

(11) Número de Publicação: **PT 2565191 E**

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

(51) Classificação Internacional:

C07D 401/06 (2014.01) **C07D 405/06** (2014.01)

C07D 409/06 (2014.01) **A61K 31/4709**

(2014.01)

A61K 31/4725 (2014.01) **A61K 31/404**

(2014.01)

A61P 13/12 (2014.01)

(22) Data de pedido: **2009.05.12**

(30) Prioridade(s): **2008.05.14 JP 2008127424**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.03.06**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.10.08**
233/2014

(73) Titular(es):

ASTELLAS PHARMA INC.

3-11, NIHONBASHI-HONCHO 2-CHOME, CHUO-KU TOKYO 103-8411

JP

(72) Inventor(es):

KAZUHIRO IKEGAI

JP

TATSUYA ZENKOH

JP

RYUSHI SEO

JP

EISUKE NOZAWA

JP

RYOTARO IBUKA

JP

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO

R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **DERIVADOS DO ÁCIDO 4-(INDOL-7-ILCARBONILAMINOMETIL)CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES EP4, ÚTEIS NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA OU DE NEFROPATIA DIABÉTICA**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UM COMPOSTO DE AMIDA ÚTIL COMO PRINCÍPIO ACTIVO DE UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, POR EXEMPLO, UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA PARA O TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA E/OU DE NEFROPATIA DIABÉTICA.

DESCRIÇÃO

DERIVADOS DO ÁCIDO 4-(INDOL-7-ILCARBONILAMINOMETIL) CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES EP4, ÚTEIS NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA OU DE NEFROPATIA DIABÉTICA

Domínio técnico

A presente invenção tem por objecto um composto de amida, útil como princípio activo de uma composição farmacêutica, por exemplo, uma composição farmacêutica para o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética.

Técnica anterior

A prostaglandina E2 (a seguir designada como «PGE2») é conhecida como um dos metabolitos numa cascata de ácido araquidónico. Conhecem-se várias actividades da PGE2 como, por exemplo, a sua acção na indução e intensificação da dor, a sua acção pró-inflamatória e anti-inflamatória, a sua acção na estimulação de contrações uterinas e de estimulação do peristaltismo digestivo, a acção no ciclo do sono, a sua acção de inibição da secreção do ácido gástrico, a acção hipotensiva, a acção de inibição da agregação plaquetária, a acção de estimulação da reabsorção óssea, a acção angiogénica e similares.

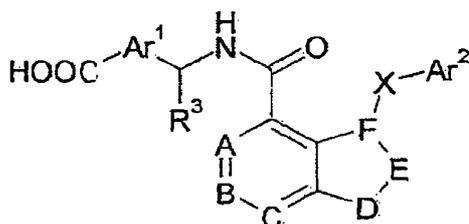
Existem quatro subtipos de receptores de PGE2, EP1, EP2, EP3 e EP4, que estão amplamente distribuídos por vários tecidos. Crê-se que a activação do receptor EP1

causa o aumento do Ca^{2+} intracelular. O receptor EP3 é um dos receptores que tem diferentes vias para os sistemas de segundo mensageiro. Pensa-se que a activação dos receptores EP2 e EP4 causa a activação da adelinato-ciclase, aumentando assim o nível de AMPc (adenosina 3',5'-monofosfato cíclico) intercelular. Pensa-se, em particular, que o receptor EP4 está relacionado com o relaxamento dos músculos lisos, com a promoção ou a inibição de uma reacção inflamatória, com a promoção da diferenciação de linfócitos, com a hipertrofia ou a proliferação das células mesangiais, com a secreção dos mucos gastrointestinais e similares.

Um inibidor de um receptor de PGE2, isto é, um antagonista de PGE2, tem uma actividade de ligação ao receptor de PGE2. Ou seja, o antagonista de PGE2 apresenta uma actividade antagonista de PGE2 ou uma actividade inibidora de PGE2. Por conseguinte, espera-se que o antagonista de PGE2 possa ser um fármaco para o tratamento de doenças causadas pela PGE2. Entre estes, espera-se que o antagonista do receptor EP4 seja um agente para o tratamento de doenças relacionadas com EP4, por exemplo, doenças renais, doenças inflamatórias, diferentes tipos de dor e similares, em seres humanos e animais. Além disso, é preferível o antagonista selectivo do receptor EP4, do ponto de vista de poder evitar os efeitos secundários, com base nos subtipos dos outros EP1, EP2 e EP3.

Como antagonista do receptor EP4, conhece-se um composto representado pela fórmula que se segue (documento 1 das patentes).

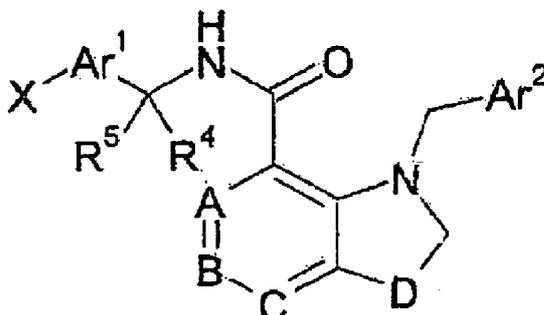
[Fórmula química 1]



(Para os símbolos da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Além disso, como ligante do receptor EP4, é conhecido um composto representado pela fórmula que se segue, (documento 2 dad patented).

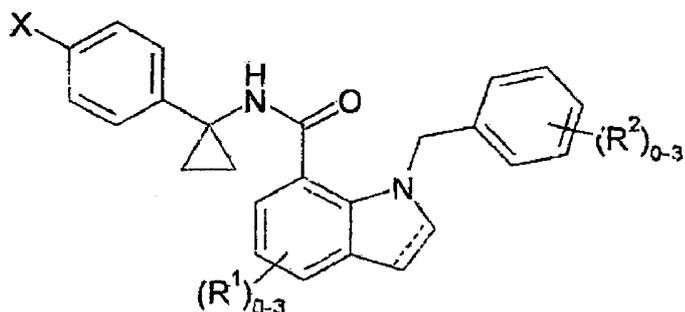
[Fórmula química 2]



(Para os símbolos da fórmula, tomar como referência esta publicação).

Ainda como antagonista do receptor EP4, conhece-se um composto representado pela fórmula que se segue, (documento 3 das patentes). Neste sentido, este documento foi publicado depois da data de prioridade do presente pedido de patente.

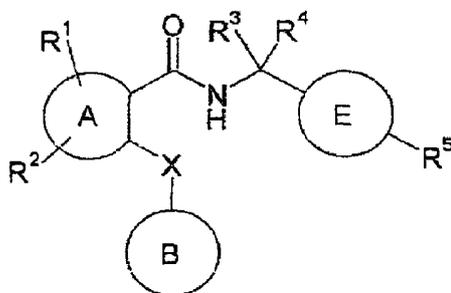
[Fórmula química 3]



(Para os símbolos da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda como antagonista do receptor EP4, conhece-se um composto representado pela fórmula que se segue, (documento 4 das patentes).

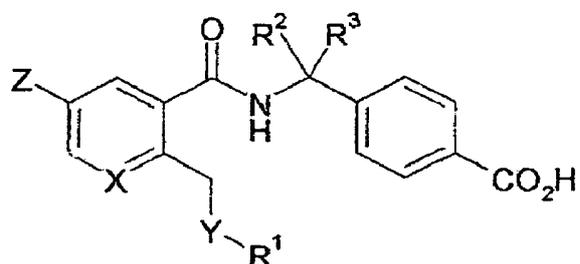
[Fórmula química 4]



(Para os símbolos da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda como antagonista do receptor EP4, conhece-se um composto representado pela fórmula que se segue, (documento 5 das patentes).

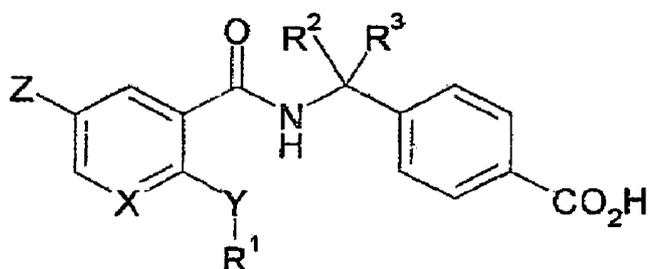
[Fórmula química 5]



(Para os símbolos da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda, como antagonista do receptor EP4, conhece-se um composto representado pela fórmula que se segue, (documento 6 das patentes).

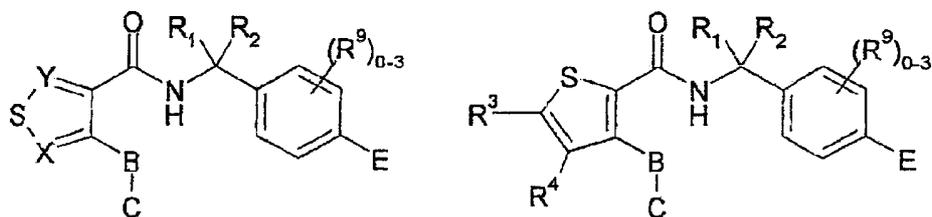
[Fórmula química 6]



(Para os símbolos da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda, como ligantes do receptor EP4, conhecem-se compostos representados pelas fórmulas que se seguem, (documento 7 das patentes).

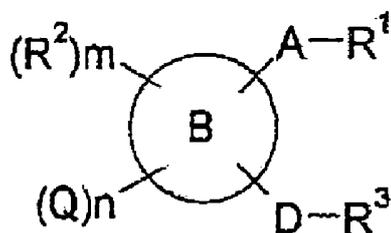
[Fórmula química 7]



(Para os símbolos constantes das fórmulas, tomar como referência esta publicação)

Ainda, como antagonista do receptor EP3 e/ou EP4, é conhecido um composto representado pela fórmula que se segue, (documento 8 das patentes).

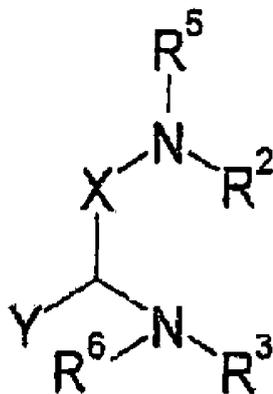
[Fórmula química 8]



(Para os símbolos constantes da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda, como bloqueador do receptor EP4, é conhecido um composto representado pela seguinte fórmula, (documento 9 das patentes).

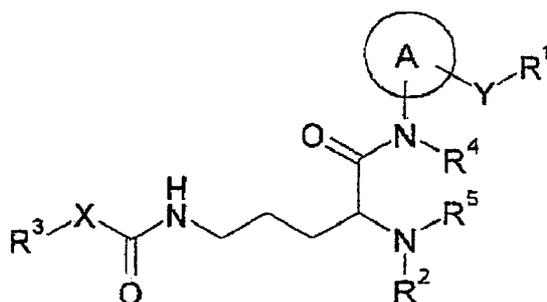
[Fórmula química 9]



(Para os símbolos constantes na fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda, como antagonista do receptor EP4, é conhecido um composto com a fórmula que se segue, (documento 10 das patentes). Em relação a isto, este documento foi publicado depois da data de prioridade do presente pedido de patente.

[Fórmula química 10]

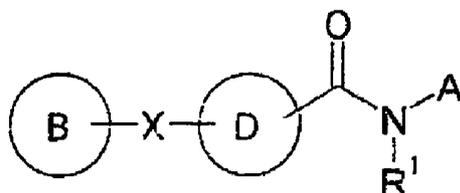


(Para os símbolos constantes da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Ainda, como antagonista do receptor EP4, é conhecido um composto com a fórmula que se segue, (documento 11 das

patentes). Em relação a isto, este documento foi publicado depois da data de prioridade do presente pedido de patente.

[Fórmula química 11]



(Para os símbolos constantes da fórmula, tomar como referência esta publicação)

Documentos técnicos relacionados

Documentos de patentes

- Documento 1 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2007/121578
- Documento 2 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2007/143825
- Documento 3 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2008/104055
- Documento 4 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2005/021508
- Documento 5 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2005/105732
- Documento 6 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2005/105733
- Documento 7 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2008/017164
- Documento 8 de patentes: Brochura da publicação internacional N.º. WO 03/016254

Documento 9 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2005/061475

Documento 10 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2008/123207

Documento 11 de patentes: brochura da publicação internacional N.º WO 2009/005076

Sumário da presente invenção

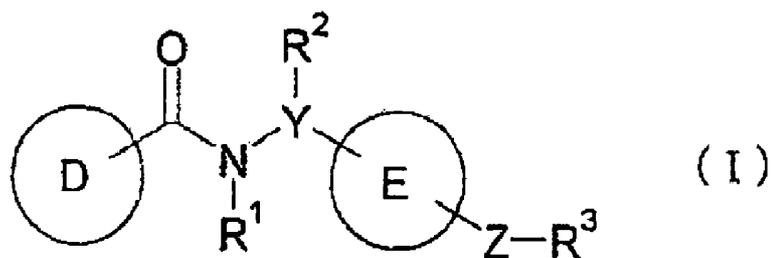
Problemas que a presente invenção se propõe resolver

Providencia-se um composto que é útil como princípio activo de uma composição farmacêutica, por exemplo, uma composição farmacêutica para o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética

Meios para a resolução dos problemas

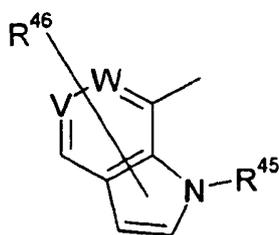
Os requerentes realizaram estudos exaustivos sobre um composto com actividade antagonista do receptor EP4 e verificaram que o composto de fórmula (I) exhibe uma excelente eficácia, completando assim a presente invenção.

Isto é, a presente invenção tem por objecto o composto de fórmula (I) ou um seu sal e ainda uma composição farmacêutica que contém o composto da fórmula (1) ou um seu sal e um excipiente aceitável a o ponto de vista farmacêutico.



em que

o anel D é um grupo de fórmula (II),



(I I)

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

R^{46} representa $-H$, halogéneo, alquilo C_{1-6} que pode estar substituído com um mais halogéneos ou $-O$ -alquilo C_{1-6} ,

V e W representam CH,

X representa metileno,

B^5 representa um hetero-anel bicíclico que pode estar substituído com um ou mais grupos seleccionados no grupo que consiste em halogéneo e alquilo C_{1-6} ,

o anel E é ciclo-hexano-1,4di-ilo,

R^1 e R^2 representam H,

Y representa CH

Z representa uma ligação e

R^3 representa $-CO_2H$.

Neste contexto, salvo quando descrito especificamente em contrário, quando um símbolo numa fórmula química da

presente especificação é utilizado noutras fórmulas químicas, tem o mesmo significado.

Além disso, a presente invenção tem por objecto uma composição farmacêutica para a prevenção ou o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética, que contém o composto de fórmula (I) ou um seu sal. Com este propósito, esta composição farmacêutica inclui um agente para a prevenção ou o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética, que contém o composto de fórmula (I) ou um seu sal.

A presente invenção tem ainda por objecto a utilização do composto de fórmula (I) ou de um seu sal, para o fabrico de uma composição farmacêutica para a prevenção ou o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética, o composto de fórmula (I) ou um seu sal para se utilizar na prevenção ou no tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética e um processo para a prevenção ou o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética, que compreende a administração a um indivíduo de uma quantidade eficaz do composto de fórmula (I) ou de um seu sal. Neste contexto, entende-se por «indivíduo» um ser humano ou um animal não humano, com necessidade de prevenção ou de tratamento e, em certas modalidades, é um ser humano com necessidade de prevenção ou de tratamento.

Efeitos da presente invenção

O composto de fórmula (I) ou um seu sal tem uma actividade antagonista do receptor EP4 e pode ser utilizado como princípio activo de uma composição farmacêutica para a

prevenção e/ou o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética.

Forma de realização da presente invenção

A presente invenção vai ser descrita em pormenor a seguir.

Na presente memória descritiva, «alquilo» inclui alquilo linear e ramificado. Assim, alquilo C_{1-6} designa alquilo linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono e, especificamente, por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iautilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo ou similares. Em certas modalidades, designa metilo, etilo, n-propilo ou isopropilo e ainda noutra modalidade designa metilo ou etilo e, ainda noutra modalidade, metilo.

«Alquilenos» designa um grupo bivalente formado pela eliminação de qualquer um dos átomos de hidrogénio do «alquilo» referido antes. Assim, alquilenos C_{1-6} designa alquilenos linear ou ramificado com 1 a 6 átomos de carbono e, especificamente, por exemplo, metileno, etileno, trimetileno ou similares e, numa outra modalidade, metileno.

«Alcenilenos» designa um grupo bivalente, em que uma ou mais das ligações simples no «alquilenos» anterior são ligações duplas e assim alcenilenos C_{2-6} é um alcenileno lineare ou ramificado com 2 a 6 átomos de carbono e, especificamente, por exemplo, vinileno, propenileno, isopropenileno ou similares e, numa outra modalidade, vinileno.

«Halogéneo» designa F, Cl, Br ou I.

Assim, o «alquilo C₁₋₆ que pode estar substituído por um ou mais átomos de halogéneo» está, para além do grupo alquilo C₁₋₆ que não está substituído com halogéneo, alquilo C₁₋₆ que está substituído com um ou mais halogéneos, que são iguais ou diferentes e, especificamente, por exemplo, trifluormetilo, fluorometilo, difluorometilo, 2-fluoro-etilo, 3-fluorpropilo ou similares.

“Ciclo-alquilo” designa um grupo com um anel de hidrocarboneto saturado, que pode formar pontes ou estar condensado com um anel de benzeno. Assim, ciclo-alquilo C₃₋₁₀ designa um anel de carbonos saturados contendo 3 a 10 átomos de carbono e, especificamente, por exemplo, ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ciclo-heptilo, ciclo-octilo, ciclo-decanilo, norbonilo, biciclo [2,2,2]octilo, adamantilo, indanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftilo ou similares. Em certas modalidades designa ciclo-alquilo C₃₋₆ e, ainda noutra modalidade, ciclo-alquilo C₅₋₆. “Ciclo-alquilo monocíclico” significa um grupo de anel de hidrocarboneto monocíclico saturado e, assim, ciclo-alquilo monocíclico C₃₋₁₀ designa, especificamente, por exemplo, ciclo-propilo, ciclo-butilo, ciclo-pentilo, ciclo-hexilo, ou similares. “Cicloalcano-di-ilo” refere-se a um grupo bivalente formado pela eliminação de qualquer um dos átomos de hidrogénio do «ciclo-alquilo» referido antes. Assim, ciclo-alcano-di-ilo C₅₋₇ refere-se, especificamente, por exemplo, a ciclopentano-1,1-di-ilo, ciclo-hexano-1,3-di-ilo, ciclo-hexano-1,4-di-ilo, ciclo-heptano-1,4-di-ilo e, em certas modalidades, refere-se a ciclo-hexano-1,4-di-ilo.

“Ariilo” refere-se a um grupo de anéis de hidrocarbonetos aromáticos mono- a tricíclicos, C₆₋₁₄ e inclui o

seu grupo de anel parcialmente hidrogenado. Especificamente, designa, por exemplo, fenilo naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo ou similares. Numa certa modalidade, designa fenilo ou naftilo e ainda noutra modalidade designa fenilo. "Arilo monocíclico" significa um grupo de anéis de hidrocarbonetos aromáticos monocíclicos e, especificamente, por exemplo, fenilo.

"Hetero-anel" significa um grupo cíclico contendo i) um anel monocíclico com 3 a 8 átomos no núcleo que contém entre 1 a 4 heteroátomos seleccionados no grupo constituído por oxigénio, enxofre e azoto e, numa certa modalidade, um hétero-anel constituído com 5 a 7 átomos no núcleo e ii) um hétero-anel bicíclico ou tricíclico contendo 1 a 5 heteroátomos seleccionados entre oxigénio, enxofre e azoto, que é formado por condensação do hetero-anel monocíclico e de um ou dois dos compostos seleccionados no grupo constituído por um hétero-anel monocíclico, um anel de benzeno, um ciclo-alcano C_{5-8} e um ciclo-alceno C_{5-8} . Os átomos de enxofre ou azoto do anel podem ser oxidados para formar um óxido ou um dióxido.

Exemplos de "hétero-anel" incluem os seguintes grupos:

(1) Grupo de hetero-anel monocíclico saturado

- i) os que contêm 1 a 4 átomos de azoto, especificamente, azepanilo, diazepanilo, aziridinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, piperazinilo e similares;
- ii) os que contêm 1 a 3 átomos de azoto e 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigénio,

especificamente um tiomorfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, morfolinilo e similares;

- iii) os que contêm até 2 átomos de enxofre, especificamente tetra-hidroti-inilo e similares;
- iv) os que contêm 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 2 átomos de oxigênio, especificamente, oxatiolano e similares; e
- v) os que contêm 1 a 2 átomos de oxigênio, especificamente oxiranilo, dioxolanilo, oxolanilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dioxanilo e similares.

(2) Grupos de hétero-anéis monocíclicos insaturados

- i) os que contêm 1 a 4 átomos de azoto, especificamente pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, di-hidropiridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, tetrazolilo, di-hidrotriazinilo, azepinilo e similares.
- ii) os que contêm 1 a 3 átomos de azoto e 1 a 2 átomos de enxofre e/ou 1 a 2 átomos de oxigênio, especificamente tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, di-hidrotiazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxadinilo e similares;
- iii) os que contêm 1 a 2 átomos de enxofre, especificamente tienilo, tiepinilo, di-hidroditinilo, di-hidrotionilo e similares;
- iv) os que contêm 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 2 átomos de oxigênio, especificamente di-hidro-oxati-inilo e similares; e
- v) os que contêm 1 a 2 átomos de oxigênio, especificamente furilo, piranilo, oxepinilo, di-oxolilo e similares;

3) Grupo de hetero-anéis saturados, policíclicos condensados

- i) os que contêm 1 a 5 átomos de azoto, especificamente quinuclidino, 7-azabicyclo[2.2.1]-heptilo, 3-azabicyclo[3.2.2]nonanilo e similares;
- ii) os que contêm 1 a 4 átomos de azoto e 1 a 3 átomos de enxofre e/ou 1 a 3 átomos de oxigénio, especificamente tritriazaindenildioxoloimidazolidinilo e similares; e
- iii) os que contêm 1 a 3 átomos de enxofre e/ou 1 a 3 átomos de oxigénio, especificamente 2,6-dioxabicyclo[3.2.2]oct-7-ilo e similares.

(4) Grupo de hetero-anéis insaturados policíclicos condensados

- i) os que contêm 1 a 5 átomos de azoto, especificamente indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolidinilo, benzimidazolilo, quinolilo, tetra-hidroquinolilo, isoquinolilo, tetra-hidroisoquinolilo, indazolilo, imidazopiridilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbazolilo, quinoxalinilo, di-hidroindazolilo, benzopirimidinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, cinolinilo e similares;
- ii) os que contêm 1 a 4 átomos de azoto, 1 a 3 átomos de enxofre e/ou 1 a 3 átomos de oxigénio, especificamente benzotiazolilo, di-hidrobenzotiazolilo, benzotriazolilo, imidazotiazolilo, imidazotiatiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo e similares;
- iii) os que contêm 1 a 3 átomos de enxofre, especificamente benzotienilo, benzoditi-inilo e similares;

- iv) os que contêm 1 a 3 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de oxigénio, especificamente benzoxati-inilo, fenoxadinilo e similares; e
- v) os que contêm 1 a 3 átomos de oxigénio, especificamente benzodioxolilo, benzofuranilo, iso-benzofuranilo, cromenilo, benzodi-hidrofuranilo e similares.

"Hetero-anel contendo azoto" significa, entre os hétero-anéis mencionados antes, um grupo de anéis seleccionados de i) e ii) de (1), i) e ii) de (2), i) e ii) de (3) e i) e ii) de (4) e similares. Numa certa modalidade, representa um grupo de anéis com uma ligação no átomo de azoto constituinte do anel.

Exemplos específicos de "hetero-anel bicíclico" em B⁵ incluem quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, indol, quinoxalina, naftilidina, quinazolina, cinolina e benzimidazol. Numa outra modalidade, os exemplos incluem quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, benzo-oxazol e benzotiazol.

Exemplos específicos do «hetero-anel monocíclico» em B⁵ incluem tiazol, oxazol, piridina, tiofeno, furano, pirrolo, imidazol, triazol, oxadiazol, tiadiazol, pirazina, pirimidina, piridazina, piperidina, pirrolidina, azepano, tetra-hidropirano, tetra-hidrotiopirano e piperazina. Numa outra modalidade, os exemplos incluem tiazol, oxazol, piridina, tiofeno, piperidina e tetra-hidropirano.

Além disso, o anel anterior está descrito como o nome do próprio anel ou de um seu anel monovalente mas, se necessário, pode ser um grupo de anéis monovalentes, bivalentes ou com uma valência mais elevada, formados pela

eliminação de um ou mais átomos de hidrogénio de uma posição arbitrária.

Na presente memória descritiva, a expressão «pode estar substituído» significa insubstituído ou substituído com 1 a 5 substituintes iguais ou diferentes. Neste contexto, quando existirem vários substituintes, estes substituintes podem ser iguais ou diferentes uns dos outros.

Além disso, na fórmula (II), R^{46} representa um substituinte que substitui os átomos de hidrogénio no átomo constituinte do anel e, por exemplo, uma vez que V e W representam CH, o átomo de hidrogénio do CH pode ser substituído por R^{46} . Assim, a expressão «V e W representam CH» significa o caso em que o átomo de hidrogénio está substituído por R^{46} , isto é, V ou W podem ser $C(-R^{46})$.

A seguir apresentam-se algumas modalidades do composto de fórmula (1) ou de um seu sal.

(1) Um composto de fórmula (I) ou um seu sal em que o anel D é um grupo da fórmula (II).

(2) O composto ou um seu sal em que R^{46} representa -H, flúor, cloro, metilo ou trifluormetilo. Noutra modalidade, o composto ou um seu sal, em que R^{46} representa flúor, cloro, metilo ou trifluormetilo. Ainda noutra modalidade, o composto ou um seu sal, no qual R^{46} representa trifluormetilo. Ainda noutra modalidade, o composto ou um seu sal, no qual R^{46} está substituído, nos átomos constituintes do anel, representados por V ou W, (isto é, R^{46} está substituído na posição 5 ou 6 do indol). Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, no qual R^{46} está

substituído no átomo constituinte do anel, representado por V, (isto é, R⁴⁶ está substituído na posição 5 do indol). Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, no qual R⁴⁶ representa flúor, cloro, metilo ou trifluormetilo substituído no átomo constituinte do anel, representado por V. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, no qual R⁴⁶ representa trifluormetilo substituído, no átomo constituinte do anel, representado por V,

(3) O composto ou um seu sal, em que os símbolos V e W representam CH.

(4) O composto ou um seu sal, em que o símbolo X¹ representa metileno.

(5) O composto ou um seu sal, em que B⁵ representa um hetero-anel bicíclico que pode estar substituído por um ou mais grupos seleccionados do grupo constituído por halogéneo e alquilo C₁₋₆. Numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, ou benzotienilo, podendo cada um deles estar substituído por um ou mais grupos seleccionados no grupo constituído por halogéneo e alquilo C₁₋₆. Ainda numa outra modalidade em que B⁵ representa quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo, ou benzotienilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa benzofurilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa benzotienilo. Ainda numa outra modalidade, o composto

ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolin-2-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolin-3-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolin-5-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolin-6-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolin-7-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa quinolin-8-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-1-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-3-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-5-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-7-ilo.

(6) O composto ou um seu sal, em que o anel E representa ciclo-hexano-1,4-di-ilo.

(7) O composto ou um seu sal, em que l R¹ representa -H.

(8) O composto ou um seu sal, em que R² representa -H.

(9) O composto ou um seu sal, em que Y representa CH.

(10) O composto ou um seu sal, em que Z representa uma ligação.

(11) O composto ou um seu sal, em que R³ representa -CO₂H.

(12) O composto ou um seu sal que tem uma combinação de dois ou mais dos grupos descritos anteriormente de (1) a (11).

A presente invenção inclui o composto ou um seu sal que tem uma combinação de dois ou mais dos grupos anteriores descritos de (1) a (11), conforme descrito em (12) e, como modalidades específicas, exemplificam-se através das modalidades que se seguem.

(13) O composto ou um seu sal em que o anel D representa um grupo de fórmula (II).

(14) O composto ou um seu sal de (13), em que V representa CH e W representa CH.

(15) O composto ou um seu sal, de (14), em que o anel E representa ciclo-hexano-1,4-di-ilo, Z representa uma ligação e R^3 representa $-CO_2H$.

(16) O composto ou um seu sal, de (15), em que R^1 representa $-H$ e R^2 representa $-H$.

(17) O composto ou um seu sal, de (16), em que Y representa $-CH$ e R^2 representa $-H$.

(21) O composto ou um seu sal, de (17), em que X^1 representa metileno.

(23) O composto ou um seu sal, de (21), em que o anel E representa ciclo-hexano-di-ilo.

(24) O composto ou um seu sal, de (23), em que B^5 representa um hetero-anel bicíclico que pode estar

substituído com um ou mais grupos seleccionados no grupo constituído por halogéneos e alquilo C₁₋₆.

(25) O composto ou um seu sal, de (24), em que B⁵ representa quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo ou benzotienilo, podendo estar substituídos com um ou mais grupos seleccionados no grupo constituído por flúor, cloro e metilo.

(26) O composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolilo que pode estar substituído com flúor. Noutra modalidade, o composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolin-2-ilo que pode estar substituído com flúor. Ainda noutra modalidade, o composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolin-3-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolin-5-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolin-6-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolin-7-ilo. Ainda numa outra modalidade, o composto ou um seu sal, de (25), em que B⁵ representa quinolin-8-ilo.

(27) O composto de (25) ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolilo. Numa outra modalidade, o composto de (25) ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-1-ilo. Ainda noutra modalidade, o composto de (25) ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-3-ilo. Ainda noutra modalidade, o composto de (25) ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-5-ilo. Ainda noutra modalidade, o composto de (25) ou um seu sal, em que B⁵ representa isoquinolin-7-ilo.

Além disso, exemplos específicos englobados pelo composto de fórmula (I) ou um seu sal, que incluem os seguintes exemplos:

ácido trans-4-[(5-metil)-1-(quinoli-2-ilmetil)-1H-indol-7-ilo]carbonil}amino)metil]ciclo-hexano-carboxílico,

ácido trans-4-[(5-fluoro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-ilo]carbonil}amino)metil]ciclo-hexano-carboxílico,

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

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

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

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

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

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

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

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

ácido trans-4-[[{(1-[(5-cloro-1-benzofuran-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil)-amino)metil]ciclo-hexanocarboxílico e os seus sais

Além disso, exemplos específicos englobados pelo composto de fórmula (I) ou um seu sal incluem os seguintes compostos:

ácido trans-4-[[{[5-cloro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexanocarboxílico,

ácido trans-4-[[{[1-(1-benzofuran-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexanocarboxílico,

ácido trans-4-[[{[1-(1-benzotiofen-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexanocarboxílico

e os seus sais.

Em relação a alguns dos compostos de fórmula (I) ou aos seus sais, podem existir tautómeros ou isómeros geométricos, consoante o tipo de substituintes. Na presente memória descritiva, o composto de fórmula (I) ou um seu sal podem ser descritos apenas numa forma de isómeros, mas a presente invenção inclui outros isómeros, formas isoladas dos isómeros ou uma sua mistura.

Além disso, alguns dos compostos de fórmula (I) ou os seus sais podem ter átomos de carbono assimétricos ou assimetrias e, conseqüentemente, podem existir isómeros ópticos. A presente invenção inclui a forma isolada do isómero óptico do composto de fórmula (I) ou de um seu sal ou uma sua mistura.

Adicionalmente, são também objecto da presente invenção os pró-fármacos do composto de fórmula (I), aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico ou um seu sal. O pró-fármaco, aceitável sob ponto de vista farmacêutico, refere-se a um composto contendo um grupo que pode ser convertido num grupo amino, um grupo hidroxilo, um grupo carboxilo ou similares, por solvólise ou em condições fisiológicas. Exemplos de grupos para formar um pró-fármaco incluem os descritos em Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) ou em "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198.

Além disso, o sal do composto de fórmula (I) é um sal, aceitável a o ponto de vista farmacêutico, do composto de fórmula (I) e alguns dos compostos de fórmula (I) podem formar um sal de adição de ácido ou um sal com uma base, consoante o tipo de substituintes. Exemplos destes compostos incluem, especificamente, sais de adição de ácidos com ácidos inorgânicos, tais como ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico e similares e com ácidos orgânicos, tais 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 metano-sulfónico, ácido etano-sulfónico, ácido benzeno-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido aspártico, ácido glutâmico e similares e sais com bases inorgânicas, tais como sódio, potássio, magnésio, cálcio, alumínio e similares e com bases orgânicas tais como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina e similares, sais com vários aminoácidos, tais como acetil-leucina e

similares ou derivados de aminoácidos, sais de amónio e outros.

A presente invenção ainda inclui vários hidratos ou solvatos e polimorfismos do composto de fórmula (I) e de um seu sal. Além disso a presente invenção também inclui os compostos marcados com vários isótopos radioactivos ou não radioactivos.

(Processos de produção)

Pode-se preparar o composto de fórmula (I) ou um seu sal aplicando vários processos de síntese conhecidos, que utilizam as características com base nas suas estruturas básicas ou nos tipos de substituintes. Actualmente, consoante os tipos de grupos funcionais, nalguns casos é eficaz, sob ponto de vista das técnicas de preparação, proteger o grupo funcional com um grupo de protecção adequado (um grupo que tenha a capacidade de se converter facilmente no grupo funcional), durante as etapas que vão desde os materiais iniciais até aos intermédios. Exemplos de grupos de protecção incluem os grupos de protecção descritos em «Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4ª edição, 2006)», editado por P. G. M. Wuts and T. W. Greene, que podem ser seleccionados e utilizados de forma adequada consoante as condições da reacção. Nestes processos, pode-se obter o composto desejado introduzindo o grupo de protecção para realizar a reacção e, depois, se desejado, eliminar o grupo de protecção.

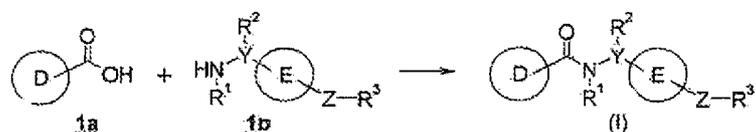
Adicionalmente, pode-se preparar o pró-fármaco do composto de fórmula (I) ou um seu sal introduzindo um grupo específico durante as etapas que vão desde os materiais iniciais até aos intermédios, da mesma forma que foi

descrito antes para os grupos de proteção ou ainda realizando a reacção utilizando o composto de fórmula (I) obtido ou um seu sal. A reacção pode ser realizada aplicando um processo conhecido por um especialista nesta técnica, tal como um processo habitual de esterificação, amidação, desidratação e similares.

A seguir descrevem-se processos normais de produção do composto de fórmula (I). Cada um dos processos de produção pode também ser realizado consultando os documentos anexos à presente descrição. Assim, o processo de produção do composto de fórmula (I) não se limita aos exemplos apresentados a seguir.

(Processo de produção 1)

[Fórmula química 14]



O presente processo de produção é um processo para obter o composto de fórmula (I) por meio da reacção entre um composto 1a e um composto 1b.

A reacção realiza-se utilizando uma quantidade equivalente do composto 1a e do composto 1b ou uma quantidade em excesso de cada um deles, agitando, em condições que vão desde o arrefecimento até ao aquecimento, preferencialmente desde -20 °C até 60 °C, normalmente durante 0,1 hora e 5 dias, num dissolvente inerte para a reacção, na presença de um agente de condensação. Neste processo, o dissolvente não está particularmente limitado,

mas temos como exemplos hidrocarbonetos aromáticos, tais como benzeno, tolueno, xileno ou similares, hidrocarbonetos halogenados, tais como o diclorometano (DCM), 1,2-dicloroetano (DCE), clorofórmio ou similares, éteres, tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano (DME) e similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, água ou as respectivas misturas. Em certos casos, pode-se utilizar preferencialmente como agente de condensação, mas sem ser limitativo, hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridín-1-íio (HATU), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (EDCI·HCl), diciclo-hexilcarbodi-imida (DCC), 1,1'-carbonil-di-imidazol (CDI), azida difenilfosfórica, oxicloreto fosforoso, uma resina de poliestireno transportadora do agente de condensação, por exemplo, uma carbodiimida de poliestireno (PS-carbodi-imida) (Argonaut Technologies, Inc., EUA) ou similares. Em certos casos, pode ser preferível, para realizar a reacção, utilizar um aditivo, tal como, por exemplo, 1-hidroxibenzo-triazol (HOBT) e similares e também em alguns casos, para o bom progresso da reacção, é vantajoso que esta seja realizada na presença, por exemplo, de uma base orgânica tal como trietilamina, N,N-di-isopropil-etilamina, N-metilmorfolina e similares ou uma base orgânica como carbonato de potássio, carbonato de sódio, hidróxido de potássio e similares. Para remover o excesso de amina, após a conclusão da reacção, é preferível utilizar uma resina de poliestireno transportadora de isocianato, por exemplo a PS-isocianato (Argonaut Technologies, Inc., EUA) e similares. Além disso, para eliminar o excesso de ácido carboxílico e dos aditivos referidos antes pode-se utilizar uma resina de poliestireno portadora de sal de amónio quaternário, por exemplo, MP-Carbonate (Argonaut

Technologies, Inc., EUA) e similares, depois da reacção estar completa.

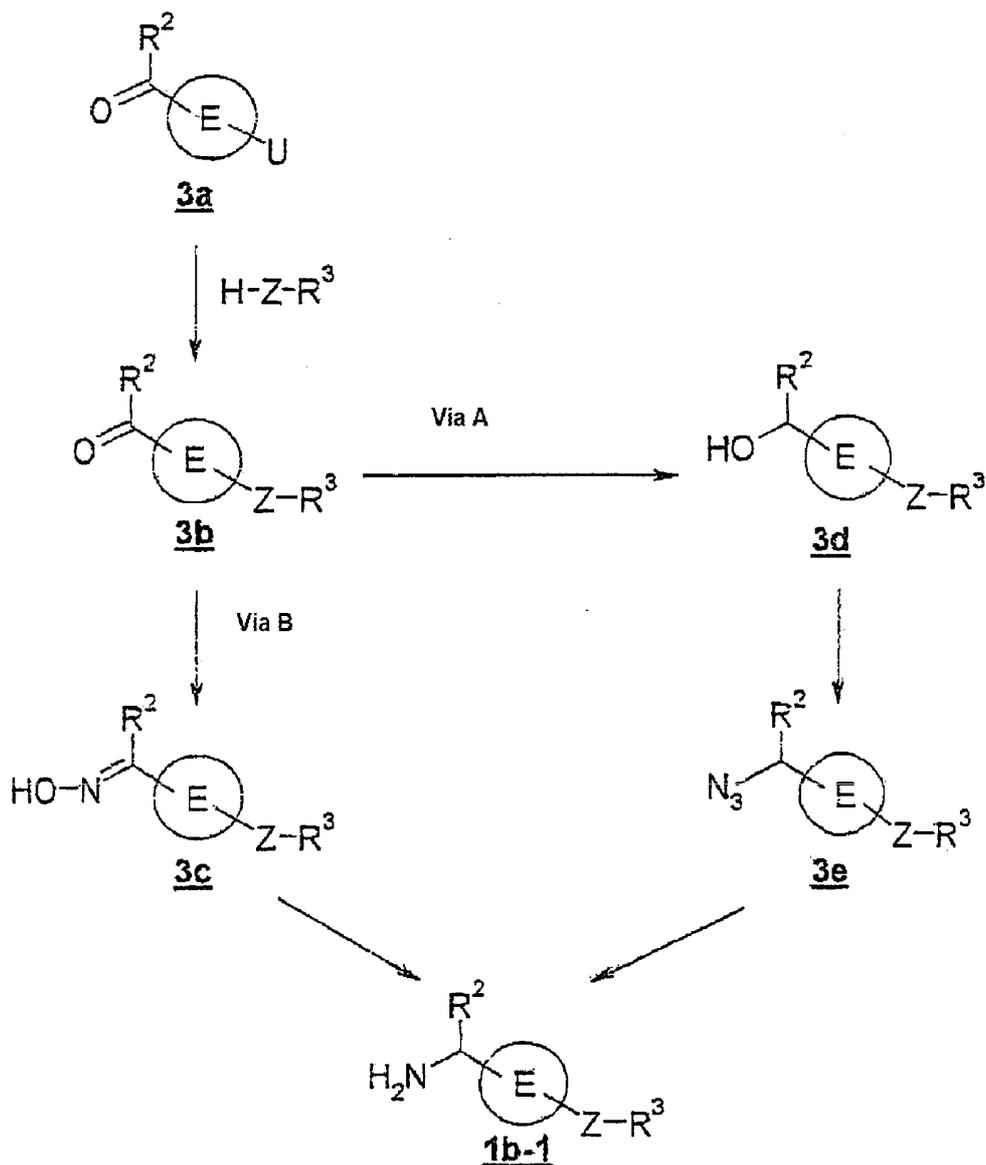
Pode-se utilizar ainda um processo em que o composto la vai dar origem a um seu derivado reactivo e depois esse derivado reactivo reage com o composto lb. Exemplos de derivados reactivos do composto la incluem halogenetos de ácidos obtidos pela reacção com um agente de halogenação, tal como oxicloreto fosforoso, cloreto de tionilo e similares, anidridos mistos de ácidos obtidos pela reacção com cloroformiato de isobutilo ou similares, ésteres activos obtidos pela condensação com HOBT ou similares e outros. A reacção destes derivados reactivos com o composto lb realiza-se em condições que vão do arrefecimento até ao aquecimento, preferencialmente desde -20 °C até 60 °C, num dissolvente inerte para a reacção, tal como hidrocarbonetos halogenados, hidrocarbonetos aromáticos, éteres e similares.

Além disso, o composto em que R³ é um éster carboxílico pode por hidrólise dar origem ao composto de fórmula (I), em que R³ representa um ácido carboxílico. De igual forma, ao submeter o composto de fórmula (I), em que R³ é um substituinte com um grupo de protecção, a uma condição adequada de desprotecção, pode ser derivado o composto de fórmula geral (I) com um substituinte a que foi retirado o grupo de protecção como em R³.

(Síntese dos materiais iniciais)

Processo 1 de produção do material inicial

[Fórmula química 16]

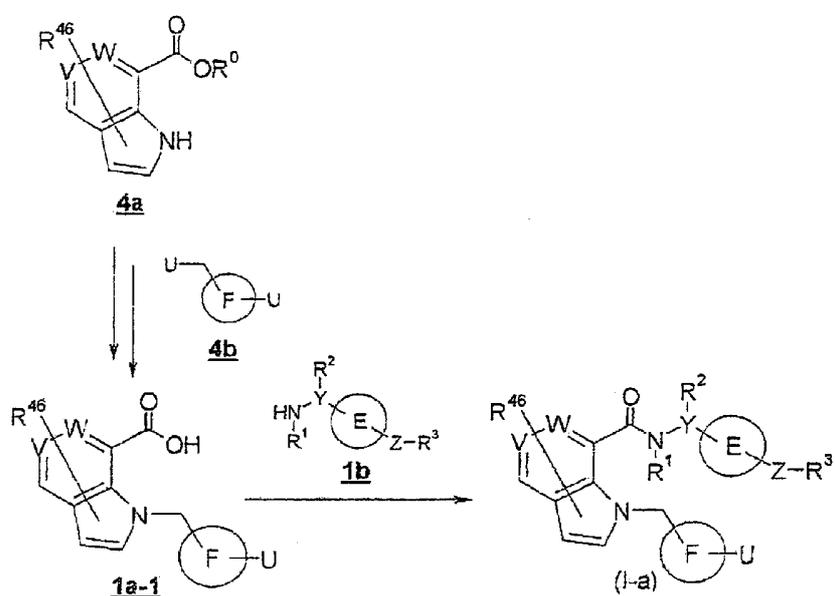


Pode-se preparar um composto 1b-1 de material inicial utilizando um composto 3a como material inicial, consoante o tipo de substituinte, quer através da via A quer através da via B indicadas antes. A via A é um processo em que o composto 3b é reduzido para um composto 3d, que é sujeito a

uma reacção de azidação seguida de redução para um grupo amino, preparando assim o composto inicial 1b-1. Por outro lado, a via B é um processo em que o composto 3b é sujeito a oximação, seguido de redução, preparando assim o composto 1b-1 do material inicial.

Processo 2 de produção do material inicial

[Fórmula química 17]



Pode-se preparar o composto 1a-1 através de uma reacção de N-alquilação e de hidrólise de éster de um composto 4a e de um composto 4b. O composto (I-a) pode ser preparado por uma reacção de amidação entre o composto 1a-1 e o composto 1b.

Isola-se o composto de fórmula (I) e purifica-se, sob a forma dos seus compostos livres, os seus sais, os seus hidratos e solvatos ou as suas substâncias polimórficas. Pode-se preparar o sal do composto de fórmula (I) submetendo-o a uma reacção convencional de formação de sais.

O isolamento e a purificação do composto podem ser realizados utilizando operações químicas genéricas, tais como extracção, cristalização fraccionada e vários tipos de cromatografia fraccionada e similares.

Podem preparar-se vários isómeros seleccionando um composto inicial adequado e podem separar-se os isómeros utilizando as diferenças entre as suas propriedades físico-químicas. Por exemplo, podem-se obter os isómeros ópticos através de processos gerais de resolução óptica dos compostos racémicos (por exemplo, através da cristalização fraccionada, introduzindo o composto em sais diastereoméricos com bases ou ácidos opticamente activos ou por cromatografia, utilizando um coluna quirál ou similar e outros) ou podem também ser preparados a partir de um composto inicial adequado, opticamente activo.

A actividade farmacológica do composto de fórmula (I) ou de um seu sal foi confirmada pelo ensaio descrito a seguir.

Exemplo de ensaio 1: ensaio de avaliação da afinidade do receptor EP4 de rato

Cultura e transfecção de células

Fizeram-se culturas de células HEK293, utilizando um prato de 10 cm revestido com colagénio (Asahi Glass), em meio de cultura D-MEM, retirou-se o meio de cultura na confluência (estado de densidade de confluência de 90 a 100 %) e lavou-se com solução salina tamponada com fosfato (STF) e depois removeram-se as células com N,N,N',N'-tetraquis(carboximetil)etilenodiamina (EDTA). Contou-se o número de células e semearam-se num prato de 15 cm

revestido com colagénio até a uma confluência de 70 %. No dia seguinte adicionou-se, a um meio de cultura Opti-MEM, a 1,2 mL/prato, Lipofectamine™ 2000 (Invitrogen) a 60 mL/prato, deixando depois em repouso, durante 5 minutos, à temperatura ambiente. Adicionou-se 15 µg/prato de um plasmido no qual tinha sido inserida, no sítio de clonagem TA do vector pcADNA3.1-V5-His-topo, a sequência (SEQ ID NO: 1) de EP4 do rato. Depois de ter sido deixado em repouso, durante 30 minutos, à temperatura ambiente, adicionou-se o produto resultante ao prato e deixou-se em cultura, durante 20 a 24 horas. Realizou-se a cultura de células numa incubadora de CO₂ (37 °C, com CO₂ a 5 %).

Preparação da fracção de membrana

Retirou-se o meio de cultura por sucção, adicionou-se-lhe 10 mL de STF arrefecido por cada prato de 15 cm e raspam-se as células utilizando um raspador de células (Sumitomo Bakelite). Lavaram-se as células com STF arrefecendo (1 200 rpm, 4 °C, 5 min) e fez-se uma suspensão em 6 mL de Tris-HCL 20 mM arrefecido (pH 7,4; Nakalai Tesque Inc., incluindo EDTA 5 mM (Nakalai Tesque Inc.) por prato e homogeneizou-se o produto resultante utilizando um homogeneizador, POLYTRON®, sendo depois o homogeneizado centrifugado (26 000 rpm, 20 min, 4 °C). Voltou a fazer-se uma suspensão do precipitado obtido, numa solução tampão de HEPES 50 mM (pH 7,5; Dojindo Laboratories), a 1 mL por prato, homogeneizou-se utilizando um POLYTRON® e armazenou-se no frio, a -80 °C, como uma fracção da membrana. Nesse momento, utilizou-se uma parte da fracção para a medição da concentração de proteína. Realizou-se a medição da concentração de proteína utilizando um estojo de ensaio de proteínas (Bio-Rad Protein Assay) (Bio-Rad Laboratories) de acordo com o protocolo padrão anexo.

Ensaio de ligação

Misturou-se, numa microplaca de 96 poços (Sumitomo Bakeçite), 50 µL de [³H]PGE2 (concentração final 0,3 nM; Perkin Elmer), 100 µL (20 µg/poço) de uma fracção de membrana preparada a partir de células de expressão de EP4 de rato e 50 µL de um composto de ensaio, incubou-se, à temperatura ambiente, durante 1 hora, filtrou-se por sucção num UniFilter-96 GF/B (Perkin Elmer) utilizando um FilterMate Harvester (Perkin Elmer), depois lavou-se três vezes com 300 µL/poço de um tampão de ensaio arrefecido. Fez-se a diluição do [³H]PGE2 e da fracção de membrana utilizando um tampão de ensaio (HEPES 50 mM, MgCl₂ 10 mM) e fez-se a diluição do composto de ensaio e de PGE2 utilizando DMSO e um tampão de ensaio. Além disso, no caso da adição de albumina de soro humano (ASH), realizou-se a diluição utilizando um tampão de ensaio contendo ASH a 4 % (concentração final de 1%, Sigma). Tratou-se previamente o UniFilter-96 GF/B lavando-o, duas vezes, com 200 µL/poço de um tampão de ensaio arrefecido. Após a filtração secou-se o UniFilter-96 GF/B durante uma noite, num secador, a seguir adicionou-se-lhe 50 µL/poço de Microscint 20 (Perkin Elmer) e depois mediu-se a radioactividade utilizando um TopCount (Perkin Elmer). Adicionou-se PGE2 não marcada (concentração final 1 µM; Cayman) para a medição da ligação não específica. Todas as medições foram efectuadas em duplicado e determinou-se a quantidade de ligações específicas subtraindo a quantidade de ligações não específicas do total de ligações. O valor de K_i foi calculado de acordo com os processos correntes.

Os valores da constante K_i de vários compostos de fórmula (I) estão representados no quadro I. Neste

contexto, o termo "Ex" representa o número do composto do exemplo descrito a seguir.

[Quadro I]

Ex	Ki		Ex	Ki		Ex	Ki
53	14		14	1,8		21	3,0
96	1,7		15	2,1		21	2,9
			18	1		21	3
			20	1		22	1
						22	2
						22	3
						22	2
						22	2
						22	2
						22	1
						22	2
						23	1

Exemplo de ensaio 2: ensaio de avaliação da actividade antagonista do receptor EP4 feita através da medição da quantidade de AMPc em células de Jurkat humanas.

Cultura das células

Faz-se uma cultura de células de Jurkat (derivadas de linfoma de células T de leucemia humana) com RPMI1640 (adicionado com soro bovino fetal a 10 %) utilizando um frasco F75. Depois da proliferação atingir a semi-confluência, adicionou-se indometacina com uma concentração final de 5 mM e deixaram-se as células em cultura durante mais 18 horas. Colheram-se as células num tubo Spitz de 15 mL, prepararam-se de modo a obter 1×10^6 células/mL utilizando um Cell Banker (Mitsubishi Kagaku Iatron) e armazenaram-se a -80°C até serem utilizadas num ensaio.

Fez-se uma cultura das células foram numa incubadora com CO₂ (37 °C, CO₂ a 5 %).

Ensaio HTRF

Utilizou-se um estojo de AMPC, HiRange (Cisbio International) para a medição de AMPC. Diluiu-se e preparou-se um composto de ensaio (PGE2) com um tampão de ensaio. O composto de ensaio foi preparado de modo a ter uma concentração 3 vezes superior à concentração final, a PGE2 foi preparada para ter uma concentração de 300 nM e as células de Jurkart foram armazenadas congeladas foram preparadas para se obter 1×10^6 /mL e descongelaram-se para 37 ° C. Adicionaram-se a uma microplaca preta de 384 poços com fundo em U (Corning), pela seguinte ordem, 5 mL de um composto de ensaio, 5 µL das células e 5 µL da PGE 2, depois agitou-se com um agitador de placas e incubou-se, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Depois da incubação, adicionou-se a cada poço 5 µL de um reagente d2 que tinha sido diluído na proporção de 0,6 vezes com um tampão de lise e depois agitou-se com um agitador de placa. Subsequentemente, adicionou-se a cada poço 5 µL de um reagente de criptato de európio que tinha sido diluído na proporção de 0,6 vezes com um tampão de lise, depois agitou-se com um agitador de placa e incubou-se, durante 60 minutos, à temperatura ambiente, protegido da luz. Depois da incubação, mediu-se a fluorescência do criptato a 620 nm e a fluorescência de d2 a 655 nm utilizando o ARV01420 (Perkin Elmer). Em simultâneo, mediram-se os AMPC, a 280, 70, 17,5, 4,38, 1,09, 0,27, e 0,068 nM para construir uma curva-padrão. Todas as medições foram realizadas em quadruplicado e calcularam-se as taxas de inibição determinando a quantidade de AMPC de cada amostra de ensaio com o valor obtido subtraindo a quantidade de AMPC do grupo

sem adição da PGE2 à quantidade de AMPc do grupo com adição de PGE2 100 nM. Os valores do CI_{50} foram calculados por um modelo de regressão logística.

Neste contexto, utilizou-se, como "tampão de ensaio" e "tampão de lise" os tampões apresentados a seguir:

Tampão de ensaio: 1 x HBSS (solução salina de Hank tamponada, Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.), HEPES 20 mM (pH 7,4, Nakarai Tesque), IBMX 0,5 mM (3-isobutil-1-metilxantina, WAKO), CHAPS a 0,02 % (Sigma), albumina de soro bovino a 0,1 % (Sigma), indometacina 2 μ M, (Sigma).

Tampão de lise: $NaPO_4$ 50 mM, KF 0,8 M, Triton X-100 a 1 %, albumina de soro bovino a 0,2 %.

Como resultado desta avaliação, os compostos dos exemplos 53 e 124 apresentaram valores para o CI_{50} de 0,094 nM e 0,15 nM, respectivamente.

Exemplo de ensaio 3: ensaio de avaliação da actividade antagonista do receptor EP4 de rato através da medição da quantidade de AMPc

Ensaio HTRF de AMPc do receptor EP4

Semearam-se células de OHC, onde o EP4 de rato tinha sido forçado a ser expresso, em placas de 96 poços, a 2×10^4 células/100 μ L e deixaram-se em cultura durante a noite. O meio de cultura foi substituído por indometacina, 2 μ M, BSA a 0,1 %/alfa-MEM e, passados 60 minutos, o meio voltou a ser substituído por IBMX 1 mM/indometacina, 2 μ M/ASB a 0,1 %/alfa-MEM. Passados 10 minutos, adicionou-se, o composto de ensaio e, passados mais 10 minutos, adicionou-

se PGE2 numa concentração final de 100 nM. Fez-se a cultura das células e reagiram numa incubadora com CO₂ (37 °C, CO₂ a 5 %). Passados 30 minutos, retirou-se o meio de cultura e adicionou-se 100 µL/poço de Triton X-100 a 2 % em STF para a lise das células. Mediu-se o AMPc contido nesta solução de lise das células com um estojo de AMPc, HiRange (Cisbio International). Dispersou-se esta solução de lise numa microplaca preta de 384 poços, com fundo em U (Corning), a 10 µL por cada poço e adicionou-se, a cada poço, pela seguinte ordem, 5 µL de reagente d2 e 5 µL de um reagente de criptato de európio. Fez-se a incubação, durante 60 minutos, à temperatura ambiente e protegeu-se da luz. Depois da incubação, mediu-se a fluorescência do criptato a 620 nm e a florescência do reagente d2 a 655 nm, utilizando um contador ARV01420 (Perkin Elmer). Em simultâneo, mediu-se AMPc a 280, 70, 17,5, 4,38, 1,09, 0,27, e 0,068 nM para construir uma curva-padrão. Calcularam-se as taxas de inibição determinando a quantidade de AMPc de cada amostra de ensaio com o valor obtido subtraindo a quantidade de AMPc do grupo sem adição da PGE2 da quantidade de AMPc do grupo com adição de PGE2 100 nM. Os valores de CI₅₀ foram calculados através de um modelo de regressão logística.

Como resultado desta avaliação, os compostos dos exemplos 53 e 124 apresentaram valores para CI₅₀ de 0,090 nM e 1,1 nM respectivamente.

Exemplo de ensaio 4: ensaio de avaliação, *in vivo*, da actividade antagonista do receptor EP4 de rato

Administrou-se, por via oral, uma solução de PEG 400:Tween 80 a 20 %:solução aquosa de NaHCO₃ 1M = 1:4:5 de um composto de ensaio a um rato SD (macho, com a idade de 6 semanas) sem estar em jejum e, após 1 hora, administrou-se,

por via subcutânea, ONO-4819 nas costas do rato. Passados 30 minutos, administrou-se lipopolissacarídeo (LPS, 0,01 mg/Kg), sem anestesia, na veia da cauda e, 60 minutos depois, recolheu-se do fundo, com uma anestesia com éter, 0,5 mL de sangue em heparina. Centrifugou-se a amostra de sangue (3 000 rpm, 10 minutos) para separar o plasma e depois mediu-se a concentração de FNT- α com um estojo de ELISA (ver Hepatology Research Journal, vol. 21, 252-260, 2001). Um valor obtido subtraindo a concentração de FNT- α do grupo tratado com ONO-4819, da concentração de FNT- α do grupo não tratado com ONO-4819, foi considerado 100 % e as taxas de inibição em relação ao valor foram calculadas para os compostos de ensaio.

As taxas de inibição dos vários compostos de fórmula (I) estão ilustradas no quadro 2. Neste contexto, "Ex" representa o número do composto do exemplo descrito a seguir.

[Quadro 2]

Ex	Taxa de inibição (%)	Dose (mg/kg)	Ex	Taxa de inibição (%)	Dose (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			

Exemplo de ensaio 5: ensaio para investigar o efeito na albumina da urina em ratos com diabetes, induzida por estreptozotocina (STZ)

Dividiram-se ratos Wistar (Crj), machos, com 8 semanas de idade, em grupos que apresentavam, de avanço, excreção de albumina na urina (EAU) enviesada e administrou-se, por

via intravenosa, STZ (50 mg/kg). No dia seguinte à administração do STZ, administrou-se, por via oral e de forma continuada, o composto de ensaio e recolheu-se periodicamente a urina, durante 24 horas, numa gaiola de metabolismo, para medir a EAU. Deste modo, pode ser confirmado o efeito do composto de ensaio na melhoria da nefropatia precoce em ratos com diabetes.

Exemplo de ensaio 6: Ensaio para investigar o efeito, sobre a função renal de ratos (5/6 Nx) com insuficiência renal crónica e com nefrectomia (5/6)

Para o ensaio utilizaram-se ratos Wistar, machos, com 8 semanas de idade. Fez-se uma incisão a dois terços do rim esquerdo, com uma anestesia com pentobarbital e, uma semana depois, extraiu-se todo o rim direito. 2 Semanas após a extracção de 5/6 do rim, mediu-se a quantidade m de proteína excretada na urina, recolhendo a urina em gaiolas de metabolismo, por um período de 24 horas e dividiram-se depois em grupos para que não existam diferenças em cada grupo. Depois disso, durante 6 a 8 semanas, administrou-se, por via oral, 5 mL/kg do composto de ensaio que estava em suspensão em MC a 5 %. Administraram-se, por via oral, as mesmas quantidades de dissolvente (MC a 0,5 %) ao grupo fictício (*sham*), em que os ratos sofreram apenas laparotomia e ao grupo de controlo Nx 5/6. Recolheu-se urina de 24 horas de duas em duas semanas.

Pode-se confirmar o efeito do composto de ensaio na insuficiência renal crónica medindo as quantidades de excreção de proteína na urina, a creatinina do plasma, a o azoto da ureia da plasa e a depuração da creatinina e, neste ensaio foi confirmado que os compostos apresentam eficácia.

Além disso, avaliou-se a selectividade do composto de fórmula (I) ou de um seu sal nos quatro tipos de receptores de PGE₂ (EP₁, EP₂, EP₃ e EP₄). Avaliou-se especificamente a inibição das quantidades de AMPc para o receptor de cada subtipo derivado de ratos, adicionando, respectivamente, os compostos de ensaio, da mesma forma que foi feito no exemplo do ensaio 3. Como resultado, verificou-se que o composto de fórmula (I) ou um seu sal tem uma actividade antagonista selectiva num receptor EP₄.

A partir dos resultados dos ensaios descritos anteriormente, confirmou-se que o composto de fórmula (I) ou de um seu sal tem uma actividade antagonista do receptor EP₄ e pode ser utilizado como princípio activo de uma composição farmacêutica para prevenir ou tratar as diferentes doenças relacionadas com o EP₄ e similares. Exemplos de doenças relacionadas com EP₄ incluem doenças renais (por exemplo, nefrite aguda, hematuria recorrente, hematuria persistente, nefrite crónica, nefrite de progressão rápida, insuficiência renal aguda, insuficiência renal crónica, nefropatia diabética, síndrome de Bartter e similares), doenças inflamatórias da pele (por exemplo, queimaduras solares, queimaduras, eczemas, dermatites e similares), doenças isquémicas do coração causadas por aterosclerose (por exemplo, enfarte do miocárdio, angina e similares), doenças cerebrovasculares causadas por aterosclerose, (por exemplo, acidente vascular cerebral, acidente vascular que inclui enfarte lacunar, trombose cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnóide, enfarte cerebral e similares), doenças de úlcera péptica (por exemplo, úlcera gástrica, úlcera do duodeno e similares), cancros malignos e as suas metástases (por exemplo, cancro do cólon, cancro da mama e similares) e similares ou doenças análogas, em seres humanos e animais

e, numa certa modalidade, doenças renais, tal como insuficiência renal crónica e nefropatia diabética e similares.

Além disso, o composto de fórmula (I) ou um seu sal pode ser utilizado como um composto com uma acção diurética. Por ter esta acção, o composto de fórmula (I) ou um seu sal, aceitável sob ponto de vista farmacêutico, pode ser utilizado como um agente para o tratamento e/ou a prevenção de vários tipos de edemas (por exemplo, edema cardíaco, edema cerebral e similares), para a hipertensão, como a hipertensão maligna e similares, síndrome pré-menstrual, cálculos urinários, fluxo urinário escasso causado por uma doença grave ou aguda, hiperfosfatémia e similares.

Pode-se preparar uma composição farmacêutica contendo um ou mais tipos de compostos de fórmula (I) ou um dos seus sais, como princípio activo, de acordo com o processo normalmente utilizado, usando um excipiente conhecido nesta técnica, isto é um excipiente farmacêutico ou um veículo farmacêutico ou similares.

A administração desta composição pode ser feita por qualquer uma das vias de administração oral, por exemplo, por via de comprimidos, pastilhas, cápsulas, granulados, pós, preparações líquidas ou similares; ou por via parentérica, sob a forma de injeções intra-articulares, intravenosas ou intramusculares ou ainda por outras vias como supositórios, gotas e pomadas oftalmológicas ou preparações líquidas percutâneas, adesivos e pomadas para aplicação por via percutânea ou preparações líquidas e adesivos para aplicação transmucósica, inalações e similares.

Como composição sólida para administração oral utilizam-se comprimidos, pós, granulados ou similares. Nestas composições sólidas, misturam-se um ou mais tipos de princípios activos com pelo menos um excipiente inerte. Em conformidade com um processo convencional, a composição pode conter aditivos inertes, tal como um lubrificante, um agente de desagregação, um agente estabilizador e um agente de solubilização. Se as circunstâncias o exigirem, os comprimidos ou as pastilhas podem ser revestidos com um revestimento de açúcar ou com uma película de um material gástrico ou entérico.

A composição líquida para administração oral inclui emulsões, soluções, suspensões, xaropes, elixires e similares adequados, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico e contém um diluente inerte utilizado normalmente, tal como água purificada ou etanol. Além do diluente inerte, esta composição líquida pode conter um agente auxiliar, tal como um agente solubilizante, um agente molhante e um agente de suspensão, um adoçante, um agente para conferir sabor, um aromatizante e um anti-séptico.

As injeções para administração parentérica incluem preparações líquidas estéreis aquosas ou não aquosas, suspensões e emulsões. Os dissolventes aquosos incluem, por exemplo, água destilada para injeção e soro fisiológico. Exemplos de dissolventes não aquosos incluem álcoois, tal como etanol. Esta composição pode conter ainda um agente de tonicidade, um anti-séptico, um agente de molhagem, um agente emulsionante, um agente dispersante, um agente estabilizante ou um agente de solubilização. Estas preparações são esterilizadas, por exemplo, por filtração através de a. um filtro para retenção de bactérias, por

mistura com um bactericida ou por radiação. Adicionalmente, estes processos podem também ser utilizados na preparação de uma composição sólida estéril e dissolução ou suspensão em água esterilizada ou num dissolvente esterilizado, antes de ser utilizada para a injeção.

O agente destinado ao uso externo inclui pomadas, emplastos, cremes, géis, cataplasmas, nebulizadores, loções e ainda gotas ou pomadas oftalmológicas e similares. Os agentes contêm bases de pomadas, bases de loções, preparações líquidas aquosas ou não aquosas, suspensões, emulsões e similares, normalmente utilizadas.

Como agentes transmucósicos, tal como um agente de inalação, um agente transnasal e similares, os que na forma sólida, líquida ou semi-líquida, podem ser preparados de acordo com um processo convencional conhecido. Pode-se ainda adicionar, de forma adequada, por exemplo, um excipiente conhecido e também um agente de ajustamento do pH, um antisséptico, um tensioactivo, um lubrificante, um agente estabilizante, um agente espessante ou similares. Para administrar esta composição utiliza-se um dispositivo adequado para inalação ou sopro. Por exemplo, pode-se administrar um composto, por exemplo, isolado ou como um pó da mistura formulada, ou como uma solução ou suspensão em combinação com um veículo, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, utilizando um dispositivo ou um nebulizador convencional conhecido, como um dispositivo de inalação de administração controlada e medida e similares. Pode-se utilizar um inalador de pó seco ou similar, para administração de uma dose única ou de doses múltiplas e também se pode utilizar um pó seco ou uma cápsula contendo o pó. Em alternativa, este dispositivo pode ser um nebulizador de aerossóis pressurizados que utilize como

propelente apropriado, por exemplo, um gás adequado, tal como clorofluoralcano, dióxido de carbono e similares ou outras formas.

Para a administração oral, a dose diária preferível situa-se entre cerca de 0,001 e 100 mg/kg, numa modalidade a dose está entre 0,1 e 30 mg/kg e numa outra modalidade entre 0,1 e 10 mg/kg de peso corporal, administrada numa dose única ou dividida por 2 a 4 porções. No caso da administração intravenosa, a dose diária adequada situa-se entre cerca de 0,0001 e 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma, duas ou mais vezes por dia. Além disso, a dose do agente transmucósico situa-se entre 0,001 e 100 mg/kg de peso corporal, administrada uma, duas ou mais vezes por dia. A dose deve ser decidida para cada caso individual tendo em consideração os sintomas, a idade, o género e similares.

Embora varie consoante a via de administração, a forma farmacêutica o sítio de administração, os tipos de excipientes e aditivos, a composição farmacêutica da presente invenção inclui, como princípio activo, entre 0,01 e 100 % em massa e, noutra modalidade, entre 0,01 e 50 % em massa de um ou mais dos compostos de fórmula (I) ou de um seu sal.

O composto de fórmula (I) ou um seu sal pode ser utilizado em combinação com vários agentes para o tratamento ou a prevenção das doenças antes descritas para as quais é considerado eficaz. A preparação combinada pode ser administrada em simultâneo ou em separado, de forma continuada ou a um intervalo de tempo desejado. As preparações a serem co-administradas podem ser preparadas separadamente ou podem ser uma composição farmacêutica

contendo o composto de fórmula (I) ou um seu sal e vários agentes para tratamento ou a prevenção das doenças antes descritas para as quais o composto de fórmula (I) ou um seu sal é considerado eficaz.

Exemplos

Os processos de produção do composto de fórmula geral (I) ou de um seu sal irão ser descritos a seguir em mais pormenor com base em exemplos. Neste contexto, a presente invenção não está limitada aos compostos descritos nos exemplos seguintes. Além disso, os processos de produção para os compostos iniciais serão descritos nos exemplos de produção e os processos de produção para os compostos conhecidos serão descritos nos exemplos de referência. Ainda, os processos de produção para o composto de fórmula geral (I) ou de um seu sal não se limitam apenas aos processos de produção dos exemplos específicos descritos a seguir, mas o composto de fórmula geral (I) ou um seu sal pode ser preparado por qualquer combinação dos processos de produção ou por qualquer processo evidente para um especialista nesta técnica.

Exemplo de produção 1

A uma mistura de ácido 5-cloro-1H-indol-7-carboxílico (500 mg), trifenilfosfina (1,01 g), etanol (235 mg) e tolueno (20 mL) adicionou-se, gota a gota, azodicarboxilato de dietilo (solução 2,2 M em tolueno, 1,74 mL), à temperatura ambiente. Depois de agitar durante 2 horas, à temperatura ambiente, a mistura reaccional foi concentrada a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de

etilo) para se obter 5-cloro-1H-indol-7-carboxilato de etilo (550 mg) sob a forma de um sólido branco

Exemplo de produção 7 (referência)

Agitou-se, durante três dias, à temperatura ambiente, uma mistura de ácido 1-(4-clorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolino-8-carboxílico (310 mg), cloridrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]benzoato de metilo (240 mg), EDCI·HCl (210 mg), HOBT (160 mg), piridina (0,25 mL) e dimetilformamida (DMF) (3,00 mL). Adicionou-se água à mistura reaccional e procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e com uma solução salina saturada e secou-se com sulfato de sódio anidro. Depois da filtração, concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo) para se obter 4-[(1S)-1-({[1-(4-clorobenzil)-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-8-il]carbonil)amino}etil]benzoato de metilo (129 mg).

Exemplo de produção 25 (referência)

A uma mistura de 3-etoxi-4-metilbenzoato de etilo (2,0 g), N-bromosuccinimida (1,9 g) e acetato de etilo (40 mL) adicionou-se 2,2'-azo-bis(2-metilpropionitrilo) (15 mg), seguido de agitação, durante 14 horas, com aquecimento à temperatura de refluxo. Deixou-se a mistura arrefecer, adicionou-se depois hexano e separou-se o precipitado formado por filtração e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo: 5/95) para se obter 4-(bromometil)-3-etoxibenzoato de etilo (2,4 g).

Exemplo de produção 32 (referência)

A uma mistura de hidreto de sódio (0,29 g, 55 % de dispersão em parafina líquida) e DMF (10 mL) adicionou-se 4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxilato de metilo (0,5 g) sob arrefecimento com gelo, agitando-se depois, durante 4 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (10 mL), seguindo-se a extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e depois concentrou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo: 5/1-3/1) para se obter ácido 4-(4-clorobenzil)-4H-furo[3,2-b]pirrol-5-carboxílico (0,35 g).

Exemplo de produção 34

Agitou-se uma mistura de 7-bromo-5-metoxi-1H-indol (1,2 g) e THF (12 mL), a -78 °C, em atmosfera de argon. Adicionou-se à mistura reaccional, gota a gota, uma solução de n-butil-lítio em n-hexano (1,65 M, 9,6 mL), a -50 °C ou a uma temperatura inferior. Agitou-se a mistura reaccional, durante 0,5 hora, sob arrefecimento com gelo. Arrefeceu-se a mistura reaccional até -78 °C e adicionou-se gelo seco (10 g), seguido de um aquecimento lento até à temperatura ambiente. Verteu-se a mistura reaccional numa solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (10 mL), seguindo-se a extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (THF/hexano

=20→60 %) para se obter ácido 5-metoxi-1H-indol-7-carboxílico (0,60 g).

Exemplo de produção 38 (referência)

A uma mistura de ácido 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxílico (0,20 g), cloridrato de 4-[(1S)-1-aminoetil]-benzoato de metilo e HATU adicionou-se DMF (4,0 mL) e depois di-isopropiletilamina (0,26 mL), sob arrefecimento com gelo e depois agitou-se, durante 22 horas, à temperatura ambiente. Arrefeceu-se novamente a mistura com gelo e adicionou-se-lhe uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (4,0 mL), recolheu-se o precipitado por filtração, lavou-se com água e secou-se a 60 °C, a pressão reduzida, para se obter 4-[(1S)-1-({[1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)etil]benzoato de metilo (0,30 g).

Exemplo de produção 39

A uma mistura de ácido cis-4-(butoxicarbonil)ciclohexano-carboxílico (3,3 g) e cloreto de tionilo (13 mL) adicionou-se DMF (2 gotas), seguido de agitação, durante 0,5 h, a 50 °C. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida e fez-se uma mistura azeotrópica com tolueno para se obter um resíduo. Agitou-se uma mistura de iodeto de cobre (5,2 g) e THF (13 mL), a uma temperatura interna de -40 °C, em atmosfera de argon. Adicionou-se à mistura reaccional, gota a gota, uma solução de metil-lítio em éter dietílico (1,1 M, 55 ml), a uma temperatura interna de -30 a -40 °C, durante cerca de 15 minutos, seguido de agitação, durante 1 hora, à mesma temperatura. Arrefeceu-se a mistura reaccional para uma temperatura interna de -60 °C e adicionou-se, gota à gota, um solução em THF (10 mL) do resíduo descrito antes, a uma temperatura

interna de -50 a -60 °C, durante cerca de 5 minutos. Agitou-se a mistura, durante 0,5 h, à mesma temperatura e adicionou-se, gota a gota, metanol (15 mL), seguido de aquecimento para a temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa de cloreto de amónio e acetato de etilo e extraiu-se a camada aquosa com acetato de etilo. Combinaram-se as camadas orgânicas, lavou-se com uma solução aquosa saturada de cloreto de amónio e com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e depois filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo= 9:1) para se obter cis-4-acetilciclo-hexano-carboxilato de butilo (2,2 g).

Exemplo de produção 40

A uma mistura de ácido 5-metil-1H-indol-7-carboxílico (1,1 g) e carbonato de potássio (1,3 g) adicionou-se DMF (22 mL) e depois iodeto de metilo (1,3 mL), sob arrefecimento com gelo. Depois de se agitar, durante a noite, à temperatura ambiente, ajustou-se para pH 3 por adição de uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico. Extraiu-se a mistura com acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica obtida com água, secou-se com sulfato de sódio anidro, filtrou-se e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo: 95/5-85/15) para se obter 5-metil-1H-indol-7-carboxilato de metilo (1,2 g).

Exemplo de produção 42

Agitou-se uma mistura de 5-bromo-1H-indol-7-carboxilato de metilo (300 mg), 1-metil-2-pirrolidinona (6 mL), metano-sulfinato de sódio (600 mg) e iodeto de cobre (I) (1,10 g), durante 17 horas, a 150 °C, em atmosfera de árgon. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para a temperatura ambiente, depois adicionou-se acetato de etilo e eliminaram-se os materiais insolúveis por filtração. Adicionou-se água a este filtrado e depois procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água e com uma solução salina saturada, por esta ordem e depois foi secou-se com sulfato de sódio anidro. O dissolvente evaporou-se a pressão reduzida e purificou-se o resíduo obtido por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo) para se obter 5-(metano-sulfonyl)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (91 mg).

Exemplo de produção 46 (referência)

A uma mistura de 7-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridina (0,16 g) e THF (6,0 mL) adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (0,26 g) e N,N-dimetil-4-aminopiridina (0,010 g), à temperatura ambiente, seguido de agitação, durante 17 horas, à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo/hexano = 0 a 25 %) para se obter 7-bromo-1H-pirrol[3,2-c]piridino-1-carboxilato de terc-butilo (0,22 g).

Exemplo de produção 53 (referência)

Adicionou-se DMF (15 mL) a 1H-indol-7-carboxilato de metilo (1,5 g) e depois adicionou-se terc-butóxido de potássio (1,5 g), sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação durante 10 minutos. Adicionou-se 4-(brometil)-bifenilo (2,8 g) seguido de agitação, durante 19 horas, à temperatura ambiente. Arrefeceu-se novamente a mistura reaccional com gelo e adicionou-se uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico, seguindo-se depois a extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada e depois secou-se com sulfato de sódio anidro e concentrou-se, a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo = 97/3-93/5) para se obter 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (2,5 g).

Exemplo de produção 54 (referência)

Adicionou-se metanol (20 mL), THF (20 mL) e uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1M (10 mL) a 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxilato de metilo (2,5 g), seguido de agitação, durante 16 horas, a 60 °C. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (20 mL), seguido de extracção com acetato de etilo e lavou-se a camada orgânica com uma solução salina. Depois da desidratação com sulfato de sódio anidro, da filtração e da concentração a pressão reduzida adicionou-se éter diisopropílico ao resíduo obtido, que solidificou e recolheu-se o sólido por filtração. Purificou-se este sólido por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio/metanol = 99/1-97/3) para se obter ácido 1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-carboxílico (0,99 g).

Exemplo de produção 68

A uma mistura de 1-(1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolin-7-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo (0,14 g) e acetato de etilo (10 ml) adicionou-se dióxido de manganês (0,30 g), à temperatura ambiente. Agitou-se o líquido reaccional durante 6,5 horas, sob aquecimento à temperatura de refluxo. Além disso, adicionou-se ao líquido tolueno (10 mL) e dióxido de manganês (0,30 g), à temperatura ambiente, seguindo-se a agitação, durante 1 dia, a 110 °C e depois a 130 °C durante mais um dia. Deixou-se o líquido reaccional arrefecer para a temperatura ambiente e filtrou-se utilizando Celite e concentrou-se o filtrado, a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano/acetato de etilo = 75:25-30:70), para se obter 1-isoquinolin-7-ilmetil)-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-carboxilato de etilo (85 mg).

Exemplo de produção 505

A uma mistura de cloridrato de 4-bromo-3-cloro-2-metil-anilina (1,0 g), acetato de sódio (0,5 g) e ácido acético (15 mL) adicionou-se N-iodo-succinimida (1,0 g), sob arrefecimento com água. Agitou-se a mistura reaccional durante 3,5 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se acetato de etilo e água à mistura reaccional tornando-a alcalina com a adição de carbonato de potássio. Realizou-se depois uma operação de separação de líquido e lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:acetato de etilo = 100:0-

90:10) para se obter 4-bromo-3-cloro-6-iodo-2-metilanilina (1,3 g).

Exemplo de produção 506

A uma mistura de N-[2-metil-3-(trifluorometil)fenil]-acetamida (6,2 g) e de ácido acético (40 mL) adicionou-se uma solução de bromo (1,8 mL) em ácido acético (10 mL), sob arrefecimento com água. Agitou-se o líquido reaccional, durante uma noite, à temperatura ambiente e depois, durante 2 horas, a 50 °C. Depois adicionou-se bromo (1,5 mL) ao líquido reaccional, sob arrefecimento com água, seguido de agitação, durante 1 dia, a 50 °C. Depois adicionou-se bromo (2,0 mL) ao líquido reaccional, sob arrefecimento com água, seguido de agitação, durante 1 dia, a 50 °C. Depois adicionou-se bromo (2,0 mL) ao líquido reaccional sob arrefecimento com água, seguido de agitação, durante 1 dia, a 50 °C. Depois adicionou-se bromo (2,0 mL) ao líquido reaccional, sob arrefecimento com água, seguido de agitação, durante 4 dias, a 50 °C. Verteu-se o líquido reaccional em água gelada (cerca de 200 g) e adicionou-se acetato de etilo, seguido de neutralização com carbonato de potássio. Realizou-se depois uma operação de separação de líquidos e lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa de tio-sulfato de sódio e uma solução salina saturada, por esta ordem, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida para se obter N-[4-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)fenil]acetamida (9,0 g).

Exemplo de produção 507

A uma mistura de ácido terc-butil-5-bromo-7-(bromo-metil)-6-cloro-1H-indol-1-carboxílico (7,2 g) e acetronilo

(50 mL) adicionou-se 4-óxido de 4-metil-morfolina (2,7 g), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional, a 50 ° C, durante 7 horas e depois a 70 °C durante a noite. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida, adicionou-se acetato de etilo e água e realizou-se uma operação de separação de líquidos. Lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:acetato de etilo = 100:0-90:10) para se obter ácido terc-butil-5-bromo-6-cloro-7-formil-1H-indol-1-carboxílico (2,9 g).

Exemplo de produção 508

A uma mistura de ácido terc-butil-5-bromo-6-cloro-7-formil-1H-indol-1-carboxílico (2,9 g), di-hidrogeno-sulfato de sódio (2,0 g), 2-metil-2-buteno (2,6 g), água (10 mL) e 1,4-dioxano (30 mL) adicionou-se cloreto de sódio (30 mL), sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura reaccional, sob arrefecimento com gelo, durante 1 hora e depois durante 5 horas, à temperatura ambiente. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida, adicionou-se acetato de etilo e água e realizou-se uma operação de separação de líquidos. Lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida para se obter ácido 5-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)6-cloro-1H-indol-7-carboxílico.

Exemplo de produção 509

A uma mistura de ácido 5-bromo-1-(terc-butoxicarbonil)-6-cloro-1H-indol-7-carboxílico (0,3 g), água (2,0 mL) e metanol (6,0 mL) adicionou-se carbonato de potássio

(0,6 g), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional, durante 5,5 horas, a 70 °C. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida e adicionou-se acetato de etilo e água, seguido de acidificação com ácido clorídrico 1M. Realizou-se depois uma operação de separação de líquidos e lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida para se obter ácido 5-bromo-6-cloro-1H-indol-7-carboxílico (0,22 g).

Exemplo de produção 510

A uma mistura de N-[4-bromo-2-metil-3-(trifluorometil)-fenil]acetamida (9,0 g) e etanol (40 mL) adicionou-se, à temperatura ambiente, ácido clorídrico concentrado (40 ml). Agitou-se a mistura reaccional, durante 4 horas, a 100 °C. Deixou-se esta mistura arrefecer para a temperatura ambiente e adicionou-se acetato de etilo e água seguido de alcalinização com carbonato de potássio. Realizou-se depois uma operação de separação de líquidos e lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:acetato de etilo = 90:10-60:40) para se obter 4-bromo-2-metil-3-(trifluorometil) anilina (6,9 g).

Exemplo de produção 511 (referência)

A uma mistura de 4-amino-3-bromo-iodobenzonitrilo (1,0 g), iodeto de cobre (60 mg) e trietilamina (10 mL) adicionou-se dicloreto de bis(trifenilfosfina)paládio (0,22 g), em atmosfera de argon e desgaseifica-se, duas vezes, com argon. Adicionou-se etinil-trimetilsilano

(0,47 mL) arrefecendo-se com gelo, seguido de agitação, durante 24 horas, à temperatura ambiente. Separaram-se os materiais insolúveis da mistura reaccional por filtração através de Celite e concentrou-se o filtrado, a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico e acetato de etilo e separaram-se os materiais insolúveis por filtração. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa saturada de hidrogeno-carbonato de sódio, água e uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:clorofórmio = 2:1) para se obter 4-amino-3-bromo-5-[(trimetilsilil)etnil]benzonitrilo (0,81 g).

Exemplo de produção 512 (referência)

A uma mistura de 4-amino-3-bromo-5-[(trimetilsilil)etnil]benzonitrilo (0,80 g) e tetra-hidrofurano (3,0 mL) adicionou-se uma solução 1 M de fluoreto de tetrabutil-amónio em THF (3,0 mL), sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação, durante 0,5 hora, à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura reaccional água, sob arrefecimento com gelo e de seguida procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida e purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (clorofórmio:hexano = 30-50 %) para se obter 4-amino-3-bromo-5-etnilbenzonitrilo (0,57 g).

Exemplo de produção 513

A uma mistura de ácido terc-butil-5-bromo-7-metil-6-(trifluormetil)-1H-indol-1-carboxílico (1,2 g) e tetracloreto de carbono (20 mL) adicionou-se N-bromo-succinimida (0,70 g) e 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (20 mg), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional, durante 18 horas, a 90 °C. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer para a temperatura ambiente, depois filtrou-se através de Celite para aliminar os materiais insolúveis. O filtrado evaporou-se a pressão reduzida e adicionou-se ao resíduo acetronitrilo (20 mL), seguido de 4-óxido de 4-metilmorfolina (0,50 g), sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura reaccional, durante 24 horas, à temperatura ambiente. A mistura reaccional evaporou-se a pressão reduzida, adicionou-se água e acetato de etilo e procedeu-se à operação de separação de líquidos. Lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:acetato de etilo = 100:0-90:10) para se obter ácido terc-butil-5-bromo-7-formil-6-(trifluormetil)-1H-indol-1-carboxílico (0,26 g).

Exemplo de produção 514 (referência)

A uma mistura de 4-amino-3-bromo-5-etinilbenzonitrilo (0,57 g) e 1-metil-2-pirrolidinona (12 mL) adicionou-se carbamato de terc-butilo (0,57 g), sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação, durante 24 horas, à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (20 mL), sob arrefecimento com gelo e em seguida procedeu-se à extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, uma solução

aquosa saturada de hidrogenocarbonato de sódio, água e uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio anidro e depois filtrou-se. Concentrou-se o filtrado a pressão reduzida para se obter 7-bromo-1H-indol-5-carbonitrilo (0,55 g).

Exemplo de produção 515

A uma mistura de trans-4-[[[5-bromo-6-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)-metil]ciclo-hexano-carboxilato de metilo (0,28 g), formiato de sódio (0,10 g) e DMSO (5,0 mL) adicionou-se tetraquis-(trifenilfosfino)paládio (20 mg), à temperatura ambiente. Agitou-se a mistura reaccional, durante 2 horas, a 70 °C e depois durante 3 horas, a 90 °C. Adicionou-se depois à mistura reaccional formiato de sódio (0,10 g) e tetraquis-(trifenilfosfino)paládio (40 mg), por esta ordem, à temperatura ambiente, seguido de agitação, durante a noite, a 90 °C. Adicionou-se ao líquido reaccional acetato de etilo e água e eliminaram-se os materiais insolúveis por filtração através de Celite. Submeteu-se o filtrado a uma operação de separação de líquidos e lavou-se a camada orgânica com uma solução salina saturada, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (metanol:clorofórmio = 0:100-5:95) para se obter ácido metil-trans-4-[[[6-cloro-1-(isoquinolin-3-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]-ciclo-hexano-carboxílico (0,14 g).

Exemplo de produção 516

A uma mistura de ácido metil-trans-4-[[[5-bromo-6-(trifluormetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-

hexano-carboxílico (75 mg), trietilamina (0-1 mL) e metanol (5,0 mL) adicionou-se paládio em carbono a 10 % (80 mg), sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura reaccional, durante 1 dia, à temperatura ambiente, em atmosfera de hidrogénio. Eliminaram-se os materiais insolúveis do líquido reaccional por filtração através de Celite e evaporou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo acetato de etilo e água e procedeu-se a uma operação de separação de líquidos. Lavou-se a camada orgânica com uma solução aquosa a 5 % de ácido cítrico e com uma solução salina saturada, por esta ordem, secou-se com sulfato de sódio anidro e depois evaporou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano:acetato de etilo = 80:20-50:50) para se obter ácido metil-trans-4-[[[6-(trifluormetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexano-carboxílico (41 mg).

Os compostos dos exemplos de produção, constantes dos quadros apresentados a seguir, foram preparados do mesmo modo que nos exemplos de produção anteriores, utilizando os materiais iniciais correspondentes. As estruturas dos compostos dos exemplos de produção estão ilustradas nos quadros 3 a 136 e os processos de produção e os dados físicos dos compostos dos exemplos de produção estão apresentados nos quadros 201 a 211.

Exemplo de referência 2

A uma mistura de ácido 1-(4-clorobenzil)-1H-indol-7-carboxílico (0,20 g), cloridrato de 4-(aminometil)-3-clorobenzoato de metilo (0,18 g) e uma solução de HATU (0,32 g) em DMF (4,0 mL) adicionou-se di-isopropiletilamina (0,29 mL), sob arrefecimento com gelo, seguido de agitação, durante 14 horas, à temperatura ambiente. Depois de se

arrefecer novamente com gelo, adicionou-se uma solução aquosa a 5 % de ácido cítrico (8,0 mL) e recolheu-se o precipitado sólido por filtração, lavou-se sequencialmente com água e éter di-isopropílico e secou-se, a 60 °C, a pressão reduzida. Adicionou-se ao sólido obtido metanol (3,0 mL), THF (3,0 mL) e uma solução aquosa 1M de hidróxido de sódio (2,0 mL), seguido de agitação, durante 2 horas, a 60 °C. Deixou-se a mistura reaccional arrefecer, depois adicionou-se uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (5,0 mL) e recolheu-se o precipitado sólido por filtração, lavou-se com água e secou-se, a 60 °C, a pressão reduzida para se obter ácido 3-cloro-4-([1-(4-clorobenzil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino)metil]benzóico (0,24 g).

Exemplo de referência 3

A 4-[(1S)-1-([1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-il]-carbonil)amino)etil]benzoato de metilo (0,30 g) adicionou-se metanol (4,0 mL), THF (4,0 mL) e uma solução aquosa 1 M de hidróxido de sódio (3,0 mL), seguido de agitação, durante 2 horas, a 65 °C e depois durante 3 dias, à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa a 10 % de ácido cítrico (4,0 mL) e recolheu-se o precipitado sólido por filtração, lavou-se com água e com uma mistura de éter dietílico/hexano (1/1) e secou-se, a 60 °C, a pressão reduzida para se obter ácido 4-[(1S)-1-([1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil)amino)-etil]benzóico (0,25 g).

Os compostos dos exemplos apresentados nos quadros a seguir foram preparados do mesmo modo do que os dos exemplos de referência anteriores, utilizando os materiais iniciais correspondentes. As estruturas dos compostos dos exemplos estão ilustradas nos quadros 137 a 200 e os

processos de produção e os dados físicos dos compostos dos exemplos estão ilustrados nos quadros 212 a 223.

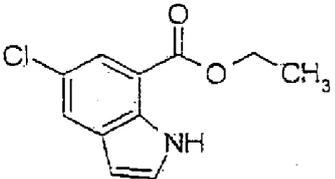
Além disso, outras modalidades do composto de fórmula (I) ou de um seu sal estão ilustrados nos quadros 224 a 228. Estes compostos podem ser preparados facilmente pelos processos de preparação antes descritos, pelos processos descritos nos exemplos, por processos evidentes e conhecidos dos especialistas nesta técnica ou por modificações destes processos.

Utilizam-se as abreviaturas que se seguem, nos quadros que se seguem.

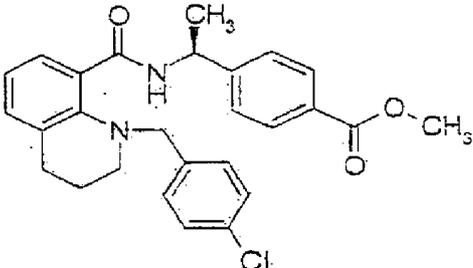
Pr: número do exemplo de produção (no caso em que no exemplo de produção aparece escrito "/Cl" depois do número de exemplo de produção significa que o composto do exemplo de produção foi isolado sob a forma de cloridrato), Ex: número do exemplo (no caso em que nos exemplos aparece escrito "/Cl", depois do número do exemplo, significa que o composto do exemplo foi isolado sob a forma de cloridrato), N^o: número do composto, Estrutura: fórmula estrutural (Ac: acetilo; TMS: trimetilsililo, TBS: terc-butilo-dimetilsililo, Sin: processo de produção (entre os exemplos ou os exemplos de produção anteriores, o número do exemplo de produção ou o número do exemplo produzido é apresentado do mesmo modo. Por exemplo, significa que o composto do exemplo de produção 69 foi preparado do mesmo modo que o composto do exemplo de produção 38), Dados: dados físico-químicos (valores medidos por RMN de C: δ (ppm) em RMN do ¹H em CDCl₃, RMN de D: δ (ppm) em RMN do ¹H em DMSO-d₆, BRA+ (Bombardeamento rápido por átomos): BRA-EM (catião), BRA-: BRA-EM (anião), IEP + (Espectrometria de Massas com Ionização por Electro pulverização IEP-EM): IEP-EM (catião), IEP -: IEP-EM (anião), APCI+: APCI-EM

(Espectrometria de Massa com Ionização Química à Pressão Atmosférica) (catião), IE (Espectrometria de Massas com impacto de electrões): IE-EM (catião), IQ+: IQ-EM (Espectrometria de Massas com ionização química) (catião), APCI/IEP+: APCI-EM (catião) ou IEP-EM (catião), pf: ponto de fusão (°C, dec: decomposição)).

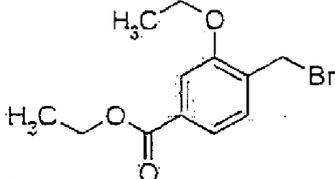
[Quadro 3]

Pr	Estrutura
1	

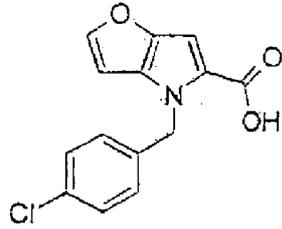
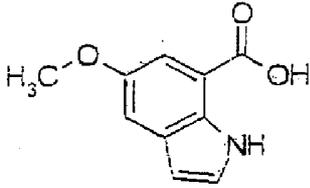
[Quadro 4]

Pr	Estrutura
7 (*)	

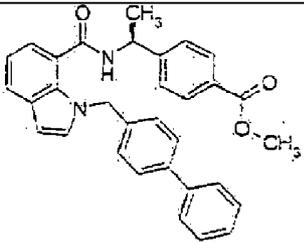
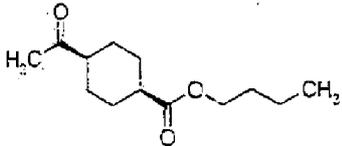
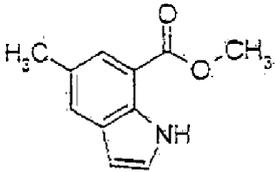
[Quadro 7]

Pr	Estrutura
25 (*)	
(*) : (Referência)	

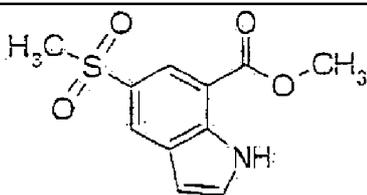
[Quadro 8]

Pr	Estrutura
32 (*)	
34	

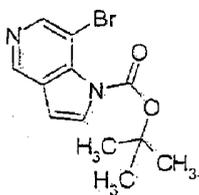
[Quadro 9]

Pr	Estrutura
38 (*)	
39	
40	
(*) : (Referência)	

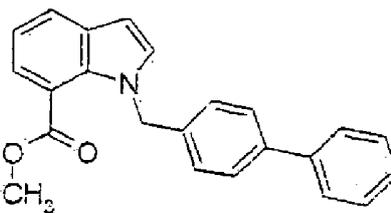
[Quadro 10]

Pr	Estrutura
42	

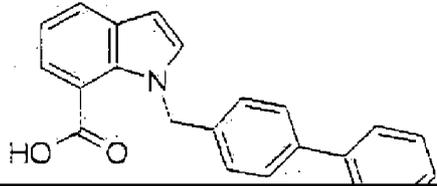
[Quadro 11]

Pr	Estrutura
46 (*)	
(*) : (Referência)	

[Quadro 12]

Pr	Estrutura
53 (*)	

[Quadro 13]

Pr	Estrutura
54 (*)	
(*) : (Referência)	

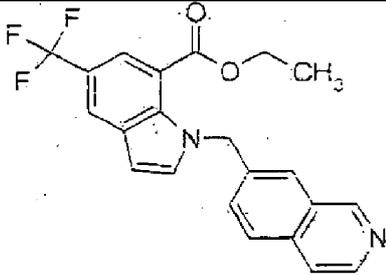
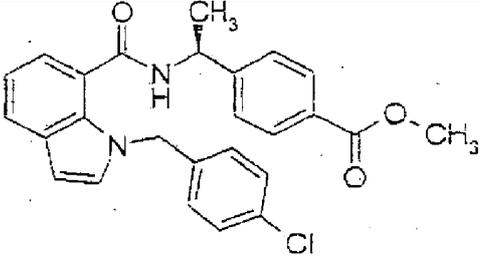
[Quadro 14]

Pr	Estrutura
----	-----------

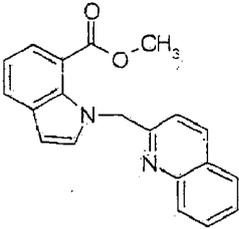
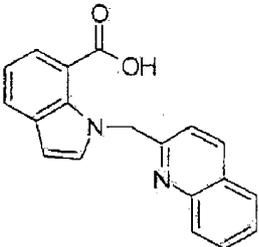
[Quadro 15]

Pr	Estrutura
----	-----------

[Quadro 16]

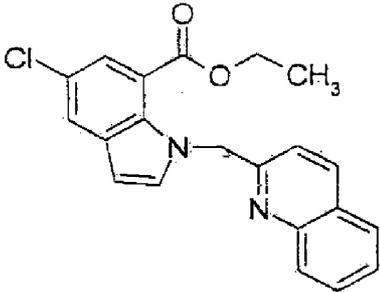
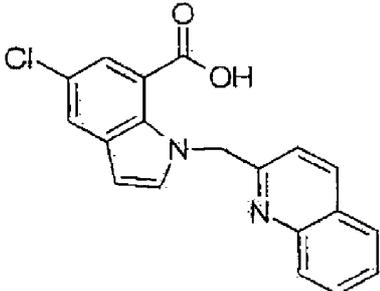
Pr	Estrutura
68	
69	
(*) : (Referência)	

[Quadro 18]

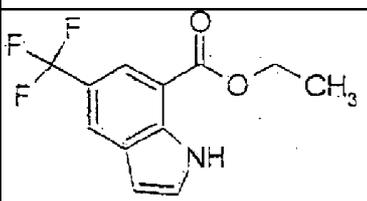
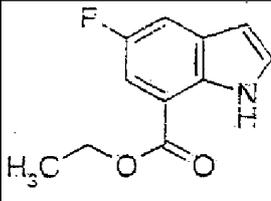
Pr	Estrutura
75	
76	

[Quadro 23]

[Quadro 24]

Pr	Estrutura
103	
104	

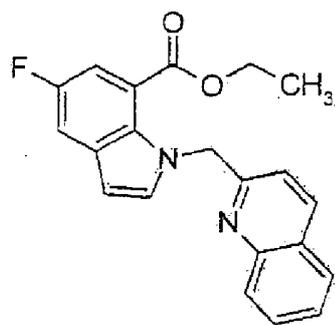
[Quadro 27]

Pr	Estrutura
116	
117	

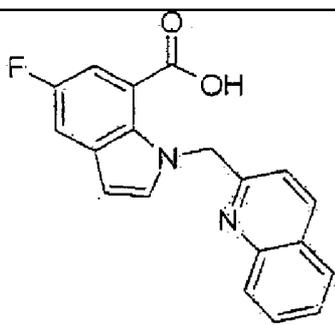
[Quadro 28]

Pr	Estrutura
----	-----------

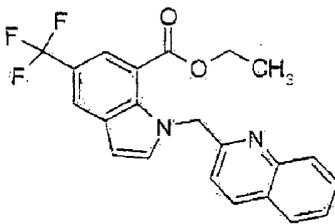
[Quadro 29]

Pr	Estrutura
127	

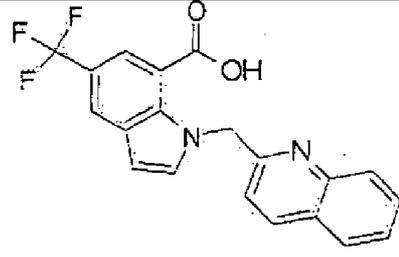
[Quadro 30]

Pr	Estrutura
130	 <chem>O=C(O)c1c(F)ccc2c1c[nH]2CNc3ccc4ccccc4n3</chem>

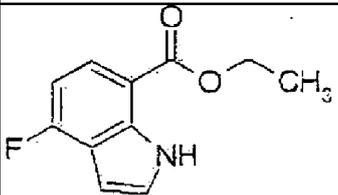
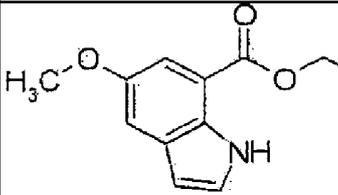
[Quadro 31]

Pr	Estrutura
132	 <chem>CCOC(=O)c1c(C(F)(F)F)ccc2c1c[nH]2CNc3ccc4ccccc4n3</chem>

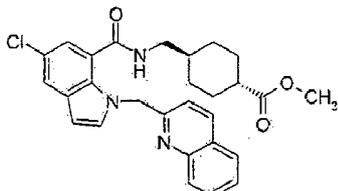
[Quadro 32]

Pr	Estrutura
136	 <chem>O=C(O)c1c(C(F)(F)F)ccc2c1c[nH]2CNc3ccc4ccccc4n3</chem>

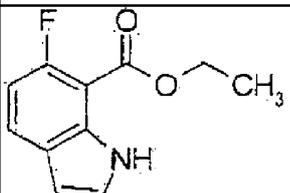
[Quadro 36]

Pr	Estrutura
153	
155	

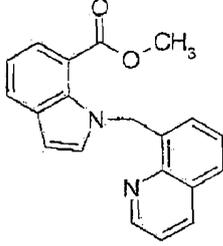
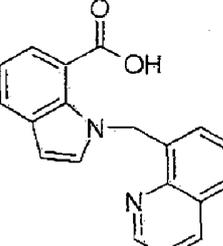
[Quadro 37]

Pr	Estrutura
160	

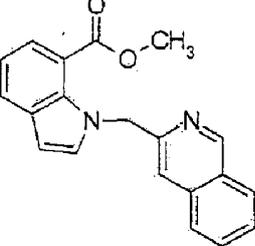
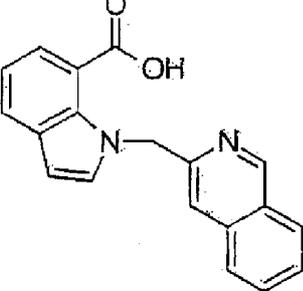
[Quadro 39]

Pr	Estrutura
168	

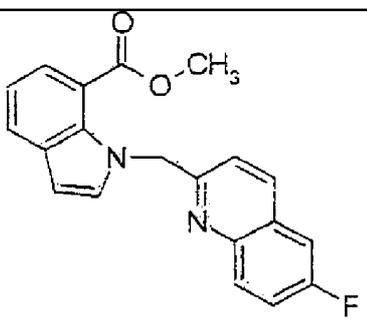
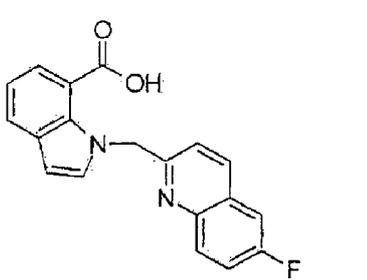
[Quadro 41]

Pr	Estrutura
173	
175	

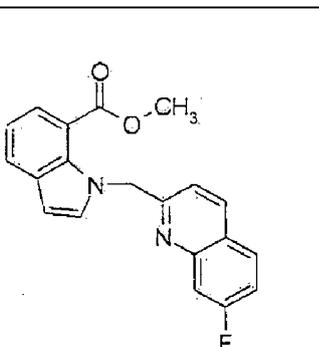
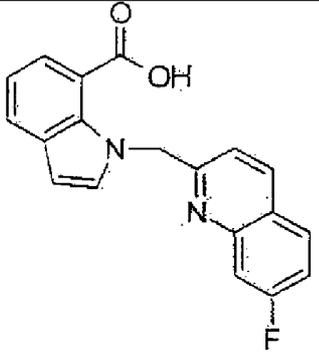
[Quadro 47]

Pr	Estrutura
201	
202	

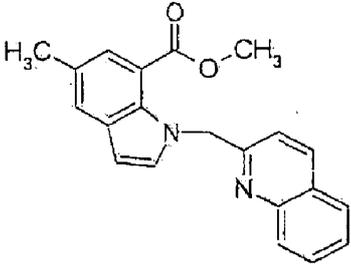
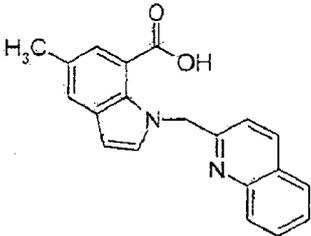
[Quadro 48]

Pr	Estrutura
205	
206	

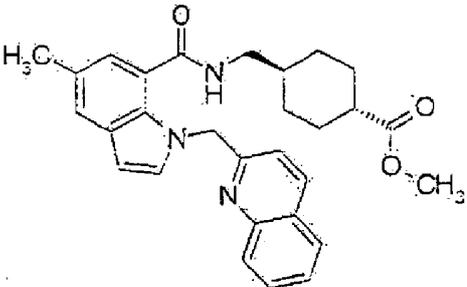
[Quadro 49]

Pr	Estrutura
207	
208	

[Quadro 52]

Pr	Estrutura
222	
223	

[Quadro 56]

Pr	Estrutura
237	

[Quadro 60]

Pr	Estrutura
253	

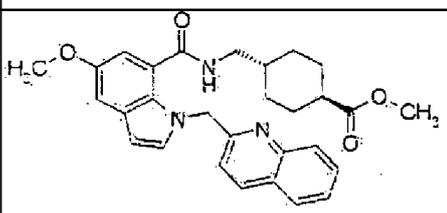
[Quadro 68]

Pr	Estrutura
288	

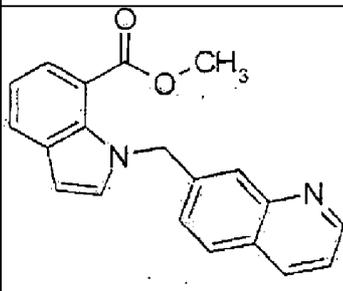
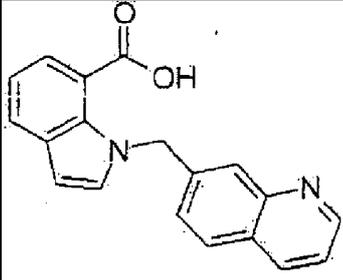
[Quadro 69]

Pr	Estrutura
289	
290	

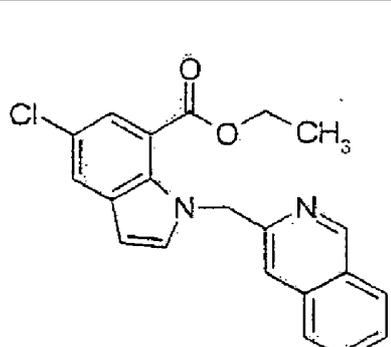
[Quadro 70]

Pr	Estrutura
293	

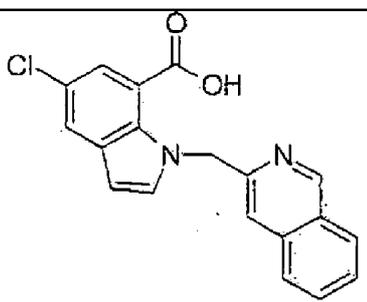
[Quadro 71]

Pr	Estrutura
297	
298	

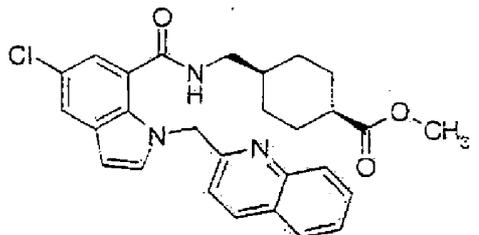
[Quadro 80]

Pr	Estrutura
333	

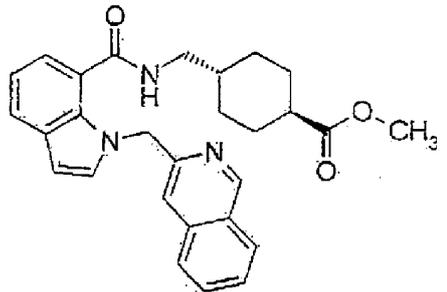
[Quadro 81]

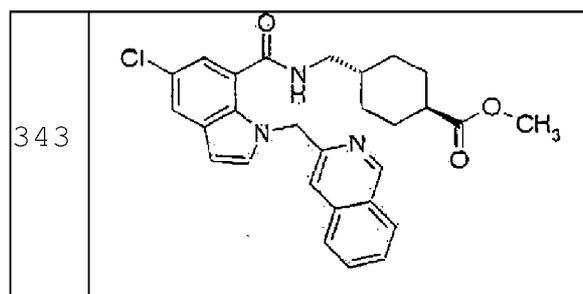
Pr	Estrutura
335	

[Quadro 82]

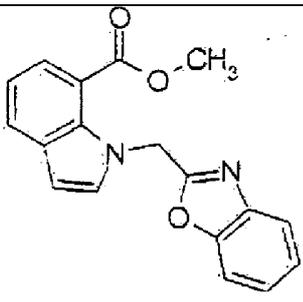
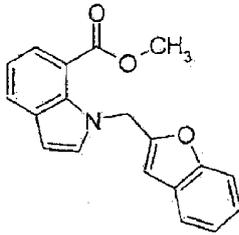
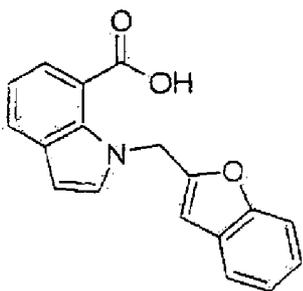
Pr	Estrutura
337	

[Quadro 83]

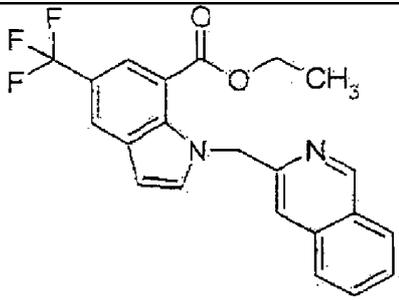
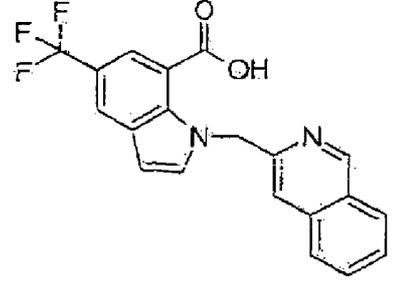
Pr	Estrutura
342	



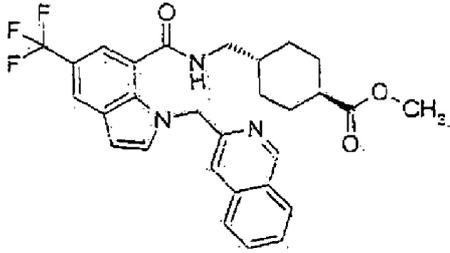
[Quadro 85]

Pr	Estrutura
349	
351	
352	

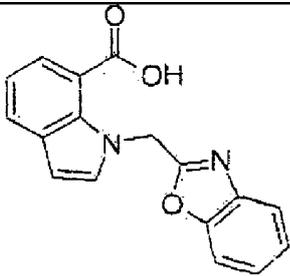
[Quadro 86]

Pr	Estrutura
353	
355	

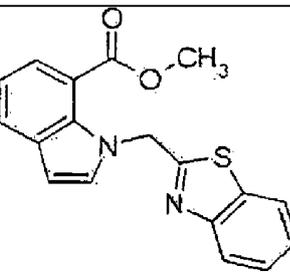
[Quadro 87]

Pr	Estrutura
359	

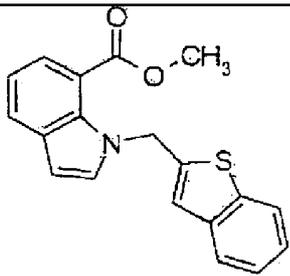
[Quadro 88]

Pr	Estrutura
363	

[Quadro 92]

Pr	Estrutura
376	

[Quadro 93]

Pr	Estrutura
381	

[Quadro 94]

Pr	Estrutura
384	

[Quadro 96]

Pr	Estrutura
389	

[Quadro 101]

Pr	Estrutura
410	

[Quadro 110]

Pr	Estrutura
440	

[Quadro 115]

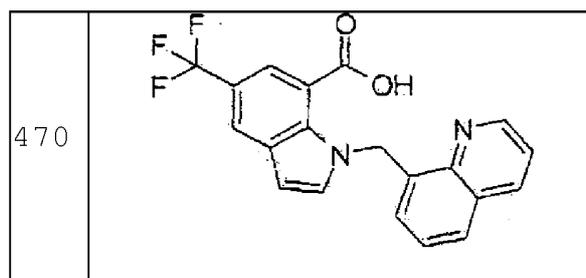
Pr	Estrutura
458	
460	
462	

[Quadro 116]

Pr	Estrutura
465	
466	

[Quadro 117]

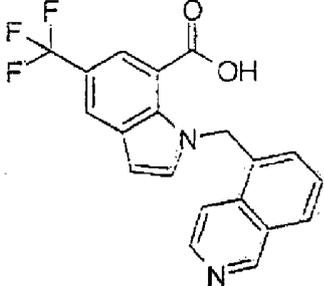
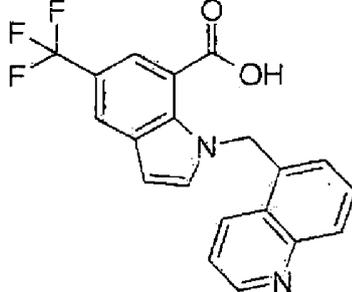
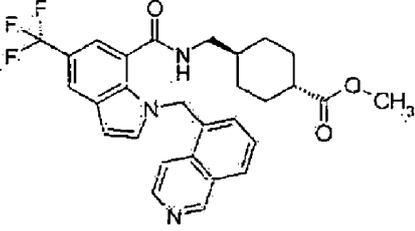
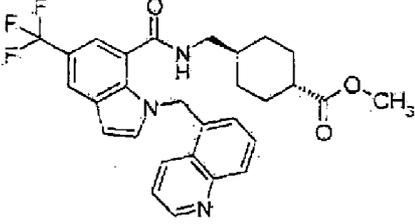
Pr	Estrutura
467	
468	
469	



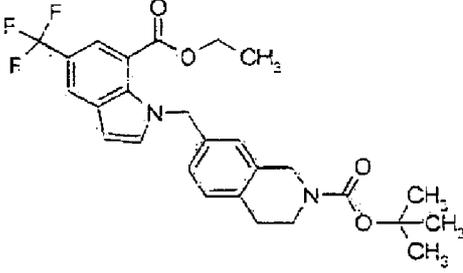
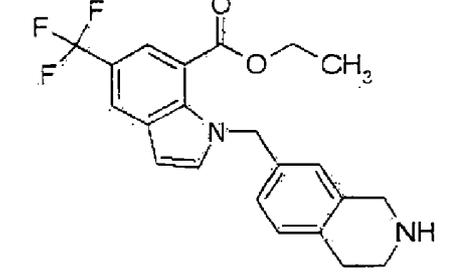
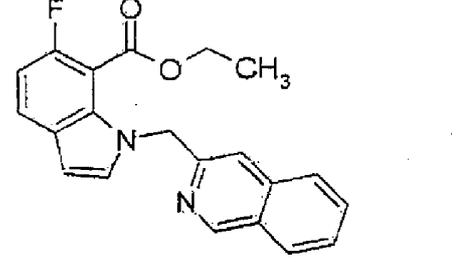
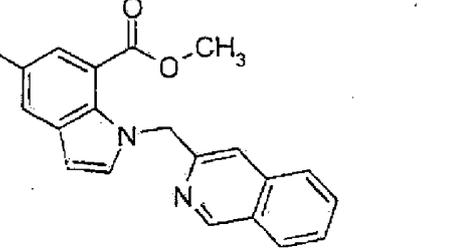
[Quadro 118]

Pr	Estrutura
471	
472	
473	
474	

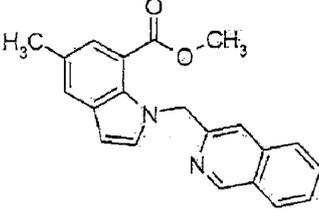
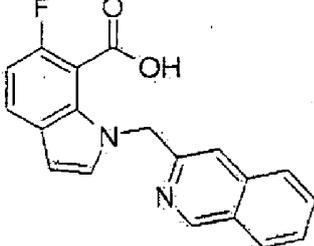
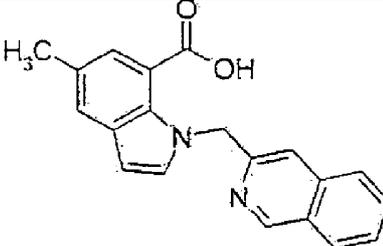
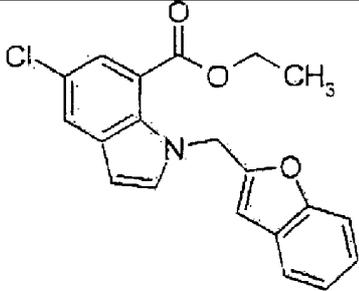
[Quadro 119]

Pr	Estrutura
475	
476	
477	
478	

[Quadro 120]

Pr	Estrutura
479	
480	
481	
482	

[Quadro 121]

Pr	Estrutura
483	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc(Cc3cnc4ccccc34)c2C(=O)OC</chem>
484	 <chem>Fc1cc2c(c1)nc(Cc3cnc4ccccc34)c2C(=O)O</chem>
485	 <chem>Cc1cc2c(c1)nc(Cc3cnc4ccccc34)c2C(=O)O</chem>
486	 <chem>CCOC(=O)c1cc2c(c1)nc(Cc3c4ccccc3o4)c2Cl</chem>

[Quadro 122]

Pr	Estrutura
487	

(continuação)

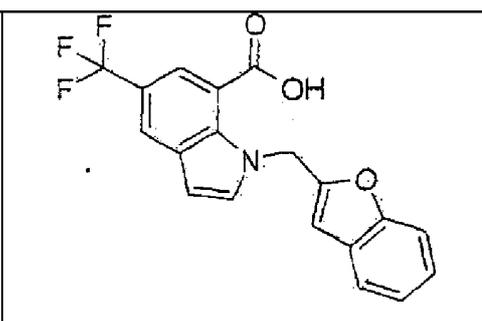
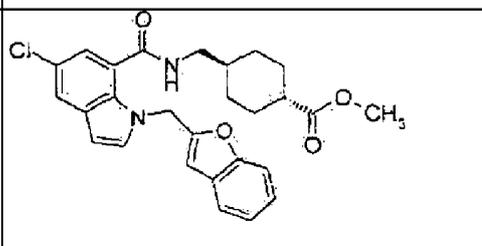
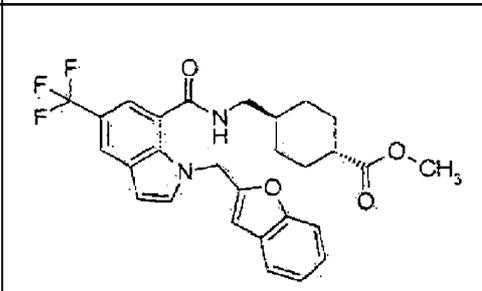
Pr	Estrutura
488	
489	
490	

[Quadro 123]

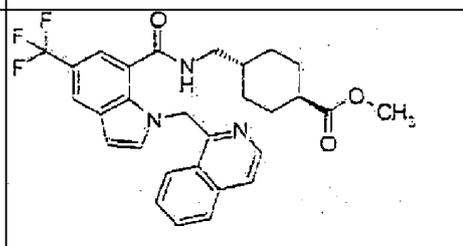
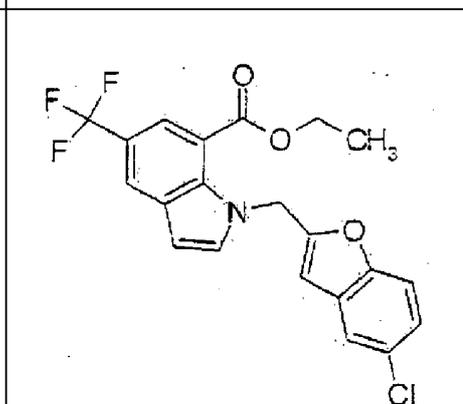
Pr	Estrutura
491	
492	
493	
494	

[Quadro 124]

Pr	Estrutura
495	

496	
497	
498	

[Quadro 125]

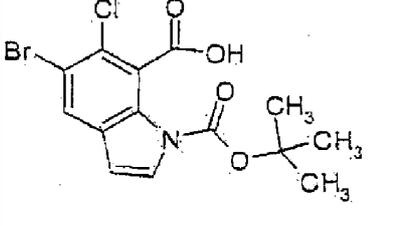
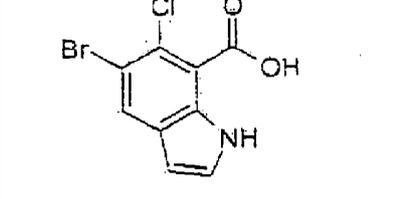
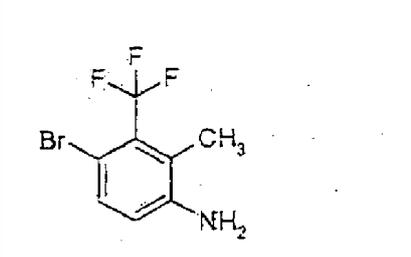
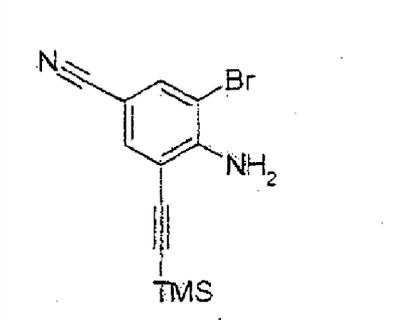
Pr	Estrutura
501	
502	

[Quadro 126]

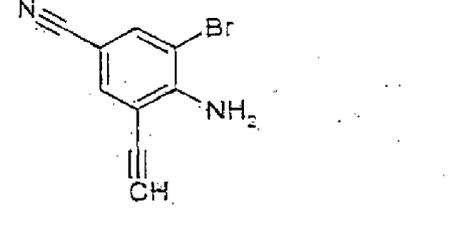
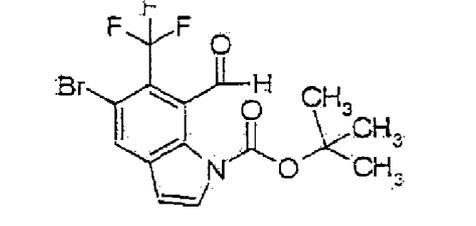
Pr	Estrutura
503	
504	
505	
506	

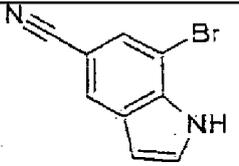
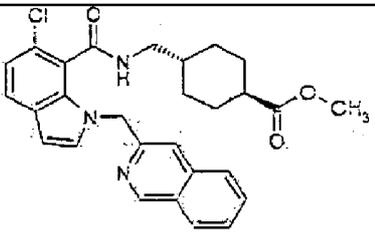
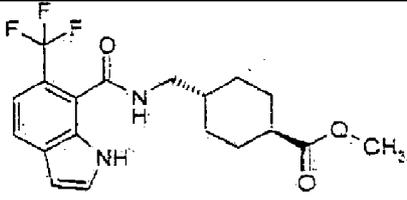
[Quadro 127]

Pr	Estrutura
507	

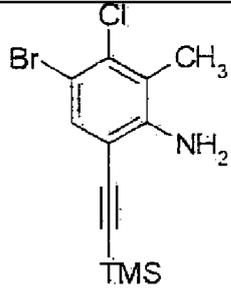
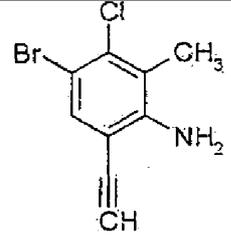
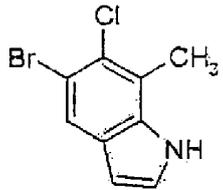
508	
509	
510	
511 (*)	
(*) : (Referência)	

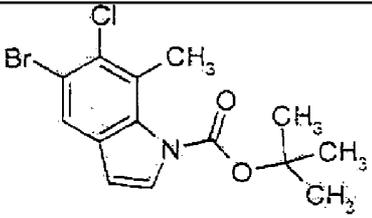
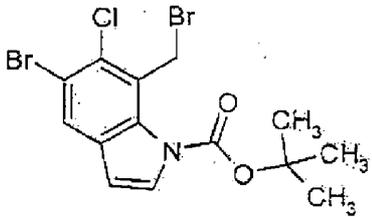
[Quadro 128]

Pr	Estrutura
512 (*)	
513	

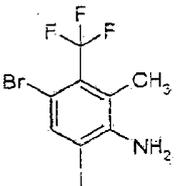
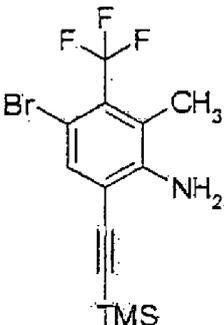
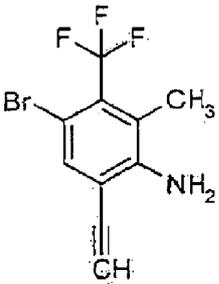
514 (*)	
515	
516	

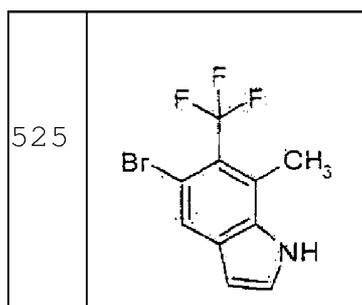
[Quadro 129]

Pr	Estrutura
517	
518	
519	

520	
521	

[Quadro 130]

Pr	Estrutura
522	
523	
524	



[Quadro 131]

Pr	Estrutura
526	
527	
528	
529	

[Quadro 132]

Pr	Estrutura
532	
533	

[Quadro 133]

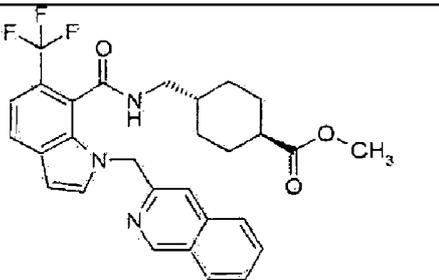
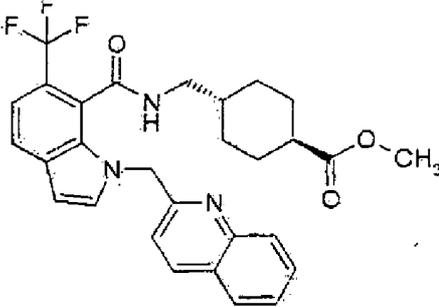
Pr	Estrutura
535	
536	
537	

[Quadro 134]

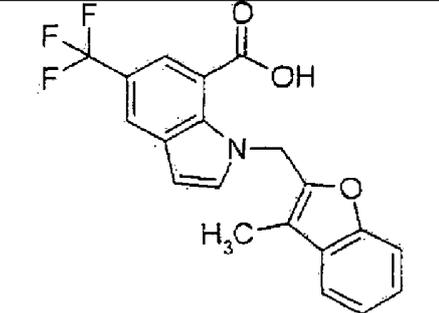
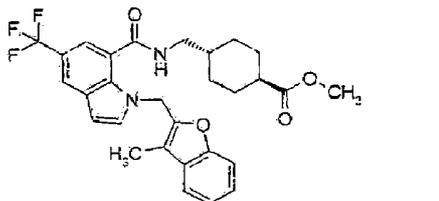
Pr	Estrutura
541	
542	

[Quadro 135]

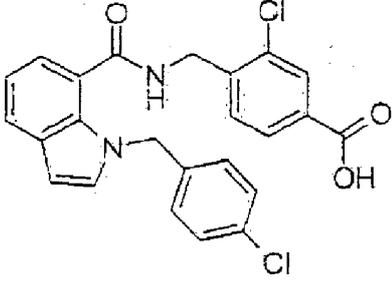
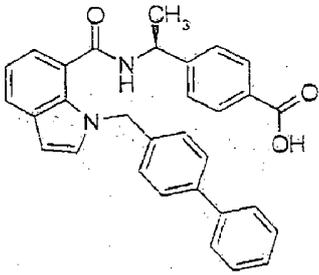
Pr	Estrutura
543	
544	

545	
546	

[Quadro 136]

Pr	Estrutura
547	
548	
549	

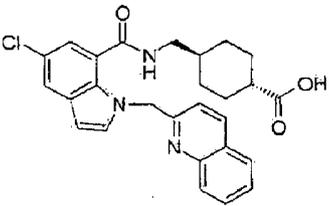
[Quadro 137]

Ex	Estrutura
2 (*)	
3 (*)	
(*) : (Referência)	

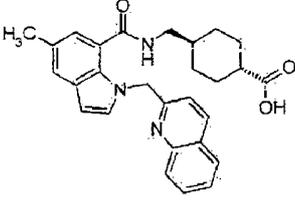
[Quadro 138]

Ex	Estrutura

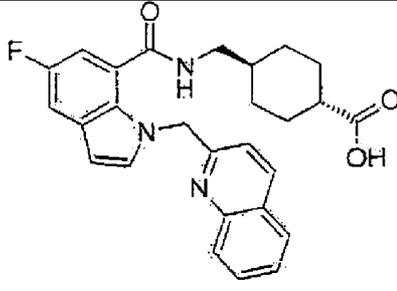
[Quadro 150]

Ex	Estrutura
53	

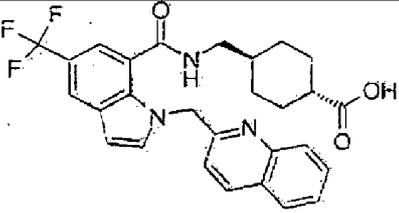
[Quadro 160]

Ex	Estrutura
96	

[Quadro 163]

Ex	Estrutura
108	

[Quadro 167]

Ex	Estrutura
124	

[Quadro 169]

Ex	Estrutura
131	

[Quadro 172]

Ex	Estrutura
144	
145	

[Quadro 173]

Ex	Estrutura
146	

[Quadro 176]

Ex	Estrutura
159	

[Quadro 185]

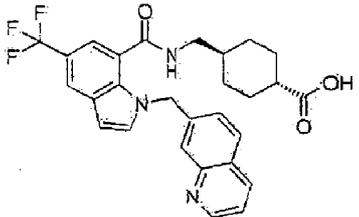
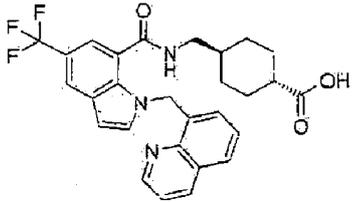
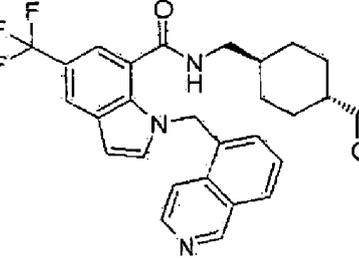
Ex	Estrutura
188	

[Quadro 191]

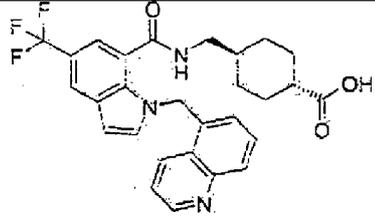
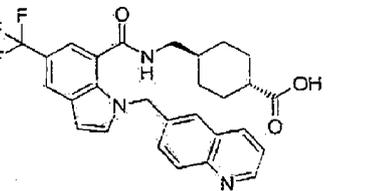
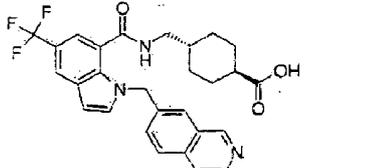
Ex	Estrutura
206	

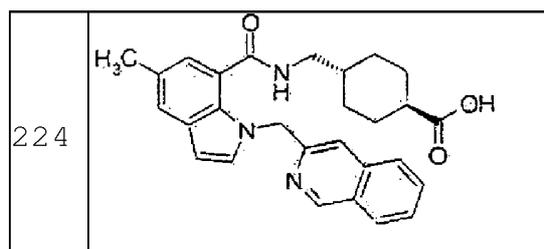
[Quadro 194]

Ex	Estrutura
217	

218	
219	
220	

[Quadro 195]

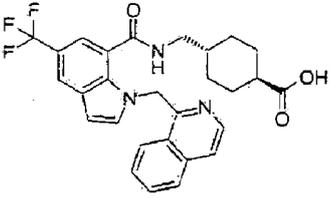
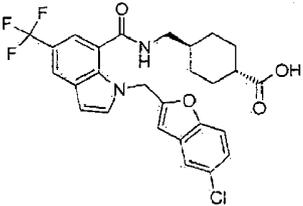
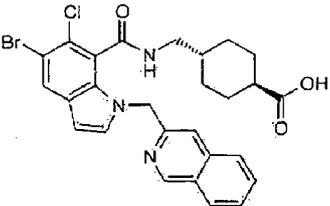
Ex	Estrutura
221	
222	
223	



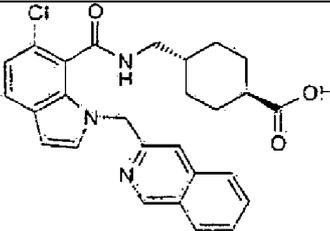
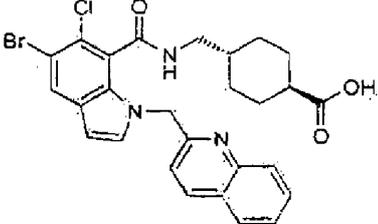
[Quadro 196]

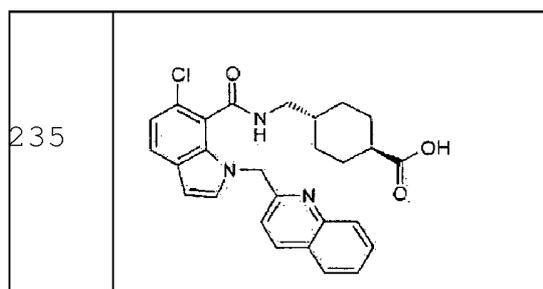
Ex	Estrutura
225	
226	
227	
228	

[Quadro 197]

Ex	Estrutura
230	
231	
232	

[Quadro 198]

Ex	Estrutura
233	
234	



[Quadro 199]

Ex	Estrutura
237	
238	
239	

[Quadro 200]

Ex	Estrutura
240	
241	

[Quadro 201]

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

[Quadro 202]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
103	Pr 53	IEP+ 365	127	Pr 53	BRA+: 349
104	Pr 54	IEP+ 337	130	Pr 54	BRA+: 321
116	Pr 1	IE: 257	132	Pr 53	BRA+: 399
117	Pr 1	IE: 257	136	Pr 54	BRA+: 371
			153	Pr 40	IEP+: 208
			155	Pr 1	IEP+: 220

[Quadro 203]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
160	Pr 7	IEP-: 488	201	Pr 53	IEP+ 317
168	Pr 40	IEP+ 208	202	Pr 54	IEP+: 303
173	Pr 53	ACPI+: 317	205	Pr 53	IEP+: 335
175	Pr 54	IEP+: 303	206	Pr 54	ES1+: 321
			207	Pr 53	IEP+: 335
			208	Pr 54	IEP+: 321
			222	Pr 53	IEP+ 331
			223	Pr 54	IEP+: 317

[Quadro 204]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
237	Pr38	IEP+:470	288	Pr 7	APCI/IEP+: 331
253	Pr 38	IEP+: 474	289	Pr 53	IEP+: 347
			290	Pr 54	IEP+: 333
			293	Pr 38	IEP+: 486
			297	Pr 53	IEP+: 317
			298	Pr 54	IEP+: 303

[Quadro 205]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
333	Pr 53	IEP+: 365	351	Pr 53	IE: 305
335	Pr 54	IEP+: 337	352	Pr 54	IEP+: 292
337	Pr 7	BRA+: 490	353	Pr 53	IEP+: 399

342	Pr 7	IEP+: 456	355	Pr 54	IEP+: 371
343	Pr 7	IEP+ 490	359	Pr 7	IEP+: 524
349	Pr 53	IEP+: 307	363	Pr 54	IEP+: 293
			376	Pr 53	IEP+: 323
			381	Pr 53	IE: 321
			384	Pr 54	IEP+: 309

[Quadro 206]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
389	Pr 54	BRA-: 306	440	Pr 38	IEP+: 461
410	Pr 38	BRA+: 445	458	Pr 32	IEP+: 371

[Quadro 207]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
462	Pr 54	IEP+ 371	501	Pr 7	IEP+: 524
465	Pr 7	IEP+ 524	502	Pr 53	IEP+ 422
466	Pr 53	APCI/IEP+ 399	503	Pr 54	BRA-. 392
467	Pr 54	APCI/IEP+: 371	504	Pr 7	IEP+: 547
468	Pr 7	APCI/IEP+: 524	505	Pr 505	IE: 345
469	Pr 7	IEP+ 524	506	Pr 506	IEP+: 298
470	Pr 32	IEP+ 371	507	Pr 507	BRA+ : 358
471	Pr 7	IEP+: 524	508	Pr 508	BRA- 372
472	Pr 53	IEP+:399	509	Pr 509	BRA-: 272
473	Pr 53	IEP+ 399	510	Pr 510	IE: 253
474	Pr 53	IEP+: 399	511 (*)	Pr 511	APCI/IEP+: 293
475	Pr 54	IEP+ 371	512 (*)	Pr 512	APCI/IEP+: 221
476	Pr 54	IEP+: 371	513	Pr 513	BRA+: 392
477	Pr 7	IEP+: 524	514 (*)	Pr 514	APCI/IEP+: 223
478	Pr 7	IEP+: 524	515	Pr 515	IEP+ 490
479	Pr 53	IEP+ 503	516	Pr 516	IEP+: 383
480	Pr 33	IEP+: 403	517	Pr 511	IE: 315
481	Pr 53	APCI/IEP+: 349	518	Pr 512	IEP+: 244
482	Pr 53	IEP+. 335	519	Pr 514	IE: 243
483	Pr 53	IEP+: 331	520	Pr 46	BRA+:343
484	Pr 54	APCI/IEP+ 321	521	Pr 25	BRA+: 421
485	Pr 54	IEP+: 317	522	Pr 505	IE: 379
486	Pr 53	APCI/IEP+: 354	523	Pr 511	IE: 349

487	Pr 53	APCI/IEP+: 388	524	Pr 512	IE: 277
488	Pr 54	IEP+: 321	525	Pr 514	IE. 277
489	Pr 38	APCI/IEP+: 474	526	Pr 46	BRA+: 377
490	Pr 54	IEP+:371	527	Pr 7	IEP+: 427
491	Pr 7	IEP+: 524	528	Pr 53	IEP+: 568
492	Pr 7	IEP+: 470	529	Pr 53	BRA-: 501
493	Pr 7	IEP+: 474	532	Pr 33	APCI/IEP+: 403
494	Pr 54	IEP+: 371	533	Pr 508	BRA+: 408
495	Pr 54	APCI/IEP+ 326	534	Pr 509	IE: 307
496	Pr 54	APCI/IEP-: 358	536	Pr 53	IEP+ : 568
497	Pr 7	APCI/IEP+: 479			
498	Pr 7	APCI/IEP+: 513			
(*) : (Referência)					

[Quadro 208]

Pr	Sin	Dados	Pr	Sin	Dados
537	Pr 515	IEP+: 490	544	Pr 7	APCI/IEP+: 524
541	Pr 53	IEP+: 602	545	Pr 53	IEP+: 524
542	Pr 68	APCI/IEP+: 399	546	Pr 53	IEP+: 524
543	Pr 54	APCI/IEP+: 371	547	Pr 53	IEP-: 400
			548	Pr 54	IEP-: 372
			549	Pr 7	IEP+: 527

[Quadro 209]

Pr	Si	Dados
33/Cl (*)	Pr 33	RMN-D: 8,80 (2H, s largo), 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)
(*) : (Referência)		

[Quadro 211]

Pr	Sin	Dados
535	Pr 7	(1H, s largo), 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)

[Quadro 212]

Ex	Sin	Dados	Ex	Sin	Dados
2(*)	Ex 2	BRA-: 451	53	Ex 3	ACPI+: 476
3(*)	Ex 3	BRA-: 473			
(*) : (Referência)					

[Quadro 213]

Ex	Sin	Dados	Ex	Sin	Dados
96	Ex 3	IEP+: 456	131	Ex 3	IEP+: 472
108	Ex 3	IEP+: 460	144	Ex 3	BRA+: 476
124	Ex 3	BRA+: 510	145	Ex 3	BRA+: 442
			146	Ex 3	BRA+: 476
			159	Ex 3	IEP+: 510

[Quadro 214]

Ex	Sin	Dados	Ex	Sin	Dados
188	Ex 3	IEP+: 431	206	Ex 3	IEP+: 447
			217	Ex 3	APCI/IEP+: 510
			218	Ex 3	IEP+: 510
			219	Ex 3	IEP+: 510
			220	Ex 3	IEP+: 510
			221	Ex 3	IEP+: 510
			222	Ex 3	IEP+: 510
			223	Ex 3	IEP+: 510
			224	Ex 3	IEP+: 456
			225	Ex 3	IEP+: 460
			226	Ex 3	APCI/IEP+: 460
			227	Ex 3	APCI/IEP+: 465
			228	Ex 3	APCI/IEP+: 499
			230	Ex 3	IEP+: 510
			231	Ex 3	IEP+: 533
			232	Ex 3	IEP+: 554
			233	Ex 3	IEP+: 476
			234	Ex 3	IEP+: 554
235	Ex 3	IEP+: 476			
237	Ex 3	APCI/IEP+: 510			

238	Ex 3	IEP+: 588
239	Ex 3	IEP+: 510
240	Ex 3	IEP+: 510
241	Ex 3	IEP+: 513

[Quadro 215]

Ex	Sin	Dados
3 (*)	Ex 3	RMN-D: 12,9-12,8 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, s largo), 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)
(*) : (Referência)		

[Quadro 216]

Ex	Sin	Dados
96	Ex 3	RMN-D: 11,9-11,8 (1H, s largo), 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 (dec)
124	Ex 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, s largo), 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 (dec)

[Quadro 217]

Ex	Sin	Dados
146	Ex 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
159	Ex 3	RMN-D: 11,97-11,90 (1H, s largo), 9,20 (1H, s), 8,45-8,39 (1H, m), 8,14-8,11 (1H, s largo), 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

[Quadro 218]

Ex	Sin	Dados
188	Ex 3	RMN-D, 12,0-11,9 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D: 12,0-11,9 (1H, s largo), 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)

[Quadro 220]

Ex	Sin	Dados
217	Ex 3	RMN-D, 12,1-11,7 (1H, s largo), 8,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43 (1H, t, J = 5,3 Hz), 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 = 8,1 Hz), 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	Ex 3	RMN-D: 12,3-11,5 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D: 12,4-11,4 (1H, s largo), 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	Ex 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	Ex 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 = 8,5 Hz), 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)

[Quadro 221]

Ex	Sin	Dados
222	Ex 3	RMN-D: 12,6-11,2 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D: 12,0-11,7 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D 12,0-11,8 (1H, s largo), 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) pf: 251-252 (dec)
225	Ex 3	RMN-D: 12,2-11,5 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D 12,1-11,7 (1H, s largo), 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	Ex 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

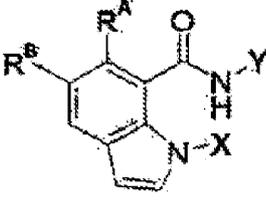
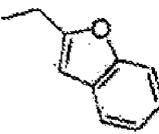
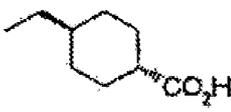
[Quadro 222]

Ex	Sin	Dados
228	Ex 3	RMN-D: 12,1-11,8 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D: 12,3-11,4 (1H, s largo), 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	Ex 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	Ex 3	RMN-D 12,0-11,8 (1H, s largo), 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	Ex 3	RMN-D: 12,2-11,7 (1H, s largo), 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, s largo), 3,21-2,76 (2H, s largo), 2,08-1,95 (1H, m), 1,87-1,47 (4H, m), 1,21-1,00 (3H, m), 0,89-0,68 (2H, m)

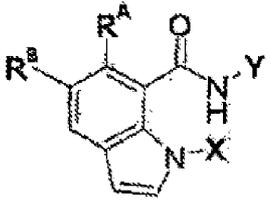
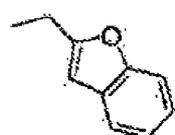
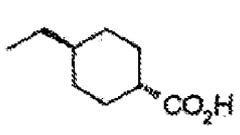
[Quadro 223]

Ex	Sin	Dados
234	Ex 3	RMN-D: 12,0-11,8 (1H, s largo), 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, s largo), 2,48-2,34 (1H, s largo), 2,01-1,88 (1H, m), 1,79-1,30 (4H, m), 1,13-0,91 (3H, m), 0,84-0,56 (2H, s largo)
235	Ex 3	RMN-D: 12,1-11,7 (1H, s largo), 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, s largo), 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	Ex 3	RMN-D 11,95-11,84 (1H, s largo), 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)

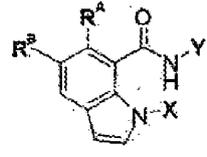
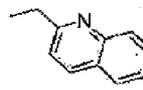
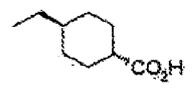
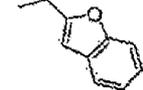
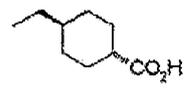
[Quadro 224]

				
No	RA	RB	X	Y
3	H	CH ₃		

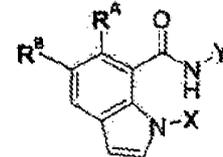
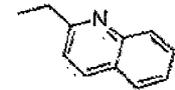
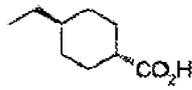
[Quadro 225]

				
No	R ^A	R ^B	X	Y
11	H	F		

[Quadro 227]

				
No	R ^A	R ^B	X	Y
28	F	H		
31	F	H		

[Quadro 228]

				
No	R ^A	R ^B	X	Y
38	CF ₃	Br		

Aplicabilidade industrial

O composto de fórmula (I) ou um seu sal tem uma actividade antagonista do receptor EP4 e pode ser utilizado como princípio activo de uma composição farmacêutica para a prevenção e/ou o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética.

Texto livre da listagem de sequências

A lista numérica de sequências <400> que se seguem tem uma descrição da sequência de nucleótidos do EP4 de rato (sequência número 1)

LISTA DE SEQUÊNCIAS

<110> Astellas Pharma Inc.

<120> Derivados de amida

<130> P0209

<160> 1

<210> 1

<211> 1501

<212> ADN

<213> Rato

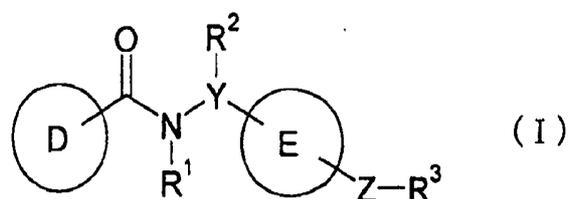
<400> 1

aagctgtgta	ctactgacca	ccatcatgtc	catccccgga	gtcaacgggt	ccttctctc	60
cactccggag	aggttgaaca	gcccagtgac	cattccccga	gtgatgttta	tottoggggt	120
gggtgggcaac	ctggtggcca	togtagtatt	gtgcaagtcg	cgcaaggagc	agaaggagac	180
taccttttac	actctggtat	gtgggctggc	tgtcactgac	ctactgggca	cattgttggg	240
aagcccagtg	accatogcca	catacatgaa	gggccagtg	ccgggagacc	aggcattgtg	300
tgactacagc	accttcatac	tacttttctt	cggcctgtcg	ggtctcagca	tcactctgtg	360
catgagcatt	gagcgctacc	tggccatcaa	ccacgcctac	ttctacagcc	actacgtgga	420
caagcggctg	gcccgtctca	cgctcttcgc	cgtctatgca	tctaacgtgc	tcttctgcgc	480
actgcccAAC	atgggcctg	gtaggtccga	gcggcagtac	ccggggacct	ggtgcttcat	540
cgactggacc	accaacgtaa	cgccctacgc	cgcttctct	tacatgtaog	cggtctcag	600
ttccttctc	atcctcgcca	ccgtgctctg	caatgtgctg	gtgtgcggcg	cgctgctccg	660
catgctccgc	cagttcatgc	gcgcacctc	gctgggcaog	gagcagcacc	acgcggccgc	720
tgcagcagcg	gtggcttcgg	tggcctgtcg	gggtcacggc	gccgcctccc	cagccctgca	780
gcccctcagt	gactttogcc	gcgcaggag	cttccggcgc	atcgggggtg	cagagatcca	840
gatggtcatc	ttactcatcg	ccacctctct	ggtgggtgctc	atctgctcca	ttccgctcgt	900
gggtgcgagt	ttcatcaacc	agttatatca	gccaaagtgtg	gtgaaagaca	tcagcagaaa	960
cccggatttg	caggccatca	gaattgcttc	tgtgaacccc	atcctggacc	cttggatcta	1020
catccttctt	cggaagactg	tgctcagtaa	agccatagaa	aagatcaagt	gcctcttctg	1080
ccgcattggg	ggttctgcca	gagacggttc	agcacagcac	tgctcagaga	gtcggaggac	1140
atcttctgac	atgtctggcc	actccgctc	cttctctctg	cgggagttga	gggagatcag	1200
oagcacctct	cadaccctcc	tatacctgcc	agacctaaact	gaaagcagcc	tggaggcaaa	1260
gaatttgctt	ccaggtaogc	atggcatggg	cctgacccaa	gcagacacca	cctcgtgag	1320
aactttgoga	atttcagaga	cctcagactc	ctcccagggc	caggactctg	agagtgtctt	1380
gttggtggat	gaggttagtg	ggagccagag	agaggagcct	gcctctaagg	ggaactctct	1440
gcaagtcaog	ttccccagtg	aaacgctgaa	attatctgaa	aaatgtatat	agtagcttaa	1500
a						1501

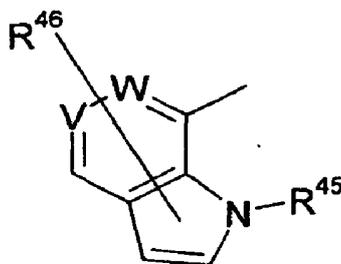
Lisboa, 25 de Novembro de 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de fórmula (I) ou um seu sal



caracterizado pelo facto de
o anel D ser um grupo de fórmula (II),



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

R^{46} representa $-H$, halogéneo, alquilo C_{1-6} que pode estar substituído por um mais halogéneos ou $-O-$ alquilo C_{1-6} ,

V e W representam CH,

X^1 representa metileno,

B^5 representa um hetero-anel bicíclico que pode estar substituído por um ou mais grupos seleccionados no grupo constituído por halogéneo e alquilo C_{1-6} ,

o anel E representa ciclo-hexano-1,4-di-ilo,

R^1 e R^2 representam H,

Y representa CH,

Z representa uma ligação e

R³ representa -CO₂H.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1 ou um seu sal, caracterizado pelo facto de B⁵ representar quinolilo, isoquinolilo, benzofurilo ou benzotienilo, podendo cada um deles estar substituído por um ou mais grupos seleccionados no grupo constituído por flúor, cloro e metilo.

3. Composto ou um seu sal, caracterizado pelo facto de ser representado por

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

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

ácido trans-4-[(1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]-ciclo-hexanocarboxílico,

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

ácido trans-4-[(1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]-ciclo-hexanocarboxílico,

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

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

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

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

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

ácido trans-4-[(1-(5-cloro-1-benzofuran-2-il)-metil]-5-(trifluorometil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexanocarboxílico,

ou os sais destes compostos, entre os compostos ou os seus sais de acordo com a reivindicação 1.

4. Composto ou um seu sal, caracterizado pelo facto de ser representado por

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

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

ácido trans-4-[(1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]-ciclo-hexanocarboxílico,

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

ácido trans-4-[(1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]-ciclo-hexanocarboxílico.

ou os sais destes compostos, entre os compostos ou os seus sais de acordo com o descrito na reivindicação 3.

5. Composto ou um seu sal caracterizado pelo facto de ser

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

ou um seu sal, entre os compostos ou os seus sais de acordo com o descrito na reivindicação 4.

6. Composto ou um seu sal caracterizado pelo facto de ser

o ácido trans-4-[[[5-fluoro-1-(quinolin-2-ilmetil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexano-carboxílico

ou um seu sal, entre os compostos ou os seus sais, de acordo com o descrito na reivindicação 4

7. Composto ou um sal caracterizado pelo facto de ser

ácido trans-4-[[[1-(quinolin-2-ilmetil)-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)metil]ciclo-hexano-carboxílico

ou um seu sal, entre os compostos ou os seus sais, de acordo com o descrito na reivindicação 4.

8. Composto ou sal, caracterizado pelo facto de ser

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

ou um seu sal, entre os compostos ou os seus sais, de acordo com o descrito na reivindicação 4.

9. Composto ou um sal, caracterizado pelo facto de ser

ácido trans-4-[(1-(isoquinolin-3-ilmetil)-5-(trifluoro-metil)-1H-indol-7-il]carbonil}amino)-metil]-ciclo-hexanocarboxílico

ou um seu sal, entre os compostos ou os seus sais, de acordo com o descrito na reivindicação 4.

10. Composição farmacêutica caracterizada pelo facto de compreender o composto ou um seu sal, de acordo com uma qualquer das reivindicações de 1 a 9 e um excipiente aceitável sob ponto de vista farmacêutico.

11. Composição farmacêutica caracterizada pelo facto de se destinar ao tratamento de insuficiência renal crónica ou de nefropatia diabética e ainda por compreender o composto ou um seu sal, tal como descrito em uma qualquer das reivindicações de 1 a 9

12. Composto ou um seu sal, de acordo com o descrito em uma qualquer das reivindicações de 1 a 9, caracterizado pelo facto de se destinar à utilização no tratamento de insuficiência renal crónica ou de nefropatia diabética.

Lisboa, 25 de Novembro de 2014.

RESUMO

DERIVADOS DO ÁCIDO 4-(INDOL-7-ILCARBONILAMINOMETIL)CICLO-HEXANOCARBOXÍLICO COMO ANTAGONISTAS DE RECEPTORES EP4, ÚTEIS NO TRATAMENTO DE INSUFICIÊNCIA RENAL CRÓNICA OU DE NEFROPATIA DIABÉTICA

A presente invenção tem por objecto um composto de amida útil como princípio activo de uma composição farmacêutica, por exemplo, uma composição farmacêutica para o tratamento de insuficiência renal crónica e/ou de nefropatia diabética.