República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019024114-0 A2

(22) Data do Depósito: 17/05/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 02/06/2020

(54) Título: COMPOSTO, E, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE UMA RESPOSTA IMUNE E DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO

(51) Int. Cl.: C07D 403/12; A61P 35/00; A61K 31/675.

(30) Prioridade Unionista: 18/05/2017 EP PCT/EP2017/062008.

(71) Depositante(es): IDORSIA PHARMACEUTICALS LTD.

(72) Inventor(es): HEINZ FRETZ; ISABELLE LYOTHIER; JULIEN POTHIER; SYLVIA RICHARD-BILDSTEIN; THIERRY SIFFERLEN.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018062865 de 17/05/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/210995 de 22/11/2018

(85) Data da Fase Nacional: 14/11/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se aos derivados da fórmula **(**I) Fórmula **(**I) em que R1, e R2 são como descritos na descrição, à sua preparação, aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e ao seu uso como produtos farmacêuticos, às composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos da fórmula **(**I), e especialmente ao seu uso como moduladores do receptor EP2 de prostaglandina 2.

COMPOSTO, E, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE UMA RESPOSTA IMUNE E DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO

[001] Refere-se a presente invenção a novos derivados de indol *N*-substituídos da fórmula (I) e ao seu uso como compostos farmacêuticos. A invenção também tem a ver com aspectos relacionados incluindo processos para a preparação dos compostos, composições farmacêuticas que contêm uma ou mais composições que contêm um ou mais compostos da fórmula (I), e o seu uso como moduladores do receptor EP2 de PGE2 (alias PTGER2, alias Subtipo EP2 do Receptor PGE2). Com particularidade, os compostos da fórmula (I) podem ser utilizados como agentes únicos ou especialmente em combinação com um ou mais agentes terapêuticos como especialmente um modulador do receptor EP4 de PGE2 (alias PTGER4, alias EP4R, alias subtipo EP4 do receptor de PGE2) e/ou quimioterápicos e/ou radioterápicos e/ou imunoterápicos na prevenção / profilaxia ou tratamento de cânceres; em particular na prevenção / profilaxia ou tratamento de melanoma; câncer de pulmão; câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; e neuroblastoma.

[002] A Prostaglandina E2 (PGE2) é um lipídio bioativo que pode provocar uma ampla gama de efeitos biológicos associados com inflamação e câncer. A PGE2 pertence à família de lipídios prostanoides. A ciclooxigenase (COX) é a enzima limitativa da velocidade na síntese de mediadores biológicos denominados prostanóides, que consistem em prostaglandina PGD2, PGE2, PGF2α, prostaciclina PGI2 e tromboxano TXA2. Os prostanoides funcionam através da ativação de sete receptores transmembranares acoplados a proteína G (GPCR), em particular EP1, EP2, EP3 e EP4 são receptores para PGE2. A ativação de EP2 e EP4 pela PGE2 estimula a adenilato ciclase, resultando na elevação dos níveis de cAMP citoplasmático para iniciar múltiplos eventos a jusante via seu protótipo protéico Quinase A. Além disso, a PGE2 também é capaz de sinalizar por

intermédio de PI3K/AKT e de sinalizar Ras-MAPK/ERK

[003] Os cânceres figuram entre as principais causas de morte no mundo. Os tumores são compostos por células cancerosas malignas anormalmente proliferantes, mas também por um microambiente de suporte funcional. Este microambiente tumoral é constituído por uma disposição complexa de células, componentes da matriz extracelular e moléculas sinalizadoras e é estabelecido pela comunicação alterada entre células estromais e tumorais. À medida que os tumores se expandem, eles provocam a produção de diversos fatores que podem ajudar o tumor a crescer, tais como fatores angiogênicos (que promovem o crescimento de vasos sangüíneos) ou que podem ajudar a evitar o ataque da resposta imune do hospedeiro. A PGE2 é um fator imuno-modulador produzido em tumores.

[004] Está plenamente estabelecido que a COX2, principalmente por intermédio de PGE2, promove o crescimento global de tumores e é regulada positivamente e se correlaciona com o resultado clínico em uma alta porcentagem de cânceres comuns, especialmente câncer colo-retal, gástrico, esofágico, pancreático, de mama e de ovário. Altos níveis de expressão de COX-2 e PGE2 estão associados à transformação neoplásica, crescimento celular, angiogênese, invasividade, metástase e evasão imune.

[005] A descoberta de que a COX2 é superexpressa e desempenha um papel importante na carcinogênese nos cânceres gastrintestinais (GI), incluindo, entre outros, câncer esôfago, gástrico e colorretal, levou ao fato de os inibidores da COX (Coxibs), incluindo o Celecoxib, e outros fármacos anti-inflamatórios não-esteróides (NSAID), incluindo a aspirina, estão entre os agentes quimiopreventivos de câncer mais estudados atualmente (para revisão vide, por exemplo, Wang R et al, Curr Pharm Des. 2013;19(1):115-25; Garcia Rodriguez LA et al, Recent Results Cancer Res. 2013;191:67-93, Sahin IH et al, Cancer Lett. 2014 Apr 10;345(2):249-57; Drew DA et al, Nat Rev Cancer 2016, 16:173; Brotons C et al, Am J Cardiovasc Drugs. 2015

Apr; 15(2):113)

[006] Além de COX2 e PGE2, também os receptores EP, especialmente EP2 e EP4, são superexpressos de forma aberrante em vários tipos de câncer, especialmente em câncer gastrointestinal (GI) e câncer pancreático. Além disso, a superexpressão de PGE2 e/ou EP2 e/ou EP4 correlaciona-se com a progressão de enfermidades em alguns tipos de câncer, tais como o carcinoma de células escamosas esofágico (Kuo KT et al, Ann Surg Onc 2009; 16 (2), 352-60); o carcinoma de células escamosas do pulmão (Alaa M et al, Int J Oncol 2009, 34 (3); 805-12); o câncer da próstata (Miyata Y et al., Urology 2013, 81 (1): 136-42); Badawi AF e Badr MZ Int J Cancer. 2003, 103 (1): 84-90); o carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço (Gallo O et al, Hum Pathol. 2002, 33(7):708-14).

[007] De acordo com estudos realizados com Coxibs, em camundongos, o knockout de COX1, COX2, prostaglandina E sintase microssomal 1 (mPTGES1), EP2 ou EP4 resultou na redução da incidência e progressão tumoral em diferentes modelos tumorais. Por outro lado, a superexpressão de COX2 ou mPTGES1 em camundongos transgênicos resultou em aumento da incidência tumoral e da carga tumoral (para revisão vide Nakanishi M. e Rosenberg D.W., Seminars in Immunopathology 2013, 35: 123–137; Fischer SM et al Cancer Prev Res (Phila) 2011 Nov;4(11):1728-35; Fulton AM et al Cancer Res 2006; 66(20); 9794-97).

[008] Diversos estudos farmacológicos foram conduzidos em camundongos para inibir o crescimento e a progressão tumoral utilizando-se antagonistas do receptor EP ou inibidores da COX2 em diferentes modelos tumorais. Entre outros, os antagonistas do PE e/ou os inibidores da COX2 reduziram o crescimento tumoral e as metástases em modelos experimentais de câncer colorretal (por exemplo, Yang L et al Cancer Res 2006, 66(19), 9665-9672; Pozzi A.et al JBC 279(28); 29797-29804), carcinomas do pulmão (Sharma S et al Cancer Res 2005 65(12), 5211-5220), câncer gastro-intestinal

(Oshima H et al Gastroenterology 2011, 140(2); 596-607; Fu SL et al world J Gastroenterol 2004, 10(13); 1971-1974), câncer de mama (Kundu N et al, Breast Cancer Res Tresob 117, 2009; 235-242; Ma X et al, OncoImmunology 2013; Xin X et al Lab Investigation 2012, 1-14; Markosyan N et al; Breast Cancer Res 2013, 15:R75), câncer de próstata (Xu S et al, Cell Biochem Biophys 2014, Terada et al Cancer Res 70(4) 2010; 1606-1615), câncer pancreático (Al-Wadei HA et al, PLOS One 2012, 7(8):e43376; Funahashi H et al, Cancer Res 2007, 67(15):7068-71). Inibidores de COX2 foram aprovados para o tratamento de polipose adenomatosa familiar (PAF), que é uma síndrome de pré-disposição hereditária para câncer colorretal, mas mais tarde recolhida devido a efeitos colaterais cardiovasculares.

[009] Mecanicamente, a sinalização de PGE2 está envolvida principalmente no crosstalk entre células tumorais e estromais, criando assim um micro ambiente que é favorável ao crescimento do tumor. Em particular, a sinalização de PGE2 via EP2 e EP4 pode, por exemplo (i) suprimir a citotoxicidade e a produção de citocinas de células assassinas naturais, (ii) inclinar a polarização de macrófagos associados a tumores para macrófagos M2 promotores de tumor (vide, por exemplo, Nakanishi Y et al Carcinogenesis 2011, 32: 1333-39), (iii) regular a ativação, expansão e função executora de ambas as Tregs (células T reguladoras) e MDSC (células supressoras derivadas de mieloides), que são células imunossupressoras potentes que se acumulam em tumores tanto em pacientes humanos quanto em modelos de animais experimentais (vide, por exemplo, Sharma S et al, Cancer Res 2005, 5(12):5211-20; Sinha P et al Cancer Res 2007, 67(9), 4507-4513; Obermajer N et al, Blood 2011, 118(20):5498-5505); (iv) regulagem para baixo de IFN-γ, TNF-α IL-12 e exdpressão de IL-2 em células imunes, tais como células assassinas naturais, células T, células dendríticas e macrófahos, comprometendo a capacidade dessas células imunológicas de induzir a apoptose de células tumorais e restringir a tumorigênese (vide, por

exemplo, Bao YS et al, Int Immunopharmacol. 2011;11(10):1599-605; Kim JG and Hahn YS, Immunol Invest. 2000;29(3):257-69; Demeuere CE et al, Eur J Immunol. 1997;27(12):3526-31; Mitsuhashi M et al, J Leukoc Biol. 2004;76(2):322-32; Pockaj BA et al , Ann Surg Oncol. (v) suprimir a ativação, a capacidade de resposta da IL-2, a expansão e a citotoxicidade das células T, contribuindo assim para a imuno supressão local (vide, por exemplo, Specht C et al, Int J Cancer 200191:705-712); (vi) inibir a maturação de células dendríticas, sua capacidade de apresentar antígenos e produzir IL-12, resultando na ativação abortiva de células T citotóxicas (vide, por exemplo, Ahmadi M et al, Cancer Res 2008, 68(18):7250-9; Stolina M et al, J Immunol 2000, 164:361-70); (vii) regular a angiogênese tumoral (formação de novos vasos sangüíneos para suprimento de nutrientes e oxigênio), aumentando a motilidade e a sobrevivência das células endoteliais, bem como aumentando a expressão de VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) (vide, por exemplo, Zhang Y e Daaka Y, Blood 2011;118(19):5355-64; Jain S et al, Cancer Res. 2008; 68(19):7750-9; Wang e Klein, Molecular Carcinogenesis 2007, 46:912-923; (viii) aumentar a sobrevivência das células tumorais (via PI3K/AKT e sinalização de MAPK). Para revisão vide, por exemplo, Kalinski P, J Immunol 2012, 188(1), 21-28; Obermajer N et al, Oncoimmunology 1(5), 762-4; Greenhough A et al, carcinogenesis 2009, 30(3), 377-86; Wang D e Dubois RN, Gut 2006, 55, 115-122; Harris SG et al Trends Immunol 2002, 22, 144-150).

[0010] Demonstrou-se que os Coxibs tornam as células tumorais mais sensíveis à radiação e ao tratamento quimioterápico e que vários ensaios clínicos foram realizados ou estão em eamento combinando Coxibs com radio e/ou quimioterapia. (para revisão vide, por exemplo, Ghosh N et al, Pharmacol Rep. 2010 Mar-Apr;62(2):233-44; Davis TW et al, Am J Clin Oncol. vide igualmente Higgins JP et al, Cancer Biol Ther 2009, 8:1440-49).

[0011] Além disso, há alguma evidência de efeitos aditivos e/ou

sinérgicos entre os inibidores do Coxib e do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR). (vide, por exemplo, Zhang X et al, Clin Cancer Res. 2005, 11(17):6261-9; Yamaguchi NH et al, J Gastrointest Oncol. e com inibidores de aromatase (vide, por exemplo, Generali D et al, Br J Cancer. 2014;111(1):46-54; Lustberg MB et all, Clin Breast Cancer. 2011 Aug;11(4):221-7; Falandry C et al, Breast Cancer Res Treat. 2009 Aug;116(3):501-8); Chow LW et al, J Steroid Biochem Mol Biol. 2008, 111(1-2):13-7).

[0012] Além disso, efeitos aditivos / sinérgicos foram observados em diferentes modelos de tumores de camundongos quando a Aspirina (um inibidor de COX1 / 2) foi combinada com um anticorpo anti-VEGF (Motz GT et al; Nsob Med 2014 20(6):607) e esta combinação encontra-se atualmente sob investigação em ensaios clínicos (NCT02659384).

[0013] Recentenmente, foi demonstrado que, se combinadas, abordagens imunoterapêuticas diferentes podem ter uma eficácia antitumoral aumentada. Devido às propriedades imunomoduladoras da PGE2, os Coxibs foram assim também utilizados em combinação com diferentes abordagens imunoterapêuticas. Em particular, efeitos aditivos ou mesmo sinérgicos puderam ser observados quando os Coxibs foram combinados com a vacinação de células dendríticas em um modelo de glioma em ratos e em um modelo de mesotelioma ou melanoma em camundongos. (Zhang H et al, Oncol Res. 2013;20(10):447-55; Veltman JD et al, BMC Cancer. 2010;10:464; Toomey D et all, Vaccine. 2008 Jun 25;26(27-28):3540-9); com factor de estimulação de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) em tumores cerebrais de camundongos (Eberstal S et al, Int J Cancer. 1 de Jun 2014; 134 (11): 2748-53); com interferon gama (IFN-□□ em tumores cerebrais (Eberstål S et al., Cancer Immunol Immunother. 2012, 61 (8): 1191-9), com vacinação de células dendríticas ou com GM-CSF em um modelo de câncer de mama de camundongo (Hahn T et al, Int J Câncer, 2006,118 (9):

2220-31) e com interferon adenoviral beta (IFN-□) em um modelo de mesotelioma de camundongo (DeLong P et al, Cancer Res. 2003 Nov 15;63(22):7845-52). Ao longo destas linhas, os efeitos aditivos ou mesmo sinérgicos dos antagonistas dos Coxibs e/ou EP2 e/ou EP4 podem também ser considerados com agentes que atuam na proteína 4 associada a linfócitos T citotóxicos (CTLA-4) tais como anticorpos anti-CTLA-4; anticorpos anti-TIM-3, anticorpos anti-Lag-3; anticorpos anti-TIGIT; ou, em particular, com agentes que atuam na proteína 1 de morte celular programada (PD1), tais como anticorpos anti-PD1 ou anti-PDL1 (ligando 1 de morte celular programada) (Yongkui Li et al Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374; Zelenay S et al, Cell 2015, 162; 1-14; WO2013/090552, que indica um efeito sinérgico de duplo bloqueio EP2 e EP4 em combinação com agentes que atuam no PD1).

[0014] A adenosina é outro fator endógeno com propriedades anti-inflamatórias que é gerado através da atividade de ectonucleotidases, CD39 e CD73, expressas em vários tipos de células, incluindo as células T reguladoras (Treg) (Mandapathil et al., J Biol Chem. 2010; 285(10):7176-86). As células imunológicas também respondem à Adenosina, porque elas carregam receptores para ADO, que são principalmente do tipo A2a / A2b (Hoskin DW, et al, Int J Oncol 2008, 32: 527-535). A sinalização por intermédio de receptores de adenosina e receptores EP2 / EP4 converge na adenilil ciclase citoplasmática, levando à supra-regulação de cAMP. Foi demonstrado que a Adenosina e a PGE2 cooperam na supressão das respostas imunes mediadas por células T reguladoras. (Mandapathil M et al, J Biol Chem. 2010; 285(36):27571-80; Caiazzo E et al, Biochem Pharmacol. 2016; 112:72-81).

[0015] Assim, os presentes antagonistas de EP2 e/ou EP4 podem ser úteis, isolafamente ou em combinação com um ou mais agentes terapêuticos e/ou quimioterápicos e/ou radioterápicos e/ou imunoterápicos; em particular

em combinação com quimioterapias, radioterapias, inibidores de EGFR, inibidores de aromatase, fármacos anti-angiógicos, inibidores de adenosina, imunoterapias, tais como, especialmente, o bloqueio de PD1 e/ou PDL1, ou outras terapias direcionadas; para a prevenção / profilaxia ou tratamento de cânceres, principalmente para a prevenção / profilaxia ou tratamento de câncer da pele, incluindo melanoma, inclusive melanoma metastático; câncer do pulmão inclusive câncer do pulmão de células n pequenas; câncer da bexiga inclusive câncer de bexiga urinária, carcinoma das células uroteliais; carcinomas renais incluindo carcinoma das células renais, carcinoma metastático das células renais, carcinoma metastático das células claras renais; cânceres gastrointestinais incluindo câncer colorretal, câncer colorretal metastático, polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer esofágico, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e câncer pancreático, tais como adenocarcinoma pancreático ou carcinoma ductal pancreático; câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; neuroblastoma; câncer da próstata incluindo câncer da próstata resistente à castração; tumores cerebrais incluindo metástases cerebrais, gliomas malignos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas; câncer da mama incluindo carcinoma da mama triplo negativo; tumores orais; tumores nasofaríngeos; câncer torácico; câncer de cabeça e pescoço; leucemias incluindo leucemia mieloide aguda, leucemia de células T adultas; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma da tireóide incluindo carcinoma papilar da tireóide; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; osteossarcoma; rabdomiossarcoma; Sarcoma de Kaposi; linfoma incluindo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; mielomas múltiplos; e tumores induzidos por vírus.

[0016] Além disso, os antagonistas seletivos ou duplos de EP2 e/ou EP4 podem ser úteis em várias outras enfermidades ou distúrbios que respondem, por exemplo, ao tratamento com inibidores da COX2, com a

vantagem de que os antagonistas EP2 e/ou EP4 não devem possuir os potenciais efeitos colaterais cardiovasculares observados com os inibidores de COX2, que são principalmente devidos à interferência com a síntese de PGI2 e TXA2 (vide, por exemplo, Boyd MJ et al, bioorganic e medicinal chemistry letters 21, 484, 2011)). Por exemplo, o bloqueio da produção de prostaglandinas pelos inibidores de COX é o tratamento de escolha quanto à dor, incluindo especialmente a dor inflamatória e a menstruação dolorosa. Deste modo, os antagonistas EP2 e/ou EP4 e/ou duplo EP2 / EP4 podem ser úteis para o tratamento da dor, especialmente da dor inflamatória. Evidências de camundongos eliminados por EP2 sugerem que antagonistas de EP2 podem ser usados para o tratamento de hiperalgesia inflamatória (Reinold H et al, J Clin Invest 2005, 115(3):673-9). Além disso, os antagonistas EP4 têm efeito benéfico in vivo nos modelos de dor inflamatória (por exemplo, Murase A, Eur J Pharmacol 2008; Clark P, J Pharmacol Exp Ther. 2008; Maubach KA Br J Pharmacol. 2009; Colucci J Bioorg Med Chem Lett. 2010, Boyd MJ et al, Bioorg Med Chem Lett 2011, Chn Q et al Br J Phramacol 2010, Nakao K et al, J Pharmacol Exp Ther. 2007 Aug;322(2):686-94). A administração de um EP2 em combinação com um antagonista EP4 demonstrou inibição significativa, mas parcial, da inflamação articular no modelo de artrite induzida por colágeno em camundongos (Honda T et al J Exp Med 2006, 203(2):325-35).

[0017] Os antagonistas EP2 e/ou duplo EP2 / EP4 podem ser úteis para diminuir a fertilidade feminina, ou seja, foi demonstrado que previnem a gravidez se usados como contraceptivos em macacos (Peluffo MC et al. Hum Reprod 2014). Camundongos naucateados por EP2 tiveram a fertilidade diminuída, menores tamanhos de ninhada e expansão do cumulus reduzida (Matsumoto et al, Biology of reproduction 2001, 64; 1557-65; Hitzaki et al, PNAS 1999, 96(18), 10501-10506; Tilley SL J Clin Inves 1999, 103(11):1539-45; Kennedy CR et al, Nsob Med 1999 5(2):217-20).

[0018] Há também a razão pela qual os antagonistas de EP2 e/ou EP4 podem ser úteis para prevenir ou tratar a endometriose: por exemplo, EP2, EP3 e EP4 e COX2 são superexpressos em linhas celulares e tecidos de endometriose (por exemplo, Santulli P et al J Clin Endocrinol Metab 2014, 99 (3): 881-90); demonstrou-se que o tratamento antagonista inibe a aderência de células endometriais in vitro (Lee J et al. Biol Reprod 2013, 88 (3): 77; Lee J et al Fertil Steril 201, 93 (8): 2498-506); demonstrou-se que os inibidores de COX2 reduzem as lesões endométricas em camundongos através de EP2 (Chuang PC et al., Am J Pathol 2010, 176 (2): 850-60); e o tratamento antagonista demonstrou induzir a apoptose de células endométricas in vitro (Banu SK et al, MOl endocrinol 2009, 23(8) 1291-305).

[0019] Os antagonistas duplos EP2 / EP4, ou a combinação de antagonistas EP2 seletivos com um antagonista EP4 seletivo, podem ser de uso potencial para distúrbios auto-imunes; por exemplo, demonstraram ser eficazes no modelo de camundongo para esclerose múltipla (EM) (Esaki Y et al PNAS 2010, 107 (27): 12233-8; Schiffmann S et al, Biochem Pharmacol. 2014, 87(4): 625-35 vide também Kofler DM e outros J Clin Invest 2014, 124 (6): 2513-22). A ativação da sinalização de EP2 / EP4 em céulas in vitro (Kojima F et al, Prostaglandins Other Lipid Medisob 2009, 89: 26-33) ligou antagonistas duais ou seletivos de EP2 e/ou EP4 ao tratamento da artrite reumatóide. Também foram relatados níveis elevados de PGE (2) no líquido sinovial e cartilagem de pacientes com osteoartrite (OA) e foi demonstrado que a PGE2 estimula a degradação da matriz em condrócitos da osteoartrite através do receptor EP4. (Attur M et al, J Immunol. 2008;181(7):5082-8).

[0020] A superexpressão de EP4 está associada com a reção inflamatória aumentada em placas ateroscleróticas de pacientes (Cipollone F et al, Artherioscler Thromb Vasc Biol 2005, 25(9); 1925-31), deste modo o uso de antagonistas EP4 e/ou duplos EP2/EP4 pode ser indicado para a estabilização de placas e prevenção / profilaxia de síndromes isquêmicas

agudas. Além disso, a deficiência de EP4 suprime a aterosclerose precoce, ao comprometer a sobrevivência dos macrófagos (Babaev VR et al, Cell Metab. 2008 Dec;8(6):492-501)

[0021] Os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 também podem ser de utilidade no tratamento de pneumonia: a administração intrapulmonar de células apoptóticas demonstrou que a PGE (2) por intermédio de EP2 é responsável pelo comprometimento subsequente do recrutamento pulmonar de leucócitos e pela depuração de Streptococcus pneumoniae, bem como geração aumentada de IL-10 in vivo (Medeiros AI et al J Exp Med 2009 206(1):61-8).

[0022] Além disso, os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 podem ser de utilidade para o tratamento de enfermidades neurodegenerativas (para revisão vide Cimino PJ et al, Curr Med Chem. 2008;15(19):1863-9). O receptor de EP2 acelera a progressão da inflamação em um modelo de camundongo de esclerose lateral amiotrófica (ELA) (Liang X et al, Ann Neurol 2008, 64 (3): 304-14); Os inibidores de COX2 demonstraram-se neuroprotetores em modelos de roedores de acidente vascular cerebral, enfermidade de Parkinson e ALS (para revisão vide Liang X et al. J Mol Neurosci 2007, 33 (1): 94-9), neurotoxicidade diminuída em camundongos naucateador por EP2 tratados com toxican parkinsoniano (Jin J et ai, J Neuroinflamation 2007, 4: 2), a PGE2 por intermédio de EP2 agrava a neurodegeneração em células de rato cultivadas (Takadera T et al, Life Sci 2006, 78 (16): 1878-83); menor carga amilóide foi observada no modelo de camundongo com enfermidade de Alzheimer, se cruzadas com camundongos naucateados por EP2 (Liang X e cols. J Neurosci 2005, 25 (44): 10180-7; Keene CD et al, Am J Pathol. 2010, 177(1):346-54). Os camundongos nulos EP2 são protegidos da lesão neuronal mediada por imunidade inata / dependente de CD14 na enfermidade neurodegenerativa (Shie FS et al. Glia 2005, 52 (1): 70-7); PGE2 por intermédio de EP2 aumenta a expressão da

proteína precursora amilóide (APP) em células microgliais de rato cultivadas (Pooler AM et al Neurosci. Lett. 2004, 362(2):127-30). O antagonista EP2 limita o dano oxidativo da ativação da imunidade inata (injeção intracraniana de LPS) no cérebro e pode ser utilizado para demência associada a Alzheimer ou VIH (Montine TJ et al, J Neurochem 2002, 83 (2): 463-70). Em um modelo de camundongo com doença de Alzheimer, a função cognitiva poderia ser aperfeiçoada pela inibição genética e farmacológica de EP4 (Hoshino T et al, J Neurochem 2012, 120(5):795-805).

[0023] Os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 também podem ser de utilidade para o tratamento de enfermidade renal policística autossômica dominante (ADPKD): a PGE2 por intermédio de EP2 induz a cistogênese de células epiteliais renais humanas; e constatou-se que a EP2 foi superexpressa em amostras de pacientes (Elberg G et al, Am J Physiol Renal Physiol 2007, 293(5):F1622-32).

[0024] Os antagonistas EP2 e/ou duplos EP2 / EP4 também podem ser de utilidade para o tratamento de osteoporose: o PGE2 estimula a reabsorção óssea principalmente por intermédio de EP4 e parcialmente por intermédio de EP2 (Suzawa T et al, Endocrinology. 2000 Apr;141(4):1554-9), camundongos naucateados por EP4 mostram reabsorção óssea prejudicada (Miyaura C et al, J Biol Chem 2000, 275(26): 19819-23) e um antagonista de EP4 mostrou inibição parcial de osteoclastogênese estimulada por PGE(2) e reabsorção óssea osteoclástica (Tomita M et al, Bone. 2002 Jan;30(1):159-63).

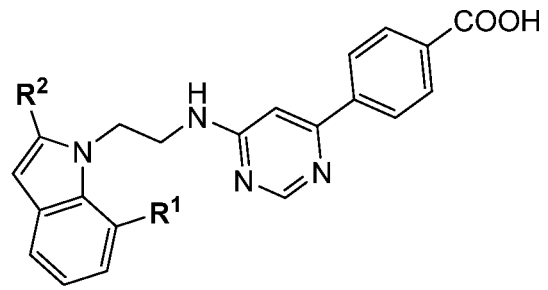
[0025] O documento WO2008/152093 expõe moduladores seletivos do receptor EP2 que compreendem um anel indol ligado ao restante da molécula na posição 3, e uma porção pirimidina que, no entanto, não é substituída por um substituinte aromático ligado diretamente. O documento WO2006/044732 descreve compostos de pirimidina que são moduladores de PGD2 reivindicados como úteis, por exemplo, no tratamento de doenças

alérgicas. O documento WO2008/006583 expõe derivados de pirimidina que são inibidores de ALK-5. Os documentos WO2006/044732 e WO2008/039882 expõem determinados derivados de pirimidina como antagonistas do receptor da prostaglandina D2. Derivados de Pirimidin-2-il estão expostos nos documentos WO2013/020945, WO2012/127032, WO2011/144742, Bioorg. Med. Chem 2011, 21(13) 4108-4114 e Bioorg. Med. Chem 2011, 21(1) 66-75. Alguns compostos de indol-1-acetamida são conhecidos como compostos de biblioteca, por exemplo, CAS 1448123-30-5 e CAS 1448075-88-4. Outros compostos que se alega serem ativos como agentes anti-câncer encontram-se expostos nos documentos WO2006/128129, WO2008/008059 e Bioorg. Med. Chem 2013, 21(2), 540-546. Os documentos WO2013/163190 e WO2015/058031 descrevem certos inibidores de DNA-PK que interagem com os processos de reparo de DNA. Os compostos descritos são considerados úteis para sensibilizar células cancerígenas e aumentar a eficácia da quimioterapia e radioterapia do câncer.

[0026] A presente invenção proporciona novos derivados de indol *N*-substituídos da fórmula (I) que são moduladores do receptor de prostaglandina 2 EP2. Deste modo, os presentes compostos podem, como agentes únicos ou especialmente em combinação com um ou mais agentes terapêuticos, como especialmente um modulador do receptor EP4 de PGE2, ser de utilidade para a prevenção / profilaxia ou tratamento de enfermidades que respondem ao bloqueio dos receptores EP2 (ou, se usados em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2, para o bloqueio dos receptores EP2 e EP4), tais como especialmente cânceres; bem como dor, incluindo especialmente a dor inflamatória e menstruação dolorosa; endometriose; síndromes isquêmicas agudas em pacientes com aterosclerose; pneumonia; enfermidades neurodegenerativas incluindo esclerose lateral amiótrica, acidente vascular cerebral; doença de Parkinson, doença de Alzheimer e demência associada ao HIV; enfermidade renal policística autossômica

dominante; e controle da fertilidade feminina.

[0027] 1) Um primeiro aspecto da invenção refere-se aos compostos da fórmula (I)



Fórmula (I)

em que

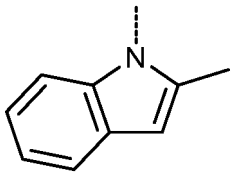
R1 representa hidrogênio ou metila;

R2 representa metila, gromo, cloro, ou ciano.

[0028] A presente invenção também inclui compostos marcados isotopicamente, especialmente compostos marcados por ^{2}H (deuterio) da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) a 7), compostos esses que são idênticos aos compostos da fórmula (I), com a exceção de que um ou mais átomos foram cada um deles substituídos por um átomo dotado do mesmo número atômico, mas uma massa atômica diferente da massa atômica usualmente encontrada na natureza. Os compostos rotulados isotopicamente, especialmente os compsotos rotulados por ^{2}H (deutério) da fórmula (I) e os seus sais estão situados dentro do escopo da presente invenção. A substituição de hidrogênio pelo isótopo ^{2}H (deutério) mais pesado pode conduzir a maior estabilidade metabólica, resultando, por exemplo, em meia vida *in-vivo* aumentada ou em requisitos de dosagem reduzida, ou pode conduzir a inibição reduzida das enzimas de citocromo P450, resultando, por exemplo, em um perfil de segurança aperfeiçoado. De acordo com uma concretização da invenção, os compostos da fórmula (I) não são rotulados isotopicamente, ou eles são rotulados somente com um ou mais átomos de deutério. De acordo com uma sub-concretização, os compostos da fórmula (I) não são rotulados isotopicamente em hipótese alguma. Os compostos da fórmula (I) rotulados

isotopicamente podem ser preparados em analogia aos métodos que se encontram descritos mais adiante no presente caso, mas utilizando a variação isotópica apropriada de reagentes ou materiais de partida apropriados.

[0029] No presente pedido de patente, uma ligação traçada com uma linha pontilhada mostra o ponto de anexação do radical traçado. Por exemplo, o radical traçado em seguida



é compreendido pelo grupo 2-metil-1*H*-indol-1-il.

[0030] Quando a forma do plural é utilizada para compostos, sais, composições farmacêuticas, enfermidades e assemelhados, pretende-se com isso que signifique também um único composto, sal ou assemelhado.

[0031] Qualquer referência aos compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) a 7) deve ser entendida como referindo-se também aos sais (e especialmente aos sais farmaceuticamente aceitáveis) de tais compostos, conforme for apropriado e conveniente.

[0032] O termo "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se aos sais que retêm a atividade biológica desejada do composto em questão e exibem efeitos toxicológicos indesejáveis mínimos. Esses sais incluem os sais inorgânicos ou ácidos orgânicos e/ou de adição de base, dependendo da presença de grupos básicos e/ou ácidos no composto em questão. Para referência vide, por exemplo, "Handbook of Phramaceutical Salts. Properties, Selection e Use.", P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, 2008; e "Pharmaceutical Salts e Co-crystals", Johan Wouters e Luc Quéré (Eds.), RSC Publishing, 2012.

[0033] As definições proporcionadas no presente caso destinam-se a ser aplicadas uniformemente aos compostos da fórmula (I), tais como definidos em qualquer uma das concretizações 1) a 6), e, *mutatis mutandis*, por toda a descrição e nas reivindicações a não ser que uma outra definição

expressamente estabelecida proporcione uma definição mais ampla ou mais restrita. É amplamente compreendido que uma definição ou uma definição preferida de um termo define e pode substituir o respectivo termo independentemente de (e em combinação com) qualquer definição ou definição preferida de qualquer um dos outros termos tais como definidos no presente caso.

[0034] Sempre que um substituinte é designado como opcional, entende-se que esse substituinte pode estar ausente, caso esse em que todas as posições com uma valência livre (à qual esse substituinte opcional poderia ter sido ligado; por exemplo, em um anel aromático, o carbono do anel átomos e/ou os átomos de nitrogênio de anel tendo uma valência livre) são substituídos por hidrogênio quando for apropriado. Da mesma forma, caso o termo "opcionalmente" seja usado no contexto de heteroátomo(s) (do anel), o termo significa que o(s) respectivo(s) heteroátomo(s) opcional(is), ou similares, está(ão) ausente(s) (ou seja, uma determinada fração não contém heteroátomo(s)/é um carbociclo/ou similar), ou o(s) respectivo(s) heteroátomo(s) opcional(is), ou similares, está(ão) presente(s) conforme definido explicitamente.

[0035] O termo "halogênio" significa flúor, cloro, bromo, ou iodo; especialmente flúor, cloro, ou bromo; de preferência flúor ou cloro.

[0036] O termo "alquila", usado insoladamente ou em combinação, refere-se a um grupo hidrocarboneto saturado de cadeia linear ou ramificada que contém de um a seis átomos de carbono. O termo "(C_{x-y}) alquila" (sendo cada um x e y compreendido por um inteiro), refere-se a um grupo alquila tal como definido anteriormente, que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo alquila (C_{1-6}) contém de um a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos alquila são compreendidos por metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, terc.-butil, 3-metil-butil, 2,2-dimetil-propil e 3,3-dimetil-butil. Para evitar qualquer dúvida, no caso de um grupo ser referido

como, por exemplo, propil ou butil, pretende-se que seja n-propil, respectivamente n-butil. Os preferidos são o metil e etil. O mais preferido é o metil.

[0037] O termo "alcoxi", usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila -O- em que o grupo alquila é tal como definido anteriormente. O termo "(C_{x-y}) alcoxi" (sendo cada um x e y compreendido por um número inteiro) refere-se a um grupo alcoxi tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-4}) alcoxi significa um grupo da fórmula (C_{1-4}) alquila-O- em que o termo "(C_{1-4}) alquila" tem o significado atribuído anteriormente. Exemplos de grupos alcoxi são compreendidos por metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi e terc.-butoxi. Preferidos são etoxi e especialmente metoxi.

[0038] O termo "fluoroalquila", usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alquila tal como se definiu anteriormente que contém de um a três átomos de carbono em que um ou mais (e possivelmente todos) átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. O termo "(C_{x-y}) fluoroalquila" (sendo cada um de x e y compreendido por um número inteiro) refere-se a um grupo fluoroalquila tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-3}) fluoroalquila contém a partir de um a três átomos de carbono em que de um a sete átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalquila incluem trifluorometil, 2-fluoroetil, 2,2-difluoroetil e 2,2,2-trifluoroetil. Preferidos são os grupos (C_1) fluoroalquila tais como trifluorometil.

[0039] O termo "fluoroalcoxi", usado individualmente ou em combinação, refere-se a um grupo alcoxi tal como se definiu anteriormente que contém de um a três átomos de carbono em que um ou mais (e possivelmente todos) os átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. O

termo "(C_{x-y}) fluoro alcoxi" (sendo cada um de x e y compreendido por um número inteiro) refere-se a um grupo fluoroalcoxi tal como se definiu anteriormente que contém x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{1-3}) fluoroalcoxi contém de um a três átomos de carbono em que de um a sete átomos de hidrogênio foram substituídos por flúor. Exemplos representativos de grupos fluoroalcoxi incluem trifluorometoxi, difluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi e 2,2,2-trifluoroetoxi. Preferidos são os grupos (C_1) fluoroalcoxi tais como trifluorometoxi e difluorometoxi, da mesma forma que 2,2,2-trifluoroetoxi.

[0040] O termo "cicloalquila", usado individualmente ou em combinação, refere-se a um anel de hidrocarboneto monocíclico saturado que contém de três a seis átomos de carbono. O termo "(C_{x-y}) cicloalquila" (sendo cada um de x e y compreendido por um número inteiro), refere-se a um grupo cicloalquila tal como se definiu anteriormente que contém de x a y átomos de carbono. Por exemplo, um grupo (C_{3-6}) cicloalquila contém a partir de três a seis átomos de carbono. Exemplos de grupos cicloalquila são compreendidos por ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil, e cicloheptil. Os preferidos são ciclopropil, ciclobutil, e ciclopentil; especialmente ciclopropil.

[0041] O termo "ciano" refere-se a um grupo -CN.

[0042] Os compostos de Fórmula (I) são substituídos com um grupo ácido carboxílico -COOH; entende-se que esse grupo ácido carboxílico pode estar presente na forma de um grupo pró-fármaco. Esses pró-fármacos estão abrangidos no escopo da presente invenção. De acordo com determinados casos, os compostos que compreendem esses pró-fármacos de ácido carboxílico podem desse modo exibir atividade biológica no receptor de EP2, enquanto que em outros casos, esses compostos que compreendem tais grupos de pró-fármacos de ácido carboxílico requerem clivagem (por exemplo, enzimática) do pró-fármaco para exibirem atividade biológica no receptor de EP2. Os pró-fármacos do grupo funcional de ácido carboxílico são

amplamente conhecidos na técnica (vide, por exemplo, J. Rautio (Ed.) Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, Volume 47, Wiley 2010,ISBN: 978-3-527-32603-7; H. Maag in Stella, V., Borchardt, R., Hageman, M., Oliyai, R., Maag, H.,Tilley, J. (Eds.) Prodrugs: Challenges and Rewards, Springer 2007, ISBN 978-0-387-49785-3).

[0043] Exemplos particulares de pró-fármacos, por exemplo, adequados para tais grupos -COOH são compreendidos por:

- grupos éster -CO-O-$\mathbf{P^1}$ em que $\mathbf{P^1}$ é compreendido, por exemplo, por (C_{1-4}) alquila; (C_{3-6}) cicloalquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{3-6}) cicloalquila-(C_{1-3}) alquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{1-3}) fluoroalquila; hidroxi-(C_{2-4}) alquila; ou (C_{1-4}) alcoxi-(C_{2-4}) alquila (especialmente $\mathbf{P^1}$ é compreendido por (C_{1-4}) alquila, em particular metil ou etil);
- grupos -CO-NH-SO_2-$\mathbf{R^{S3}}$ em que $\mathbf{R^{S3}}$ representa (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila em que the (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{3-6}) cicloalquila-(C_{1-3}) alquila em que o (C_{3-6}) cicloalquila contém opcionalmente um átomo de oxigênio de anel; (C_{1-3}) fluoroalquila, fenil, -NH_2; (especialmente $\mathbf{R^{S3}}$ é compreendido por (C_{1-4}) alquila, (C_{3-6}) cicloalquila, ou fenil; em particular metil);
- grupos - -CO-$\mathbf{R^{O1}}$ em que $\mathbf{R^{O1}}$ representa -O-CH_2-CO-$\mathbf{R^{O4}}$, em que $\mathbf{R^{O4}}$ representa hidroxi, ou (C_{1-4}) alcoxi, ou -N[(C_{1-4}) alquila]$_2$ (especialmente -CO-O-CH_2-COOH, -CO-O-CH_2-CO-N(CH_3)$_2$);
- grupos -CO-$\mathbf{R^{O1}}$ em que $\mathbf{R^{O1}}$ representa -O-CH_2-O-CO-$\mathbf{R^{O5}}$, em que $\mathbf{R^{O5}}$ representa (C_{1-4}) alquila ou (C_{1-4}) alcoxi (especialmente -CO-O-CH_2-O-CO-O-etil, -CO-O-CH_2-O-CO-propil);
- grupos -CO-$\mathbf{R^{O1}}$ em que $\mathbf{R^{O1}}$ representa -O-CH_2-CH_2-N[(C_{1-4})alquila]$_2$ (especialmente -CO-O-CH_2-CH_2-N(CH_3)$_2$); e
- grupos -CO-$\mathbf{R^{O1}}$ em que $\mathbf{R^{O1}}$ representa 5-metil-2-oxo-

[1,3] dioxol-4-il)-metiloxi-.

[0044] Sempre que a palavra "entre" é usada para descrever uma faixa numérica, deve ser entendido que os pontos finais da faixa indicada estão explicitamente incluídos na faixa. Por exemplo: se uma faixa de temperaturas estiver descrita como entre 40ºC e 80ºC, isto significa que os pontos finais 40ºC e 80ºC estão incluídos na faixa; ou se uma variável é definida como sendo um número inteiro entre 1 e 4, isso significa que a variável é o número inteiro 1, 2, 3, ou 4.

[0045] A não ser que seja usado em relação a temperaturas, o termo "cerca de" colocado antes de um valor numérico "X" se refere no pedido de patente atual a um intervalo que se estende a partir de X menos 10% de X até X mais 10% de X, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de X menos 5% de X até X mais 5% de X. No caso particular de temperaturas, o termo "cerca de" colocado antes de uma temperatura "Y" refere-se no presente pedido de patente a um intervalo que se estende a partir da temperatura Y menos 10ºC até Y mais 10ºC, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de Y menos 5ºC até Y mais 5ºC. Além disso, o termo "temperatura ambiente", tal como usado neste contexto , refere-se a uma temperatura de cerca de 25ºC.

[0046] Outras concretizações da invenção são apresentadas a seguir:

2) Uma segunda concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1), em que $\mathbf{R^1}$ representa hidrogênio,

3) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com a concretização 1), em que $\mathbf{R^1}$representa metil.

4) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 3), em que $\mathbf{R^2}$ representa metil.

5) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 3), em que $\mathbf{R^2}$ representa cloro ou bromo (especialmente cloro).

6) Outra concretização refere-se aos compostos de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 3), em que $\mathbf{R^2}$ representa ciano.

7) Outra concretização refere-se aos compostos de maior preferência de acordo com a concretização 1) que são selecionados a partir dos seguintes compostos:

Ácido 4-{6-[2-(2-Metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2,7-Dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2-Cloro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico; e

Ácido 4-{6-[2-(2-Bromo-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico.

[0047] Os compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) a 7) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis podem ser usados como medicamentos, por exemplo, na forma de composições farmacêuticas para administração entérica (tal como especialmente oral, por exemplo, na forma de um comprimido ou uma cápsula) ou parenteral (incluindo aplicação tópica ou inalação).

[0048] A produção das composições farmacêuticas pode ser realizada de uma maneira que será familiar para qualquer pessoa versada na técnica (vide, por exemplo, Remington, *The Science e Practice of Pharmacy*, 21st Edition (2005), Part 5, "Pharmaceutical Manufacturing" [publicado pela Lippincott Williams & Wilkins]) trazendo o composto da fórmula (I) descrito ou os seus sais farmaceuticamente aceitáveis, opcionalmente em combinação com outras substâncias terapeuticamente valiosas, em uma forma de administração galênica em conjunto com materiais carreadores sólidos ou

líquidos adequados, não tóxicos, inertes, terapeuticamente compatíveis e, se desejado, adjuvantes farmacêuticos usuais.

[0049] A presente invenção também se refere a um método para a prevenção / profilaxia ou tratamento de uma enfermidade ou distúrbio mencionado no presente caso que compreende administrar a um paciente uma quantidade farmaceuticamente ativa de um composto da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) a 7).

[0050] De acordo com uma concretização preferida da invenção, a quantidade administrada está compreendida entre 1 mg e 2000 mg por dia, com particularidade entre 5 mg e 1000 mg por dia, com maior particularidade entre 25 mg e 500 mg por dia, especialmente entre 50 mg e 200 mg por dia.

[0051] Sempre que a palavra "entre" é usada para descrever uma faixa numérica, deve ser entendido que os pontos finais da faixa indicada estão explicitamente incluídos na faixa. Por exemplo: se uma faixa de temperaturas estiver descrita como entre 40ºC e 80ºC, isto significa que os pontos finais 40ºC e 80ºC estão incluídos na faixa; ou se uma variável é definida como sendo um número inteiro entre 1 e 4, isso significa que a variável é o número inteiro 1, 2, 3, ou 4.

[0052] A não ser que seja usado em relação a temperaturas, o termo "cerca de" colocado antes de um valor numérico "X" se refere no pedido de patente atual a um intervalo que se estende a partir de X menos 10% de X até X mais 10% de X, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de X menos 5% de X até X mais 5% de X. No caso particular de temperaturas, o termo "cerca de" colocado antes de uma temperatura "Y" refere-se no presente pedido de patente a um intervalo que se estende a partir da temperatura Y menos 10ºC até Y mais 10ºC, e de preferência a um intervalo que se estende a partir de Y menos 5ºC até Y mais 5ºC.

[0053] Para ser evitada qualquer dúvida, se os compostos são descritos como sendo úteis para a prevenção / profilaxia ou tratamento de

determinadas enfermidades, de forma assemelhada esses compostos são adequados para o uso na preparação de um medicamento para a prevenção / profilaxia ou tratamento das ditas enfermidades. De forma assemelhada, esses compostos também são adequados em um método para a prevenção / profilaxia ou tratamento dessas enfermidades, que compreende administrar a um paciente (mamífero, especialmente ser humano) com necessidade do mesmo, uma quantidade efetiva desse composto.

[0054] Os compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) a 7) são de utilidade para a prevenção / profilaxia ou tratamento de distúrbios relacionados aos receptores de EP2 e/ou, se usados em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2, aos receptores EP2 e EP4.

[0055] Os compostos que inibem o receptor EP4 são, em particular, os compostos 4-[[4-(5-metoxi-2-piridinil)fenoxi]metil]-5-metil-N-[(2-metilfenil)sulfonil]-2-furancarboxamida (BGC-20-1531, BGC20-1531; WO2004/067524); N-[[2,4-(2-etil-4,6-dimetil-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)feniletilamino]carbonil]-4-metil-benzenossulfonamida (Grapiprant, AAT-007, CJ-023423, MR-10A7, RQ-00000007, RQ-07, RQ-7-; WO2002/032900); ácido 4-[(1S)-1-[[[3-(difluorometil)-1-metil-5-[3-(trifluorometil)fenoxi]-1H-pirazol-4-il]carbonil]amino]etil]-benzoico (E-7046, ER-886046-00; WO2012/039972); CR-6086 (WO2012/076063); ONO-4578 (WO2016/111347); e ácido 4-[1(S)-[5-Cloro-2-(3-fluorofenoxi)piridin-3-ilcarboxamido]etil]benzoico (AAT-008, RQ-08, RQ-00000008; WO2005/021508); bem como os compostos descritos em WO2017/066633; WO2017/014323; WO2016/111347; WO2016/021742; WO2015/179615; WO2015/147020; WO2015/091475; WO2015/094912; WO2015/094902; WO2014/200075; WO2014/186218; WO2014/126746; WO2014/122267; WO2014/086739; WO2014/004230; WO2014/004229; WO2013/004290; WO2012/103071; WO2012/076063; WO2012/043634; WO2012/039972; WO2010/034110; WO2010/032123; WO2010/019796; WO2009/139373;

WO2009/005076; WO2008/123207; WO2008/116304; WO2008/104055; WO2008/017164; WO2007/143825; WO2007/121578; WO2006/122403; WO2005/105733; WO2005/105732; WO2005/037812; WO2005/021508; WO2004/067524; WO2003/099857; WO2003/086390; WO2003/087061; WO2002/064564; WO2002/050032; WO2002/050033; WO2002/032422; WO2001/072302.

[0056] Determinados compostos da fórmula (I) de acordo com as concretizações 1) a 7) exibem a sua atividade biológica como moduladores do receptor EP2 de prostaglandins 2 em um ambiente biológico, (ou seja, na presença de uma ou mais enzimas capazes de romperem uma ligação covalente vinculada a um grupo carbonila tais como uma amidase, uma esterase ou qualquer equivalente adequado da mesma capaz de remover um grupo de pró-fármaco a partir de um grupo de ácido carboxílico.

[0057] Doenças ou distúrbios relacionados ao EP2 e/ou, se esse composto for usado em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2, aos receptores EP2 e EP4 são especialmente

- câncer (notadamente melanoma incluindo melanoma metastático; câncer de pulmão incluindo câncer de pulmão de células não pequenas; câncer de bexiga incluindo câncer de bexiga urinária, carcinoma de células uroteliais; carcinoma renal incluindo carcinoma de células renais, carcinoma de células renais metastático, carcinoma de células claras renal metastático; cânceres intestinais incluindo câncer colorretal, câncer colorretal metastico, polipose adenomatosa familiar (FAP), câncer esófico, câncer gástrico, câncer da vesícula biliar, colangiocarcinoma, carcinoma hepatocelular e câncer pancreico tal como adenocarcinoma pancreico ou carcinoma ductal pancreico; câncer endometrial; câncer do ovário; câncer de próstata incluindo câncer de próstata resistente a castração, tumores cerebrais incluindo metástases cerebrais, gliomas malígnos, glioblastoma multiforme, meduloblastoma, meningiomas, câncer de mama incluindo carcinoma de

mama triplo negativo, tumores orais, tumores nasofaríngeos, câncer torácico, câncer de cabeça e pescoço Leucemias incluindo leucemia mielóide aguda, leucemia de células T adultas; carcinomas; adenocarcinomas; carcinoma da tireóide incluindo carcinoma papilar da tireóide; coriocarcinoma; Sarcoma de Ewing; osteossarcoma; rabdomiossarcoma; Sarcoma de Kaposi; linfoma incluindo linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, linfoma MALT; mielomas múltiplos; tumores induzidos por vírus; especialmente melanoma; câncer de pulmão; Câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; Câncer do endométrio; câncer do ovário; câncer cervical; e neuroblastoma);

bem como outras enfermidades ou distúrbios relacionados aos receptores EP2 e/ou EP4, tais como:

- dor (principalmente dor inflamatória e menstruação dolorosa);
- endometriose;
- enfermidade renal policística autossômica dominante;
- síndromes isquêmicas agudas em pacientes com aterosclerose;
- pneumonia; e
- enfermidades neurodegenerativas, incluindo esclerose lateral amiotrófica, acidente vascular cerebral; Doença de Parkinson, doença de Alzheimer e demência associada ao HIV;
- e os antagonistas de EP2 e/ou EP4 podem ainda ser utilizados para controlar a fertilidade feminina.

[0058] Outras enfermidades ou distúrbios relacionados com os receptores EP2 e/ou EP4 são compreendidos pelos distúrbios autoimunes tais como especialmente esclerose múltipla, artrite reumatóide e osteoartrite; e osteoporose.

[0059] Os compostos da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 7) são de utilidade em particular como agentes

terapêuticos para a prevenção / profilaxia ou tratamento de um câncer. Eles podem ser usados como agentes terapêuticos únicos, em que para a prevenção / profilaxia ou tratamento de um câncer, os ditos compostos são usados preferivelmente em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2; e, além disso, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes quimioterápicos e / ou radioterapia e / ou terapia alvejada. Esse tratamento direcionado pode ser realizado simultaneamente, separadamente, ou durante um período de tempo.

[0060] Deste modo, a invenção também se refere às composições farmacêuticas que compreendem um material carreador farmaceuticamente aceitável, e:

- um composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 7); e/ou
- um modulador do receptor EP4 de PGE2; e/ou
- e um ou mais agentes de quimiotrapia citotóxicos.

[0061] Deste modo, a invenção refere-se ainda a um kit que compreende

- uma composição farmacêutica, sendo que a dita composição compreende um material carreador farmaceuticamente aceitável, e:
  - ➢ um composto da fórmula (I) de acordo com qualquer uma das concretizações 1) a 7);
- e instruções de como utilizar a dita composição farmacêuticapara a prevenção / profilaxia ou o tratamento de um câncer, em combinação com quimioterapia e/ou radioterapia e/ou terapia direcionada.

[0062] Os termos “radioterapia” ou “terapia de radiação” ou “Oncologia de Radiação”, refere-se ao uso medicinal de radiação de ionização na prevenção / profilaxia (terapia adjuvante) e/ou tratamento de câncer; incluindo a radioterapia externa e interna.

[0063] O termo "terapia direcionada" refere-se à prevenção / profilaxia (terapia de adjuvante) e/ou tratamento de câncer com um ou mais agentes anti-neoplásticos tais como pequenas moléculas ou anticorpos que atuam em tipos específicos de células cancerosas ou células estromais. Algumas terapias direcionadas bloqueiam a ação de determinadas enzimas, proteínas, ou outras moléculas envovidas no crescimento e propagação de células cancerígenas. Outros tipos de terapias direcionadas ajudam o sistema imunológico a matar as células cancerosas (imunoterapias); inibir a angiogênese, o crescimento e a formação de novos vasos sangüíneos no tumor; ou entregar substâncias tóxicas diretamente às células cancerosas e matá-las. Um exemplo de uma terapia direcionada que é particularmente adequada para ser combinada com os compostos da presente invenção é imunoterapêutica, especialmente imunoterapía direcionada ao receptor de morte celular progamamado 1 (receptor PD-1) ou seu ligante PD-L1 (Zelenay et al., **2015**, Cell *162*, 1-14; Yongkui Li et al., Oncoimmunology 2016, 5(2):e1074374).

[0064] Quando usado em combinação com os compostos da fórmula (I), o termo "terapia direcionada" refere-se especialmente a agentes tais como:

a) Inibidores do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ou anticorpos bloqueadores (por exemplo, Gefitinib, Erlotinib, Afatinib, Icotinib, Lapatinib, Panitumumab, Zalutumumab, Nimotuzumab, Matuzumab e Cetuximab);

b) Inibidores da via RAS / RAF / MEK (por exemplo, Vemurafenib, Sorafenib, Dabrafenib, GDC-0879, PLX-4720, LGX818, RG7304, Trametinib (GSK1120212), Cobimetinib (GDC-0973/XL518), Binimetinib (MEK162, ARRY-162), Selumetinib (AZD6244));

c) Inibidores de aromatase (por exemplo, Exemestane, Letrozol, Anastrozol, Vorozol, Formestane, Fadrozol);

d) Inibidores de angiogênese, especialmente inibidores de

sinalização de VEGF, tais como Bevacuzimab (Avastin), Ramucirumab , Sorafenib ou Axitinib;

e) Inibidores do ponto de verificação imunológico (por exemplo: anticorpos anti-PD1 tais como Pembrolizumab (Lambrolizumab, MK-3475), Nivolumab, Pidilizumab (CT-011), AMP-514/MED10680, PDR001, SHR-1210; REGN2810, BGBA317; proteínas de fusão visando PD-1 tais como AMP-224; agentes anti-PD1 de pequena molécula tais como, por exemplo, os compostos expostos nos documentos WO2015/033299, WO2015/044900 e WO2015/034820; anticorpos anti-PD1L, tais como BMS-936559, atezolizumab (MPDL3280A, RG7446), MEDI4736, avelumab (MSB0010718C), durvalumab (MEDI4736); anticorpos anti-PDL2, tais como AMP224; anticorpos anti-CTLA-4, tais como ipilimumab, tremilmumab; anticorpos do gene 3 de ativação anti-Linfocítico (LAG-3), tais como BMS-986016, IMP701, MK-4280, ImmuFact IMP321; anticorpos anti-imunoglobulina M-3 (TIM-3) anti-célula T, tais como MBG453; anticorpos anti-CD137/4-1BB, tais como BMS-663513 / urelumab, PF-05082566; imunoreceptor anti células T com Ig e anticorpos ITIM domínios (TIGIT), tais como RG6058 (anti-TIGIT, MTIG7192A);

f) Abordagens de vacinação (por exemplo, vacinação com células dendríticas, vacinação com peptídio ou proteína (por exemplo, com pepetídio gp100 ou peptídio MAGE-A3);

g) Re-introdução de células cancerígenas derivadas de pacientes ou alogênicas (não-próprias) geneticamente modificadas para secretar fatores imunomoduladores, tais como a vacina contra células tumorais transfectadas (GVAX) com o gene do fator estimulador de colônia de monócitos de granulócitos (GVAX), ou a vacina de células tumorais transfectadas com o gene do ligando (FVAX) de tirosina quinase 3 (Fit 3) relacionada ao Fms, ou a vacina com base no tumor GM-CSF reforçada pelo receptor semelhante a Toll (TEGVAX);

h) Imunoterapias adotivas baseadas em células T, incluindo células T projetadas pelo receptor de antígeno quimérico (CAR) (por exemplo, CTL019);

i) Terapia baseada em citocinas ou imunocitocinas (por exemplo, interferon alfa, interferon beta, interferon gama, interleucina 2, interleucina 15);

j) Agonistas do receptor do tipo Toll (TLR) (por exemplo, resiquimod, imiquimod, glucopiranosil lípido A, oligodesoxi nucleotídeos CpG);

k) Análogos de talidomida (por exemplo, Lenalidomide, Pomalidomide);

l) Inibidores de Indolamin-2,3-Dioxgenase (IDO) e/ou Tryptophane-2,3-Dioxygenase (TDO) (por exemplo, RG6078 / NLG919 / GDC-0919; Indoximod / 1MT (1-metiltryptophan), INCB024360 / Epacadostat, PF-06840003 (EOS200271), F001287);

m) Ativadores de receptores co-estimuladores de células T (por exemplo, anti-OX40 / CD134 (superfamília de receptores do fator de necrose tumoral, membro 4, tal como RG7888 (MOXR0916), 9B12; MEDI6469, GSK3174998, MEDI0562), anti-ligando OX40 / CD252; genes relacionados com a famlia TNFR induzida por anti-glicocorticidas (GITR) (tais como TRX518, MEDI1873, MK-4166, BMS-986156), anticorpos anti-CD40 (membro da superfamlia do receptor TNF 5) (tais como Dacetuzumab (SGN-40), HCD122 , CP-870,893, RG7876, ADC-1013, APX005M, SEA-CD40); anticorpos anti-CD40-ligando (tais como BG9588); anticorpos anti-CD27 tais como Varlilumab);

n) Moléculas que se ligam a um antígeno tumoral específico, assim como um marcador de superfície de células T como anticorpos biespecíficos (por exemplo RG7802 visando CEA e CD3) ou fragmentos de anticorpos, proteínas miméticas de anticorpos tais como proteínas de

repetição de anquirina projetadas (DARPINS), engajador de célula T biespecífica (BITE, por exemplo, AMG103, AMG330);

o) Anticorpos ou inibidores de baixo peso molecular direcionados ao receptor do fator 1 estimulador de colônia (CSF-1R) (por exemplo, Emactuzumab (RG7155), Cabiralizumab (FPA-008), PLX3397);

p) Agentes que têm como alvo pontos de verificação de células imunitárias em células assassinas naturais, tais como anticorpos contra receptores do tipo imunoglobulina de células assassinas (KIR), por exemplo, Lirilumab (IPH2102 / BMS-986015);

q) Agentes que têm como alvo os receptores de adenosina ou as ectonucleases CD39 e CD73 que convertem ATP em adenosina, tais como MEDI9447 (anticorpo anti-CD73), PBF-509; CPI-444 (antagonista do receptor de adenosina A2a).

[0065] Quando utilizados em combinação com os compostos da fórmula (I), os inibidores do ponto de verificação imunológico tais como os listados em d), especialmente os que são direcionados ao receptor de morte celular progamamado 1 (receptor PD-1) ou seu ligante PD-L1, são os preferidos.

[0066] O termo "quimioterapia" refere-se ao tratamento do câncer com um ou mais agentes anti-neoplásicos citotóxicos ("agentes de quimioterapia citotóxicos"). A quimioterapia é usada muitas vezes em conjunto com outros tratamentos contra o câncer, tais como a terapia por radiação ou cirurgia. O termo refere-se especialmente aos agentes quimioterapêuticos citotóxicos convencionais que atuam matando células que se dividem rapidamente, uma das propriedades principais da maioria das células cancerígenas. A quimioterapia pode usar um fármaco de cada vez (quimioterapia de agente único) ou vários medicamentos ao mesmo tempo (combinação quimioterápica ou poliquimioterapia). A quimioterapia que utiliza fármacos que se convertem em atividade citotóxica somente após a

exposição à luz é chamado de fotoquimioterapia ou terapia fotodinâmica.

[0067] Da forma que é utilizado no presente caso, o termo "agente de quimioterapia citotóxica" ou "agente de quimioterapia" refere-se a um agente ativo anti-neoplástico que induz apoptose ou morte celular por necrose. Quando usado em combinação com os compostos da fórmula (I), o termo especialmente refere-se a agentes de quimioterapia citotóxica convencionais tais como:

a) Agentes de alquilação (por exemplo, mechlorethamina, chlorambucil, ciclophosphamida, ifosfamida, streptozocin, carmustine, lomustine, melphalan, dacarbazine, temozolomide, fotemustine, thiotepa ou altretamina; especialmente ciclofosfamida, carmustine, melphalan, dacarbazine, ou temozolomida);

b) Fármacos de platina (especialmente cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina);

c) fármacos de antimetabolito (por exemplo, 5-fluorouracil, ácido fólico / leucovorin, capecitabine, 6-mercaptopurine, metotrexate, gemcitabine, citarabine, fludarabine ou pemetrexed; especialmente 5-fluorouracil, folic acid/leucovorin, capecitabine, methotrexate, gemcitabine ou pemetrexed);

d) antibióticos anti-tumor (por exemplo, daunorubicin, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, actinomicina-D, bleomicina, mitomicina-C ou mitoxantrona; especialmente doxorubicina);

e) inibidores mitóticos (por exemplo, paclitaxel, docetaxel, ixabepilone, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vindesine ou estramustine; especialmente paclitaxel, docetaxel, ixabepilone or, vincristine); ou

f) inibidores de topoisomerase (por exemplo, etoposide, teniposide, topotecan, irinotecan, diflomotecan ou elomotecan; especialmente etoposide ou irinotecan).

[0068] Quando utilizados em combinação com os compostos da

fórmula (I), os agentes quimioterápicos citotóxicos preferidos são compreendidos pelos agentes de alquilação anteriormente mencionados (com particularidade fotemustina, ciclofosfamida, ifosfamida, carmustina, dacarbazina e seus pró-fármacos tais como a temozolomida em particular ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos; em particular temozolomida); inibidores mitóticos (com particularidade paclitaxel, docetaxel, ixabepilona, ou sais farmaceuticamente aceitáveis destes compostos; em particular paclitaxel); fármacos de platina (com particularidade cisplatina, oxaliplatina e carboplatina); bem como etoposide e gemcitabine.

[0069] A quimioterapia pode ser aplicada com uma intenção curativa ou ela pode ajudar a prolongar a vida ou aliviar sintomas.

- Quimioterapia de modalidade combinada é o uso de fármacos com outros tratamentos de câncer, tais como radioterapia ou cirurgia.

- A quimioterapia de indução é o tratamento de primeira linha do câncer com um medicamento quimioterápico. Este tipo de quimioterapia é usado com a intenção curativa.

- A quimioterapia de consolidação é aplicada após a remissão, a fim de prolongar o tempo livre da enfermidade e melhorar a sobrevida global. O fármaco administrado é o mesmo fármaco que proporcionou a remissão.

- A quimioterapia de intensificação é idêntica à quimioterapia de consolidação, mas é usado um fármaco diferente daquele uado na quimioterapia de indução.

- A quimioterapia de combinação envolve tratar um paciente com vários fármacos diferentes simultaneamente. Os fármacos diferem em seus mecanismos e efeitos colaterais. A maior vantagem consiste em reduzir ao mínimo as possibilidades de desenvolvimento de resistência a

qualquer agente. Além disso, os fármacos podem ser usados em doses menores, reduzindo a toxicidade.

- A quimioterapia neoadjuvante é aplicada antes de um tratamento local, como cirurgia, e é projetada para encolher o tumor primário. É também administrada a cânceres com um alto risco de enfermidade micrometastática.

- A quimioterapia adjuvante é administrada após um tratamento local (radioterapia ou cirurgia). Pode ser usada quando há pouca evidência de câncer presente, mas há o risco de recidiva. Também é útil para matar as células cancerígenas que se espalharam para outras partes do corpo. Essas micrometástases podem ser tratadas quimicamente com adjuvante e podem reduzir as taxas de recidiva causadas por essas células disseminadas.

- A quimioterapia de manutenção é um tratamento repetido de baixa dose para prolongar a remissão.

- A quimioterapia de resgate ou quimioterapia paliativa é aplicada sem intenção curativa, mas simplesmente para diminuir a carga tumoral e aumentar a expectativa de vida. Para estes esquemas, espera-se de um modo geral um perfil de toxicidade melhor.

[0070] "Simultaneamente", quando se refere a um tipo de administração, significa na presente aplicação que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes e/ou tratamentos ativos aproximadamente ao mesmo tempo; entendendo-se que uma administração simultânea levará à exposição do paciente aos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos ao mesmo tempo. Quando administrados simultaneamente, os referidos dois ou mais ingredientes ativos podem ser administrados em uma combinação de dose fixa, ou em uma combinação de dose não fixa equivalente (por exemplo, utilizando-se duas ou mais composições farmacêuticas diferentes a serem administradas pela mesma via de administração aproximadamente ao mesmo tempo), ou por uma

combinação de dose não fixa usando-se duas ou mais vias diferentes de administração; a administração que conduz à exposição essencialmente simultânea do paciente aos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos. Por exemplo, quando utilizados em combinação com quimioterapia e/ou terapias direcionadas adequadas, os presentes antagonistas EP2 / EP4 possivelmente seriam utilizados "simultaneamente".

[0071] "Combinação de dose fixa", quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de uma única composição farmacêutica que compreende os dois ou mais ingredientes ativos.

[0072] "Separadamente", quando se refere a um tipo de administração, significa no presente pedido que o tipo de administração em questão consiste na administração de dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos em diferentes momentos no tempo; entendendo-se que uma administração separada conduzirá a uma fase de tratamento (por exemplo, pelo menos 1 hora, com particularidade pelo menos 6 horas, especialmente pelo menos 12 horas) onde o paciente está exposto aos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos ao mesmo tempo; mas uma administração separada também pode conduzir a uma fase de tratamento onde, durante um certo período de tempo (por exemplo, pelo menos 12 horas, especialmente pelo menos um dia) o paciente fica exposto a apenas um dos dois ingredientes e/ou tratamentos mais ativos. A administração separada, refere-se especialmente a situações em que pelo menos um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos é aplicado com uma periodicidade substancialmente diferente da administração diária (por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia) ou o tratamento é aplicado, por exemplo, uma vez ou duas vezes por dia, e outro é aplicado, por exemplo, em dias alternados, uma vez por semana ou em espaços de tempo ainda maiores). Por exemplo, quando utilizado em combinação com radioterapia, os presentes antagonistas EP2 / EP4 possivelmente seriam

usados “separadamente”.

[0073] Por administração “ao longo de um período de tempo” entende-se no presente pedido a administração subsequente de dois ou mais ingredientes ativos e/ou tratamentos em diferentes espaços de tempo. O termo em particular refere-se a um método de administração de acordo com o qual toda a administração de um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos é completada antes que tenha início a administração do outro / os outros. Deste modo, é possível administrar um dos ingredientes ativos e/ou tratamentos durante vários meses antes de se administrar o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s) e/ou tratamento(s).

[0074] A administração “durante um período de tempo” também abrange situações em que o composto da fórmula (I) seria usado em um tratamento iniciado após o término de uma quimioterapia inicial (por exemplo, uma quimioterapia de indução) e/ou tratamento radioterápico e/ou tratamento terapêutico direcionado, em que o referido tratamento seria opcionalmente em combinação com tratamento quimioterapêutico adicional e/ou contínuo e/ou tratamento terapêutico direcionado (por exemplo, em combinação com uma quimioterapia de consolidação, uma quimioterapia de intensificação, uma quimioterapia adjuvante, ou uma quimioterapia de manutenção ou seus equivalentes radioterapêuticos); em que tal tratamento quimioterapêutico e/ou radioterapêutico adicional / contínuo e/ou tratamento terapêutico direcionado seria simultaneamente, separadamente ou ao longo de um período de tempo no sentido de “não aplicado com a mesma periodicidade”.

[0075] Os compostos da fórmula (I) tais como definidos nas concretizações 1) a 7), especialmente em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2, também são de utilidade em um método de modulação de uma resposta imune em um paciente que tem um tumor, que que compreende a administração de uma quantidade efetiva do composto da

fórmula (I); em que a dita quantidade efetiva reativa o sistema imune no tumor do dito paciente; em que especialmente a dita quantidade efetiva:

- neutraliza a polarização de macrófagos associados a tumor no sentido de macrófagos M2 promotores de tumor; e/ou
- regula negativamente a ativação, expansão e/ou a função efetora de células imunossupressoras que se acumularam em um tumor (especialmente de células T reguladoras (Tregs) e/ou células supressoras derivadas de mieloides (MDSC)); e/ou
- regula positivamente a expressão de IFN-e/ou TNF-α e/ou IL-12 e/ou IL-2 em células imunes, tais como células assassinas naturais, células T, células dendríticas e macrófagos (levando à indução de apoptose e/ou tumorigênese restringida de células tumorais); e/ou
- neutraliza direta ou indiretamente a ativação suprimida, a responsividade da IL-2 e a expansão das células T citotóxicas (diminuindo assim a imunossupressão local).

[0076] Os compostos da fórmula (I) tais como definidos nas concretizações 1) a 7), especialmente em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2, também são de utilidade em um método de diminuição de crescimento de tumor e/ou redução de dimensão de tumor em um paciente portador de um tumor, que compreende a administração de uma quantidade efetiva do composto da fórmula (I); em que a dita quantidade efetiva regula negativamente a angiogênese tumoral (especialmente por meio da diminuição da motilidade e/ou sobrevivência das células endoteliais, e/ou pelo decréscimo da expressão do VEGF (fator de crescimento endotelial vascular)); e/ou em que a dita quantidade efetiva diminui a sobrevivência das células tumorais e/ou induz a apoptose de células tumorais (especialmente por intermédio da inibição de sinalização de PI3K/AKT e MAPK).

[0077] Os compostos da fórmula (I) tais como definidos nas concretizações 1) a 7), especialmente em combinação com um modulador do

receptor EP4 de PGE2, também são de utilidade em um método de modulação de uma resposta imune em um paciente que é portador de um tumor, que compreende a administração de uma quantidade efetiva do composto da fórmula (I); em que a dita quantidade efefuva reativa o sistema imunológico no tumor do dito paciente; em que a dita quantidade efetiva proporciona a ativação da citotoxicidade e produção de citoquinas das células assassinas naturais e/ou células T citotóxicas.

Parte Experimental

I. Química

[0078] Todas as temperaturas são estabelecidas em °C. Os materiais de partida disponíveis comercialmente foram usados da forma recebida sem qualquer outra purificação. A não ser que de outro modo especificado, todas as reações foram realizadas em material de vidro submetido a secagem em estufa sob atmosfera de nitrogênio. Os compostos foram purificados por meio de cromatografia de coluna flash em sílica gel ou por meio de HPLC de preparação. Os compostos descritos na invenção são caracterizados por meio de dados de LC-MS (o tempo de retenção t_R é dado em min.; peso molecular obtido a partir do espectro de massa é dado em g/mol) utilizando-se a condição listada adiante. Nos casos onde os compostos da presente invenção aparecem na forma de uma mistura de isômeros conformacionais, com particularidade visíveis nos seus espectros de LC-MS, é dado o tempo de retenção do conformador mais abundante.

Equipamento analítico LC-MS:

Bomba de HPLC: Bomba de gradientee binário, Agilent G4220A ou equivalente

Amostrador Automático: Gilson LH215 (with Gilson 845z injector) ou equivalente

Compartimento de coluna: Dionex TCC-3000RS ou equivalente

Desgasificador: Dionex SRD-3200 ou equivalente

Bomba de preparo: Dionex HPG-3200SD ou equivalente

Detector de DAD: Agilent G4212A ou equivalente

Detector de MS: Analisador de massa quadrupolo único, Thermo Finnigan MSQPlus ou equivalente

Detector de ELS: Sedere SEDEX 90 ou equivalente

Método A de LC/MS

[0079] Coluna: Zorbax SB-aq (3,5 µm, 4,6 x 50 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; watere + 0,04% TFA [eluente B]. Gradiente: 95% B → 5% B durante 1,5 min. (flyxo: 4,5 mL/min). Detecção: UV/Vis + MS, t_R é dado em min.

Equipamento de HPLC de preparação:

[0080] Bomba de HPLC Gilson 333/334 equipada com Gilson LH215, desgaseificador Dionex SRD-3200,

Bomba dse preparação Dionex ISO-3100A, detector Dionex DAD-3000 DAD, Analisador monocanal de massa quadrupolo MS, Thermo Finnigan MSQ Plus, divisor de fluxo MRA100-000, detector PL-ELS1000 ELS Polymer Laboratories.

HPLC de preparação com condições básicas

[0081] Coluna: Waters XBridge (10 µm, 75 x 30 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; água + 0,5% NH_4OH (25% aq.) [eluente B] ; Gradientee vide **Tabela 1** (fluxo: 75 mL/min.), a percentagem de partida de luente A (x) é determinada na dependência da polaridade do composto a ser purificado. Detecção: UV/Vis + MS

Tabela 1

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Preparative HPLC with acidic conditions

[0082] Coluna: Waters Atlantis T3 (10 µm, 75 x 30 mm). Condições: MeCN [eluente A] ; água + 0,5% HCO_2H [eluente B] ; por meio de

cromatografia flash em sílica, eluição com um gradientee vide **Tabela 2** (fluxo: 75 mL/min.), a percentagem de partida de luente A (x) é determinada na dependência da polaridade do composto a ser purificado. Detecção: UV/Vis + MS

Tabela 2

t (min)	0	0,01	4,0	6,0	6,2	6,6
Eluente A (%)	x	x	95	95	x	x
Eluente B (%)	100-x	100-x	5	5	100-x	100-x

Abreviaturas (tais como usadas anteriormente ou mais adiante no presente caso):

aq.	aquoso
atm	atmosfera
boc	terc-butiloxicarbonila
d	dias
DCM	diclorometano
DIPEA	diisopropil-etilamina, base de Hünig
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
Et_2O	dietileter
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
Ex.	exemplo
FC	Cromatografia flash em silica gel
h	hora(s)
hept	heptano(s)
HPLC	cromatografia liquida de alta eficiência
LC-MS	cromatografia de líquido – espectrometria de massa
Lit.	Literatura
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
mL	mililitro

min.	minuto(s)
MW	microondas
Ph	fenil
PPh_3	trifenil fosfina
prep.	preparativo
RM	mistura de reação
RT	temperatura ambiente
s	segundo(s)
sat.	saturado (se não for indicado de outro modo: sat. aq.)
tBu	terc-butil = butil terciário
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoro acético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografia de camada fina
t_R	tempo de retenção
triflato	*sulfonato de trifluorometano*

A- Preparação de derivados de halogeneto de pirimidina da fórmula (III)

A.1. 6 -Cloro -N -(2 -(2 -metil -1H -indol -1 -il)etil)pirimidin -4 -amina

[0083] A uma solução de 4,6-dicloropirimidina (3,00 g, 20,1 mmol) em 2-propanol (50 mL) sob a RT é adicionado 2-(2-metil-1H-indol-1-il) etan-1-amina (3,68 g, 21,1 mmol) e TEA (3,08 mL, 22,2 mmol). A mistura resultante é submetida a refluxo durante 2 h, então deixada esfriar para a RT e concentrada sob pressão reduzida. O resíduo é dividido entre solução sat. aq. de $NaHCO_3$ e EtOAc. As camadas são separadas e a camada aquosa é extraída uma vez mais com EtOAc. As camadas orgânicas combinadas são lavadas com água, solução salina, submetidas a secagem sobre $MgSO_4$, filtradas e o solvente é removido in vacuo proporcionando o produto desejado

na forma de um pó de cor amarela (5,45 g, 94%). LC-MS A: t_R = 0,87 min.; $[M+H]^+$ = 287,13.

A.1.1. 2-(2-Metil-1H-indol-1-il) etan-1-amina

[0084] A uma solução de 2-metilindol (10,04 g, 75 mmol) em tolueno (200 mL) são adicionados cloridrato de 2-cloroetilamina (17.4 g, 150 mmol), NaOH recém pulverizado (21,00 g, 525 mmol) e hidrogeno sulfato de tetrabutil amônio (2,037 g, 6 mmol). A mistura resultante é aquecida para refluxo e submetida a agitação durante 17 h. Ela é então resfriada para a RT, e filtrada através de um filtro de papel. O resíduo é triturado duas vezes com tolueno, e filtrado. O filtrado é concentrado sob pressão reduzida, e o resíduo é purificado por meio de FC, utilizando-se um gradiente de DCM / MeOH de 100:0 a 95:5. Depois de concentração do produto que contém frações, o composto do título (13,2 g, 99%) é obtido na forma de uma resina de cor amarela: LC-MS A: t_R = 0,54 min.; $[M+H]^+$ = 175,31.

A.2. 1-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)-1H-indol-2-carbonitrila

[0085] O composto do título é preparado de acordo com a síntese de A.1. descrito acima usando 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-ciano-1H-indol-1-il)etan-1-amínio; LC-MS A: t_R = 0,85 min; $[M+H]^+$ = 298,05.

A.2.1. 2,2,2-trifluoroacetato de 2-(2-ciano-1H-indol-1-il)etan-1-amínio

[0086] Uma solução de (2-(2-ciano-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butila (2,08 g, 6,56 mmol) em DCM (20 mL) é tratada com TFA (20 mL) e a RM é agitada por 1 h à RT. Os solventes são removidos sob vácuo. O resíduo é triturado três vezes em Et_2O, rendendo o composto título como um pó bege (1,56 g, 81%). LC-MS A: t_R = 0,82 min.; $[M+H]^+$ = 186,25.

A.2.2. (2-(2-ciano-1H-indol-1-il)etil)carbamato de terc-butila

[0087] NaH (0,27 g, 6,75 mmol) é adicionado em porções a uma solução de 1H-indol-2-carbonitrila (0,80 g, 5,63 mmol) em DMF (25 mL) e a

RM é agitada à RT por 15 min. Uma solução de N-Boc-2-bromoetil-amina (1,30 g, 5,63 mmol) em DMF (10 mL) é adicionada gota a gota, e a RM é aquecida até 85°C e agitada a essa temperatura por 17 h, depois resfriada até a RT e particionada entre Et_2O e H_2O. A camada aquosa é reextraída com Et_2O (x3). As camadas orgânicas combinadas são secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida, rendendo o composto título como um óleo marrom. LC-MS A: t_R = 0,90 min; $[M+H\text{-}Boc]^+$ = 186,27.

A.3. 6 -Cloro -N -(2 -(2,7 -dimetil -1H -indol -1 -il)etil)pirimidin -4 -amina

[0088] O composto do título é preparado de acordo com a síntese de A.1. que se descreveu anteriormente utilizando-se 2 -(2 -metil -1H -indol -1 -il) etan -1 -amina; LC-MS A: t_R = 0,91 min.; $[M+H]^+$ = 301,19.

A.3.1. 2-(2-Metil-1H-indol-1-il) etan-1-amina

[0089] O composto do título é preparado de acordo com a síntese de A.1.1. descrito acima usando 2,7-dimetilindol; LC-MS A: t_R = 0,58 min; $[M+H]^+$ = 189,26.

B- Preparação de exemplos

Procedimento geral A: Acoplamento de Suzuki com $Pd(PPh_3)_4$

[0090] Uma mistura do respectivo derivado de haleto de pirimidina (II) (0,15 mmol), ácido 4-carboxifenilborônico (0,18 mmol), e K_2CO_3 2M (0,3 mL, 0,6 mmol) em etanol (3 mL) é purgada com argônio, tetracis-(trifenilfosfina)-paládio (0,0075 mmol) é adicionado, e a RM é aquecida até 90°C durante a noite. Alternativamente, a reação pode ser realizada em um aparelho de micro-ondas, a 120°C por 10 a 30 min. A RM é filtrada através de um filtro de microfibra de vidro de 0,45 um, lavado com EtOH/MeCN e DMF. O filtrado é purificado por FC ou HPLC preparativa. Alternativamente, é diluído com água, se necessário o pH é ajustado, e extraído com EtOAc (3x). Os extratos orgânicos combinados são secos ($MgSO_4$) e concentrados sob pressão reduzida. O resíduo é purificado por FC ou por HPLC

preparativa.

Exemplo 1: Ácido 4-{6-[2-(2-Metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

[0091] O composto título é preparado de acordo com o procedimento geral A descrito acima usando 6-cloro-N-(2-(2-metil-1H-indol-1-il)etil)pirimidin-4-amina (A.1.) e obtido como um sólido esbranquiçado; LC-MS A: t_R = 0,67 min; $[M+H]^+$ = 373,09.

Exemplo 2: Ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

[0092] O composto título é preparado de acordo com o procedimento geral A descrito acima usando 1-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)-1H-indol-2-carbonitrila (A.2.) e obtido como um sólido branco; LC-MS A: t_R = 0,56 min; $[M+H]^+$ = 384,16.

Exemplo 3: Ácido 4-{6-[2-(2,7-Dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

[0093] O composto título é preparado de acordo com o procedimento geral A descrito acima usando 6-cloro-N-(2-(2,7-dimetil-1H-indol-1-il)etil)pirimidin-4-amina (A.3.) e obtido como um sólido amarelo pálido; LC-MS A: t_R = 0,69 min; $[M+H]^+$ = 386,92.

Exemplo 4: Ácido 4-{6-[2-(2-Cloro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

[0094] Um frasco MW é carregado com 4-(6-((2-(2-oxoindolin-1-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzoato de terc-butila (200 mg, 0,465 mmol), DCM (3 mL) e POCl3 (0,0848 mL, 0,929 mmol), é vedado e agitado sob refluxo por 6 h. A RM é resfriada até 0°C e resfriada bruscamente com cuidado com NaOH a 32% até o pH básico, depois mais água é adicionada com cuidado. A camada aquosa é extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$, filtradas e concentradas sob pressão reduzida. MeOH é adicionado e o solvente é

removido sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em etanol (2 mL) e H2O (1 mL), mono-hidrato de hidróxido de lítio (101 mg, 2,38 mmol) é adicionado e a mistura é aquecida a 105°C por 1 h. A mistura de reação é filtrada em um filtro de microfibra de vidro de 0,45 um e purificada por HPLC prep básica para produzir o composto título bruto como um sólido branco (16 mg, 9%). LC-MS A: t_R = 0,69 min; [M+H]+ = 393,13.

a) 4-(6-((2-(2-oxoindolin-1-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzoato de terc-butila

[0095] O composto título é preparado de acordo com o procedimento geral A descrito acima usando 1-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)indolin-2-ona e ácido 4-terc-butoxicarbonilfenilborônico; LC-MS A: t_R = 0,75 min; $[M+H]^+$ = 431,07.

b) 1-(2-((6-Cloropirimidin-4-il)amino)etil)indolin-2-ona

[0096] O composto do título é preparado de acordo com a síntese de A.1. descrito acima usando 1-(2-aminoetil)indolin-2-ona; LC-MS A: t_R = 0,70 min; $[M+H]^+$ = 289,13.

Exemplo 5: Ácido 4-{6-[2-(2-Bromo-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico

[0097] Um frasco MW é carregado com 4-(6-((2-(2-oxoindolin-1-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzoato de etila (60 mg, 0,149 mmol), DCM (2 mL) e POBr3 (64 mg, 0,224 mmol), é vedado e agitado sob refluxo por 1 h. A RM é resfriada até a RT, imidazol (12,3 mg, 0,179 mmol) é adicionado, e a RM é submetida a refluxo por 48 h. A RM é resfriada e resfriada bruscamente com cuidado com NaHCO3 sat. aq. e extraída com DCM (x 3). As camadas orgânicas são lavadas com salmoura, secas com $MgSO_4$, , filtradas e concentradas sob pressão reduzida. O resíduo é dissolvido em etanol (2 mL) e H2O (1 mL), mono-hidrato de hidróxido de lítio (35 mg, 0,83 mmol) é adicionado e a mistura é submetida a refluxo durante a noite. A mistura de reação é filtrada em um filtro de microfibra de vidro de 0,45 um e purificada

por HPLC prep básica para produzir o composto título bruto como um sólido amarelo (1mg, 1%). LC-MS A: t_R = 0,69 min; [M+H]+ = 438,85.

a) 4-(6-((2-(2-oxoindolin-1-il)etil)amino)pirimidin-4-il)benzoato de etila

[0098] O composto título é preparado de acordo com o procedimento geral A descrito acima usando 1-(2-((6-cloropirimidin-4-il)amino)etil)indolin-2-ona (exemplo 4-b) e ácido 4-etoxicarbonilfenilborônico; LC-MS A: t_R = 0,69 min; $[M+H]^+$ = 402,94.

Ensaios Biológicos in vitro

[0099] As atividades antagônicas dos compostos da fórmula (I) nos receptores EP2 e EP4 são determinadas de acordo com os seguintes métodos experimentais.

[00100] O ensaio é realizado utilizando-se as linhas de células PathHunterTM HEK 293 PTGER2 e PTGER4 b-travantes da DiscoverX. O sistema é baseado na Tecnologia de Complementação de Fragmentos Enzimáticos. Dois fragmentos de complementação da enzima b-galactosidase são expressos dentro de células transfectadas de forma estável. A porção maior de b-gal, denominada EA para Enzyme Acceptor, é fundida ao C-terminal de b-arresting 2. O fragmento menor, denominado ProLinkTM, é fundido a PTGER2 (EP2) ou PTRGER4 (EP4) sob o C-terminus. Ao ser ativado, o b-arresting é recrutado, o que força a interação do ProLink e EA, permitindo a complementação dos dois fragmentos de b-gal e a formação de uma enzima funcional que é capaz de hidrolisar o substrato e gerar um sinal quimioluminescente.

Ensaio de hEP 2 b-arresting:

[00101] As células HEK 293 PTGER2 b-arrestig (DiscoverX 93-021-4C1) são destacadas a partir de placas de cultura com um tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014), e coletadas em meio de crescimento (GM: DMEM + Glutamax -I (Invitrogen 32430) / 10% FCS, 1%

penicilina / estreptomicina). 5000 células por poço de uma placa de 384 poços (branco com fundo branco Greiner 781080) são apresentadas em 20 por poço de GM. A placa é incubada sob 37°C, 5% de CO2 por 24 horas.

[00102] Soluções de estoque de compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO, e diluídas em série em DMSO para as concentrações requeridas para curvas de resposta de dose de inibição (faixa de concentração testada 10µM-2nM ou 1µM-0,2nM).

[00103] PGE2 (Cayman 14010, solução de estoque: 10 mM em DMSO) é usada na forma de agonista sob concentração final de 5µM, correspondente a EC80.

[00104] Cinco microlitros de composto diluído são transferidos para a placa de ensaio. A placa é pré-incubada 15 minutos sob 37°C. Então cinco microlitros de PGE2 (conc. Final 5µM) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada durante 120 minutos sob 37°C,.

[00105] Os componentes do PathHunter Glo Detection Kit são descongelados de acordo com instruções do fabricante : 1 parte Galacton Star Substrate com 5 partes de Emerald IITM Solution, e 19 partes de PathHunter Cell Assay Buffer, respectivamente. Doze reagentes são transferidos para uma placa de ensaio e incubados durante 1 hora sob a temperatura ambiente no escuro. As contagens de luminescência são lidas em leitora BMG Fluostar Optima de acordo com as instruções do fabricante.

[00106] Para cada concentração de composto, calcula-se a porcentagem de atividade em comparação com o valor de controle de DMSO como a média ± STDEV. (cada concentração é medida em duplicado)

[00107] Os valores de IC50 e as curvas são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site model 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

Ensaio de hEP4 b-arresting:

[00108] As células b-arrestin HEK 293PTGER4 (DiscoverX 93-030 4C1) são rtiradas de placas de cultura com tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014), coletadas em meio de cultura (GM: DMEM + Glutamax -I (Invitrogen 32430) / 10% FCS, 1% penicilina / estreptomicina). 5000 células por poço de uma placa de 384 poços (branco com fundo branco Greiner 781080) são apresentadas em 20µl por poço de GM. A placa é incubada sob 37°C, 5% de CO2 por 24 horas.

[00109] Soluções de estoque de compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO, e diluídas em série em DMSO para as concentrações requeridas para curvas de resposta de dose de inibição (faixa de concentração testada 10µM-2nM ou 1µM-0,2nM).

[00110] PGE2 (Cayman 14010, solução de estoque: 100uM em DMSO) é usada na forma de agonista sob concentração final de 20nM, correspondendo a EC80.

[00111] Cinco microlitros de composto diluído são transferidos para a placa de ensaio. Placa pré-incubada 15 minutos sob 37°C. Então cinco microlitros de PGE2 (conc. Final 5M) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada durante 120 minutos sob 37°C,.

[00112] Os componentes do PathHunter Glo Detection Kit são descongelados de acordo com instruções do fabricante : 1 parte Galacton Star Substrate com 5 partes de Emerald IITM Solution, e 19 partes de PathHunter Cell Assay Buffer, respectivamente. Doze reagentes são transferidos para uma placa de ensaio e incubados durante 1 hora sob a temperatura ambiente no escuro. As contagens de luminescência são lidas em leitora BMG Fluostar Optima de acordo com as instruções do fabricante.

[00113] Para cada concentração de composto, calcula-se a porcentagem de atividade em comparação com o valor de controle de DMSO como a média ± STDEV. (cada concentração é medida em duplicado)

[00114] Os valores de IC50 e as curvas são gerados com o software

XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site model 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

[00115] As atividade antagonistas dos compostos da fórmula (I) nos receptores EP2 e EP4 também são determinadas de acordo com o seguinte método experimental.

[00116] São utilizadas linhas de células tumorais humanas que expressam de forma endógena EP4 ou EP2 e o acúmulo de cAMP em células após a estimulação de PGE2 é monitorado. As células de glioblastoma SF295 expressam alta EP2 endógena e não EP4, enquanto as células BT549 de câncer de mama, expressam altos níveis endógenos de EP4 e níveis muito baixos de EP2.

[00117] Como um método de detecção para o cAMP utilizou-se o kit Cisbio (ensaio de HTRF cAMP dinâmico 2 kit 20'000 Cisbio Cat. #62AM4PEC), que é baseado em um imunoensaio competitivo que utiliza um anticorpo anti-cAMP marcado com Criptato e cAMP marcado com anticorpo anticAMP e cAMP marcado por d2. O cAMP nativo produzido por células ou cAMP não marcado (para a curva padrão) compete com o cAMP (aceitador) marcado com d2 adicionado exogenamente para a ligação ao Cryptate monoclonal anti-cAMP-Eu3 + (doador). Um sinal FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) só é obtido se o anticorpo anti-cAMP marcado se liga ao cAMP marcado com d2, assim o sinal específico (ou seja, transferência de energia) é inversamente proporcional à concentração de cAMP no padrão ou amostra.

Ensaio de hEP2 cAMP:

[00118] As células SF295 (NCI / Nº. 0503170) são separadas a partir de placas de cultura com um tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014) e recolhidas em meio de crescimento (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) / 10% FCS, 1% Penicilina / estreptomicina). As células

são contadas, lavadas e ressuspensas em tampão de ensaio (AB; HBSS, 20 mM HEPES, 0,2% BSA; 2 mM IBMX). 4'000 células em 5 µL de AB são semeadas por poço de uma placa de 384 cavidades de pequeno volume (preto com fundo plano, Greiner 784076).

[00119] As soluções de estoque dos compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO e diluídas em série em DMSO até às concentrações requeridas para as curvas de resposta à dose de inibição (faixa de concentração testada 30µM - 0,4nM; 30□M - 0,015nM ou 1µM - 0,01 nM)

[00120] PGE2 (Cayman 14010, solução de estoque: 75µM em DMSO) é usado como agonista sob concentração final de 75 nM, correspondente a EC80.

[00121] 2,5 µL de composto diluído são transferidos para a placa de ensaio. A placa é pré-incubada 45 minutos sob a temperatura ambiente. Subsequentemente, 2,5 µL de PGE2 (conc. Final 75 nM) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada 30 minutos à temperatura ambiente. São adicionados 5 □l de cada doador (anti-cAMP criptado) e aceitador (cAMP-d2) e a placa é incubada outra hora sob a temperatura ambiente no escuro e depois lida utilizando-se uma leitora BMG LABTECH PHERAstar (Excitação: 337 nm, Emissão: 620 e 665 nm).

[00122] Os valores de Delta F (fluorescência) obtidos (665 nm / 620 nM) são convertidos em valores de % cAMP utilizando-se as medições do calibrador de cAMP fornecido no kit. Para cada concentração do composto, calcula-se a percentagem de cAMP em comparação com o valor de controle de DMSO como média ± STDEV (cada concentração é medida em duplicado).

[00123] Os valores de IC50 e as curvas são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site model 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são

dados.

Ensaio de hEP4 cAMP:

[00124] As células BT549 (NCI / Nº. 0507282) são separadas a partir de placas de cultura com um tampão de dissociação celular (Invitrogen, 13151-014) e recolhidas em meio de crescimento (GM: RPMI1640 (Invitrogen 21875) / 10% FCS, 1% Penicilina / estreptomicina). As células são contadas, lavadas e ressuspensas em tampão de ensaio (AB; HBSS, 20 mM HEPES, 0,2% BSA; 2 mM IBMX). 4'000 células em 5 µL de AB são semeadas por poço de uma placa de 384 cavidades de pequeno volume (preto com fundo plano, Greiner 784076).

[00125] As soluções de estoque dos compostos de teste são preparadas sob uma concentração de 10 mM em DMSO e diluídas em série em DMSO até às concentrações requeridas para as curvas de resposta à dose de inibição (faixa de concentração testada 30µM - 0,4nM; 30µM - 0,015nM ou 1µM - 0,01 nM)

[00126] PGE2 (Cayman 14010, solução de estoque: 6µM em DMSO) é usado como agonista sob concentração final de 6nM, correspondente a EC80.

[00127] 2,5 µL de composto diluído são transferidos para a placa de ensaio. A placa é pré-incubada 45 minutos sob a temperatura ambiente. Subsequentemente, 2,5 µL de PGE2 (conc. Final 6nM) são transferidos para a placa de ensaio. A placa é incubada 30 minutos à temperatura ambiente. São adicionados 5 µL de cada doador (anti-cAMP criptado) e aceitador (cAMP-d2) e a placa é incubada outra hora sob a temperatura ambiente no escuro e depois lida utilizando-se uma leitora BMG LABTECH PHERAstar (Excitação: 337 nm, Emissão: 620 e 665 nm).

[00128] Os valores de Delta F (fluorescência) obtidos (665 nm / 620 nM) são convertidos em valores de % cAMP utilizando-se as medições do calibrador de cAMP fornecido no kit. Para cada concentração do composto, calcula-se a percentagem de cAMP em comparação com o valor de controle

de DMSO como média ± STDEV (cada concentração é medida em duplicado).

[00129] Os valores de IC50 e as curvas são gerados com o software XLfit (IDBS) utilizando o modelo Dose-Response One Site model 203. Quando os compostos foram medido várias vezes, os valores médios são dados.

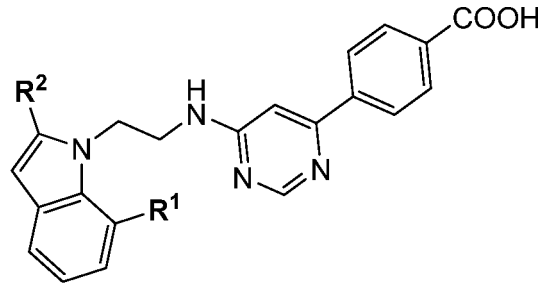
[00130] As atividades antagonistas dos compostos exemplificados estão expostas na **Tabela 3:**

Tabela 3:

Ex.	hEP2 beta-arrestina IC50 [nM]	hEP2 cAMP IC50 (nM)	hEP4 beta-arrestina IC50 (nM)	hEP4 cAMP IC50 (nM)
1	13	15	5970	5718
2	11	10	2059	1350
3	8	5	11020	5660
4	3	2	2965	2615
5	17		4973	

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de ser da fórmula (I)



Fórmula (I)

em que

R1 representa hidrogênio ou metila;

R2 representa metila, gromo, cloro, ou ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

2. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que **R1** representa hidrogênio;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

3. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que **R1** representa metila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

4. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que **R2** representa metila;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

5. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que **R2** representa cloro;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

6. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que **R2** representa ciano;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

7. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo que consiste em:

Ácido 4-{6-[2-(2-Metil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-

benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2-Ciano-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2,7-Dimetil-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

Ácido 4-{6-[2-(2-Cloro-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico; e

Ácido 4-{6-[2-(2-Bromo-indol-1-il)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoico;

ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo.

8. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende, como princípio ativo, um composto como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, e pelo menos um excipiente terapeuticamente inerte.

9. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso como um medicamento.

10. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso na prevenção ou tratamento de doenças selecionadas do grupo que consiste em câncer; dor; endometriose; doença renal policística autossômica dominante; síndromes isquêmicas agudas em pacientes ateroscleróticos; pneumonia; e doenças neurodegenerativas; ou para uso no controle da fertilidade feminina.

11. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso na prevenção ou tratamento de um câncer selecionado de melanoma; câncer de pulmão; câncer de bexiga; carcinomas renais; cânceres gastrointestinais; câncer do endométrio; câncer nos ovários; câncer cervical; e

neuroblastoma.

12. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso na preparação de um medicamento para a prevenção ou o tratamento de doenças selecionadas do grupo que consiste em câncer; dor; endometriose; doença renal policística autossômica dominante; síndromes isquêmicas agudas em pacientes ateroscleróticos; pneumonia; e doenças neurodegenerativas; ou no controle da fertilidade feminina.

13. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo fato de ser para uso em um método de modulação de uma resposta imune em um indivíduo com um tumor; em que o método reativa o sistema imunológico no tumor do dito indivíduo.

14. Método de modulação de uma resposta imune em um indivíduo que tem um tumor, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de uma quantidade eficaz do composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou de um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo; em que a dita quantidade eficaz reativa o sistema imunológico no tumor do dito indivíduo.

15. Método de profilaxia ou tratamento de uma condição, a condição sendo câncer; dor; endometriose; doença renal policística autossômica dominante; síndromes isquêmicas agudas em pacientes ateroscleróticos; pneumonia; e doenças neurodegenerativas; ou para o controle da fertilidade feminina, caracterizado pelo fato de que compreende a administração de um composto da fórmula (I) como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, a um indivíduo em necessidade do mesmo.

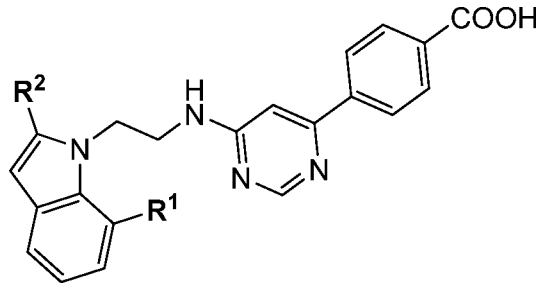
16. Composto de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, caracterizado pelo

fato de ser para uso na prevenção ou no tratamento de câncer; em que o dito composto é usado em combinação com um modulador do receptor EP4 de PGE2; e, além disso, opcionalmente em combinação com um ou mais agentes quimioterápicos e/ou radioterapia e/ou terapia alvejada.

RESUMO

COMPOSTO, E, MÉTODOS DE MODULAÇÃO DE UMA RESPOSTA IMUNE E DE PROFILAXIA OU TRATAMENTO DE UMA CONDIÇÃO

A presente invenção refere-se aos derivados da fórmula (I)



Fórmula (I)

em que R^1, e R^2 são como descritos na descrição, à sua preparação, aos sais farmaceuticamente aceitáveis dos mesmos, e ao seu uso como produtos farmacêuticos, às composições farmacêuticas que contêm um ou mais compostos da fórmula (I), e especialmente ao seu uso como moduladores do receptor EP2 de prostaglandina 2.