCI/ESI+: 293
475	Pr 54	ESI+ 371	512 (*)	Pr 512	APCI/ESI+: 221
476	Pr 54	ESI+: 371	513	Pr 513	FAB+: 392
477	Pr 7	ESI+: 524	514 (*)	Pr 514	APCI/ESI+: 223
478	Pr 7	ESI+: 524	515	Pr 515	ESI+ 490

ES 2 518 919 T3

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
479	Pr 53	ESI+ 503	516	Pr 516	ESI+: 383
480	Pr 33	ESI+: 403	517	Pr 511	El: 315
481	Pr 53	APCI/ESI+: 349	518	Pr 512	ESI+: 244
482	Pr 53	ESI+. 335	519	Pr 514	El: 243
483	Pr 53	ESI+: 331	520	Pr 46	FAB+:343
484	Pr 54	APCI/ESI+ 321	521	Pr 25	FAB+: 421
485	Pr 54	ESI+: 317	522	Pr 505	El: 379
486	Pr 53	APCI/ESI+: 354	523	Pr 511	El: 349
487	Pr 53	APCI/ESI+: 388	524	Pr 512	El: 277
488	Pr 54	ESI+: 321	525	Pr 514	El. 277
489	Pr 38	APCI/ESI+: 474	526	Pr 46	FAB+: 377
490	Pr 54	ESI+:371	527	Pr 7	ESI+: 427
491	Pr 7	ESI+: 524	528	Pr 53	ESI+: 568
492	Pr 7	ESI+: 470	529	Pr 53	FAB-: 501
493	Pr 7	ESI+: 474	532	Pr 33	APCI/ESI+: 403
494	Pr 54	ESI+: 371	533	Pr 508	FAB+: 408
495	Pr 54	APCI/ESI+ 326	534	Pr 509	El: 307
496	Pr 54	APCI/ESI-: 358	536	Pr 53	ESI+ : 568
497	Pr 7	APCI/ESI+: 479			
498	Pr 7	APCI/ESI+: 513			

(*): (Referencia)

[Tabla 208]

Pr	Sin	Datos	Pr	Sin	Datos
537	Pr 515	ESI+: 490	544	Pr 7	APCI/ESI+: 524
541	Pr 53	ESI+: 602	545	Pr 53	ESI+: 524
542	Pr 68	APCI/ESI+: 399	546	Pr 53	ESI+: 524
543	Pr 54	APCI/ESI+: 371	547	Pr 53	ESI-: 400
			548	Pr 54	ESI-: 372

[Tabla 209]

Pr	Sin	Datos
33/Cl (*)	Pr 33	RMN-D: 8,80 (2H, sa), 8,05-7,97 (2H, m), 7,76-7,66 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,74-3,64 (1H, m), 1,37-1,23 (1H, m), 0,74-0,58 (2H, m), 0,56-0,35 (2H, m)

(*): (Referencia)

5

[Tabla 211]

Pr	Sin	Datos
535	Pr 7	(1H, sa), 7,99 (1H, s), 7,39-7,34 (1H, m), 6,56-6,50 (1H, m), 5,96-5,85 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,40-3,29 (2H, m), 2,31-2,18 (1H, m), 2,08-1,95 (2H, m), 1,92-1,79 (2H, m), 1,67-1,53 (1H, m), 1,52-1,35 (2H, m), 1,11-0,94 (2H, m)

[Tabla 212]

Ej	Sin	Datos	Ej	Sin	Datos
2(*)	Ej 2	FAB-: 451	53	Ej 3	ACPI+: 476
3(*)	Ej 3	FAB-: 473			

(*): (Referencia)

10

[Tabla 213]

Ej	Sin	Datos	Ej	Sin	Datos
96	Ej 3	ESI+: 456	131	Ej 3	ESI+: 472
108	Ej 3	ESI+: 460	144	Ej 3	FAB+: 476
124	Ej 3	FAB+: 510	145	Ej 3	FAB+: 442
			146	Ej 3	FAB+: 476
			159	Ej 3	ESI+: 510

ES 2 518 919 T3

[Tabla 214]

Ej	Sin	Datos	Ej	Sin	Datos
188	Ej 3	ESI+: 431	206	Ej 3	ESI+: 447
			217	Ej 3	APCI/ESI+: 510
			218	Ej 3	ESI+: 510
			219	Ej 3	ESI+: 510
			220	Ej 3	ESI+: 510
			221	Ej 3	ESI+: 510
			222	Ej 3	ESI+: 510
			223	Ej 3	ESI+: 510
			224	Ej 3	ESI+: 456
			225	Ej 3	ESI+: 460
			226	Ej 3	APCI/ESI+: 460
			227	Ej 3	APCI/ESI+: 465
			228	Ej 3	APCI/ESI+: 499
			230	Ej 3	ESI+: 510
			231	Ej 3	ESI+: 533
			232	Ej 3	ESI+: 554
			233	Ej 3	ESI+: 476
			234	Ej 3	ESI+: 554
			235	Ej 3	ESI+: 476
			237	Ej 3	APCI/ESI+: 510
			238	Ej 3	ESI+: 588
			239	Ej 3	ESI+: 510
			240	Ej 3	ESI+: 510
			241	Ej 3	ESI+: 513

[Tabla 215]

Ej	Sin	Datos
3 (*)	Ej 3	RMN-D: 12,9-12,8 (1H, sa), 8,88 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,88 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,73-7,68 (1H, m), 7,59-7,52 (3H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45-7,38 (4H, m), 7,36-7,29 (1H, m), 7,24-7,19 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J = 7,4, 7,4 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,60-5,48 (2H, m), 5,20-5,10 (1H, m), 1,28 (3H, d, J = 7,1 Hz)
53	Ej 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, sa), 8,31-8,25 (1H, m), 8,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,92-7,85 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,73-7,67 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,56-7,49 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,69-6,62 (2H, m), 5,84 (2H, s), 2,78 (2H, t, J = 6,2 Hz), 1,96-1,84 (1H, m), 1,67-1,56 (2H, m), 1,48-1,35 (2H, m), 1,14-0,87 (3H, m), 0,72-0,57 (2H, m)
(*) : (Referencia)		

5

[Tabla 216]

Ej	Sin	Datos
96	Ej 3	RMN-D: 11,9-11,8 (1H, sa), 8,17-8,10 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73-7,67 (1H, m), 7,55-7,45 (3H, m), 6,97-6,93 (1H, m), 6,58-6,50 (2H, m), 5,81 (2H, s), 2,84-2,76 (2H, m), 2,39 (3H, s), 1,95-1,84 (1H, m), 1,65-1,54 (2H, m), 1,47-1,38 (2H, m), 1,19-0,87 (3H, m), 0,73-0,56 (2H, m) pf 244-245 (desc)
124	Ej 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, sa), 8,41-8,34 (1H, m), 8,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,13 (1H, s), 7,92-7,83 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,73-7,76 (1H, m), 7,56-7,49 (1H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,91 (2H, s), 2,88-2,76 (2H, m), 1,96-1,82 (1H, m), 1,67-1,53 (2H, m), 1,48-1,34 (2H, m), 1,16-1,02 (1H, m), 1,02-0,85 (2H, m), 0,74-0,57 (2H, m) pf: 242 (desc)

[Tabla 217]

Ej	Sin	Datos
146	Ej 3	RMN-D: 11,92 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,36-8,27 (1H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75-7,66 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,63-7,56 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,96 (1H, s), 6,64 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,80 (2H, s), 2,90-2,82 (2H, m), 2,00-1,90 (1H, m), 1,71-1,62 (2H, m), 1,50-1,41 (2H, m), 1,20-0,94 (3H, m), 0,76-0,62 (2H, m) pf: 221

ES 2 518 919 T3

Ej	Sin	Datos
159	Ej 3	RMN-D: 11,97-11,90 (1H, sa), 9,20 (1H, s), 8,45-8,39 (1H, m), 8,14-8,11 (1H, sa), 8 05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,78-7,57 (4H, m), 7,33 (1H, s), 7,03 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,87 (2H, s), 2,93-2,86 (2H, m), 2,00-1,89 (1H, m), 1,70-1,62 (2H, m), 1,50-1,42 (2H, m), 1,20-0,92 (3H, m), 0,77-0,66 (2H, m) pf: 260

[Tabla 218]

Ej	Sin	Datos
188	Ej 3	RMN-D, 12,0-11,9 (1H, sa), 8,50-8,41 (1H, m), 7,72-7 66 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,51-7,46 (1H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24-7,03 (4H, m), 6,61 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,35 (1H, s), 5,78 (2H, s), 3,13-3,06 (2H, m), 2,12-2,01 (1H, m), 1,85-1,68 (4H, m), 1,50-1,36 (1H, m), 1,25-1,09 (2H, m), 0,99-0,84 (2H, m)
206	Ej 3	RMN-D: 12,0-11,9 (1H, sa), 8,40 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,68 (2H, dd, J = 6 9, 6,9 Hz), 7,58 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,33-7,15 (3H, m), 7,08-7,01 (1H, m), 6,95 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,89 (2H, s), 3,14-3,03 (2H, m), 2,13-1,99 (1H, m), 1,86-1,64 (4H, m), 1,49-1,33 (1H, m), 1,25-0,82 (4H, m)

[Tabla 220]

Ej	Sin	Datos
217	Ej 3	RMN-D: 121-11,7 (1H, sa), 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, t, J = 5,3Hz), 8,14 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,73-7,65 (2H, m), 7,57-7,51 (1H, m), 7,35 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,86 (2H, s), 2,92 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,04-1,92 (1H, m), 1,79-1,64 (2H, m), 1,58-1,44 (2H, m), 1,26-0,98 (3H, m), 0,82-0,66 (2H, m)
218	Ej 3	RMN-D: 12,3-11,5 (1H, sa), 8,91-8,80 (1H, m), 8,45-8,34 (2H, m), 8,15 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,81 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,58-7,48 (1H, m) 7,36 (1H, s) 7,30 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, s), 6,88 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,89 (2H, s), 2,95-2,81 (2H, m), 2,00-1,87 (1H, m), 1,72-1,60 (2H, m), 1,51-1,38 (2H, m), 1,16-0,92 (3H, m), 0,77-0,60 (2H, m)
219	Ej 3	RMN-D: 12,4-11,4 (1H, sa), 9,04-8,97 (1H, m), 8,46-8,31 (2H, m), 8,14 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 4,2, 8,3 Hz), 7,42-7,28 (2H, m) 6,85 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,36 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,27 (2H, s), 2,70-2,59 (2H, m), 1,88-1,76 (1H, m) 1,63-1,47 (2H, m) 1,33-1,21 (2H, m), 0,98-0,76 (3H, m), 0,58-0,42 (2H, m)
220	Ej 3	RMN-D: 9,64 (1H, s), 8,72 (1H, d J = 6,4 Hz) 8,39-8,27 (2H, m), 8,25-8,14 (2H, m), 7,70 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,65-7,57 (1H, m), 7,39-7,35 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,21 (2H, s), 2,57-2,50 (2H, m), 1,90-1,79 (1H, m), 1,65-1,54 (2H, m), 1,31-1,18 (2H, m), 0,96-0,78 (3H, m), 0,56-0,40 (2H, m)
221	Ej 3	RMN-D: 9,07 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8 82 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8 37-8 29 (1H, m), 8,18 (1H, s), 7,98 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,85-7,78 (1H, m), 7,69 (1H, d J = 3,1 Hz), 7 65-7,58 (1H, m), 7,39-7,36 (1H, m), 6,89 (1H, d, J = 3,1 Hz) 6,32 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6 23 (2H, s), 2 55-2 50 (2H, m), 1,92-1,74 (1H, m), 1,65-1,51 (2H, m), 1,27-1,15 (2H, m), 0,95-0,75 (3H, m), 0,56-0,36 (2H, m)

5

[Tabla 221]

Ej	Sin	Datos
222	Ej 3	RMN-D: 12,6-11,2 (1H, sa), 8,93-8,85 (1H, m), 8,42-8,35 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,14 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 4,3, 8,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,39-7,30 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,85 (2H, s), 2,95-2,81 (2H, m), 2,01-1,91 (1H, m), 1,76-1,64 (2H, m), 1,56-1,42 (2H, m), 1,21-1,09 (1H, m), 1,09-0,95 (2H, m), 0,81-0,66 (2H, m)
223	Ej 3	RMN-D: 12,0-11,7 (1H, sa), 9,13 (1H, s), 8,44 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,41-8,34 (1H, m), 8,16-8,11 (1H, m), 7,86 (1H, d, J = 8,6 Hz); 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,75 (1H, J = 5,7 Hz), 7,49 (1H, s), 7,39-7,31 (2H, m), 6 86 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,84 (2H, s), 2,94-2,84 (2H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,75-1,63 (2H, m), 1,55-1,44 (2H, m), 1,21-0,95 (3H, m), 0,80-0,65 (2H, m)
224	Ej 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, sa), 9,20 (1H, s), 8,20-8,11 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,69-7,65 (2H, m), 7,61-7,56 (1H, m), 7,51-7,45 (2H, m), 6,96-6,93 (1H, m), 6,88 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,78 (2H, s), 2,92-2,82 (2H, m), 2,38 (3H, s), 1,98-1,88 (1H, m), 1,73-1,60 (2H, m), 1,53-1,40 (2H, m), 1,20-1,08 (1H, m), 1,08-0,93 (2H, m), 0,80-0,60 (2H, m)

ES 2 518 919 T3

Ej	Sin	Datos
		pf: 251-252 (desc)
225	Ej 3	RMN-D: 12,2-11,5 (1H, sa), 9,22 (1H, s), 8,30-8,21 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,76-7,56 (4H, m), 7,50 (1H, dd, J = 2,6, 9,3 Hz), 6,97 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,6, 9,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,1 Hz), 5,80 (2H, s), 2,91-2,81 (2H, m), 2,02-1,89 (1H, m), 1,74-1,60 (2H, m), 1,55-1,40 (2H, m), 1,20-0,94 (3H, m), 0,79-0,61 (2H, m) pf: 233
226	Ej 3	RMN-D 12,1-11,7 (1H, sa), 9 25 (1H, s), 8,45-8 37 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,58 (4H, m), 7,51 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,03 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 8,7, 10 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,66 (2H, s), 2,86-2,77 (2H, m), 2,02-1,90 (1H, m), 1,74-1,63 (2H, m), 1,57-1,46 (2H, m), 1,19-0,95 (3H, m), 0,80-0,64 (2H, m) pf: 197
227	Ej 3	RMN-D: 8,59 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,52-7,46 (1H, m), 7,45-7,39 (1H, m), 7,25-7,12 (3H, m), 6,61 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,39-6,34 (1H, m), 5,77 (2H, s), 3,13-3,03 (2H, m), 2,08-1,96 (1H, m), 1,84-1,65 (4H, m), 1,48-1,33 (1H, m), 1,22-1,11 (2H, m), 0,96-0,81 (2H, m) pf: 228-230

[Tabla 222]

Ej	Sin	Datos
228	Ej 3	RMN-D: 12,1-11,8 (1H, sa), 8,70 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,14-8,09 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,53-7,47 (1H, m), 7,46-7,39 (2H, m), 7,26-7,13 (2H, m), 6,81 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,42-6,37 (1H, m), 5 84 (2H, s), 3,16-3,06 (2H, m), 2,10-1,99 (1H, m), 1,83-1,64 (4H, m), 1,48-1,33 (1H, m), 1,22-1,07 (2H, m), 0,98-0,83 (2H, m) pf: 209
230	Ej 3	RMN-D: 12,3-11,4 (1H, sa), 8,32-8,28 (1H, m), 8,27-8,22 (1H, m), 8,13-8,06 (2H, m), 8,00-7,93 (1H, m), 7,84-7,72 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,62 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,34-7,29 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,38 (2H, s), 2,49-2,41 (2H, m), 1,88-1,73 (1H, m), 1,60-1,48 (2H, m), 1,27-1,13 (2H, m), 0,92-0,71 (3H, m), 0,51-0,34 (2H, m)
231	Ej 3	RMN-D: 8,71-8,60 (1H, m), 8,14-8,10 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,42 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,35-6,32 (1H, m), 5,85 (2H, s), 3,11-3,00 (2H, m), 2,06-1,94 (1H, m), 1,84-1,59 (4H, m), 1,44-1,29 (1H, m), 1,19-1,03 (2H, m), 0,95-0,77 (2H, m) pf: 211-213
232	Ej 3	RMN-D 12,0-11,8 (1H, sa), 9,26 (1H, s), 8,51-8,40 (1H, m), 8,13-8,05 (2H, m), 7,79-7,55 (4H, m), 6,97 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,71-5,51 (2H, m), 3,13-2,95 (1H, m), 2,47-2,35 (1H, m), 2,03-1,80 (1H, m), 1,75-1,36 (4H, m), 1,13-0,90 (3H, m), 0,82-0,58 (2H, m)
233	Ej 3	RMN-D: 12,2-11,7 (1H, sa), 9,31 (1H, s), 8,53-8,41 (1H, m), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,83-7,52 (5H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, s), 6,72 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,78-5,56 (2H, sa), 3 21-2 76 (2H, sa), 2,08-1,95 (1H, m), 1,87-1,47 (4H, m), 1,21-1,00 (3H, m), 0,89-0,68 (2H, m)

[Tabla 223]

Ej	Sin	Datos
234	Ej 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, sa), 8,48-8,40 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,09 (1H, s), 7,97-7,90 (2H, m), 7,78-7,70 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,59-7,52 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,66 (2H, s), 3,08-2,89 (1H, sa), 2,48-2,34 (1H, sa), 2,01-1,88 (1H, m), 1,79-1,30 (4H, m), 1,13-0,91 (3H, m), 0,84-0,56 (2H, sa)
235	Ej 3	RMN-D: 12,1-11,7 (1H, sa), 8,43-8,35 (1H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,00-7,88 (2H, m), 7,79-7,49 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,67 (2H, s), 3,14-2,34 (2H, sa), 2,04-1,88 (1H, m), 1,80-1,40 (4H, m), 1,18-0,95 (3H, m), 0,83-0,60 (2H, m)
237	Ej 3	RMN-D: 11,95-11,84 (1H, sa), 9,22 (1H, s), 8,42 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,40-8,34 (1H, m), 8,16-8,12 (1H, m), 8,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,37-7,33 (1H, m), 7,29 (1H, s), 7,26-7,23 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,86 (2H, s), 2,95-2,82 (2H, m), 2,01-1,88 (1H, m), 1,72-1,61 (2H, m), 1,52-1,41 (2H, m), 1,21-0,94 (3H, m), 0,78-0,63 (2H, m)

[Tabla 224]

N°	R ^A	R ^B	X	Y
3	H	CH ₃		

[Tabla 225]

N°	R ^A	R ^B	X	Y
11	H	F		

5

[Tabla 227]

N°	R ^A	R ^B	X	Y
28	F	H		
31	F	H		

[Tabla 228]

N°	R ^A	R ^B	X	Y
39	CF ₃	Br		

Aplicabilidad industrial

10

El compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo tiene una actividad antagonista del receptor EP4 y se puede utilizar como un principio activo de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de la insuficiencia renal crónica y/o la nefropatía diabética.

15

Lista de secuencias de texto libre

La siguiente lista numérica de secuencia <400> tiene una descripción de la secuencia de nucleótidos de EP4 de rata (número de secuencia 1).

5

LISTADO DE SECUENCIA

- <110> Astellas Pharma Inc.
- <120> Derivados de amida
- <130> P0209
- <160> 1
- <210> 1
- < 211> 1501
- < 212> ADN
- < 213> Rata
- <400> 1

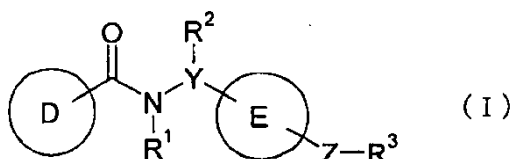
15

aagctgtgta	ctactgacca	ccatcatgtc	catccccgga	gtcaacgcgt	ccttctctc	60
cactccggag	aggttgaaca	gcccagtgac	cattcccgca	gtgatgttta	tcttcggggg	120
ggtgggcaac	ctggtggcca	tcgtagtatt	gtgcaagtcg	cgcaaggagc	agaaggagac	180
taccttttac	actctggtat	gtgggctggc	tgtcactgac	ctactgggca	cattggtggg	240
aagcccagtg	accatcgcca	catacatgaa	gggccagtg	cccggagacc	aggcattgtg	300
tgactacagc	accttcattc	tacttttctt	cggcctgtcg	ggtctcagca	tcactctgtc	360
catgagcatt	gagcgcctac	tggccatcaa	ccacgcctac	ttctacagcc	actacgtgga	420
caagcggtcg	gccggctctc	cgctcttcgc	cgctctatgca	tetaacgtgc	tcttctgccc	480
actgcccac	atgggcctgg	gtaggtccga	gcggcagtac	ccggggacct	ggtgcttcat	540
cgactggacc	accaacgtaa	cggcctacgc	cgcttctctt	tacatgtacg	cgggcttcag	600
ttccttctc	atcctcgcca	ccgtgctctg	caatgtgctg	gtgtgcggcg	cgctgctccg	660
catgctccgc	cagttcatgc	gccgcacctc	gctgggcacg	gagcagcacc	acgcggccgc	720
tgcagcagcg	gtggcttcgg	tggcctgtcg	gggtcacgcg	gccgcctccc	cagccctgca	780
gdcctcagc	gactttcgcc	gccgcaggag	cttccggcgc	atcgcgggtg	cagagatcca	840
gatggctc	ttactcatcg	ccacctctct	ggtgggtgctc	atctgctcca	ttccgctcgt	900
ggtgcgagt	ttcatcaacc	agttatatca	gccaaagtgtg	gtgaaagaca	tcagcagaaa	960
cccggatttg	caggccatca	gaattgcttc	tgtgaacccc	atcctggacc	cttggatcta	1020
catccttctt	cggaagactg	tgctcagtaa	agccatagaa	aagatcaagt	gcctcttctg	1080
ccgcattggg	ggttctggca	gagacggttc	agcacagcac	tgctcagaga	gtcggaggac	1140
atcttctgcc	atgtctggcc	actcccgcctc	cttctctctg	cgggagtga	gggagatcag	1200
cagcaacctct	cacaccctcc	tatacctgcc	agacctaaact	gaaagcagcc	tcggaggcaa	1260
gaatttgctt	ccaggtacgc	atggcatggg	cctgacccaa	gcagacacca	cctcgctgag	1320
aactttgoga	atttcagaga	cctcagactc	ctcccagggc	caggactctg	agagtgtctt	1380
gttgggtggat	gaggttagtg	ggagccagag	agaggagcct	gcctctaagg	ggaactctct	1440
gcaagtcacg	ttcccagtg	aaacgctgaa	attatctgaa	aaatgtatat	agtagcttaa	1500
a						1501

20

REIVINDICACIONES

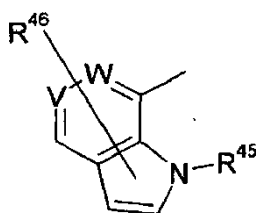
1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



5

en la que

El anillo D es un grupo de la fórmula (II),



(I I)

10

R^{45} es $-X^1-B^5$,

R^{46} es H, halógeno, alquilo C_{1-6} que puede estar sustituido con uno o más halógenos o O-alquilo C_{1-6} ,

V y W son CH,

X es metileno,

15

B^5 representa un anillo heterobíciclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del

grupo que consiste en halógeno y alquilo C_{1-6} ,

El Anillo E es ciclohexano-1,4-diilo,

R^1 y R^2 son H,

Y es CH,

20

Z es un enlace y

R^3 es $-\text{CO}_2\text{H}$.

2. El compuesto o una sal del mismo como se describe en la reivindicación 1, en el que B^5 es quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo o benzotienilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados del grupo que consiste en fluoro, cloro y metilo.

25

3. Un compuesto o una sal, que es

ácido trans-4-[[[5-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

30

ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

ácido trans-4-[[[1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano

carboxílico,

ácido trans-4-[[[5-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

35

ácido trans-4-[[[1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano

carboxílico,

ácido trans-4-[[[1-isoquinolin-ilmetil-3)-5-metil-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino] metil]ciclohexano carboxílico,

ácido trans-4-[[[6-fluoro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino] metil]ciclohexano carboxílico,

40

ácido trans-4-[[[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-5-cloro-1H-indol-7-il]carbonil]amino] metil]ciclohexano carboxílico,

ácido trans-4-[[[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano

carboxílico o

ácido trans-4-[[[1-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)metil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico

45

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una del mismo como se describe en la reivindicación 1.

4. Un compuesto o una sal, que es

ácido trans-4-[[[5-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

50

ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

ácido trans-4-[[[1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico,
 ácido trans-4-[[[5-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,
 ácido trans-4-[[[1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico,

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una del mismo como se describe en la reivindicación 3.

5. Un compuesto o una sal, que es

ácido trans-4-[[[5-metil-1-(quinolin-2-ilmetil)1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una sal del mismo como se describe en la reivindicación 4.

6. Un compuesto o una sal, que es

ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una sal del mismo como se describe en la reivindicación 4.

7. Un compuesto o una sal que es

ácido trans-4-[[[1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una sal del mismo como se describe en la reivindicación 4.

8. Un compuesto o una sal, que es

ácido trans-4-[[[5-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano carboxílico,

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una sal del mismo tal como se describe en la reivindicación 4.

9. Un compuesto o una sal, que es

ácido trans-4-[[[1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil]amino]metil]ciclohexano
 carboxílico,

o una sal del mismo, entre ellos el compuesto o una sal del mismo como se describe en la reivindicación 4.

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto o una sal del mismo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición farmacéutica para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o la nefropatía diabética, que comprende el compuesto o una sal del mismo como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. El compuesto o una sal del mismo como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica o la nefropatía diabética.