

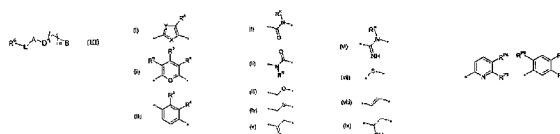


(22) Data de Depósito: 09/08/2006
(43) Data da Publicação: 12/04/2011
(RPI 2101)



(51) Int.Cl.:
C07D 307/42
C07D 307/54
C07D 307/91
C07D 213/70
C07D 263/56
C07C 233/80
C07C 257/18
A61K 31/4418
A61P 11/06
C07D 405/12

(57) Resumo: AGONISTAS DE RECEPTOR DE EP2. Composto de fórmula (III), ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida destes, em que: R⁵ é um grupo opcionalmente substituído de arila C₅₋₂₀ ou alquila C_{4-C20}; L é uma ligação simples, -O- ou -C(=O)-; A é selecionado do grupo que consiste nas: fórmulas (i) (ii) (iii), em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR³; S e CR³; NH e CR³; NH e N; O e N; S e N; N e S; e N e O, e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla ligação no local apropriado, e onde Q é ou N ou CH; D é selecionado das: fórmulas (i) (ii) (iii) (iv) (v) (vi) (vii) (viii) (ix); B é selecionado do grupo que consiste nas: fórmulas (A) (B), onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro; e R² é: (i) -CO₂H; (ii) -CONH₂; (iii) -CH₂-OH; ou (iv) tetrazol-5-ila.



"AGONISTAS DE RECEPTOR DE EP2"

Esta invenção refere-se a agonistas de receptor de EP₂, composições farmacêuticas compreendendo tais compostos, e o uso de tais compostos e composições para tratar várias

5 doenças.

Antecedentes da Invenção

Prostanóides compreendem prostaglandinas (PGs) e tromboxanos (Tx_s) e seus receptores se enquadram em cinco classes diferentes (DP, EP, FP, IP e TP) com base em sua

10 sensibilidade aos cinco prostanóides de ocorrência natural, PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ e TxA₂, respectivamente (Coleman, R.A., *Prostanoid Receptors, IUPHAR compendium of receptor characterisation and classification*, 2^a Edição, 338-353, ISBN 0-9533510-3-3, 2000). Receptores de EP (para o quais o

15 ligante endógeno é PGF₂) foram subdivididos em quatro tipos denominados EP₁, EP₂, EP₃ e EP₄. Esses quatro tipos de receptores EP foram clonados e são distintos tanto em nível molecular como farmacológico (Coleman, R.A., 2000).

Agonistas de EP₂ têm mostrado eficácia no tratamento de várias condições, incluindo (mas sem limitação) dismenorréia (WO 03/0374330), parto prematuro (GB 2 293 101), glaucoma (WO 03/040126), hipertensão ocular (WO 03/040126), distúrbios imunológicos (Nataraj, C. et al., *J. Clin. Invest.*, 108, 1229-1235 (2001)), osteoporose (WO 98/27976, WO

20 01/46140), asma (Tilley, et al., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 284, L599-606 (2003)), alergia, doença óssea (WO 02/24647), regeneração de fratura (WO 98/27976, WO 02/24647), disfunção sexual masculina (WO 00/40248), disfun-

ção sexual feminina (Patente US 6.562.868), doença periodontal (WO 00/31084), úlcera gástrica (Patente US 5.576.347) e doença renal (WO 98/34916).

O pedido co-pendente GB 0329620.9 depositado em 22 de dezembro de 2003 e um pedido provisório norte-americano correspondente depositado em 24 de dezembro de 2003, que são aqui incorporados a título de referência, mostraram que agonistas EP₂ inibem a ativação de linfócitos e a liberação de citocinas pró-inflamatórias de macrófagos alveolares. Além disso, ativação de EP₂ inibe a ativação de monócito e de neutrófilo. Assim, agonistas de EP₂ deveriam provar que são úteis no tratamento de distúrbios inflamatórios e imunológicos tais como psoríase, dermatite, artrite reumatóide, esclerose múltipla, escleroderma, rejeição a transplante, alergia, lúpus eritematoso sistêmico, vasculite, diabetes mellito tipo 1 e doenças pulmonares inflamatórias tais como doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, angústia respiratória água e fibrose cística.

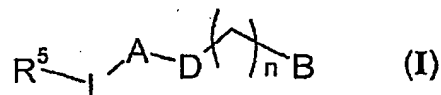
Além disso, agonistas de EP₂ podem ser também usados no tratamento de fibrose, incluindo, mas sem limitação, fibrose pulmonar idiopática, escleroderma e esclerose sistêmica, fibrose pós-operatória seguinte à trabulectomia, recuperação e regeneração de fígado seguinte à cirrose, hepatite, toxicidade, câncer ou fibrose renal. Os agonistas de EP₂ podem ser também usados na prevenção da conversão de fibroblasto em miofibroblasto para tratar asma e outras doenças pulmonares fibróticas. Agonistas de EP₂ podem ser também u-

sados para manter a desobstrução do canal arterial em crianças com doença cardíaca congênita.

Os compostos que combinam as propriedades de agonistas de receptor de EP₂ e de antagonistas de receptor de EP₄ podem mostrar serem úteis no tratamento de várias doenças incluindo distúrbios miometriais, doenças ósseas incluindo osteoporose, osteoartrite, distúrbios alérgicos e imunológicos, tais como psoríase, rejeição a transplante, e asma, doenças inflamatórias tais como artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de doença respiratória aguda, e doenças pulmonares fibróticas.

Sumário da Invenção

Um primeiro aspecto da presente invenção proporciona um composto de fórmula (I):

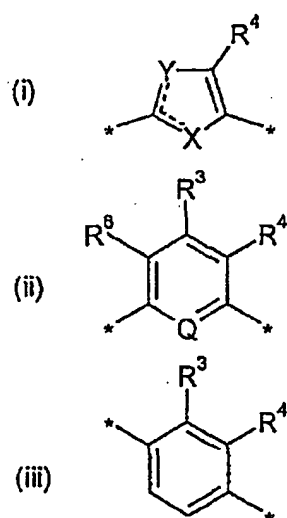


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida dele, em que

R⁵ é um grupo opcionalmente substituído de arila C₅-C₂₀ ou alquila C₄-C₂₀;

L é uma ligação simples, -O- ou -C(=O)-;

A é selecionado do grupo que consiste em:



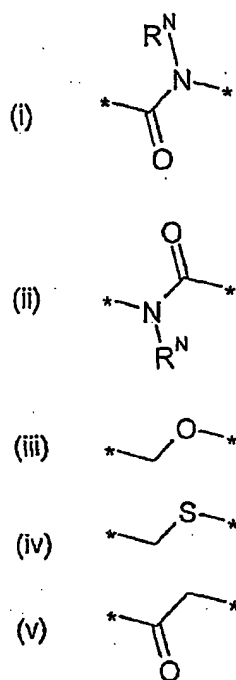
em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR³; S e CR³; NH e CR³; NH e N; O e N; S e N; N e S; e N e O, e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla ligação no local apropriado; e onde Q é ou N ou CH;

5. R³ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

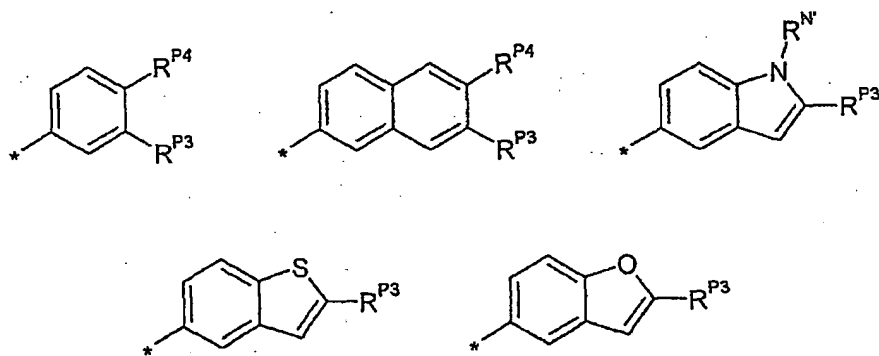
R⁴ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

R⁶ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

D é selecionado de:

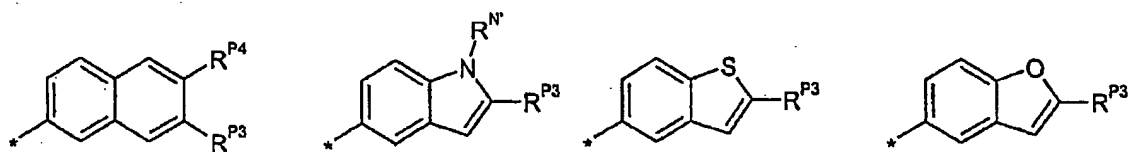


B é selecionado do grupo que consiste em:



onde $R^{N'}$ é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquileno- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e
 5 adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquileno- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0; ou onde B é selecionado do grupo que consiste em:



m + n pode ser também igual a 0;

ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

5 R^2 é:

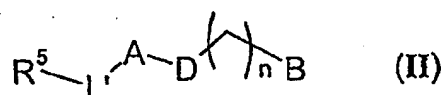
(i) $-CO_2H$ (carbóxi);

(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

(iv) tetrazol-5-ila.

10 Um segundo aspecto da presente invenção proporciona um composto de fórmula (II):

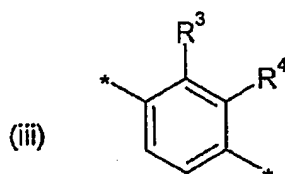
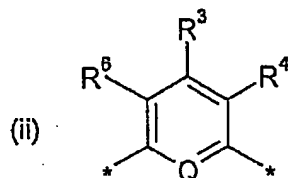
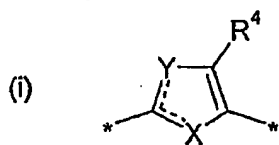


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida dele, em que

15 R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila C_5-C_{20} ou alquila C_4-C_{20} ;

L' é uma ligação simples, $-O-$ ou $-C(=O)-$;

A é selecionado do grupo que consiste em:



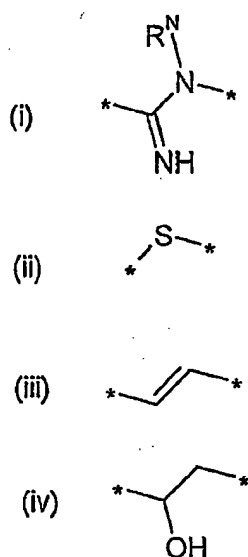
em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR³; S e CR³; NH e CR³; NH e N; O e N; S e N; N e S; e N e O, e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla ligação no local apropriado; e onde Q é ou N ou CH;

5 R³ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

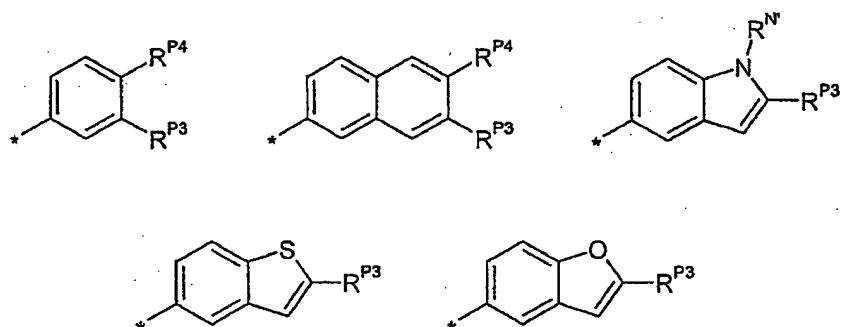
10 R⁴ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

R⁶ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

D é selecionado de:



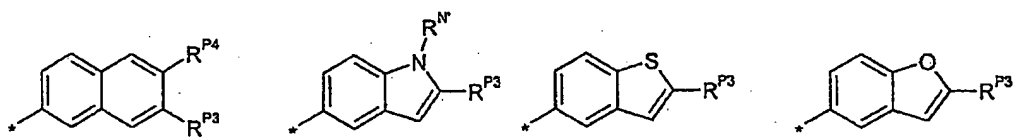
B é selecionado do grupo que consiste em:



onde R^N é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquileno- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e
 5 adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquileno- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0;

e onde B é selecionado do grupo que consiste em:



m + n pode ser também igual a zero;

ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

5 R^2 é:

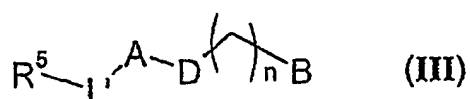
(i) $-CO_2H$ (carbóxi);

(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

(iv) tetrazol-5-ila.

10 Um terceiro aspecto da presente invenção proporciona um composto de fórmula (III):

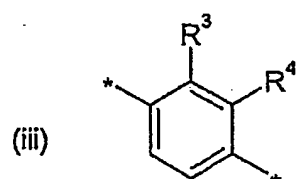
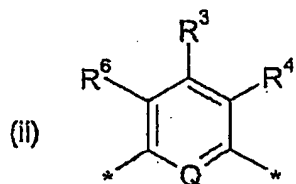
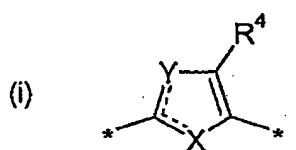


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida dele, em que:

15 R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila C_5-C_{20} ou alquila C_4-C_{20} ;

L' é uma ligação simples, $-O-$ ou $-C(=O)-$;

A é selecionado do grupo que consiste em:



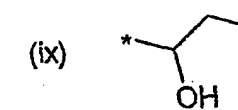
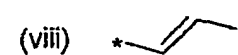
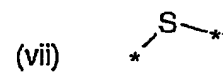
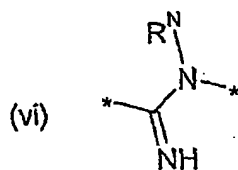
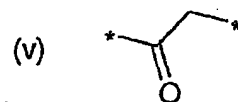
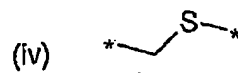
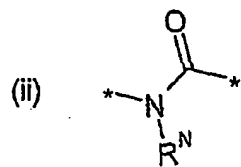
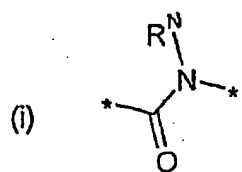
em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR³; S e CR³; NH e CR³; NH e N; O e N; S e N; N e S; e N e O, e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla ligação no local apropriado; e onde Q é ou N ou CH;

5 R³ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

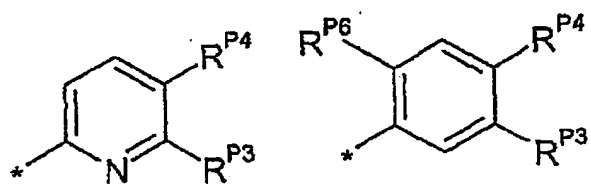
10 R⁴ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

R⁶ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

D é selecionado de:



B é selecionado do grupo que consiste em:



onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0; ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-OCH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

R^2 é:

10

(i) $-CO_2H$ (carbóxi)

(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

(iv) tetrazol-5-ila.

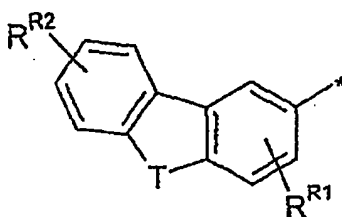
15

Um quarto aspecto da invenção proporciona um composto de fórmula (IV):



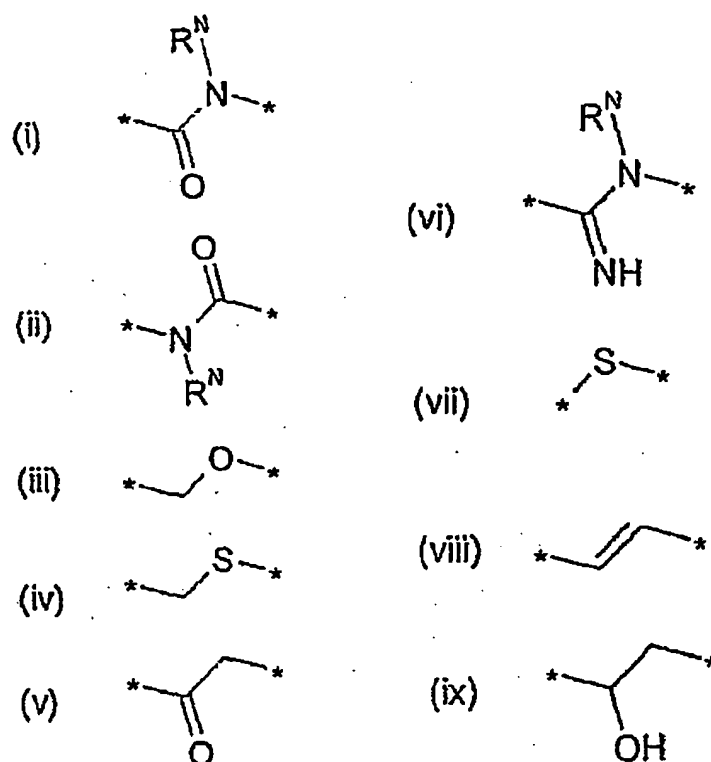
ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida deste, em que:

A' é:

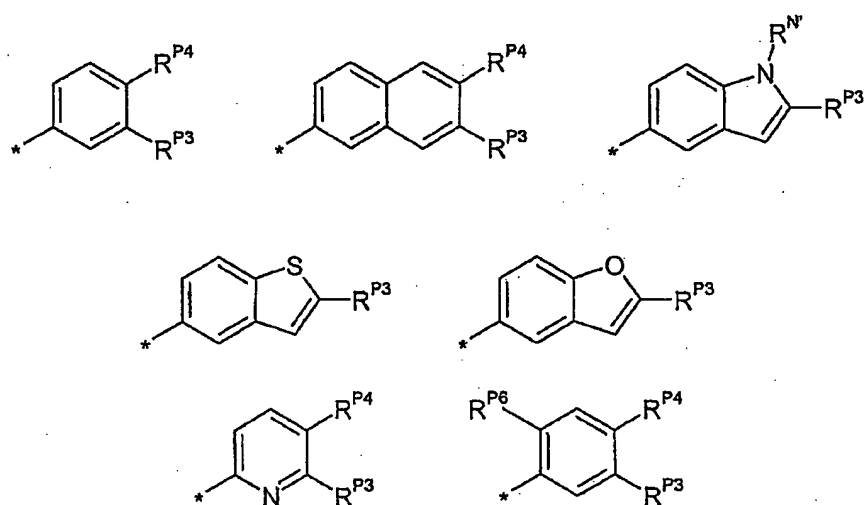


em que T é selecionado de O e S, R^{R1} representa um ou mais substituintes opcionais selecionados de F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ; e R^{R2} representa um ou
 5 mais substituintes opcionais selecionados de F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

D é selecionado de:



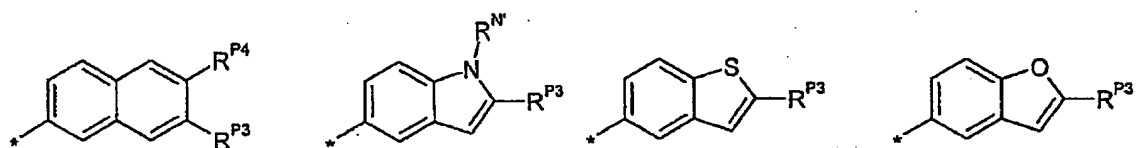
B é selecionado do grupo que consiste em:



onde R^N é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e
 5 adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0; e onde B é selecionado do grupo que consiste em:



m + n pode ser igual a 0;

10 ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

R^2 é:

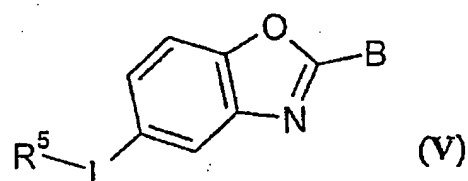
(i) $-CO_2H$ (carbóxi);

(ii) $-\text{CONH}_2$;

(iii) $-\text{CH}_2\text{-OH}$; ou

(iv) tetrazol-5-ila.

Um quinto aspecto da presente invenção proporciona
5 um composto de fórmula (V):

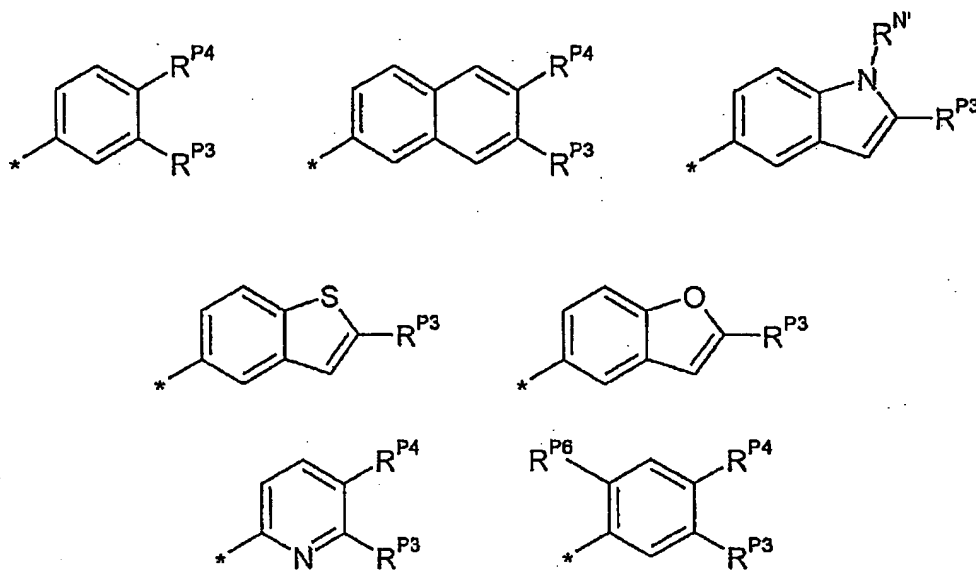


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida
deste, em que:

R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila
 C_{5-20} ou alquila C_{4-20} ;

10 L' é uma ligação simples, $-\text{O}-$ ou $-\text{C}(=\text{O})-$;

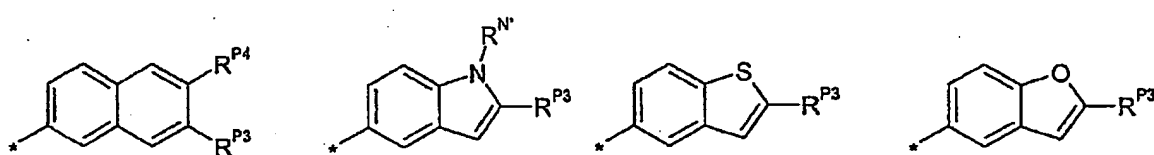
B é selecionado do grupo que consiste em:



onde $R^{N'}$ é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m é 1; e, adicionalmente, quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, m pode ser 0; e onde B é selecionado do grupo que consiste em:



m pode ser também 0;

ou um de R^{P3} e R^{P4} pode ser $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H;

10 R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalment, substituída;

R^2 é:

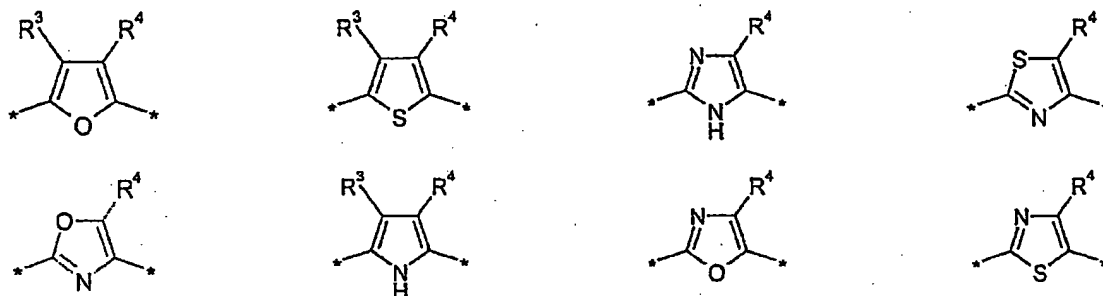
(i) $-CO_2H$ (carbóxi);

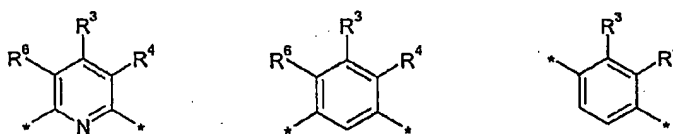
(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

15 (iv) tetrazol-5-ila.

Portanto, A (se presente) pode ser um dos seguintes grupos:





Um sexto aspecto da presente invenção proporciona um composto de fórmulas (I) a (V) ou um sal farmaceuticamente aceitável deste para uso em um método de terapia.

Um sétimo aspecto da presente invenção proporciona
 5 uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmulas (I) a (V) conforme definido nos primeiro ao quinto aspectos ou um sal farmaceuticamente aceitável dele juntamente com um veículo ou diluente farmaceuticamente aceitável.

10 Um oitavo aspecto da presente invenção proporciona o uso de um composto de fórmulas (I) a (V) ou um sal farmaceuticamente aceitável dele na preparação de um medicamento para o tratamento de uma condição aliviada por agonismo de um receptor de EP₂.

15 Um nono aspecto da presente invenção proporciona um método para tratar uma condição que pode ser aliviada por agonismo de um receptor de EP₂, cujo método compreende administrar a um paciente que necessite de tratamento uma quantidade eficaz de um composto de fórmulas (I) a (V), ou um
 20 sal farmaceuticamente eficaz deste.

Nos oitavo e nono aspectos da invenção, o agonismo do receptor de EP₂ pode ser seletivo, ou pode ser acompanhado por antagonismo do receptor de EP₄.

Condições que podem ser aliviadas por agonismo de
 25 um receptor de EP₂ são discutidas acima, e incluem, particularmente, dismenorréia, parto prematuro, glaucoma, hipertensão.

são ocular, distúrbios imunológicos, osteoporose, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, alergia, doença óssea, regeneração de fratura, disfunção sexual masculina, disfunção sexual feminina, infertilidade, doença periodontal, úlcera gástrica, doença renal e psoríase.

Condições que podem ser aliviadas por agonismo combinado de receptores de EP₂ e antagonismo de receptores de EP₄ são discutidas acima, e incluem, particularmente, distúrbios miométriais, doenças ósseas incluindo osteoporose e osteoartrite, doenças alérgicas e imunológicas, tais como psoríase, rejeição a transplante, e asma, doenças inflamatórias tais como artrite reumatóide, doença pulmonar obstrutiva crônica e síndrome de doença respiratória aguda, e doenças pulmonares fibróticas.

Agonistas de receptor de EP são conhecidos como sendo capazes de inibir a ativação de células T e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, embora o receptor de EP envolvido na mediação destes efeitos em células T humanas não tenha sido previamente definido. Alguns dos presentes inventores constataram que agonistas de EP₂ inibem a ativação (proliferação) de células T humanas e inibem a liberação das citocinas pró-inflamatórias múltiplas, incluindo interleucina 2 (IL-2), fator de necrose tumoral (TNF α) e interferon gama (IFN γ), conforme descrição nos pedidos co-pendentes norte-americanos e Internacionais sob o título "EP₂ Agonists" depositados em 22 de dezembro de 2004 no nome de Borman, R.A. et al., (WO 2005/061449), que são aqui incorporados a título de referência. Esse perfil de atividade sugere

enfaticamente que agonistas de receptor de EP₂ serão úteis no tratamento de distúrbios imunológicos e inflamatórios, incluindo, mas sem limitação, psoríase, artrite psoriática, dermatite, artrite reumatóide, rejeição a transplante, doença inflamatória do intestino, lúpus eritematoso sistêmico, doença de Grave, escleroderma, esclerose múltipla, diabetes melito Tipo I, e rejeição à transplante, e, em particular, psoríase (Griffiths, C., *Current Drugs Targets - Inflammation & Allergy*, 3, 157-161, (2004); Lebwohl, M., *Lancet*, 361, 1197-1204 (2003); Salim, A. & Emerson, R. *Curr. Opin. Investig. Drugs*, 2(11), 1546-8 (2001)). Portanto, uma outra condição que pode ser aliviada por agonismo de um receptor de EP₂ é psoríase.

Além disso, alguns dos inventores da presente invenção também mostraram que agonistas de receptor de EP₂ inibem a liberação da citocina pró-inflamatória, TNF α de monócitos humanos e macrófagos alveolares, conforme descrição nos pedidos co-pendentes norte-americanos e Internacionais sob o título "EP₂ Agonists" depositados em 22 de dezembro de 2004 no nome de Borman, R.A. et al., (WO 2005/061449), que são aqui incorporados a título de referência. Esse perfil de atividade traz mais evidência à concepção de que agonistas de receptor de EP₂ serão úteis no tratamento de distúrbios imunológicos e inflamatórios e, em particular, doenças pulmonares inflamatórias (incluindo, mas sem limitação: asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, síndrome de angústia respiratória aguda, fibrose pulmonar e fibrose cística).

Além disso, aspectos da presente invenção referem-se ao uso de agonistas de EP₂ para tratar condições atenuadas pela inibição de produção de IL-2, TNF_α e/ou IFN_γ e ao uso de um agonista de EP₂ na preparação de um medicamento para o
5 tratamento de uma condição atenuada pela inibição da produção de IL-2.

A presente invenção também proporciona métodos para estimular receptores de EP₂ e/ou inibir a produção de IL-2, TNF_α e/ou IFN_γ, *in vitro* ou *in vivo*, compreendendo contactar
10 uma célula com uma quantidade eficaz de um composto do primeiro aspecto da presente invenção.

Os compostos da presente invenção podem ser submetidos a ensaios para determinar se eles agem como antagonistas de um receptor de EP₄. Métodos de ensaio adequados estão
15 descritos no Exemplo 12 abaixo.

A presente invenção também proporciona métodos de efetuar agonismo do EP₂, e possível antagonismo dos receptores de EP₄, *in vitro* ou *in vivo*, compreendendo contactar uma
20 célula com uma quantidade eficaz de um composto de fórmulas (I) a (V).

Em algumas modalidades, os compostos descritos acima, que funcionam como agonistas de EP₂, podem ser seletivos como contra a modulação de um ou mais dos outros três receptores de EP, i.e. EP₁, EP₃ e EP₄. Essa seletividade permite alvejar o efeito dos compostos da invenção, com possíveis
25 benefícios no tratamento de certas condições.

Definições

Grupo Monodentado

(i.e. grupos com um ponto de ligação covalente)

Alquila: O termo "alquila", como usado aqui, pertence a uma fração monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de carbono de um composto de hidrocarboneto tendo de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que de outro modo especificado), que podem ser alifáticos ou alicíclicos, e que podem ser saturados ou insaturados. Assim, o termo "alquila" inclui as subclasses alquenila, alquinila, cicloalquila, cicloalquenila, cicloalquinila, etc., discutidos abaixo.

No contexto dos grupos alquila, os sufixos (por exemplo, C₁₋₄, C₁₋₇, C₁₋₂₀, C₂₋₇, C₃₋₇) denotam o número de átomos de carbono, ou faixa do número de átomos de carbono. Por exemplo, o termo "alquila C₁₋₄", como usado aqui, pertence a um grupo alquila tendo de 1 a 4 átomos de carbono. Exemplos de grupos de grupos alquila C₁₋₄ ("alquila inferior"), alquila C₁₋₇ e alquila C₄₋₂₀. Note que o primeiro sufixo pode variar de acordo com outras limitações; por exemplo, para grupos alquila insaturados, o primeiro prefixo deve ser pelo menos 2; para grupos alquila cíclicos, o primeiro sufixo deve ser pelo menos 3; etc.

Exemplos de grupos alquila saturados incluem, mas sem limitação, metila (C₁), etila (C₂), propila (C₃), butila (C₄), pentila (C₅), hexila (C₆), heptila (C₇), octila (C₈), nonila (C₉), decila (C₁₀), undecila (C₁₁), dodecila (C₁₂), tridecila (C₁₃), tetradecila (C₁₄), pentadecila (C₁₅) e eicodécila (C₂₀).

Exemplos de grupos alquila lineares saturados incluem, mas sem limitação, metila (C_1), etila (C_2), n-propila (C_3), n-butila (C_4), n-pentila (amila) (C_5), n-hexila (C_6), e n-heptila (C_7).

5 Exemplos de grupos alquila, ramificados, saturados, incluem isopropila (C_3), isobutila (C_4), s-butila (C_4), ter-butila (C_4), isopentila (C_5), e neo-pentila (C_5).

Alquenila: O termo "alquenila", como usado aqui, pertence a um grupo alquila tendo uma ou mais duplas liga-
 10 ções carbono-carbono. Exemplos de grupos alquenila incluem alquenila C_{2-4} , alquenila C_{2-7} e alquenila C_{2-20} . Exemplos de grupos alquenila incluem, mas sem limitação, etinila (vinila, $-CH=CH_2$), 1-propenila ($-CH=CH-CH_3$), 2-propenila (alila, $-CH=CH-CH_2$), isopropenila (1-metilvinila, $-C(CH_3)=CH_2$), bute-
 15 nila (C_4), pentenila (C_5), e hexenila (C_6).

Alquinila: O termo "alquinila", como usado aqui, pertence a um grupo alquila tendo um ou mais triplas ligações. Exemplos de grupos de grupos alquinila incluem alqui-
 nila C_{2-4} , alquinila C_{2-7} e alquinila C_{2-20} . Exemplos de grupos
 20 alquinila incluem, mas sem limitação, etinila (etinila, $-C\equiv CH$), e 2-propinila (propargila, $-CH_2 C\equiv CH$).

Cicloalquila: O termo "cicloalquila", como usado aqui, pertence a um grupo alquila, que é também um grupo ciclila; ou seja, uma fração monovalente obtida por remoção de
 25 um átomo de hidrogênio de um átomo do anel alicíclico de um anel carbocíclico de um composto carbocíclico, cujo anel carbocíclico pode ser saturado ou insaturado, cuja fração tem de 3 a 7 átomos de carbono (a menos que de outro modo

especificado), incluindo de 3 a 7 átomos no anel. Assim, o termo "cicloalquila" inclui as subclasses cicloalquenila e cicloalquinila. Preferivelmente, cada anel tem de 3 a 7 átomos no anel. Exemplos de grupos cicloalquila incluem cicloalquila C₃₋₇.

Exemplos de grupos cicloalquila incluem, mas sem limitação, aqueles derivados de:

Compostos de hidrocarbonetos monocíclicos:

ciclopropano (C₃), ciclobutano (C₄), ciclopentano (C₅), cicloexano (C₆), cicloeptano (C₇), metilciclopropnao (C₄), dimetilciclopropano (C₅), metilciclobutano (C₅), dimetilciclobutano (C₆), metilciclopentano (C₆), dimetilciclopentano (C₇), metilcicloexano (C₇), dimetilcicloexano (C₈), mentano (C₁₀);

compostos de hidrocarbonetos monocíclicos insaturados:

ciclopropeno (C₃), ciclobuteno (C₄), ciclopenteno (C₅), cicloexeno (C₆), metilciclopropeno (C₄), dimetilciclopropeno (C₅), metilciclobuteno (C₅), dimetilciclobuteno (C₆), metilciclopenteno (C₆), dimetilciclopenteno (C₇), metilcicloexeno (C₇), dimetilcicloexeno (C₈);

compostos de hidrocarbonetos policíclicos saturados:

tujano (C₁₀), carano (C₁₀), pinano (C₁₀), bornano (C₁₀), norcarano (C₇), norpinano (C₇), norbornano (C₇), adamantano (C₁₀), decalina (decaidronaftaleno) (C₁₀);

compostos de hidrocarbonetos policíclicos insaturados:

canfeno (C₁₀), limoneno (C₁₀), pineno (C₁₀).

Heterociclila: O termo "heterociclila", como usado aqui, pertence a uma fração monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo do anel de um composto heterocíclico, cuja fração tem de 3 a 20 átomos no anel (a menos que de outro modo especificado), dos quais de 1 a 10 são heteroátomos no anel. Preferivelmente, cada anel tem de 3 a 7 átomos no anel, dos quais de 1 a 4 são heteroátomos no anel.

Nesse contexto, os sufixos (por exemplo, C₃₋₂₀, C₃₋₇, C₅₋₆, etc.) denotam o número de átomos no anel, ou a faixa de número de átomos no anel, se átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo "heterociclila C₅₋₆", como usado aqui, pertence a um grupo heterociclila tendo 5 ou 6 átomos no anel. Exemplos de grupos de grupos heterociclila incluem heterociclila C₃₋₂₀, heterociclila C₅₋₂₀, heterociclila C₃₋₁₅, heterociclila C₅₋₁₅, heterociclila C₃₋₁₂, heterociclila C₅₋₁₂, heterociclila C₃₋₁₀, heterociclila C₅₋₁₀, heterociclila C₃₋₇, heterociclila C₅₋₇, e heterociclila C₅₋₆.

Exemplos de grupos heterociclila monocíclicos incluem, mas sem limitação, aqueles derivados de:

N₁: aziridina (C₃), azetidina (C₄), pirrolidina (tetraidropirrol) (C₅), pirrolina (por exemplo, 3-pirrolina, 2,5-diidropirrol) (C₅), 2H-pirrol ou 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C₅), piperidina (C₆), diidropiridina (C₆), tetraidropiridina (C₆), azepina (C₇);

O₁: oxirano (C₃), oxetano (C₄), oxolano (tetraidrofurano) (C₅), oxol (diidrofurano) (C₅), oxano (tetraidropirano) (C₆), diidropirano (C₆), pirano (C₆), oxepina (C₇);

S₁: tiirano (C₃), tietano (C₄), tiolano (tetraidrotiofeno) (C₅), tiano (tetraidrotiopirano) (C₆), tiepano (C₇);

O₂: dioxolano (C₆), dioxano (C₆), e dioxepano (C₇);

O₃: trioxano (C₆);

N₂: imidazolidina (C₅), pirazolidina (diazolidina) (C₅), imidazolina (C₅), pirazolina (diidropirazol) (C₅), perazina (C₆);

N₁O₁: tetraidrooxazol (C₅), diidrooxazol (C₅), tetraidroisoxazol (C₅), diidroisoxazol (C₅), morfolina (C₆), tetraidrooxazina (C₆), diidrooxazina (C₆), oxazina (C₆);

N₁S₁: tiazolina (C₅), tiazolidina (C₅), tiomorfolina (C₆);

N₂O₁: oxadiazina (C₆);

O₁S₁: oxatiol (C₅) e oxatiano (tioxano) (C₆); e

N₁O₁S₁: oxatiazina (C₆).

Arila: O termo "arila", como usado aqui, pertence a uma fração monovalente obtida por remoção de um átomo de hidrogênio de um átomo de um anel aromático de um composto aromático, cuja fração tem de 3 a 20 átomos no anel (a menos que de outro modo especificado). Preferivelmente, cada anel tem de 5 a 7 átomos no anel.

Nesse contexto, os sufixos (por exemplo, C₃₋₂₀, C₅₋₇, C₅₋₆, etc.) denotam o número de átomos no anel, ou uma faixa de número de átomos no anel, se átomos de carbono ou heteroátomos. Por exemplo, o termo "arila C₅₋₆", como usado

aqui, pertence a um grupo arila tendo 5 ou 6 átomos no anel. Exemplos de grupos de grupos arila incluem arila C₃₋₂₀, arila C₅₋₂₀, arila C₅₋₁₅, arila C₅₋₁₂, arila C₅₋₁₀, arila C₅₋₇, arila C₅₋₆, arila C₅ e arila C₆.

5 Os átomos no anel podem ser todos eles átomos de carbono, como em "grupos carboarila". Exemplos de grupos carboarila incluem carboarila C₃₋₂₀, carboarila C₅₋₂₀, carboarila C₅₋₁₅, carboarila C₅₋₁₂, carboarila C₅₋₁₀, carboarila C₅₋₇, carboarila C₅₋₆, carboarila C₅, e carboarila C₆.

10 Exemplos de grupos carboarila incluem, mas sem limitação, aqueles derivados de benzeno (i.e. fenila) (C₆), naftaleno (C₁₀), azuleno (C₁₀), antraceno (C₁₄), fenantreno (C₁₄), naftaceno (C₁₆), e pireno (C₁₆).

Exemplos de grupos arila que compreendem anéis fundidos, pelo menos um dos quais é um anel aromático, incluem, mas sem limitação, grupos derivados de indano (por exemplo, 2,3-diidro-1H-indeno) (C₉), indeno (C₉), isoindeno (C₉), tetralina (1,2,3,4-tetraidronaftaleno (C₁₀), acenafteno (C₁₂), fluoreno (C₁₃), fenaleno (C₁₃), acefenantreno (C₁₅), e
15
20 aceantreno (C₁₆).

Alternativamente, os átomos no anel podem incluir um ou mais heteroátomos, como nos "grupos heteroarila". Exemplos de grupos heteroarila incluem heteroarila C₃₋₂₀, heteroarila C₅₋₂₀, heteroarila C₅₋₁₅, heteroarila C₅₋₁₂, heteroarila C₅₋₁₀, heteroarila C₅₋₇, heteroarila C₅₋₆, heteroarila C₅ e heteroarila C₆.
25

Exemplos de grupos heteroarila monocíclicos incluem, mas sem limitação, aqueles derivados de:

N₁: pirrol (azol) (C₅), piridina (azina) (C₆);

O₁: furano (oxol) (C₅);

S₁: tiofeno (tiol) (C₅);

N₁O₁: oxazol (C₅), isoxazol (C₅), isoxazina (C₆);

5 N₂O₁: oxadiazol (furazano) (C₅);

N₃O₁: oxatriazol (C₅);

N₁S₁: tiazol (C₅), isotiazol (C₅);

N₂: imidazol (1,3-diazol) (C₅), pirazol (1,2-diazol) (C₅), piridazina (1,2-diazina) (C₆), pirimidina (1,3-diazina) (C₆), pirazina (1,4-diazina) (C₆);

N₃: triazol (C₅), triazina (C₆); e

N₄: tetrazol (C₅).

Exemplos de grupos heteroarila, que compreendem anéis fundidos, incluem, mas sem limitação:

15 C₉ (com 2 anéis fundidos) derivado de benzofurano (O₁), isobenzofurano (O₁), indol (N₁), isoindol (N₁), indolizina (N₁), indolina (N₁), isoindolina (N₁), purina (N₄) (por exemplo, adenina, guanina), benzimidazol (N₂), indazol (N₂), benzoxazol (N₁O₁), benzisoxazol (N₁O₁), benzodioxol (O₂), benzofurano (N₂O₁), benzotriazol (N₃), benzotiofurano (S₁), benzotiazol (N₁S₁), benzotiadiazol (N₂S);

25 C₁₀ (com 2 anéis fundidos) derivado de cromeno (O₁), isocromeno (O₁), cromano (O₁), isocromano (O₁), benzo-dioxano (O₂), quinolina (N₁), isoquinolina (N₁), quinolizina (N₁), benzoxazina (N₁O₁), benzodiazina (N₂), piridopiridina (N₂), quinoxalina (N₂), quinazolina (N₂), cinolina (N₂), ftalazina (N₂), naftiridina (N₂), pteridina (N₄);

C₁₁ (com 2 anéis fundidos) derivado de benzodiazepina (N₂);

C₁₃ (com 3 anéis fundidos) derivado de carbazol (N₁), dibenzofurano (O₁), dibenzotiofeno (S₁), carbolina (N₂), perimidina (N₂), piridoindol (N₂); e,

C₁₄ (com 3 anéis fundidos) derivado de acridina (N₁), xanteno (O₁), tioxanteno (S₁), oxantreno (O₂), fenoxatilina (O₁S₁), fenazina (N₂), fenoxazina (N₁O₁), fenotiazina (N₁S₁), tiantreno (S₂), fenantridina (N₁), fenantrolina (N₂), fenazina (N₂).

Se um grupo heteroarila ou heterociclila contém um átomo de nitrogênio no anel, este átomo no anel, se possível, pode estar em um estado oxidado, como um N-óxido.

Os grupos acima, se sozinhos ou parte de um outro substituinte, podem, eles mesmos, ser opcionalmente substituídos com um ou mais grupos selecionados deles mesmos, dos substituintes monodentados adicionados e listados abaixo e alcoxileno.

Halo: -F, -Cl, -Br, e -I.

Hidróxi: -OH.

Éter: -OR, em que R é um substituinte éter, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇ (também referido como um grupo C₁₋₇ alcóxi, discutido abaixo), um grupo heterociclila C₃₋₂₀ (também referido como um grupo heterociclilóxi C₃₋₂₀), ou um grupo arila C₅₋₂₀ (também referido como um grupo arilóxi C₅₋₂₀), preferivelmente um grupo alquila C₁₋₇.

Alcóxi C₁₋₇: -OR, em que R é um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos alcóxi C₁₋₇ incluem, mas sem limitação, -

OMe (metóxi), -OEt (etóxi), -O(nPr) (n-propóxi), -O(iPr) (isopropóxi), -O(nBu) (n-butóxi), -O(sBu) (s-butóxi), -O(iBu) (isobutóxi), e -O(tBu) (ter-butóxi).

Oxo (ceto, -ona): =O.

5 Tiona (tiocetona): =S.

Imino (imina): =NR, em que R é um substituinte imino, por exemplo, hidrogênio, grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, preferivelmente, hidrogênio ou um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos imino
10 incluem, mas sem limitação, =NH, =NMe, =NEt, e =NPh.

Formila (carbaldeído, caboxialdeído): -C(=O)H.

Acila (ceto): =C(=O)R, em que R é um substituinte acila, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇ (também referido como alquilacila C₁₋₇ ou alcanóila C₁₋₇), um grupo heterociclila C₃₋₂₀ (também referido como heterociclicilacila C₃₋₂₀), ou
15 um grupo arila C₅₋₂₀ (também referido como arilacila C₅₋₂₀), preferivelmente um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos acila incluem, mas sem limitação, -C(=O)CH₃ (acetila), -C(=O)CH₂CH₃ (propionila), -C(=O)C(CH₃) (t-butirila), e -
20 C(=O)Ph (benzoíla, fenona).

Carbóxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

Tiocarbóxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

Tiolcarbóxi (ácido tiolcarboxílico): -C(=O)SH.

Tionocarbóxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

25 Ácido imídico: -C(=NH)OH.

Ácido hidroxâmico: -C(=NOH)OH.

Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonila): -C(=O)OR, em que R é um substituinte éster,

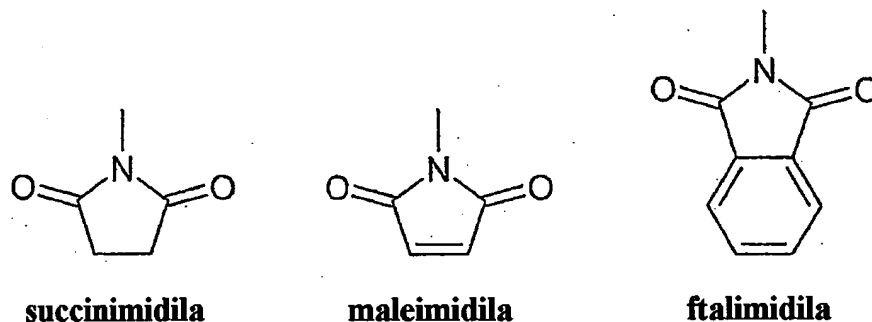
por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos éster incluem, mas sem limitação, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, $-C(=O)OC(CH_3)_3$, e $-C(=O)OPh$.

5 Acilóxi (éster reverso): $-OC(=O)R$, em que R é um substituinte acilóxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos acilóxi incluem, mas sem limitação: $-OC(=O)CH_3$ (acetóxi), -
10 $OC(=O)CH_2CH_3$, $-OC(=O)C(CH_3)_3$, $-OC(=O)Ph$, e $-OC(=O)CH_2Ph$.

 Amido (carbamoíla, carbamila, aminocarbonila, carboxamida): $-C(=O)NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes amino, conforme definidos para grupos amino. Exemplos de grupos amido incluem, mas sem limitação, -
15 $C(=O)NH_2$, $-C(=O)NHCH_3$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-C(=O)NHCH_2CH_3$, e -
 $C(=O)N(CH_2CH_3)_2$, bem como grupos amido, nos quais R^1 e R^2 , juntamente com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam uma estrutura heterocíclica como em, por exemplo, piperidinocarbonila, morfolinocarbonila, tiomorfolino-
20 carbonila, e piperazinocarbonila.

 Acilamino: $-NR^1C(=O)R^2$, em que R^1 é um substituinte amida, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} , e R^2 é um substituinte acila, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos acilamida incluem, mas sem limitação, $-NHC(=O)CH_3$, -
25

$\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, e $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$, R^1 e R^2 podem juntos formar uma estrutura cíclica, como em, por exemplo, succinimidila, maleimidila, e ftalimidila:

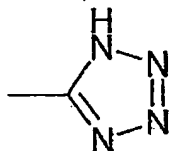


Tioamido (tiocarbamila): $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes amino, conforme definidos para grupos amino. Exemplos de grupos tioamido incluem, mas sem limitação, $-\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_3$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, e $-\text{C}(=\text{S})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$.

Ureído: $-\text{N}(\text{R}^1)\text{CONR}^2\text{R}^3$, em que R^2 e R^3 são, independentemente, substituintes amino, conforme definidos para grupos amino, e R^1 é um substituinte ureído, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente hidrogênio ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos ureído incluem, mas sem limitação, $-\text{NHCONH}_2$, $-\text{NHCONHMe}$, $-\text{NHCONHEt}$, $-\text{NHCONMe}_2$, $-\text{NHCONEt}_2$, $-\text{NmeCONH}_2$, $-\text{NMeCONHMe}$, $-\text{NMeCONHEt}$, $-\text{NMeCONMe}_2$, e $-\text{NMeCONEt}_2$.

Guanidino: $-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

Tetrazolila: um anel aromático de cinco membros tendo quatro átomos de nitrogênio e um átomo de carbono,



Amino: $-NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes amino, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} (também referido como alquilamino C_{1-7} ou dialquilamino C_{1-7}), um grupo heterocíclico C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente H ou um grupo alquila C_{1-7} , ou, no caso de um grupo amino "cíclico", R^1 e R^2 , tomados juntos com o átomo de nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um anel heterocíclico, tendo de 4 a 8 átomos no anel. Os grupos amino podem ser primários ($-NH_2$), secundários ($-NHR^1$), ou terciários ($-NHR^1R^2$), e em uma forma catiônica, podem ser quaternários ($-^+NR^1R^2R^3$). Exemplos de grupos amino incluem, mas sem limitação, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-NHC(CH_3)_2$, $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_2CH_3)_2$ e $-NHPh$. Exemplos de grupos amino cíclicos incluem, mas sem limitação, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, e tiomorfolino.

Amidina (amidino): $-C(=NR)NR_2$, em que cada R é um substituinte, por exemplo, hidrogênio, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterocíclico C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente H ou um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos amidina, mas sem limitação, $-C(=NH)NH_2$, $-C(=NH)NMe_2$, e $-C(=NMe)NMe_2$.

Nitro: $-NO_2$.

Nitroso: $-NO$.

Ciano (nitrila, carbonitrila): $-CN$.

Sulfidril (tiol, mercapto): $-SH$.

Tioéter (sulfeto): $-SR$, em que R é um substituinte tioéter, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} (também referido

como um grupo alquiltio), um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo C₅₋₂₀, preferivelmente um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos alquiltio C₁₋₇ incluem, mas sem limitação, -SCH₃ e -SCH₂CH₃.

5 Dissulfeto: -SS-R, em que R é um substituinte dissulfeto, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, preferivelmente um grupo alquila C₁₋₇ (também referido aqui como dissulfeto de alquila C₁₋₇). Exemplos de grupos dissulfeto de alquila C₁₋₇
10 incluem, mas sem limitação, -SSCH₃ e -SSCH₂CH₃-.

 Sulfina (sulfinila, sulfóxido): -S(=O)R, em que R é um substituinte sulfina, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, preferivelmente, um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos sulfina
15 fina incluem, mas sem limitação, -S(=O)CH₃ e -S(=O)CH₂CH₃.

 Sulfona (sulfonila): -S(=O)₂R, em que R é um substituinte sulfona, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, preferivelmente um grupo alquila C₁₋₇, incluindo, por exemplo, um grupo
20 alquila C₁₋₇ fluorado ou perfluorado. Exemplos de grupos sulfona incluem, mas sem limitação, -S(=O)CH₃ (metanossulfonila, mesila), -S(=O)₂CF₃ (triflila), -S(=O)₂CH₂CH₃ (esila), -S(=O)₂C₄F₉ (nonaflila), -S(=O)₂CH₂CF₃ (tresila), -S(=O)₂CH₂CH₂NH₂ (taurila), -S(=O)₂Ph (fenilsulfonila, besila),
25 la), 4-metilfenilsulfonila (tosila), 4-clorofenilsulfonila (closila), 4-bromofenilsulfonila (brosila), 4-nitrofenila (nosila), 2-naftalenossulfonato (napsila), e 5-dimetilamino-naftalen-1-sulfonato (dansila).

Ácido sulfínico (sulfino): $-S(=O)OH$, $-SO_2H$.

Ácido sulfônico (sulfo): $-S(=O)_2OH$, $-SO_3H$.

Sulfinato (éster de ácido sulfínico): $-S(=O)OR$; em que R é um substituinte sulfinato, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfinato incluem, mas sem limitação, $-S(=O)OCH_3$ (metoxissulfinila; sulfinato de metila) e $-S(=O)OCH_2CH_3$ (etoxissulfinila; sulfinato de etila).

10 Sulfinilóxi: $-OS(=O)R$, em que R é um substituinte sulfinilóxi, por exemplo, um grupo alquila C_{1-7} , um grupo heterociclila C_{3-20} , ou um grupo arila C_{5-20} , preferivelmente, um grupo alquila C_{1-7} . Exemplos de grupos sulfinilóxi incluem, mas sem limitação, $-OS(=O)CH_3$ e $-OS(=O)CH_2CH_3$.

15 Sulfamila (sulfamoíla); amida do ácido sulfínico; sulfinamida): $-S(=O)NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes amino, conforme definidos para grupos amino. Exemplos de grupos sulfamila incluem, mas sem limitação, $-S(=O)NH_2$, $-S(=O)NH(CH_3)$, $-S(=O)N(CH_3)_2$, $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$, e $-S(=O)NHPh$.

20 Sulfonamido (sulfinamoíla; amida do ácido sulfônico; sulfonamida): $-S(=O)_2NR^1R^2$, em que R^1 e R^2 são, independentemente, substituintes amino, conforme definidos para amino. Exemplos de grupos sulfonamido incluem, mas sem limitação, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$, e $-S(=O)_2NHPh$.

Sulfonamino: $-NR^1S(=O)_2R$, em que R^1 é um substituinte amino, conforme definidos para grupos amino, e R é um

substituente sulfonamino, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, preferivelmente um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos sulfonamino incluem, mas sem limitação, -NHS(=O)₂CH₃ e -

5 N(CH₃)S(=O)₂CH₆H₅.

Sulfinamino: -NR¹S(=O)R, em que R¹ é um substituinte amino, conforme definido para grupos amino, e R é um substituinte sulfinamino, por exemplo, um grupo alquila C₁₋₇, um grupo heterociclila C₃₋₂₀, ou um grupo arila C₅₋₂₀, preferivelmente, um grupo alquila C₁₋₇. Exemplos de grupos sulfi-

10 namino incluem, mas sem limitação, -NHS(=O)CH₃ e - N(CH₃)S(=O)C₆H₅.

Como já mencionado, os grupos descritos acima podem ser substituídos, e exemplos particulares incluem, mas

15 sem limitação, grupos aril C₃₋₂₀-alquila C₁₋₇, que incluem benzila (fenilmetila, PhCH₂-), benzidrila (Ph₂CH-), tritila (trifenilmetila, Ph₃C-), fenetila (feniletila, Ph-CH₂CH₂-), estirila (Ph-CH=CH-) e cinamila (Ph-CH=CH-CH₂-).

Grupos bidentados

20 (i.e. grupos com dois pontos de ligação covalente; grupos de ligação)

Alquileno: O termo "alquileno C₁₋₃", como usado aqui, pertence a uma fração bidentada obtida de remoção de dois átomos de hidrogênio de cada um de dois átomos de carbono diferentes, de um composto de hidrocarboneto linear tendo de 1 a 3 átomos de carbono, que podem ser saturados ou

25 insaturados. Assim, o termo "alquileno" inclui as subclasses alquenileno e alquinileno.

Nesse contexto, o sufixo C_{1-3} denota o número de átomos de carbono, ou faixa de número de átomos de carbono.

Exemplos de grupos alquilenos C_{1-3} saturados incluem $-CH_2-$ (metileno), $-CH_2CH_2-$ (etileno) e $-CH_2CH_2CH_2-$ (propileno).

Exemplos de grupos alquilenos C_{1-3} insaturados (que podem ser denominados "alquenileno C_{2-3} " ou "alquinileno C_{2-3} ", conforme apropriado) incluem $-CH=CH-$ (vinileno), $-CH=CH-CH_2-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-C\equiv C-$, $-C\equiv C-CH_2-$ e $-CH_2-C\equiv C-$.

O grupo alquilenos C_{1-3} pode ser substituído por qualquer substituinte monodentado descrito acima.

Alcoxileno: O termo "alcoxileno", como usado aqui, pertence a um grupo bidentado de fórmula $-O(CH_2)_nO-$, onde n é 1 ou 2.

Outras Formas Incluídas

A menos que de outra forma especificado, incluídas no acima estão as bem conhecidas formas iônicas, de sal, de solvato e formas protegidas destes substituintes. Por exemplo, uma referência a ácido carboxílico ($-COOH$) inclui também a forma aniônica (carboxilato) ($-COO^-$), um sal ou solvato desta, bem como formas protegidas convencionais. Similarmente, uma referência a um grupo amino inclui a forma protonada ($-N^+HR^1R^2$), um sal ou solvato do grupo amino, por exemplo, um sal de cloridrato, bem como formas protegidas convencionais de um grupo amino. Similarmente, uma referência a um grupo hidroxila inclui também a forma iônica ($-O^-$), um sal ou solvato deste, bem como formas protegidas convencionais de um grupo hidroxila.

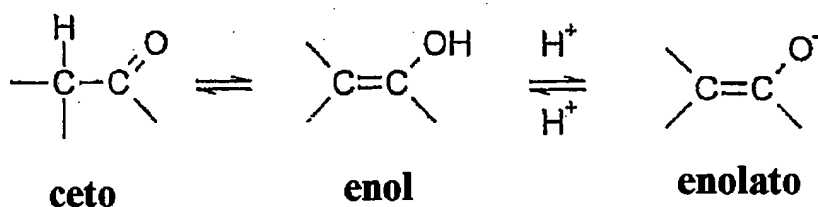
Isômeros, Sais, Solvatos e Formas Protegidas

Certos compostos podem existir em uma ou mais formas particulares geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionais, ou anoméricas, incluindo, mas sem limitação, as formas cis e trans; as formas E e Z; as formas c, t e r; as formas endo e exo; as formas R, S e meso; as formas D e L; as formas d e l; as formas (+) e (-); as formas ceto, enol, e enolato; as formas sim e anti; formas sinclinais e anticlinais; as formas α e β ; formas axiais e equatoriais; formas de barco, cadeira, torção, envelope, e meia cadeira; as combinações destas, daqui por diante coletivamente referidas como "isômeros" (ou "formas isoméricas").

Note que, exceto como discutido abaixo com respeito às formas tautoméricas, especificamente excluídos do termo "isômeros", como usado aqui, são isômeros estruturais (ou constitucionais) (i.e. isômeros que diferem nas conexões entre átomos em vez de meramente pela posição dos átomos no espaço). Por exemplo, uma referência a um grupo metóxi, -OCH₃, não é para ser interpretado como referência ao seu isômero estrutural, um grupo hidroximetila, -CH₂OH-. Similarmente, uma referência à orto-clorofenila não é para ser interpretada como referência ao seu isômero estrutural, meta-clorofenila. Contudo, a referência a uma classe de estruturas pode convenientemente incluir formas estruturalmente isoméricas que se enquadram nessa classe (por exemplo, alquila C₁₋₇ inclui n-propila e isopropila; butila inclui n-, is-

so-, s-, e ter-butila; metoxifenila inclui orto, meta e para-metoxifenila).

A exclusão acima não pertence às formas tautoméricas, por exemplo, formas ceto, enol e enolato, como em, por exemplo, os seguintes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado abaixo), imina/enamina, amida/imino álcool, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazó, e nitro/aci-nitro.



Observe que especificamente incluídos no termo "isômero" estão compostos com uma ou mais substituições isotópicas. Por exemplo, H pode ser qualquer forma isotópica, incluindo ^1H , ^2H (D), e ^3H (T); C pode estar em qualquer forma isotópica, incluindo ^{12}C , ^{13}C , e ^{14}C ; O pode ser qualquer forma isotópica incluindo ^{16}O e ^{18}O ; e similares.

A menos que de outro modo especificado, uma referência particular a um composto inclui todas tais formas isoméricas, incluindo as misturas (inteiramente ou parcialmente) e outras misturas destas. Métodos para a preparação (por exemplo, síntese assimétrica) e separação (por exemplo, cristalização fracionária, e dispositivos cromatográficos) de tais formas isoméricas são ou conhecidos da técnica ou são prontamente obtidos por adaptação de métodos ensinados aqui, ou métodos conhecidos, em um modo conhecido.

A menos que de outro modo especificado, referência a um composto particular inclui também formas iônicas, sal, solvato, e formas protegidas destes, por exemplo, conforme discussão abaixo.

5 Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear um sal correspondente do composto ativo, por exemplo, um sal farmacologicamente aceitável deste. Exemplos de sais farmacologicamente aceitáveis são discutidos por Berge et al., em *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19 (1977).

10 Por exemplo, se o composto é aniônico, ou tem um grupo funcional que pode ser aniônico (por exemplo, -COOH pode ser -COO^-), então um sal pode ser formado com um cátion adequado. Exemplos de cátions inorgânicos adequados incluem, mas sem limitação, íons de metais alcalinos, tais como Na^+ e

15 K^+ , cátions de metais alcalino terrosos, tais como Ca^{2+} e Mg^{2+} , e outros cátions tal como Al^{3+} . Exemplos de cátions orgânicos adequados incluem, mas sem limitação, íon amônio (i.e. NH_4^+) e íons amônio substituídos (por exemplo, NH_3R^+ , NH_2R_2^+ , NHR_3^+ , NR_4^+). Exemplos de alguns íons amônio substitu-

20 ídos adequados são aqueles derivados de: etilamina, dietilamina, dicicloexilamina, trietilamina, butilamina, etilenodiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, benzilamina, fenilbenzilamina, colina, meglumina, e trometamina, bem como aminoácidos, tais como lisina e arginina. Um exemplo de um

25 íon amônio quaternário é $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$.

Se o composto é catiônico, ou tem um grupo funcional que pode ser catiônico (por exemplo, -NH_2 pode ser -NH_3^+), então um sal pode ser formado com um anion adequado.

Exemplos de anions inorgânicos adequados incluem, mas sem limitação, aqueles derivados dos seguintes ácidos inorgânicos: clorídrico, bromídrico, iodídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, e fosforoso.

5 Exemplos de anions orgânicos adequados incluem, mas sem limitação, aqueles derivados dos seguintes ácidos orgânicos: 2-acetioxibenzóico, acético, ascórbico, aspártico, benzóico, canforsulfônico, cinâmico, cítrico, edético, etanodissulfônico, etanossulfônico, fumárico, glicoeptônico, 10 glicônico, glutâmico, glicólico, hidroximaléico, hidroxinaftaleno carboxílico, isetiônico, láctico, lactobiônico, láurico, maléico, málico, metanossulfônico, mícico, oléico, oxálico, palmítico, pamóico, pantotênico, fenilacético, fenilsulfônico, propiônico, pirúvico, salicílico, esteárico, 15 succínico, sulfanílico, tartárico, toluenossulfônico, e valérico. Exemplos de anions orgânicos poliméricos adequados incluem, mas sem limitação, aqueles derivados dos seguintes ácidos poliméricos: ácido tânico, carboximetil celulose.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear um solvato correspondente do composto 20 ativo. O termo "solvato" é usado aqui no sentido convencional para referir-se a um complexo de soluto (por exemplo, composto ativo, sal de composto ativo) e solvente. Se o solvente é água, o solvato pode ser convenientemente referido 25 como hidrato, por exemplo, um monohidrato, um diidrato, um triidrato, etc.

Pode ser conveniente ou desejável preparar, purificar, e/ou manusear o composto ativo em uma forma química-

mente protegida. O termo "forma quimicamente protegida" é usado aqui no sentido químico convencional e pertence a um composto no qual um ou mais grupos funcionais reativos são protegidos de reações químicas indesejáveis sob condições especificadas (por exemplo, pH, temperatura, radiação, sol-
5 vente, e similares). Na prática, métodos químicos bem conhecidos são empregados para reversivelmente tornar reativo um grupo funcional, que de outro modo seria reativo, sob condições especificadas. Em uma forma quimicamente protegida, um
10 ou mais grupos funcionais reativos estão na forma de um grupo protegido ou protetor (também conhecido como um grupo mascarado ou grupo mascarador ou um grupo bloqueado ou bloqueador). Ao se proteger um grupo funcional reativo, as reações envolvendo outros grupos funcionais reativos não protegidos podem ser realizadas, sem afetar o grupo protegido; o
15 grupo protetor pode ser removido, usualmente em uma etapa subsequente, sem afetar substancialmente o restante da molécula. Vide, por exemplo, Protective Groups in Organic Synthesis (T. Green e P. Wuts; 3ª Edição; John Wiley and Sons,
20 1999).

Uma ampla variedade de tais métodos de "proteger", "bloquear", ou "mascarar" é largamente usada e bem conhecida da síntese orgânica. Por exemplo, um composto que tem dois grupos funcionais reativos não equivalentes, ambos os quais
25 seriam reativos sob condições específicas, podem ser derivatizados para tornar um dos grupos funcionais "protegido", e, portanto, não reativo, sob as condições especificadas; assim protegido, o composto pode ser usado como reagente, que tem

efetivamente somente um grupo funcional reativo. Depois da reação desejada (envolvendo o outro grupo funcional) ter sido completada, o grupo protegido pode ser "desprotegido" para fazer com que ele volte para sua funcionalidade original.

5 Por exemplo, um grupo hidróxi pode ser protegido como um éter (-OR) ou um éster (-OC(=O)R), por exemplo, como: um éter t-butílico; uma benzila, benzidrila (difenilmetila), ou éter tritílico (trifenilmetílico); um éter trimetilsilílico ou t-butildimetilsilílico; ou um éster acetílico
10 (-OC(=O)CH₃, -OAc).

Por exemplo, um grupo aldeído ou cetona pode ser protegido como um acetal (R-CH(OR)₂ ou cetal (R₂C(OR)₂), respectivamente, no qual o grupo carbonila (>C=O) é convertido em um diéter (>C(OR)₂), por reação com, por exemplo, um ál-
15 cool primário. O grupo aldeído ou cetona é prontamente regenerado por hidrólise usando grande excesso de água na presença de ácido.

Por exemplo, um grupo amino pode ser protegido, por exemplo, como uma amida (-NRCO-R) ou um uretano (-NRCO-OR), por exemplo, como: uma acetamida (-NHCO-CH₃); uma benzilóxi amida (-NHCO-OCH₂C₆H₅, -NH-Cbz); como uma t-butóxi amida (NHCO-OC(CH₃)₃, -NH-Boc); uma 2-bifenil-2-propóxi amida (-NHCO-OC(CH₃)₂C₆H₄C₆H₅, -NH-Bpoc), como uma 9-fluorenilmetóxi amida (-NH-Fmoc), como uma 6-nitroveratriloxi amida (-NH-Nvoc), como uma 2-trimetilsililetilóxi amida (-NH-Teoc), co-
20 mo uma 2,2,2-tricloroetilóxi amida (-NH-Troc), como uma aliloxi amida (-NH-Alloc), como uma 2(-fenilsulfonil)etilóxi

amida (-NH-Psec); ou, em casos adequados (por exemplo, aminas cíclicas), como um radical nitróxido ($>\text{N-O}$).

Por exemplo, um grupo ácido carboxílico pode ser protegido como um éster, por exemplo, como: um éster alquí-
lico C_{1-7} (por exemplo, um éster metílico, um éster t-
butílico); um éster haloalquílico C_{1-7} (por exemplo, um éster
trialoalquílico C_{1-7}); um éster tri-alquilsilil C_{1-7} -alquílico
 C_{1-7} ; ou um éster aril C_{5-20} -alquílico (por exemplo, um éster
benzílico; um éster nitrobenzílico); ou como uma amida, por
exemplo, como uma metil amida.

Por exemplo, um grupo tiol pode ser protegido como um tioéter (-SR), por exemplo, como: um tioéter benzílico; um éter acetamidometílico (-S-CH₂NHC(=O)CH₃).

O termo "tratamento", como usado aqui no contexto
de tratar uma condição, pertence geralmente a tratamento e
terapia, se de um humano ou animal (por exemplo, em aplica-
ções veterinárias), onde algum efeito terapêutico desejado é
alcançado, por exemplo, a inibição do progresso da condição,
e inclui uma redução na taxa do progresso, uma parada na ve-
locidade do progresso, atenuação da condição, e cura da con-
dição. O tratamento, como uma medida profilática (i.e. pro-
filaxia), está também incluído.

O termo "quantidade terapeuticamente eficaz", como
usado aqui, refere-se àquela quantidade de um composto ati-
vo, ou um material, composição ou forma de dosagem compreen-
dendo um composto ativo, que é eficaz para produzir algum
efeito terapêutico desejado, comensurável com uma razão de
risco/benefício razoável, quando da administração de acordo

com um regime de tratamento desejado. Faixas de doses adequadas estarão tipicamente na faixa de 0,01 a 20 mg/kg/dia, preferivelmente de 0,1 a 10 mg/kg/dia.

Composições e sua administração

5 As composições podem ser formuladas por qualquer via e meios de administração. Veículos e diluentes farmacêuticamente aceitáveis incluem aqueles usados em formulações adequadas para administração oral, retal, nasal, tópica (inclusive bucal e sublingual), vaginal ou parenteral (inclusive
10 ve subcutânea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal e epidural). As formulações podem ser convenientemente apresentadas em forma de dosagem unitária e podem ser preparadas por quaisquer dos métodos bem conhecidos da técnica de farmácia. Tais métodos incluem a etapa de trazer em
15 associação o ingrediente ativo com o veículo que constitui um ou mais ingredientes acessórios. Em geral, as formulações são preparadas por trazer, de modo uniforme e íntimo, em associação, o ingrediente ativo com veículos líquidos ou veículos sólidos finamente divididos ou ambos, e então, se necessário,
20 conformar o composto.

 Para composições sólidas, veículos sólidos atóxicos convencionais, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, celulose, derivados de celulose, amido, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, glicose, sacarose,
25 carbonato de magnésio, e similares podem ser usados. O composto ativo como definido acima pode ser formulado como supositórios usando, por exemplo, polialquileno glicóis, triglicerídeos acetilados e similares, como o veículo. Composi-

ções líquidas farmacêuticamente administráveis, por exemplo, podem ser preparadas por dissolução, dispersão, etc., de um composto ativo como definido acima e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um veículo, tais como, por exemplo, água, dextrose aquosa salina, glicerol, etanol, e similares, para assim formar uma solução ou suspensão. Se desejado, a composição farmacêutica a ser administrada pode conter também quantidades pequenas de substâncias auxiliares atóxicas tais como agentes molhantes ou emulsificantes, agentes de tampamento de pH e similares, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, acetato de trietanolamina sódio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, etc. Os métodos reais de preparar tais formas de dosagem são conhecidos, ou tornar-se-ão aparentes, para aqueles versados na técnica; por exemplo, vide Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a Edição, public. Lippincott, Williams & Wilkins, 2000. A composição ou formulação a ser administrada conterá, em qualquer evento, uma quantidade do(s) composto(s) ativo(s) em uma quantidade eficaz para aliviar os sintomas do paciente que está sendo tratado.

Podem ser preparadas formas de dosagens ou composições contendo o ingrediente ativo na faixa de cerca de 0,25 a 95% com o balanço sendo feito de veículo atóxico.

Para administração oral, uma composição atóxica farmacêuticamente aceitável é formada pela incorporação de qualquer um dos excipientes normalmente empregados, tais como, por exemplo, graus farmacêuticos de manitol, lactose, celulose, derivados de celulose, croscarmelose sódica, ami-

do, estearato de magnésio, sacarina sódica, talco, glicose, sacarose, carbonato de magnésio, e similares. Tais composições tomam a forma de soluções, suspensões, comprimidos, pílulas, cápsulas, pós, formulações de liberação constante, e similar. Tais composições podem conter de 1% a 95% do ingrediente ativo, mais preferivelmente 2 a 50%, de maior preferência 5 a 8%.

Administração parenteral é, geralmente, caracterizada por injeção subcutânea, intramuscular ou intravenosa. Injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, como soluções ou suspensões líquidas, formas sólidas adequadas para solução ou suspensão em líquido, antes da injeção ou como emulsões. Excipientes adequados são, por exemplo, água, solução salina, dextrose, glicerol, etanol ou similares. Além disso, se desejado, as composições farmacêuticas a serem administradas podem conter também pequenas quantidades de substâncias auxiliares atóxicas, tais como agentes molhantes ou emulsificantes, agentes de tamponamento de pH e similares, tais como, por exemplo, acetato de sódio, monolaurato de sorbitan, oleato de trietanolamina, acetato de trietanolamina sódio, etc.

A percentagem do composto ativo contido em tais composições parentais é altamente dependente da natureza específica delas, bem como da atividade do composto e das necessidades do paciente. Contudo, percentagens do ingrediente ativo de 0,1% a 10% em solução são empregáveis, e serão mais altas se a composição for um sólido que irá se diluir nas

percentagens acima. Preferivelmente, a composição compreenderá de 0,2 a 2% do agente ativo em solução.

Ungüentos são tipicamente preparados do composto ativo e uma base para ungüento parafínica ou solúvel em água.

5 Cremes são tipicamente preparados do composto ativo e uma base de creme de água em óleo. Se desejado, a fase aquosa da base de creme pode incluir, por exemplo, pelo menos cerca de 30% em p/p de um álcool poliídrico, i.e., um

10 álcool tendo dois ou mais grupos hidroxila tais como propileno glicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol glicerol e polietileno glicol e misturas destes. As formulações tópicas podem incluir desejavelmente um composto que intensifique a absorção ou penetração do composto ativo através da pele ou

15 de outras áreas afetadas. Exemplos de tais intensificadores de penetração dérmica incluem sulfóxido de dimetila e análogos relacionados.

Formulações adequadas para administração vaginal podem ser apresentadas como pessários, tampões, cremes,

20 géis, pastas, espumas ou formulações em spray contendo, além do composto ativo, tais veículos como são conhecidos da técnica como sendo apropriados.

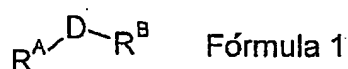
Métodos de Síntese Gerais

Os compostos da presente invenção onde R^2 é tetrazol-5-ila podem ser sintetizados a partir dos compostos onde

25 R^2 é ciano, por tratamento com azida de sódio, azida de trimetilestanho ou azida de trimetilsilila.

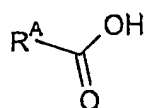
Os compostos da presente invenção onde R^2 é carbóxi podem ser sintetizados a partir dos compostos onde R^2 é um éster por reação de hidrólise, por exemplo, usando hidróxido de sódio.

5 Os compostos de fórmulas (I) a (IV), bem como seus precursores e formas protegidas, podem ser representados como:

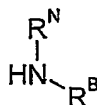


10 onde R^A representa R^5-L-A- , A' ou precursores e formas protegidas destes, e R^B representa $-(CH_2)_n-B$, ou precursores e formas protegidas destes.

Os compostos de fórmula 1 onde D é $-C(=O)-N(R^N)-$ podem ser sintetizados por acoplamento dos compostos de Fórmula 2 e Fórmula 3, em que os grupos R^A e R^B são como definidos acima.



Fórmula 2

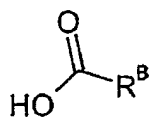


Fórmula 3

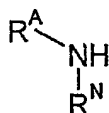
15 Tal etapa de acoplamento pode ser efetuada usando um agente ou agentes de acoplamento, por exemplo, hexafluorofosfato de $O-(7\text{-azabenzotriazol-1-il})-N,N,N',N'$ -tetrametilurônio, TBTU e DIPEA, ou EDC e HOAt.

20 Compostos de Fórmula 1, onde D é $-N(R^N)-C(=O)-$, podem ser sintetizados por acoplamento dos compostos de Fórmu-

la 4 e Fórmula 5, em que os grupos R^A e R^B são como definidos acima.



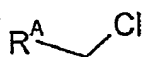
Fórmula 4



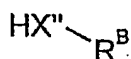
Fórmula 5

Tal etapa de acoplamento pode ser efetuada usando agente ou agentes de acoplamento conforme descrição acima.

- 5 Compostos de Fórmula 1, onde D é $-\text{CH}_2-\text{O}$ ou $-\text{CH}_2-\text{S}$, podem ser preparados por compostos de acoplamento de Fórmulas 6 e 7, em que os grupos R^A e R^B são como definidos acima.



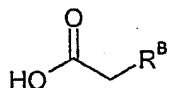
Fórmula 6



Fórmula 7

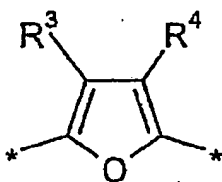
- 10 onde X'' é O ou S, usando NaH em um solvente orgânico, tais como DMF e heptano ou THF.

Uma etapa chave na síntese dos compostos de Fórmula 1, onde D é $-(\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, é o acoplamento do restante da molécula a R^A . Isso pode ser obtido por acoplamento de um composto de Fórmula 8:



Fórmula 8

ou precursor deste a R^A por um método adequado.
 Por exemplo, quando A é:

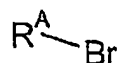


o acoplamento pode ocorrer em um solvente orgânico em presença de P_2O_5 .

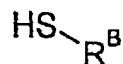
5 Os compostos de Fórmula 1, onde D é $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ podem ser sintetizados por redução de um composto de Fórmula 1, onde D é $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$, por exemplo, usando boroidreto de sódio em um solvente orgânico.

10 Os compostos de Fórmula 1, onde D é $-\text{CH}_2=\text{CH}_2-$, podem ser sintetizados por desidratação de um composto de Fórmula 1, onde D é $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-$, por exemplo, usando cloreto de metanossulfonila em um solvente orgânico.

Os compostos de Fórmula 1, onde D é $-\text{S}-$, podem ser preparados por acoplamento dos compostos de Fórmulas 9 e 10,
 15 em que os grupos R^A e R^B são como definidos acima.



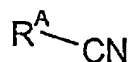
Fórmula 9



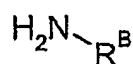
Fórmula 10

usando K_2CO_3 em um solvente orgânico, tal como acetona, com aquecimento, por exemplo, em um microonda.

Compostos de Fórmula 1, onde D é $-C(=NH)-NH-$, podem ser preparados por acoplamento dos compostos de Fórmulas 11 e 12, em que os grupos R^A e R^B são como definidos acima.



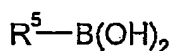
Fórmula 11



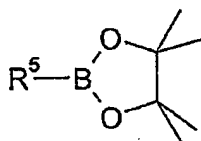
Fórmula 12

por adição de solução de trietilalumínio ao com-
5 posto de fórmula 12 em um solvente orgânico, seguido por a-
dição do composto de Fórmula 11, com aquecimento.

Os compostos da presente invenção, onde R^5 é um
grupo arila e L é uma ligação simples, podem ser sintetiza-
dos a partir dos compostos onde R^5 é bromo por acoplamento
10 de Suzuki de um composto de fórmula 13a (ou éster equivalen-
te de fórmula 13b):



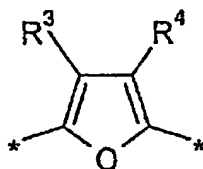
Fórmula 13a



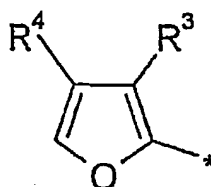
Fórmula 13b

O acoplamento de Suzuki pode ser obtido usando,
por exemplo, bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaládio
(II) como o catalisador de paládio. Alternativamente, o aco-
15 plamento pode ser obtido usando $CsCO_3$, com $Pd(PPh_3)_4$ como o
catalisador de paládio. Nessa reação, outros grupos funcio-
nais, por exemplo, carbóxi, devem ser apropriadamente prote-
gidos.

Os compostos da presente invenção, onde R^5 é um grupo alquila e L é uma ligação simples, e onde A é:

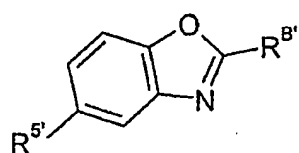


podem ser sintetizados de compostos onde A é:



5 por reação com $R^5\text{-Br}$, em presença de AlCl_3 , em um solvente orgânico, tal como orto-diclorobenzeno, seguido por desproteção do grupo ácido. Esse método pode ser prontamente adaptado para outros grupos A.

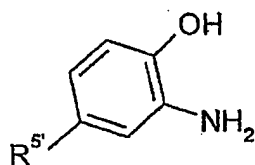
Os compostos de fórmula V podem ser representados pela Fórmula 14:



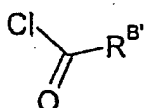
Fórmula 14

10 onde $R^{B'}$ é B ou um precursor deste, e $R^{5'}$ é $R^5\text{-L-}$ ou um precursor deste.

Os compostos de Fórmula 14 podem ser sintetizados por acoplamento dos compostos de Fórmulas 15 e 16:



Fórmula 15



Fórmula 16

por reação deles juntos sob condições apropriadas, por exemplo, com aquecimento em NMP seguido por basificação com carbonato de potássio.

Preferências

5 As seguintes preferências podem ser combinadas umas com as outras, e podem ser diferentes para cada aspecto da presente invenção.

R^5 pode ser um grupo arila C_{5-7} , tal como furan-2-ila e fenila.

10 R^5 é preferivelmente um grupo arila C_6 , e é mais preferivelmente fenila. R^5 pode ser substituído, e substituintes preferidos incluem grupos alcóxi C_{1-7} , mais preferivelmente grupos alcóxi C_{1-4} , por exemplo, -OMe, -OCF₃, -OEt, -OCHF₂, em que -OCHF₂ é o mais preferido.

15 Quando R^5 é fenila, substituintes preferíveis incluem: alquila C_{1-4} (por exemplo, metila, -CF₃, isopropila); alcóxi C_{1-4} (por exemplo, metóxi, -OCF₃), incluindo alcóxi C_{1-4} substituído (por exemplo, benzilóxi); arila C_{5-6} (por exemplo fenila); halo (por exemplo, Cl, F, di-Cl); acila (por exemplo, -COMe); amino (por exemplo, -NH₂, -NMe₂); alcóxile-
20 no (por exemplo, -O-CH₂-O). Em algumas modalidades, alquila

C₁₋₄ (por exemplo, metila, -CF₃, isopropila); alcóxi C₁₋₄ (por exemplo, metóxi, -OCF₃); halo (por exemplo, Cl, F, di-Cl); acila (por exemplo, -COMe); e alcóxileno (por exemplo -O-CH₂-O-) são preferidos.

5 Os substituintes podem estar em qualquer posição do anel fenila, por exemplo, 2, 3 e 4, e quando existem dois substituintes (por exemplo, di-cloro), estes podem ser, por exemplo, em: 2, 3; 2, 4; 3, 5 ou 3,4.

R⁵ pode ser, preferivelmente, um grupo arila C₉-
10 C₁₀, por exemplo, naftila (mais preferivelmente, naft-1-ila) e indolila (mais preferivelmente, indol-4-ila).

Quando R⁵ é um grupo alquila C₄₋₂₀, ele pode ser um grupo alquila C₄₋₁₀, e, preferivelmente, um grupo alquila C₄₋₁₀ ramificado, por exemplo, t-butila, -CH₂-CH(CH₃)₂ ou um
15 grupo alquila cíclico, tal como cicloexila ou adamantila. Desses os grupos cíclicos são mais preferidos, em que adamantila é o mais preferido.

Nos compostos de fórmulas (II), (III) e (V), L' é preferivelmente uma ligação simples.

20 Em algumas modalidades, R⁴ é selecionado de H, F, Cl, grupos alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄.

Em algumas modalidades, R³ é selecionado de H, F, Cl, alquila C₁₋₄, grupos alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-
25 alquila C₁₋₄.

Quando A é um anel de cinco membros:

(i) R^3 (se presente) é preferivelmente selecionado de H e opcionalmente alquila C_{1-4} substituída (em particular, metila) e é mais preferivelmente H; e

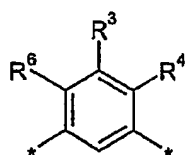
(ii) R^4 é preferivelmente selecionado de H e é opcionalmente alquila C_{1-4} substituída (em particular, metila) e é mais preferivelmente H.

Quando A é um anel de seis membros, é preferido que:

(i) R^3 , R^4 e R^6 (se presentes) sejam H; ou

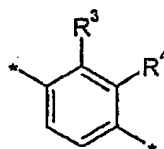
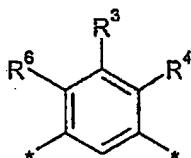
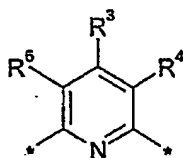
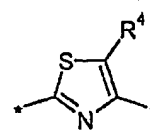
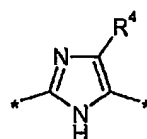
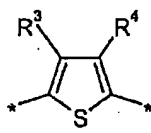
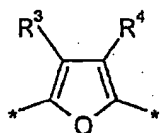
(ii) um de R^3 , R^4 e R^6 (se presentes) sejam Cl ou F.

Uma opção preferida quando A é:

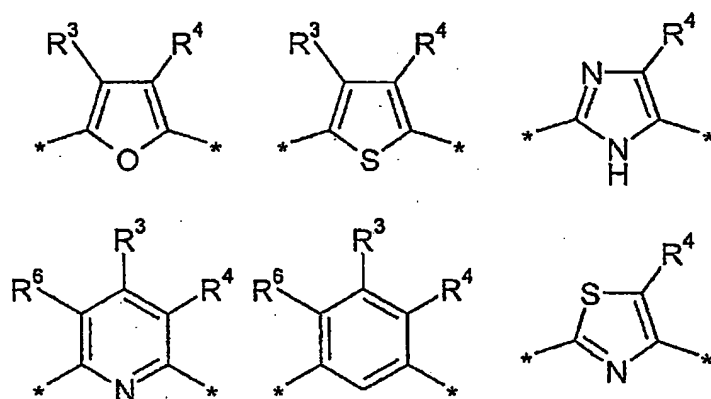


é para R^4 ser F.

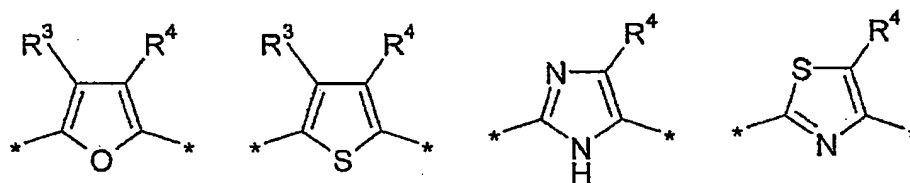
A é preferivelmente selecionado de:



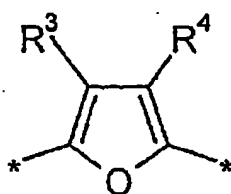
e é mais preferivelmente selecionado de:



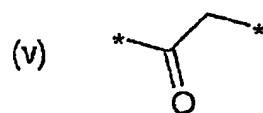
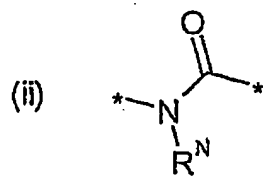
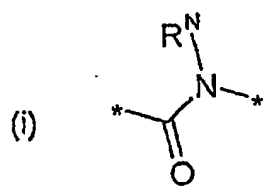
A é mais preferivelmente selecionado de:



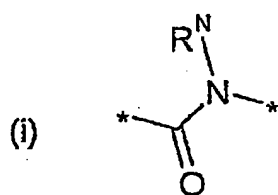
A opção mais preferida para A é:



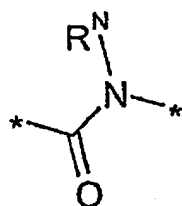
Nos compostos de fórmulas (III) a (V), D é preferivelmente selecionado de:



Nos compostos de fórmula (I) e (III) a (V), D é mais preferivelmente selecionado de:

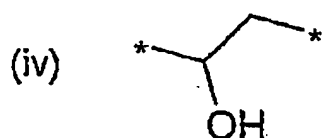
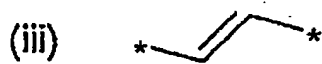


e é mais preferivelmente:



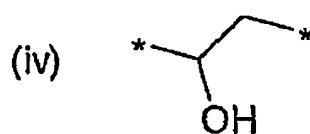
R^N é, preferivelmente, H ou metila, e é mais preferivelmente H.

Nos compostos de fórmula (II), D é preferivelmente selecionado de:

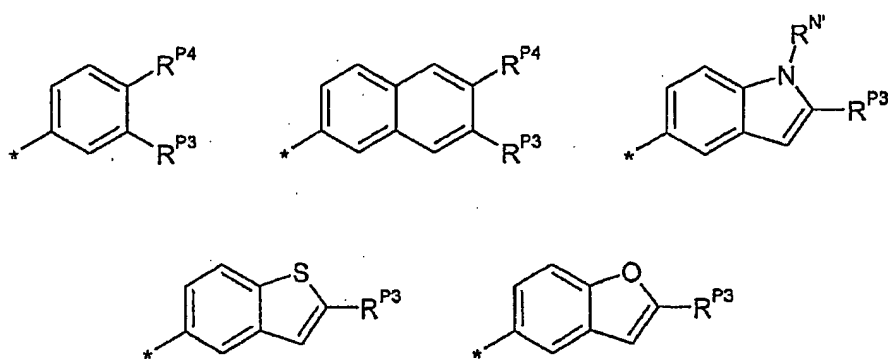


5

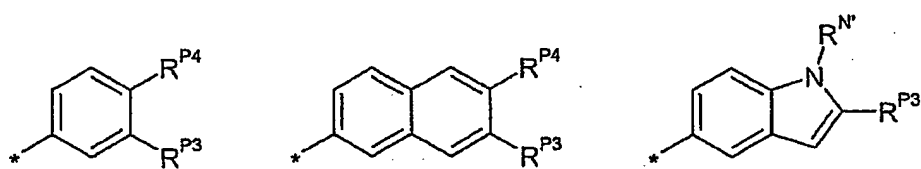
e em algumas modalidades D é:



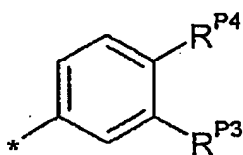
nos compostos de fórmulas (IV) e (V), B é preferivelmente selecionado de:



Nos compostos de fórmulas (I), (II), (IV) e (V), B é mais preferivelmente selecionado de:

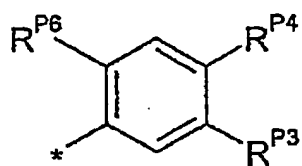


e mais preferivelmente:



Nos compostos de fórmula (III), B é preferivelmen-

5 te:



Nos compostos de fórmula (IV), T é preferivelmente O. Em algumas modalidades, A' é não substituído.

R^2 é preferivelmente carbóxi ou tetrazol-5-ila, em que carbóxi é mais preferido.

5 Quando R^{P4} é H, R^{P3} é, preferivelmente, $-CH=CH-R^2$.

Em algumas modalidades, m e n podem ser somente 0 ou 1, e m + n pode ser somente 1 ou 2. Nessas modalidades, preferivelmente $n + m = 1$, e mais preferivelmente n 0 e m é 1.

10 Em outras modalidades, é preferido que n seja 0, e um de R^{P3} (preferivelmente R^{P3}) seja $-O-CH_2-R^2$, em que R_2 é preferivelmente carbóxi ou tetrazol-5-ila, mais preferivelmente carbóxi.

Particularmente, os compostos preferidos incluem:

15 Ácido 3-{3-[(5-fenóxi-furan-2-carbonil)amino]-fenil}-acrílico (5);

Ácido 3-{3-[(5-benzoil-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (11);

20 Ácido 3-{3-(6-fenil-piridin-2-ilsulfanil)-fenil}-acrílico (16);

Ácido 3-{3-[(dibenzofuran-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (20);

Ácido 3-{3-[2-hidróxi-2-(5-fenil-furan-2-il)-etil]-fenil}-acrílico (28);

25 Ácido 3-{3-[2-(5-fenil-furan-2-il)-vinil]fenil}-acrílico (29);

Ácido 3-[3-(5-fenil-benzoxazol-2-il)-fenil]-acrílico (34);

Ácido 3-{6-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-amino]-
piridin-2-il}-acrílico (40);

Ácido 3-{4-flúor-3-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-
amino]-fenil}-acrílico (45);

5 Ácido 3-{4-cloro-3-[(4-flúor-bifenil-3-carbonil)-
amino]-fenil}-acrílico (52);

Ácido 3-{3-[(4-flúor-bifenil-3-carboximidoil)-
amino]-fenil}-acrílico (58).

A seletividade do composto para modular receptores
10 de EP₂ sobre um ou mais dos outros receptores de EP (i.e.
EP₁, EP₃, EP₄) pode ser quantificada por divisão do K_i para
EP₂ (vide abaixo) pelo K_i para os outros receptores de EP
(vide abaixo). A razão resultante é, preferivelmente, 10 ou
mais, mais preferivelmente, 100 ou mais.

15 Exemplos de Síntese

Abreviações

Por conveniência, muitas frações químicas são re-
presentadas usando abreviações bem conhecidas incluindo, mas
sem limitação, metila (Me), etila (Et), n-propila (nPr), i-
20 sopropila (iPr), n-butila (nBu), s-butila (sBu), isobutila
(iBu), ter-butila (tBu), n-hexila (nHex), cicloexila (cHex),
fenila (Ph), bifenila (biPh), benzila (Bn), naftila (naph),
metóxi (MeO), etóxi (EtO), benzoíla (Bz), e acetila (Ac).

Por conveniência, são usadas as seguintes abrevia-
25 ções:

d	dupleteo
DCM	diclorometano
dd	dupleteo de dupletos

DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)-piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	N,N-dimetilformamida
EDC	cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
eq	equivalente
EtOAc	acetato de etila
EtOH	etanol
HCl	cloreto de hidrogênio
HOAt	1-hidróxi-7-azabenzotriazol
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
m	múltiplo
MeCN	acetonitrila
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnésio
NaOH	hidróxido de sódio
NaHCO ₃	bicarbonato de sódio
Na ₂ SO ₄	sulfato de sódio
NMP	1-metil-2-pirrolidina
q	quarteto
s	singleto
sept	septeto
t	tripletto
tlc	cromatografia em camada fina
TBME	éter ter-butil metílico
TBTU	tetrafluorborato de o-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametilamônio

THF tetraidrofurano

vol volume

Métodos gerais

Reagentes e solventes (grau HPLC) comercialmente disponíveis foram usados sem subsequente purificação.

Irradiação de microonda foi efetuada usando-se um reator de microonda focado CEM Discover.

Os espectros de RMN ^1H foram registrados em um espectrômetro Bruker 400 MHz Av em solventes deuterados. Os deslocamentos químicos (δ) estão em partes por milhão e as constantes de acoplamento estão expressas em Hz. A análise de cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada com placas (Merck) de Kieselgel e visualização com luz UV.

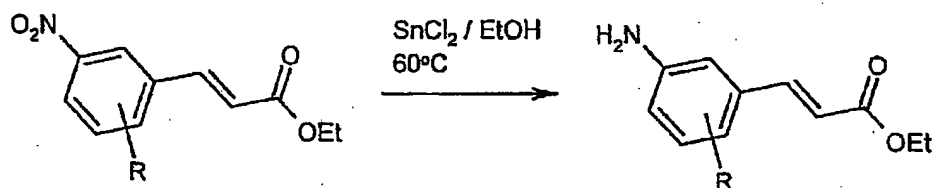
HPLC-MS analítica foi realizada em sistemas Agilent HP1100, Waters 600 ou Waters 1525 LC usando colunas C18 (5 μm , 2,1 x 50 mm) Hypersil BDS de fase reversa, gradiente 0-95% de B (A = água/0,1% de TFA), B = acetonitrila/0,1% de TFA) por 2,10 minutos, vazão = 1,0 mL/min. Os espectros no UV foram registrados em 215 nm usando um Detector de Série de Diodo Gilson G1315A, detector de comprimento de onda UV simples G1214A, detector de comprimento de onda UV dual Waters 2487, detector de comprimento de onda UV dual Waters 2488, ou detector de UV de série de diodo Waters 2996. Os espectros de massa foram obtidos na faixa m/z de 150 a 850 em uma taxa de amostragem de 2 varreduras por segundo ou 1 varredura por 1,2 segundos usando Micromass LCT com interface de Z-spray ou Micromass LCT com interface de Z-spray ou

Mux. Os dados foram integrados e reportados usando software OpenLynx e OpenLynx Browser.

Purificação dos compostos por HPLC preparativa foi realizada em sistemas Gilson usando colunas C18 (12 μ m, 100 X 21,2 mm) ThermoHypersil-Keystone HyperpreP HS, gradiente de 20 a 100% de B (A = água/0,1% de TFA, B = acetonitrila/0,1% de TFA) por 9,5 minutos, vazão = 30 mL/min, solvente de injeção DMSO:acetonitrila 2:1 (1,6 mL), detecção por UV, em 214 nm.

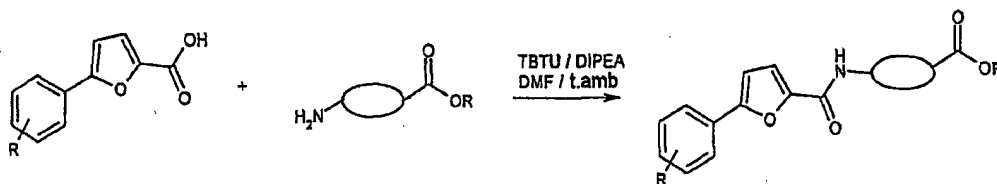
10 Métodos Comuns

A)



O derivado nitro foi dissolvido em EtOH (5 vol) e $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (50 eq) foi adicionado como um sólido. A solução resultante foi então agitada a 60°C por 2 horas. Depois de resfriamento para a temperatura ambiente, uma solução pré-misturada de sal de Rochelle saturado (10 vol) e solução saturada de NaHCO_3 (10 vol) foi adicionada à mistura reacional e a camada aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 20 vol). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (MgSO_4) e o solvente removido sob vácuo.

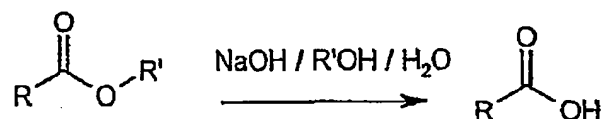
B)



A uma solução agitada de ácido carboxílico (1 eq) e éster de aminoácido (1 eq) em DMF (20 vol) foi adicionada DIPEA (1 eq) seguido por TBTU (1 eq). A reação foi agitada durante a noite, ou até completude por LC/MS, à temperatura ambiente. À mistura reacional foi adicionado EtOAc (30 vol) e a camada orgânica foi lavada com HCl 2M (2 x 50 vol), salmoura (2 x 50 vol), NaHCO₃ aquoso saturado (2 x 50 vol) e salmoura (2 x 50 vol). A camada orgânica foi secada (MgSO₄), filtrada e o solvente removido sob vácuo.

10

C)

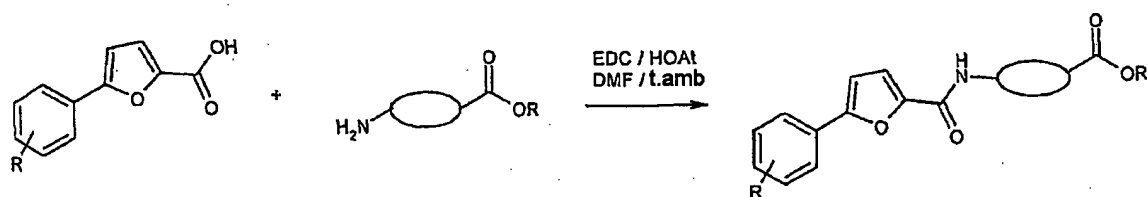


15

A uma solução de éster etílico em EtOH ou MeOH (5 vol) foi adicionado NaOH 1M (5 vol) e a solução resultante foi agitada por 30 minutos à temperatura ambiente. O EtOH foi então removido sob vácuo e o resíduo re-dissolvido em TBME (50 vol) e água (50 vol). A camada aquosa foi extraída com TBME (2 x 50 vol), então acidificada com HCl 2M até formação de um precipitado branco. Esse foi então extraído com EtOAc (3 x 50 vol). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄), filtrada e o solvente removido sob vácuo.

20

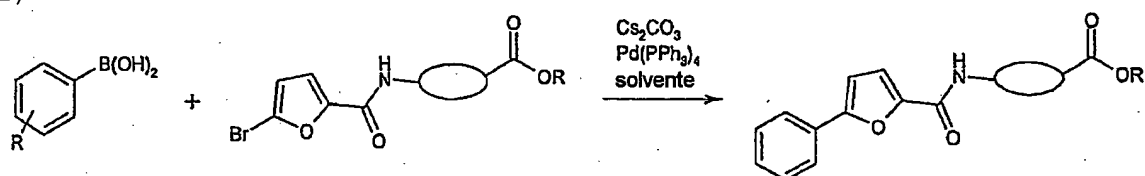
D)



O ácido carboxílico (1 eq), EDC (1,2 eq), e HOAt (1,2 eq) foram adicionados a um frasco como sólidos. O éster

de amino (1,2 eq) foi dissolvido em DMF (10 vol) e adicionado ao frasco. A reação foi agitada à temperatura ambiente durante a noite ou até completude por LC/MS. Água (20 vol) foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x 10 vol). A camada orgânica foi então lavada com água (10 vol), secada (MgSO_4), filtrada e concentrada sob vácuo. Cromatografia em coluna usando um gradiente escalonado de EtOAc em heptano rendeu o produto.

E)

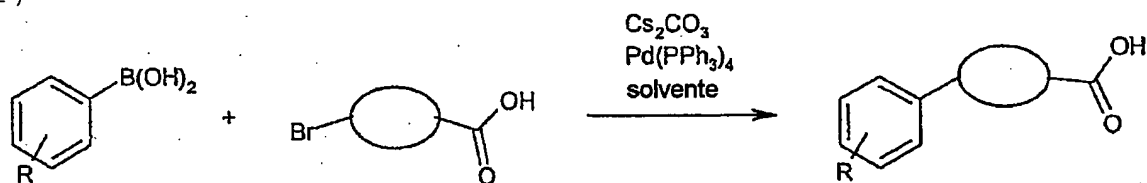


A uma suspensão do brometo de arila (1 eq), Cs_2CO_3 (1,2 eq) e ácido borônico (1,1 eq) em tolueno (15 vol) e MeOH (4 vol) foi adicionado $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,1 eq). A mistura resultante foi aquecida em uma microonda CEM Discover, por 30 minutos, a 120°C (150 W, $15,58 \text{ kgf/cm}^2$ (250 psi)). A análise foi efetuada por LC-MS e, se requerido, a reação foi aquecida de novo para levar a reação até completude. Uma vez completa, a mistura reacional foi filtrada através de Celite e os solventes removidos a vácuo. O resíduo bruto foi redissolvido em EtOAc e lavado com água (3 x 5 vol). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4), filtradas e os solventes removidos sob vácuo. Os compostos foram então purificados por cromatografia em coluna. Se o grupo éster presente era etila então EtOH foi usado no lugar de MeOH.

Preparação E1)

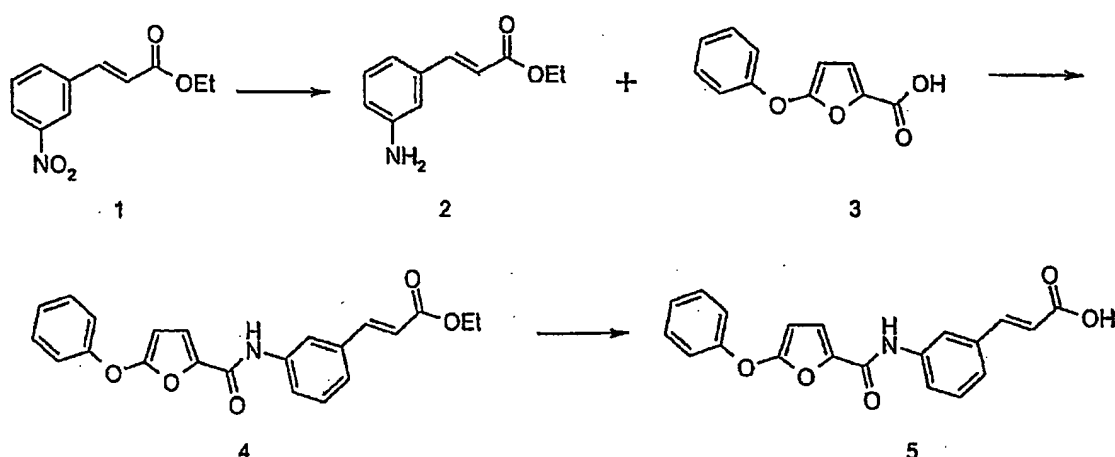
Em alguns casos, análise com LC-MS mostrou que ocorreu hidrólise parcial durante a reação. Nesse caso, depois que os solventes foram removidos sob vácuo, o resíduo foi re-dissolvido em EtOAc (1,5 vol) e a camada orgânica foi lavada com HCl 1M (2 x 1 vol), secada (Na_2SO_4), filtrada e o solvente removido sob vácuo. O resíduo foi triturado com TBME (1,5 vol).

F)



A uma suspensão do brometo de arila (1,2 eq), Cs_2CO_3 (4,0 eq) e ácido borônico (1 eq) em tolueno (5 vol) e EtOH (5 vol) sob N_2 foi adicionado $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,05 eq) e a mistura resultante foi aquecida para 85°C , por 3 horas. Os solventes foram removidos sob vácuo e os sólidos re-suspensos em EtOAc (10 vol). Água (10 vol) foi então adicionada e todos os sólidos dissolvidos. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi lavada com EtOAc (3 x 5 vol) e acidificada para pH 4 com HCl 2M mediante o que um precipitado se formou. Esse foi então extraído com EtOAc (2 x 10 vol). As camadas orgânicas combinadas foram secadas (Na_2SO_4) e removidas sob vácuo para dar o produto.

Exemplo 1: Ácido 3-{3-[(5-fenóxi-furan-2-carbonil)amino]-fenil}-acrílico (5)



(a) Éster etílico do ácido 3-(3-Amino-fenil)-acrílico (2)

3-Nitrocinaamato de etila (1) (2,0 g, 9,04 mmols) foi reduzido usando o método A, exceto que $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (10,2 g, 45,20 mmols) em EtOH (20 mL) foi usado e depois da reação o solvente foi concentrado sob vácuo, sal de Rochelle e NaHCO_3 saturado (1:1, 80 mL) foram adicionados, e a parte aquosa basificada com NaOH 1N. A parte aquosa foi extraída com EtOAc (3 x 40 mL), lavada com sal de Rochelle/solução saturada de NaHCO_3 (2 x 40 mL), secada (MgSO_4) e o solvente foi concentrado sob vácuo para dar o composto do título. Rendimento: 1,77 g, >100%; LCMS t_r 0,89 min; MS(ES+) m/z 192 (M+H)

(b) Éster etílico do ácido 3-{3-[(5-fenóxi-furan-2-carbonil)-amino]-fenil-acrílico (4)

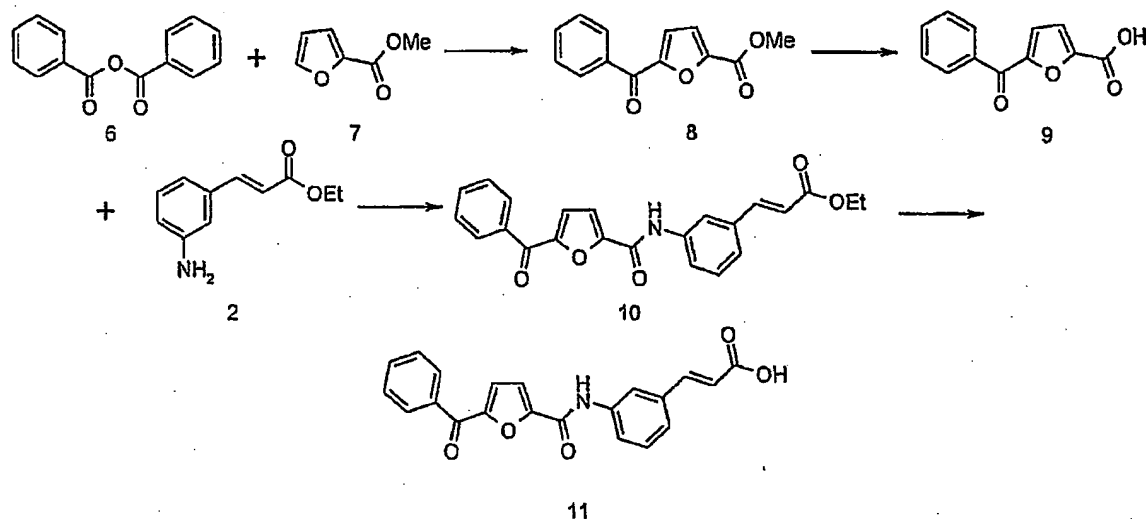
Ácido 5-fenóxi-2-furóico (3) (313 mg, 1,05 mmol) foi acoplado à anilina (2) (200 mg, 1,05 mmol) usando Método B, exceto que DIPEA (270 mg, 2,09 mmols) e DMF (2 mL) foram usadas para dar o composto do título. Rendimento: 178 mg, 96%; LCMS t_r 1,65 min; Pureza por HPLC: 95%; MS(ES+) m/z 378 (M+H)

(c) ácido 3-{3-[(5-fenóxi-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (5)

O éster (4) (100 mg, 0,27 mmol) foi hidrolisado usando o método C, exceto que EtOH (1 mL), THF (0,5 mL) e NaOH 1M (1 mL) foram usados, e a reação foi agitada por 4 horas. O solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso e o resíduo aquoso foi acidificado para pH 5 usando HCl 1N, extraído com EtOAc (2 x 2 mL), secado (MgSO₄), filtrado e o solvente concentrado sob vácuo para dar o composto do título como um sólido pálido. Rendimento: 89 mg, 96%; LC-MS t_r 1,47 min; Pureza por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z 350 (M+H)

RMN ¹H (400 MHz; DMSO): δ 5,95 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,35-7,60 (m, 6H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 12,50 (br. S, 1H)

Exemplo 2: Ácido 3-{3-[(5-benzoil-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (11)



(a) Éster metílico do ácido 5-benzoil-furano-2-carboxílico (8)

2-Furoato de metila (7) (100 mg, 0,79 mmol), cloreto de ferro(III) (193 mg, 1,19 mmol) e anidrido benzóico (6) (180 mg, 0,79 mmol) foram combinados e agitados em DCM à temperatura ambiente, durante a noite. A mistura reacional
5 foi filtrada e a camada orgânica foi lavada com solução saturada de NaHCO_3 , secada (MgSO_4), filtrada e o solvente concentrado sob vácuo. O produto bruto foi parcialmente purificado usando cromatografia em coluna eluindo com 10 a 20% de EtOAc em heptano. Ácido benzóico em excesso foi removido por
10 dissolução do produto em DCM e lavagem com solução saturada de NaHCO_3 (x 3). A camada orgânica foi secada (MgSO_4), filtrada e o solvente concentrado sob vácuo para dar o composto do título. Rendimento: 80 mg brutos, 44%; LC t_r 1,29 min.

(b) Ácido 5-benzoil-furan-2-carboxílico (9)

15 O éster bruto (8) (80 mg, 0,35 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que MeOH (0,8 mL) e NaOH 1M (0,8 mL) e NaOH 1M (0,8 mL) foram usados. Depois da reação, o solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso, acidificado usando HCl 1N, extraído com EtOAc, secado com
20 (MgSO_4), filtrado e o solvente concentrado sob vácuo para dar o composto do título bruto. Rendimento; 48 mg; Pureza em HPLC: >66%; LC t_r 1,09 min.

(c) Éster etílico do ácido 3-{3-[(5-benzoil-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (10)

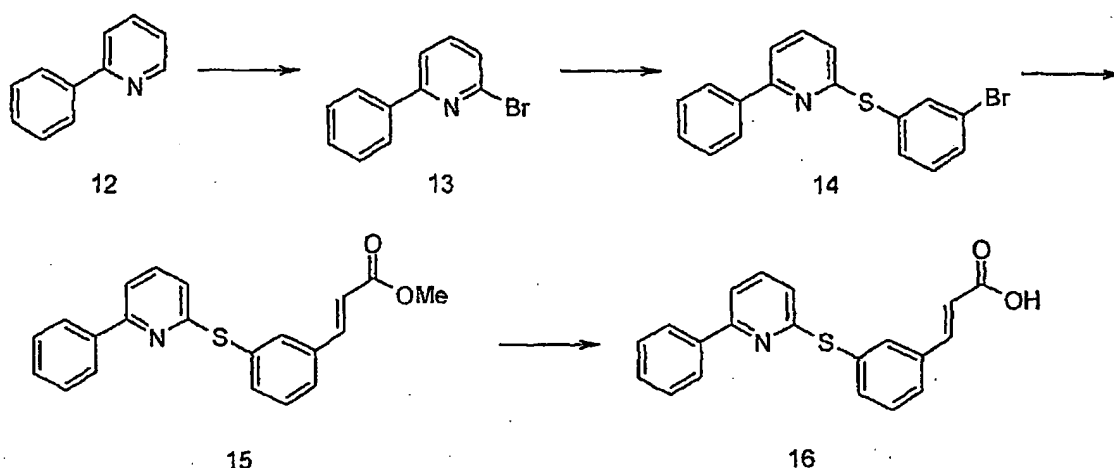
25 O ácido (9) (48 mg, 0,22 mmol) foi acoplado à anilina (2) (43 mg, 0,22 mmol) usando o Método B, exceto que DIPEA (57 mg, 0,44 mmol) e DMF (0,5 mL) foram usadas. O produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar o

composto do título. Rendimento: 28 mg; LC-MS t_r 1,54 min; MS(ES+) m/z 389 (M+H)

(d) Ácido 3-{3-[(5-benzoil-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (11)

5 O éster (10) (28 mg, 0,072 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que EtOH (0,15 mL) e NaOH 1M (0,15 mL) foram usados. Depois da reação, o solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso e o resíduo acidificado para pH 5 usando HCl 1N. O precipitado foi filtrado e secado para dar o composto do título. Rendimento: 8 mg, 31%; LCMS t_r 1,95 min; Pureza por HPLC: 98%; MS(ES+) m/z 362 (M+H); RMN ^1H (400 MHz; DMSO): δ 6,4 (d,1H), 7,10 (d,1H), 7,20-7,40 (m,2H), 7,55 (m,1H), 7,60-7,80 (m,3H), 7,80-7,90 (d,1H), 7,95 (s,1H), 7,95-8,10 (m,3H)

15 Exemplo 3: Ácido 3-[3-(6-fenil-piridin-2-ilsulfanil)-fenil]-acrílico (16)



(a) 2-Bromo-6-fenil-piridina (13)

À N,N-dimetiletanolamina (0,8 mL, 8,00 mmols) em heptano (10 mL) resfriado externamente para 0°C foi adicionada gota-a-gota uma solução de n-butil lítio 2,5M (6,40 mL) e a mistura reacional agitada por 30 minutos. 2-
5 Fenilpiridina (12) (412 mg, 2,66 mmols) em heptano (5 mL) foi então adicionada e a mistura reacional agitada por mais 1 hora. A reação foi então resfriada e tetrabrometo de carbono (3,18 mg, 9,60 mmols) foi adicionado enquanto a temperatura era mantida a -78°C. A reação foi mantida a -78°C,
10 por 1 hora, e então deixada aquecer para a temperatura ambiente. Água foi cuidadosamente adicionada e extraída com TBME (X 2), secada (Na₂SO₄) e o solvente concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAc a 5% em heptano para dar o composto título.
15 Rendimento: 300 mg, 48%; LC-MS t_r 1,63 min; Pureza por HPLC: 97%; MS(ES+) m/z 234, 236 (M+H)

(b) 2-(3-Bromo-fenilsulfanil)-6-fenil-piridina
(14)

A 2-Bromo-6-fenil-piridina (13) (100 mg, 0,43
20 mmol), K₂CO₃ (117 mg, 0,85 mmol) em acetona (2 mL) foi adicionado 3-bromotiofenol e a mistura reacional foi aquecida em um microonda CEM Discover por 1 x 30 minutos a 90°C, então 4 x 2 horas a 130°C, seguido por 1 x 8 horas a 130°C. O produto bruto foi parcialmente purificado por cromatografia
25 em coluna com EtOAc a 10% em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 100 mg, 68%; LC-MS t_r 1,97 min; Pureza por HPLC: 55%; MS(ES+) m/z 342, 344 (M+H)

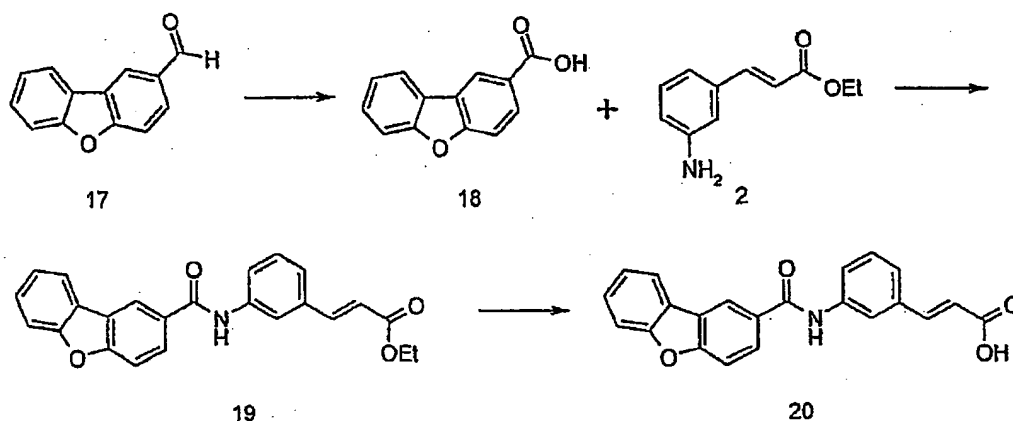
(c) Éster metílico do ácido 3-[3-(6-fenil-piridin-2-ilsulfanil)-fenil]-acrílico (15)

Brometo de arila bruto (14) (100 mg, 0,18 mL), acrilato de metila (18 mg, 0,21 mmol), trietilamina (71 mg, 0,70 mmol), tri(o-toli)fosfina (5 mg, 0,016 mmol) e acetato de paládio (II) (12 mg, 0,54 mmol) em acetonitrila (2 mL) foram aquecidos em um microonda CEM Discover por 45 minutos a 90°C. Mais tri(o-toli)fosfina (3 mg) e acetato de paládio(II) (3 mg) foram adicionados e a mistura reacional re-
 10 tratada no microonda por 20 minutos; acetato de paládio(II) foi então adicionado e o processo repetido por mais 25 minutos. O solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso, água foi adicionada, e os orgânicos extraídos com EtO-Ac, lavados com água, secados (Na₂SO₄) e o solvente concen-
 15 trado sob vácuo. O produto bruto foi parcialmente purificado por cromatografia em coluna. Rendimento: 51 mg, 60%; LC-MS t_r 1,82 min; Pureza por HPLC: 70%; MS(ES+) m/z 348 (M+H)

(d) Ácido 3-[3-(6-fenil-piridin-2-ilsulfanil)-fenil]-acrílico (16)

20 O éster (15) (51 mg, 0,11 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que a reação foi agitada por 2 horas. O sólido bruto foi purificado por HPLC preparativa para proporcionar o composto do título. Rendimento: 3 mg, 10%; LC-MS t_r 1,65 min; Pureza por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z 334 (M+H); RMN ¹H (400 MHz; MeOH): δ 6,65 (d,1H), 7,05 (d,1H), 7,45-7,55 (m,3H), 7,60-7,65 (dd,1H), 7,65-7,85 (m,5H), 8,00 (m,3H)

Exemplo 4: Ácido 3-{3-[(dibenzofuran-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (20)



(a) Ácido dibenzofuran-2-carboxílico (18)

Ao dibenzofuran-2-carboxaldeído (17) (200 mg, 1,02 mmol) foi adicionado NaOH sólido (49 mg, 1,22 mmol) então solução de NaOH a 10% (1,8 mL). Nitrato de prata (173 mg, 1,02 mmol) foi então adicionada, a mistura reacional aquecida para 60°C, por 1,5 h e então agitada durante a noite, à temperatura ambiente. A mistura reacional foi então filtrada e lavada com água. O filtrado foi acidificado para pH 2 usando HCl concentrado e o produto precipitado filtrado e seco para dar o composto do título como um sólido pálido. Rendimento: 83 mg, 38%; LC-MS t_r 1,31 min; Pureza por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z não detectável (M+H)

(b) Éster etílico do ácido 3-{3-[(Dibenzofuran-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (19)

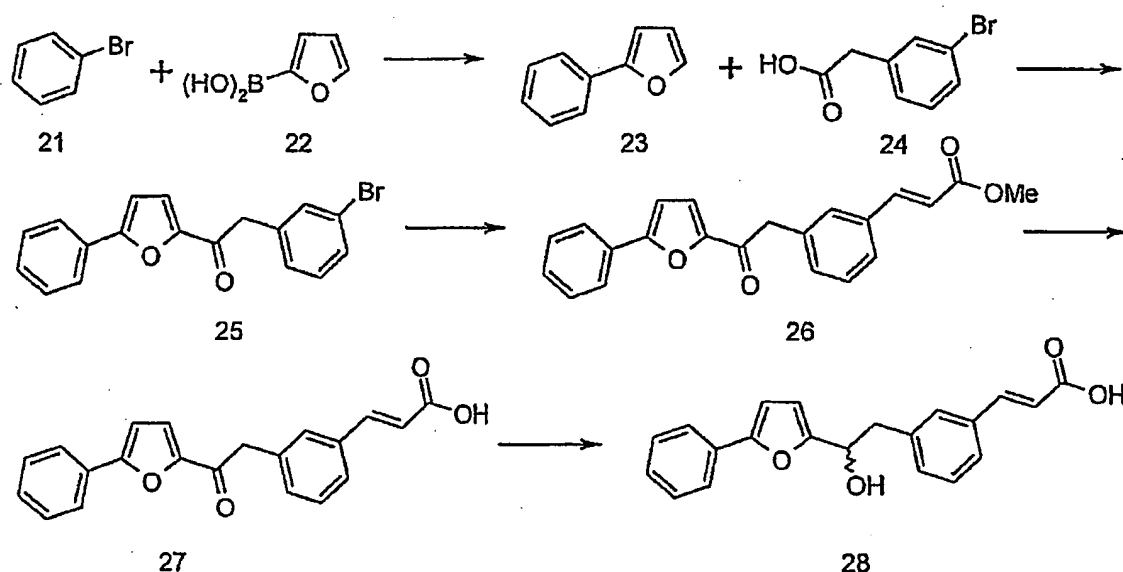
O ácido (18) (50 mg, 0,24 mmol) foi acoplado à anilina (2) (54 mg, 0,28 mmol) usando o Método D, exceto que DMF (1 mL) foi usada. O produto foi ainda purificado por

trituração em DCM/heptano para dar o composto do título.
Rendimento: 46 mg, 51 %; LC-MS t_r 1,70 min; Pureza por HPLC:
97-100%; MS(ES+) m/z 386 (M+H)

(c) Ácido 3-{3-[(dibenzofuran-2-carbonil)-amino]-
5 fenil}-acrílico (20)

O éster (19) (46 mg, 0,12 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que MeOH (1 mL) e THF (1 mL) foram usados, e a mistura reacional foi aquecida para 40°C, por 1 hora. Depois da reação, TBME foi adicionada e a mistura foi
10 acidificada usando HCl 6N. A parte aquosa foi extraída com TBME (x 3), EtOAc (x 3), secada (MgSO₄) e o solvente concentrado sob vácuo. O sólido bruto foi triturado com DCM, filtrado, lavado com heptano e secado para dar o composto do título. Rendimento: 34 mg, 81%; LC-MS t_r 2,08 min; Pureza
15 por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z 358 (M+H); RMN ¹H (400 MHz; DMSO): δ 6,60 (d,1H), 7,55-7,75 (m,5H), 7,9 (d,1H), 7,95-8,05(m,2H), 8,25 (s,1H), 8,30 (d,1H), 8,40 (d,1H), 8,95 (s,1H), 10,65 (s,1H)

Exemplo 5: Ácido 3-{3-[2-hidróxi-2-(5-fenil-furan-
20 2-il)-etil]-fenil}-acrílico (28)



(a) 2-Fenil-furano (23)

Ácido furan-2-borônico (22) (3,6 g, 32,14 mmols) foi acoplado a bromobenzeno (21) (4,2 g, 26,79 mmols) usando o Método E, exceto que Cs_2CO_3 (17,47 g, 53,58 mmols),
 5 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,20 g, 0,54 mmol), tolueno (25 mL) e EtOH (25 mL) foram usados e a reação aquecida em um microonda CEM Discover a 140°C (200 W, $14,06 \text{ kg f/cm}^2$ (200 psi)). O produto bruto foi purificado por cromatografia "dry-flash" eluindo com EtOAc em heptano para render o composto do título. Ren-
 10 dimento: 2,94 g, 62%; LC-MS t_r 1,50 min; Pureza por HPLC: 84%

(b) 2-(3-Bromo-fenil)-1-(5-fenil-furan-2-il)-etanona (25)

Pentóxido de fósforo (2,02 g, 14,20 mmols) suspen-
 15 so em 1,2-diclorobenzeno (60 mL) foi adicionado a uma mistura de 2-fenil-furano (23) (500 mg, 2,84 mmols) e ácido 3-bromofenilacético (24) (1,34 g, 2,65 mmols). A mistura reacional foi aquecida para 80°C , por 2 horas, e então resfria-

da para a temperatura ambiente. DCM foi adicionado, a camada orgânica lavada com água e parcialmente reduzida sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Cromatografia "Flash Master Jones" usando 50 g de cartucho de sílica e inicialmente eluindo com heptano para remover o excesso de 1,2-diclorobenzeno, então 5 a 10% de EtOAc em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 278 mg, 38%; LC-MS t_r 1,73 min; Pureza por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z 341, 343 (M+H)

(c) Éster metílico do ácido 3-{3-[2-oxo-2-(5-fenil-furan-2-il)-etil]fenil}-acrílico (26)

Tri(o-toli)fosfina (25 mg, 0,082 mmol) e acetato de paládio(II) (9 mg, 0,041 mmol) em acetonitrila (1 mL) foram adicionados a uma mistura de acrilato de metila (84 mg, 0,98 mmol) e trietilamina (329 mg, 3,26 mmols). Brometo de arila (25) (278 mg, 0,82 mmol) em acetonitrila (3 mL) foi então adicionado e a mistura reacional aquecida em microonda CEM Discover por 45 minutos, a 90°C. O solvente foi concentrado sob vácuo, e o produto bruto foi purificado por Cromatografia "Flash Master Jones" usando um cartucho de sílica de 25 g eluindo com 5-17% de EtOAc em heptano. Rendimento: 222 mg, 78%; LC-MS t_r 1,62 min; Pureza por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z 347 (M+H)

(d) Ácido 3-{3-[2-oxo-2-(5-fenil-furano-2-il)-etil]-fenil}-acrílico (27)

O éster (26) (222 mg, 0,64 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que MeOH (1 mL), THF (1 mL) e NaOH 1M (1 mL) foram usados, e a reação foi agitada por 1,5 h. Depois da preparação, o produto bruto foi triturado com

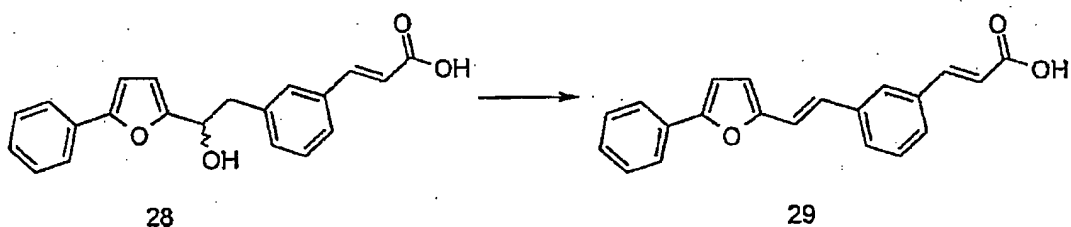
DCM/heptano (x 3) para proporcionar o composto do título.

Rendimento: 134 mg; LC t_r 1,39 min; Pureza por HPLC: 92%

(e) Ácido 3-{3-[2-hidróxi-2-(5-fenil-furan-2-il)-etil]-fenil}-acrílico (28)

5 À cetona (27) (33 mg; 0,10 mmol) dissolvida em Me-OH (2 mL) foi adicionado boroidreto de sódio (8 mg, 0,21 mmol). Adições subseqüentes de boroidreto de sódio (2 mg) foram adicionadas até a reação estar completa. A mistura re-
 10 acional foi acidificada para pH 5 por adição gota-a-gota de HCl 1N e extraída com TBME (x 3). A camada orgânica foi se-
 cada (MgSO₄) e o solvente concentrado sob vácuo para dar o
 composto do título como um sólido branco. Rendimento: 20 mg,
 61%; LC-MS t_r 2,02 min; Pureza por HPLC: 100%; MS(ES+) m/z
 335 (M+H); RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 3,20-3,30 (d, 2H), 5,0
 15 (t, 1H), 6,3 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 7,20-7,50
 (m, 7H), 7,65-7,80 (m, 3H)

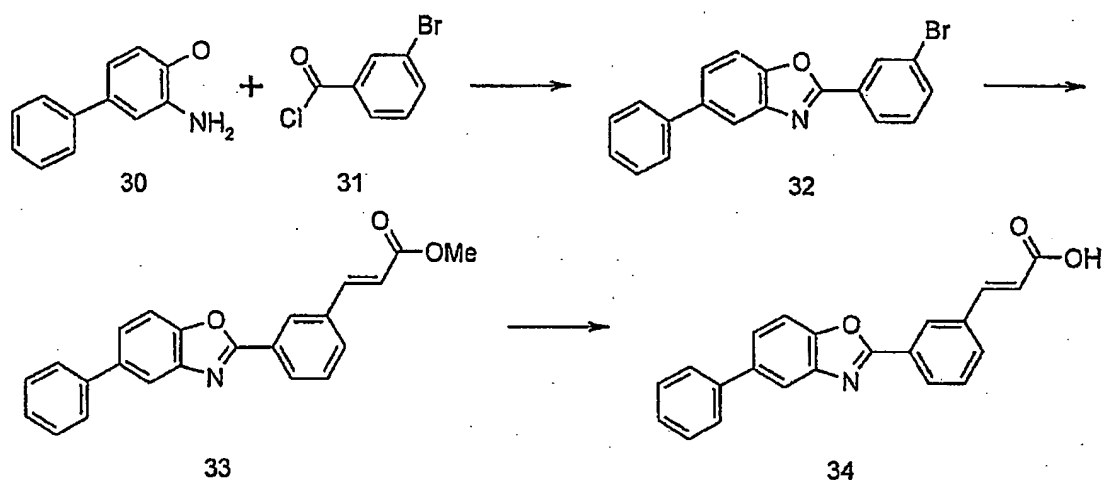
Exemplo 6: Ácido 3-{3-[2-(5-fenil-furan-2-il)-vinil]fenil}-acrílico (29)



Ao ácido (28) (9,2 mg, 0,028 mmol) em DCM (1 mL),
 20 externamente resfriado para -78°C, foram adicionados cloreto
 de metanossulfonila (20 mg, 0,17 mmol) e trietilamina (29
 mg, 0,29 mmol). A solução foi então deixada aquecer para a

temperatura ambiente e agitada por mais 2 horas. O solvente foi concentrado sob vácuo e o resíduo purificado por Cromatografia "Flash Master Jones" usando um cartucho de sílica de 2 g e eluindo com EtOAc a 50% em heptano para dar o composto do título como um sólido pálido. Rendimento: 3,6 mg, 41%; LC-MS t_r 1,77 min; Pureza por HPLC: >85%; MS(ES+) m/z 317 (M+H); RMN ^1H (400 MHz; DMSO): δ 6,70-6,80 (m, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,25-7,35 (d, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,50-7,60 (m, 4H), 7,65-7,75 (m, 3H), 7,90 (d, 2H), 8,10 (s, 1H)

Exemplo 7: Ácido 3-[3-(5-fenil-benzoxazol-2-il)-fenil]-acrilico (34);



(a) 2-(3-Bromo-fenil)-5-fenil-benzoxazol (32)

2-Amino-4-fenilfenol (30) (250 mg, 1,20 mmol) e cloreto de 3-bromo-benzoila (31) (265 mg, 1,20 mmol) foram aquecidos em NMP, a 150°C, durante a noite. A reação foi resfriada à temperatura ambiente, então K_2CO_3 (aquoso) e salmoura foram adicionados, e a parte aquosa extraída com EtOAc (x 5). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na_2SO_4), e o solvente concentrado sob vácuo. O produto

bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com uma mistura de DCM em heptano 1:1 para produzir o composto do título. Rendimento: 210 mg, 49%; LC-MS t_r 2,02 min; Pureza por HPLC: 67%; MS(ES+) m/z 350, 352 (M+H)

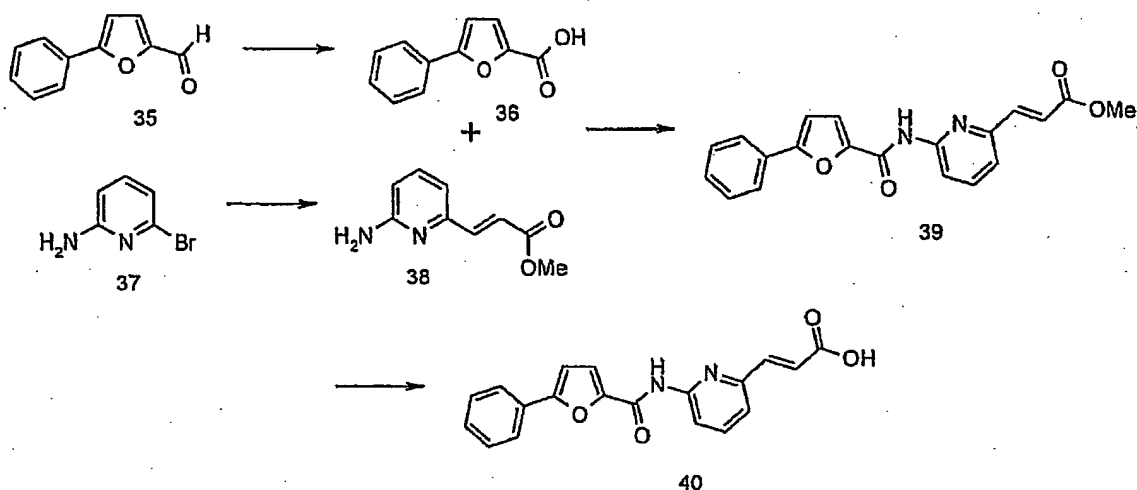
5 (b) Éster metílico do ácido 3-[3-(5-fenil-benzoxazol-2-il)-fenil]-acrílico (33)

Tri(o-tolil)fosfina (9 mg, 0,030 mmol), acetato de paládio(II) (6 mg, 0,027 mmol), acrilato de metila (31 mg, 0,34 mmol), trietilamina (116 mg, 1,14 mmol) e brometo de arila (32) (100 mg, 0,29 mmol) em acetonitrila (3 mL) foram aquecidos em um microonda CEM Discover, por 90 minutos, a 90°C. O solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso, água foi adicionada e os orgânicos extraídos com EtO-Ac. A camada orgânica foi secada (Na_2SO_4) e o solvente concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAC a 20% em heptano. Rendimento: 41 mg, 40%; LC-MS t_r 1,86 min; Pureza por HPLC: 67%; MS(ES+) m/z 356 (M+H)

20 (c) Ácido 3-[3-(5-fenil-benzoxazol-2-il)-fenil]-acrílico (34)

O éster (33) (41 mg, 0,12 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que MeOH (3 mL), THF (3 mL) e NaOH 1M (5 mL) foram usados e a reação foi agitada por 2 horas. Rendimento: 21 mg, 53%; LC-MS t_r 1,74 min; Pureza por HPLC: 96%; MS(ES+) m/z 342 (M+H); RMN ^1H (400 MHz; DMSO): δ 6,7 (d, 1H), 7,4 (t, 1H), 7,45-7,55 (t, 2H), 7,70-7,80 (m, 5H), 7,9 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,55 (br. S, 1H)

Exemplo 8: Ácido 3-{6-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-acrílico (40)



(a) Ácido 5-fenil-furano-2-carboxílico (36)

Ao 5-fenil-2-furaldeído (35) (690 mg, 4,01 mmols)
 5 foi adicionado NaOH (176 mg, 4,40 mmols), então solução a
 10% de NaOH (6,2 mL). Nitrato de prata (680 mg, 4,00 mmol)
 foi adicionado e a mistura reacional aquecida para 60°C, por
 4,5 horas, então resfriada para a temperatura ambiente. A
 mistura reacional foi então filtrada e lavada com água. O
 10 filtrado foi acidificado para pH 2 usando HCl 2N e o produto
 precipitado filtrado e secado para dar o composto do título.

Rendimento: 527 mg, 70%; LC-MS t_r 1,57 min; Pureza
 por HPLC: 98%; MS(ES+) m/z 189 (M+H)

(b) Éster metílico do ácido 3-(6-amino-piridin-2-
 15 il)-acrílico (38)

Tri(o-toli)fosfina (26 mg, 0,086 mmol), acetato de
 paládio(II) (214, 0,96 mmol), acrilato de metila (90 mg,
 1,04 mmol), trietilamina (351 mg, 3,47 mmols) e 2-amino-6-

bromopiridina (37) (150 mg, 0,87 mmol) em acetonitrila (3 mL) foram aquecidos em um microonda CEM Discover, por 1 hora, a 90°C. O solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso. HCl 4N foi adicionado e a parte aquosa extraída com TBME (x 2). A camada aquosa foi então basificada para pH 9/10 usando K₂CO₃ (aq) e extraída com EtOAc (x 5). A camada orgânica foi lavada com salmoura, secada (Na₂SO₄) e o solvente concentrado sob vácuo. O produto bruto foi parcialmente purificado por cromatográfica em coluna eluindo com EtOAc a 50% em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 95 mg, 61%; LC-MS t_r 0,76 min; Pureza por HPLC: 42%; MS(ES+) m/z 179 (M+H)

(c) Éster metílico do ácido 3-{6-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-acrílico (39)

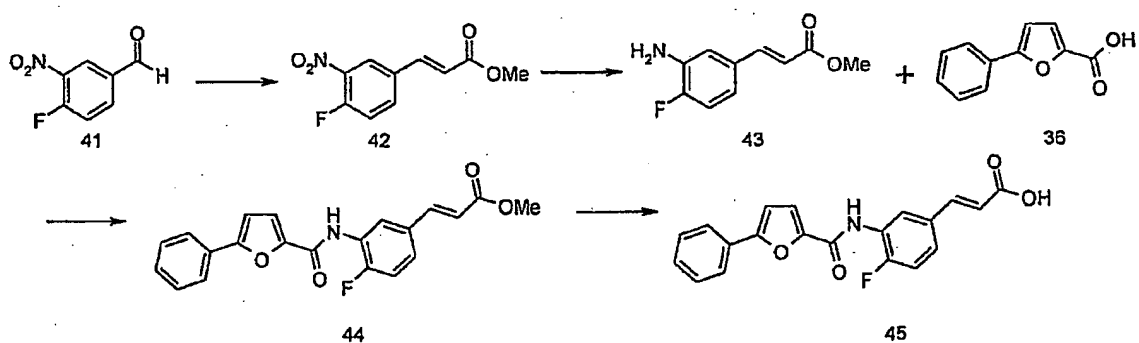
15 Ao ácido (36) (100 mg, 0,53 mmol) foi adicionado cloreto de tionila (0,5 mL), uma quantidade catalítica de DMF (1 gota) e a reação aquecida para 50°C, por 30 minutos. Depois de resfriamento, o solvente foi concentrado sob vácuo e submetido à azeotropia com tolueno para proporcionar o cloreto de ácido *in situ*. Ao cloreto de ácido foram adicionadas amina (38) (95 mg, 0,53 mg) e DIPEA (69 mg, 0,53 mmol) em DCM (2 mL), e a mistura reacional agitada à temperatura ambiente, durante a noite. K₂CO₃ (aq) foi então adicionado e a camada aquosa extraída com DCM. A camada orgânica foi lavada com água, secada (Na₂SO₄) e o solvente concentrado sob vácuo. O resíduo foi parcialmente purificado usando cromatografia em coluna eluindo com EtOAc a 50% em heptano para dar

o composto do título. Rendimento: 35 mg, 19%; LC-MS t_r 1,67 min; Pureza por HPLC: 52%; MS(ES+) m/z 349 (M+H)

(d) Ácido 3-{6-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-acrílico (40)

5 O éster (39) (35 mg, 0,10 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que EtOH (2 mL), THF (1 mL) e NaOH (2 mL) foram usados, e a reação foi agitada por 2 horas. Depois da preparação, o produto bruto foi purificado por HPLC preparativa para dar o composto do título. Rendimento: 9,8
10 mg, 29%; LC-MS t_r 2,00 min; Pureza por HPLC: 97%; MS(ES+) m/z 335 (M+H); RMN ^1H . (400 MHz, MeOH): δ 6,95 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,35-7,55 (m, 5H), 7,65 (d, 1H), 7,85-8,00 (m, 3H), 8,30 9(d, 1H)

Exemplo 9: Ácido 3-{4-flúor-3-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (45)
15



(a) Éster metílico do ácido 3-(4-flúor-3-nitro-fenil)-acrílico (42)

Fosfonoacetato de trimetila (182 mg, 1,00 mmol) em THF (1,70 mL) foi adicionado gota-a-gota (cuidado - reação
20 vigorosa!) a hidreto de sódio (60% em óleo) (60 mg, 1,50 mmol) em THF (1,70 mL) sob atmosfera de nitrogênio a 0°C. A

mistura reacional foi agitada por 15 minutos a 0°C e então 4-flúor-3-nitrobenzaldeído (169 mg, 1,00 mmol) em THF (0,50 mL) foi adicionado. Depois de 1 hora, EtOAc/água foi adicionado e a camada orgânica lavada com mais água, secada (Na₂SO₄) e o solvente concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna com EtOAc a 35% em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 160 mg, 71%; LC-MS t_r 1,31 min; Pureza por HPLC: >75%; MS(ES+) m/z não detectável (M+H)

10 (b) Éster metílico do ácido 3-(3-amino-4-flúor-fenil)-acrílico (43)

O composto nitro bruto (42) (160 mg, 0,71 mmol) foi reduzido usando o Método A, exceto que SnCl₂.2H₂O (0,80 g, 3,55 mmols) e EtOH (3,2 mL) foram usados. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAc a 25% em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 65 mg, 47%; LC-MS t_r 1,14 min; Pureza por HPLC: 88%; MS(ES+) m/z 195 (M+H)

20 (c) Éster metílico do ácido 3-{4-flúor-3-[(5-fenilfurano-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (44)

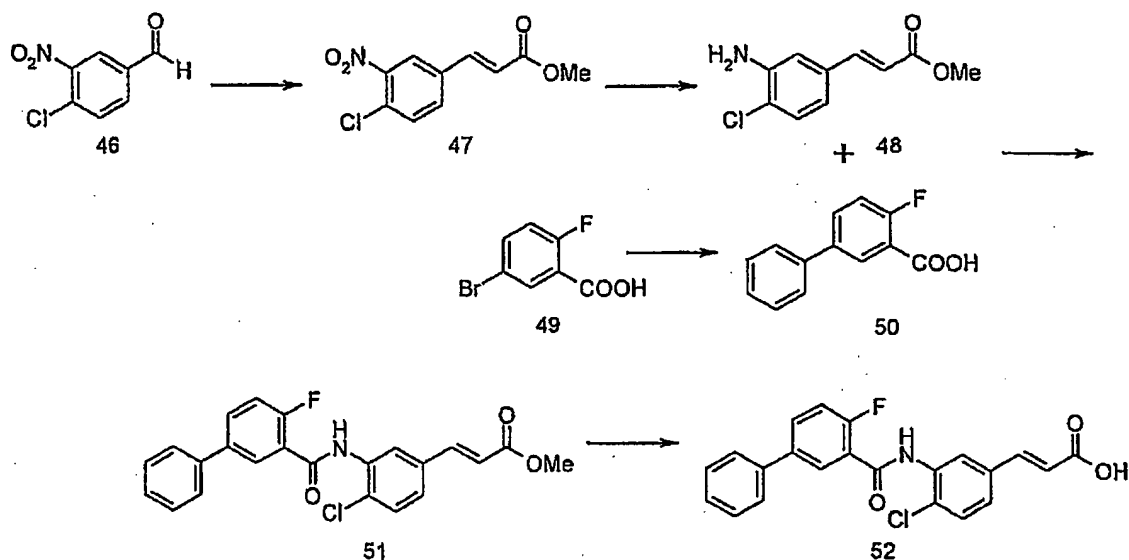
Ácido 5-fenil-2-furóico (36) (18 mg, 0,15 mmol) foi acoplado à anilina (43) (30 mg, 0,15 mmol) usando o Método B, exceto que DIPEA (40 mg, 0,31 mmol) e DMF (2 mL) foram usadas e a reação foi agitada à temperatura ambiente, por 2,5 horas, então a 40°C, por 24 horas. Posteriormente, TBTU (1 eq) e ácido (1 eq) foram adicionados e a reação aquecida a 60°C por mais 6 horas, para dar o composto do título depois da preparação. O resíduo foi purificado usando

cromatografia em coluna eluindo com EtOAC a 20% em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 18 mg, 32%; LC-MS t_r 1,55 min; Pureza por HPLC: 83%; MS(ES+) m/z 366 (M+H)

(d) Ácido 3-{4-flúor-3-[(5-fenil-furan-2-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (45)

O éster (44) (18 mg, 0,049 mmol) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que MeOH (1 mL), THF (1 mL) e NaOH 1M (2 mL) foram usados, e a reação foi agitada por 1 hora. Rendimento: 3 mg, 17%; LC-MS t_r 1,44 min; Pureza por HPLC: 91%; MS(ES+) m/z 352 (M+H): RMN ^1H (400 MHz; MeOH): δ 6,50 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25-7,60 (m, 6H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (d, 2H), 8,15 (d, 1H)

Exemplo 10: Ácido 3-{4-cloro-3-[(4-flúor-bifenil-3-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (52)



(a) Éster metílico do ácido 3-(4-cloro-3-nitro-fenil)-acrílico (47)

Fosfonoacetato de trimetila (245 mg, 1,35 mmol) em THF (2,5 mL) foi adicionado, gota-a-gota, (cuidado - reação vigorosa!) a hidreto de sódio (60% em óleo) (83 mg, 2,02 mmols) sob atmosfera de nitrogênio a 0°C. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos a 0°C e então 4-cloro-3-nitrobenzaldeído (46) (250 mg, 1,35 mmol) em THF foi adicionado gota-a-gota. Depois de 2 horas, água foi adicionada e o solvente concentrado sob vácuo. O sólido foi filtrado e secado para proporcionar o produto do título bruto. Rendimento: 190 mg

(b) Éster metílico do ácido 3-(3-amino-4-clorofenil)-acrílico (48)

O composto nitro bruto (47) (190 mg, 0,79 mmol) foi reduzido usando o Método A, exceto que $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (0,89 g, 3,94 mmols) e MeOH (2 mL) foram usados e a reação foi então aquecida por 3 horas. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna eluindo com EtOAc a 10% em heptano para dar o composto do título como um sólido pálido. Rendimento: 69 mg, (24% de rendimento em duas etapas); LC-MS t_r 1,32 min; MS(ES+) m/z 212 (M+H)

(c) Ácido 4-flúor-bifenil-3-carboxílico (50)

Ácido 5-bromo-2-flúor (49) (2,0 g, 9,00 mmols) foi acoplado ao ácido fenil borônico (1,23 g, 10,0 mmols) usando o método F, exceto que depois da reação de 2 horas, água (50 mL) e TBME (50 mL) foram adicionados. A mistura foi filtrada e a camada aquosa lavada com TBME. A camada aquosa foi então acidificada com HCl 1N e o sólido precipitado foi coletado e secado. Rendimento: 1,6 g, 82%

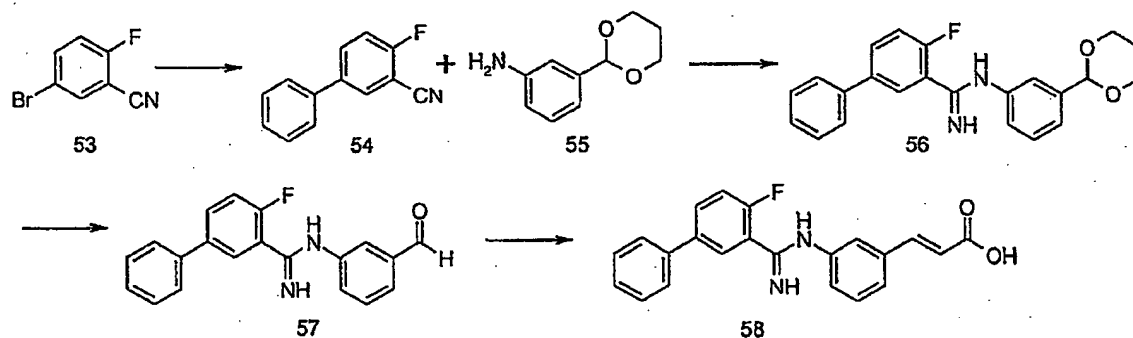
(d) Éster metílico do ácido 3-{4-cloro-3-[(4-flúor-bifenil-3-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (51)

Ao ácido (50) (66 mg, 0,30 mmol) em DCM (1,3 mL) foi adicionado cloreto de oxalila (39 mg, 0,30 mmol), uma
 5 quantidade catalítica de DMF (1 gota) e a reação agitada à temperatura ambiente, por 1 hora. O solvente foi concentrado sob vácuo para proporcionar cloreto de ácido *in situ*. Ao cloreto de ácido em DCM (1 mL) foi adicionada anilina (48) (64 mg, 0,30 mmol) em DCM (0,5 mL), então DIPEA (39 mg, 0,30
 10 mmol) e a mistura reacional agitada à temperatura ambiente, durante a noite. O solvente foi concentrado sob vácuo e o resíduo foi purificado usando cromatografia em coluna eluindo com EtOAc a 20% em heptano para dar o composto do título. Rendimento: 124 mg, 100%; LC-MS t_r 1,94 min; Pureza por
 15 HPLC: >69%; MS(ES+) m/z 410 (M+H)

(e) Ácido 3-{4-cloro-3-[(4-flúor-bifenil-3-carbonil)-amino]-fenil}-acrílico (52)

O éster (51) (124 mg, 0,21) foi hidrolisado usando o Método C, exceto que MeOH (1,25 mL), THF e NaOH 1M (1,25
 20 mL) foram usados, e a reação foi agitada por 3 horas. O solvente foi removido sob corrente de nitrogênio gasoso e o resíduo acidificado com HCl 1N. O sólido foi filtrado e secado para dar o composto do título. Rendimento: 91 mg, 76%; LC-MS t_r 2,28 min; Pureza por HPLC: 94%; MS(ES+) m/z 396 (M+H);
 25 RMN ^1H (400 MHz; DMSO): δ 6,60 (d, 1H), 7,45-7,75 (m, 7H), 7,80 (d, 2H), 7,95 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 12,55 (br. s, 1H)

Exemplo 11: Ácido 3-{3-[(4-flúor-bifenil-3-carboximidoil)-amino]-fenil}-acrílico (58)



(a) 4-Flúor-bifenil-3-carbonitrila (54)

5-Bromo-2-fluorbenzonitrila (53) (500 mg, 2,54 mmols) foi acoplado ao ácido fenilborônico (335 mg, 2,75 mmols) com Cs_2CO_3 (1,63 g, 5,00 mmols) em tolueno (4 mL) em microonda a 140°C , por 30 minutos. Água foi adicionada e os orgânicos extraídos várias vezes com EtOAc, secados (MgSO_4), filtrados e o solvente concentrado sob vácuo. O produto bruto foi purificado por Cromatografia "Flash Master Jones" usando um cartucho de sílica de 25 g e eluindo com EtOAc a 10% em heptano para render o composto do título. Rendimento: 375 mg, 76%; LC-MS t_r 1,63 min; Pureza por HPLC: 97%; MS(ES+) m/z não detectável (M+H)

(b) N-(3-[1,3]Dioxan-2-il-fenil)-4-flúor-bifenil-3-carboxamida (56)

A 3-(1,3-dioxan-2-il)anilina (55) (336 mg, 1,87 mmol) em tolueno (7,5 mL) resfriada para 0°C foi adicionada uma solução de trimetilalumínio 2M em heptano (1,32 mL), gota-a-gota, e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente por 3,5 horas. A nitrila (54) (370 mg, 1,88 mmol)

em tolueno (7,5 mL) foi adicionada e a reação aquecida para 70°C, durante a noite. A reação foi então resfriada, vertida sobre uma lama de sílica em DCM/MeOH e mais DCM/MeOH jorrado sobre os orgânicos. O filtrado foi concentrado sob vácuo e o
 5 resíduo purificado por cromatografia em coluna usando um gradiente de EtOAc em heptano (5-100%) para produzir o composto do título. Rendimento: 378 mg, 53%; LC-MS t_r 1,32 min; Pureza por HPLC: 71%; MS(ES+) m/z 377 (M+H)

(c) 4-Flúor-N-(3-formil-fenil)-bifenil-3-
 10 carboxamidina (57)

A acetal (56) (378 mg) em THF (2 mL) foi adicionado ácido clorídrico 1N (2 mL) e a mistura reacional agitada à temperatura ambiente, durante a noite, seguida por aquecimento para 50°C por mais 3 horas. A mistura reacional foi
 15 resfriada para 0°C e neutralizada com solução saturada de NaHCO₃. Os orgânicos foram extraídos com EtOAc, secados (MgSO₄) e o solvente concentrado sob vácuo para dar o composto do título. Rendimento: 307 mg, 96%; LC-MS t_r 1,26 min; Pureza por HPLC: 71%; MS(ES+) m/z 319 (M+H)

(d) Ácido 3-{3-[(4-flúor-bifenil-3-carboximidoil)-amino]-fenil}-acrílico (58)

Fosfonoacetato de trimetila (176 mg, 0,97 mmol) em THF (1,5 mL) foi adicionado gota-a-gota (cuidado - reação vigorosa!) a hidreto de sódio (60% em óleo) (58 mg, 1,46
 25 mmol) sob atmosfera de nitrogênio a 0°C. A mistura reacional foi agitada por 15 minutos, a 0°C e então aldeído (57) (307 mg, 0,97 mmol) em THF (1,50 mL) foi adicionado. Depois de 3 horas, mais hidreto de sódio (60% em óleo) (1,5 eq) foi adi-

cionado e a mistura reacional agitada à temperatura ambiente durante a noite. Solução de NaHCO_3 saturada foi adicionada e lavada com EtOAc. A camada aquosa foi acidificada para pH usando HCl 1,2M e extraída com EtOAc. A camada aquosa foi
 5 então neutralizada para pH 7 e extraída em EtOAc. As camadas orgânicas foram combinadas, secadas (MgSO_4) e o solvente concentrado a vácuo. O resíduo foi purificado por Cromatografia "Flash Master Jones" usando um cartucho de sílica de 2 g e um gradiente de EtOAc em heptano e MeOH em EtOAc para
 10 render o composto do título. Rendimento: 25 mg, 7%; LC-MS t_r 1,77 min; Pureza por HPLC: 91%; MS(ES+) m/z 361 (M+H); RMN ^1H (400 MHz; MeOH): δ 6,6 (d,1H), 7,35-7,80 (m,11H), 8,05 (m,1H), 8,15 (d,1H)

Exemplo 12: Resultados Biológicos

15 Capacidade de ligação a receptores de EP humano

Membranas foram preparadas de células estavelmente transfectadas com cDNA de receptor de EP humano. Em resumo, as células foram cultivadas para confluência, raspadas dos frascos de cultura, e centrifugadas (800 g, 8 minutos, 4°C).
 20 As células foram lavadas duas vezes em tampão de homogeneização gelado contendo Tris-HCl 10mM, EDTA.2Na 1mM, sacarose 250mM, PMSF 1mM, indometacina 0,3mM, pH 7,4, homogeneizadas e re-centrifugadas como antes. O sobrenadante foi armazenado em gelo e os precipitados re-homogeneizados e submetidos no-
 25 vamente à rotação. Os sobrenadantes foram reunidos e centrifugados a 40.000 g, 10 minutos, a 4°C. Os precipitados de membrana resultantes foram armazenados a -80°C até uso.

Para o ensaio, membranas expressando os receptores de EP₄, EP₃, EP₂ ou EP₁ humano foram incubadas em placas Milipore (MHVBN45) contendo tampão de ensaio, radiomarcados com [³H]PGE₂ e concentrações de 0,1 a 10.000nM dos compostos. As incubações foram realizadas em temperaturas adequadas e por tempos adequados para atingir o equilíbrio. Ligação não específica foi determinada em presença de PGE₂ 10μM. Radiomarcador ligado e livre foi separado por filtração em coletor a vácuo usando tampões de lavagem apropriados, e o radiomarcador ligado foi determinado por contagem por cintilação. Os constituintes de cada um dos tampões estão incluídos na tabela 1 abaixo.

A afinidade ou pK_f de cada receptor foi calculado a partir da concentração que causa 50% do deslocamento (IC₅₀) usando a equação de Cheng-Prusoff:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \left(\frac{\text{concentração de radioligante}}{KD \text{ de radioligante}} \right)}$$

Essa abordagem segue o que foi estabelecido por Kenakin, em *Pharmacologic of drug receptor interaction*; Raven Press, Nova Iorque, 2^a Edição.

Tabela 1

Receptor		EP ₁	EP ₂	EP ₃	EP ₄
proteína	por	6,5µg	8µg	5µg	5µg
poço					
Final [³ H-PGE ₂]		3,6nM	3nM	2,5nM	1nM
Tampão	Ensaio	MES 10mM pH6,0; MgCl ₂ 10mM; 1mM EDTA, 3uM Indo- metacina	MES 10mM pH6,0; MgCl ₂ 10mM; 1mM EDTA	MES 10mM pH6,0; Mg- Cl ₂ 10mM; 1mM EDTA, 100uM GTP- gama-S	MES 10mM pH6,0; MgCl ₂ 10mM; 1mM EDTA, 3uM Indo- metacina
	Lavagem	MES 10mM pH6,0; MgCl ₂ 10mM	MES 10mM pH6,0; MgCl ₂ 10mM	MES 10mM pH6,0; Mg- Cl ₂ 10mM	MES 10mM pH6,0; 1mM EDTA

Determinação da atividade agonista em receptores prostanóides de EP₂ humano recombinante e atividade antago-
nista em receptores prostanóides de EP₄.

Clones de células HEK-293 estavelmente transfecta-
das com receptores prostanóides de EP₂ ou EP₄ humano foram
cultivados a 37°C, em uma incubadora com CO₂ a 5%, em placas
de 96 poços revestidas com poli-L-lisina em uma densidade de
50.000 células/poço. O meio de cultura foi meio de cultura
essencial mínimo (MEM), suplementado com soro bovino fetal a
10%, 100 U/mL de penicilina, 100 ng/mL de estreptomicina,
2,5 µg/mL de fungizona, glutamina 2mM. As células foram cul-
tivadas para confluência (3-4 dias) antes do uso.

O meio de cultura foi removido, e as células confluente lavadas três vezes em MEM. 175 µL de tampão de ensaio (MEM sem suplementos + IBMX 1mM) foram incubados com as células por 60 minutos. As células foram então estimuladas pela adição de 25 µL de PGE₂ ou agonistas preparados em tampão de ensaio. Em estudos de antagonistas, as células foram pré-incubadas com os compostos por 30 minutos antes da estimulação mediada por PGE₂.

As placas foram incubadas por 15 minutos, a 37°C, antes do término da reação pela adição de 25 µL de HCl 1M. A placa foi então congelada a -20°C durante a noite antes da determinação da concentração de cAMP.

Níveis de cAMP estimulados foram determinados por ligação de deslocamento de radioligante. Em resumo, as placas foram rapidamente descongeladas em um banho de água, e as amostras neutralizadas pela adição de 25 µL de NaOH 1M. 30 µL foram transferidos para placas Millipore pré-revestidas com Polietilenimina a 0,5% (PEI). As amostras foram diluídas pela adição de 90 µL de tampão de determinação de cAMP (tris 50mM, EDA 5mM, pH 7,0). Uma curva padrão de cAMP (10^{-11} M a 10^{-5} M) foi construída. 15 µL de [³H]cAMP 2nM (concentração final) e 15 µL de 3'5'-cAMP proteína quinase (8 µg/poço de concentração final) preparados em tampão de determinação de cAMP contendo BSA a 0,1% foram adicionados a cada poço.

As placas foram incubadas no gelo por 2 horas, antes do radiomarcador ligado e livre serem separados por coleta de filtração a vácuo usando o coletor a vácuo Millipore, empregando água gelada como o tampão de terminação.

A capa de vedação foi removida das placas Millipore, e os filtrados deixados para secar durante a noite. 50 μ L de Microscint 0 (Packar Bioscience) foram adicionados a cada poço, e a placa contada usando o programa Micro-Beta 5 Trilux topcount ^3H .

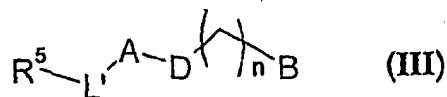
Acumulação de cAMP foi determinada da curva padrão, e os valores calculados em pmols de cAMP/poço. Afinidades de antagonistas (valores pA_2) foram determinadas assumindo uma inclinação de unidade e a equação de Gaddam-Schild, onde $\text{pA}_2 = \log[\text{razão de concentração}-1] - \log(\text{antagonista})$. Potências agonistas foram determinadas de valores de $\log \text{EC}_{50}$, denotando a concentração de agonista requerida para produzir 50% da resposta de agonista.

Tabela 2

Composto	pKi (M)	
	EP2	EP ₄
5	>7	<6
11	>7	<6
16	>6	<6
20	>7	<6
28	>6	<6
29	>6	<6
34	>6	<6
40	>6	<6
45	>7	<6
52	>8	<7
58	>6	<6

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de fórmula (III):

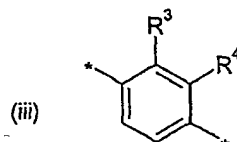
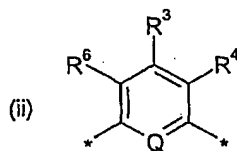
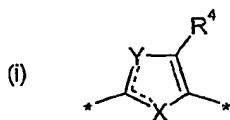


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida dele, em que

R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila C_5-C_{20} ou alquila C_4-C_{20} ;

L' é uma ligação simples, $-O-$ ou $-C(=O)-$;

A é selecionado do grupo que consiste em:



10 em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR^3 ; S e CR^3 ; NH e CR^3 ; NH e N ; O e N ; S e N ; N e S ; e N e O , e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla ligação no local apropriado; e onde Q é ou N ou CH ;

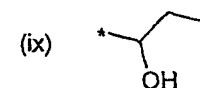
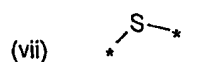
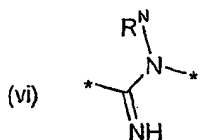
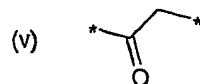
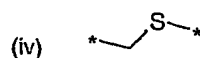
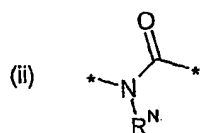
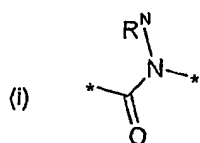
15 R^3 é selecionado de H , F , Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

R^4 é selecionado de H , F , Cl e grupos opcionalmen-

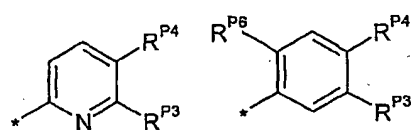
te substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

R⁶ é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C₁₋₄, alcóxi C₁₋₄, arila C₅₋₇ e aril C₅₋₇-alquila C₁₋₄;

D é selecionado de:



B é selecionado do grupo que consiste em:



onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, m + n pode ser 0; ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

R^2 é:

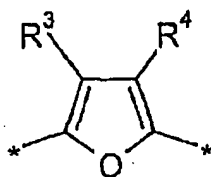
- 10 (i) $-CO_2H$;
 (ii) $-CONH_2$;
 (iii) $-CH_2-OH$; ou
 (iv) tetrazol-5-ila.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
 15 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é um grupo arila C_6 .

3. Composto, de acordo com a reivindicação 2,
CARACTERIZADO pelo fato de que R^5 é fenila.

4. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L' é uma
 20 ligação simples.

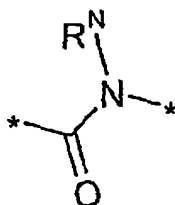
5. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é



6. Composto, de acordo com a reivindicação 5,

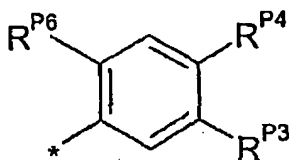
CARACTERIZADO pelo fato de que R^3 e R^4 são H.

7. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **CARACTERIZADO** pelo fato de que D é



8. Composto, de acordo com a reivindicação 7,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^N é H.

9. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é

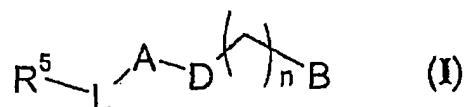


10. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é carbóxi.

11. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{P4} é H e R^{P3} é $-\text{CH}=\text{CH}-R^2$.

12. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 0.

13. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de fórmula (I):

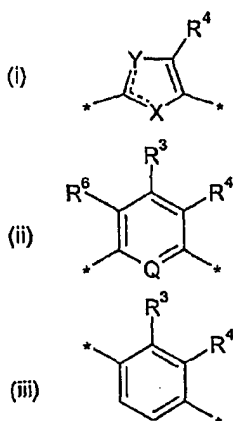


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida deste, em que

R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila $\text{C}_5\text{-C}_{20}$ ou alquila $\text{C}_4\text{-C}_{20}$;

5 L é $-\text{O}-$ ou $-\text{C}(=\text{O})-$;

A é selecionado do grupo que consiste em:



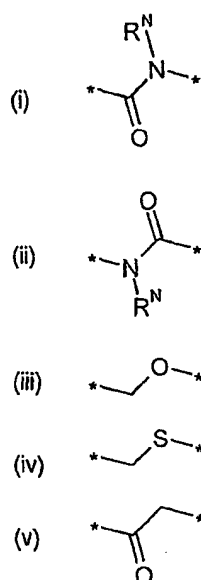
em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR^3 ; S e CR^3 ; NH e CR^3 ; NH e N; O e N; S e N; N e S; e N e O, e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla
10 ligação no local apropriado; e onde Q é N ou CH;

R^3 é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

R^4 é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril
15 C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

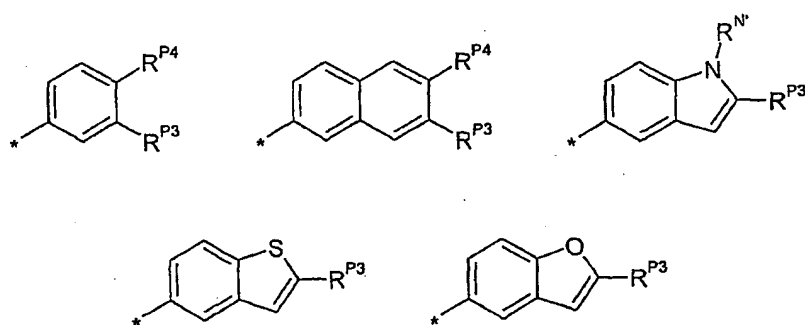
R^6 é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

D é selecionado de:



5

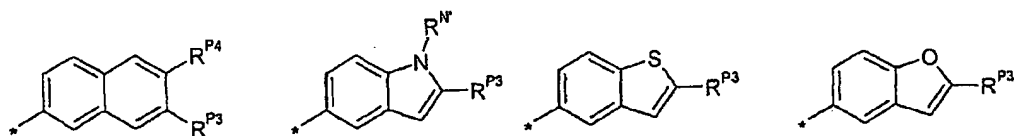
B é selecionado do grupo que consiste em:



onde $R^{N'}$ é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0; e onde B é selecionado do grupo que

consiste em:



$m + n$ pode ser igual a 0;

ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

5 R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

R^2 é:

(i) $-CO_2H$;

(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

10 (iv) tetrazol-5-ila.

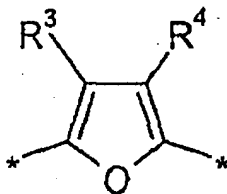
14. Composto, de acordo com a reivindicação 13,

CARACTERIZADO pelo fato de que R^5 é um grupo arila C_6 .

15. Composto, de acordo com a reivindicação 14,

CARACTERIZADO pelo fato de que R^5 é fenila.

15 16. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é

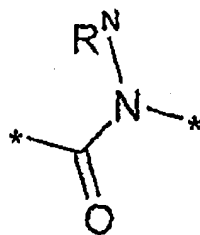


17. Composto, de acordo com a reivindicação 16,

CARACTERIZADO pelo fato de que R^3 e R^4 são H.

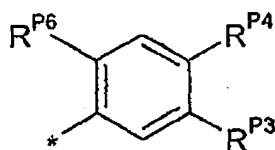
18. Composto, de acordo com qualquer uma das rei-

vindicações 13 a 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que D é



19. Composto, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^N é H.

20. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é:

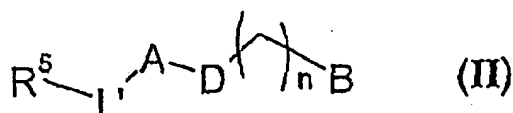


21. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é carbóxi.

22. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 21, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{P4} é H e R^{P3} é $-\text{CH}=\text{CH}-R^2$.

23. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 22, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 0.

24. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de fórmula (II):

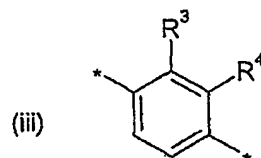
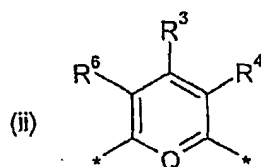
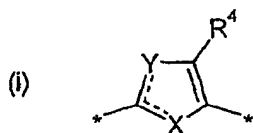


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida deste, em que

R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila C_5-C_{20} ou alquila C_4-C_{20} ;

5 L' é uma ligação simples, $-O-$ ou $-C(=O)-$;

A é selecionado do grupo que consiste em:



em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR^3 ; S e CR^3 ; NH e CR^3 ; NH e N; O e N; S e N; N e S; e N e O, e onde as linhas pontilhadas indicam uma dupla
10 ligação no local apropriado; e onde Q é ou N ou CH;

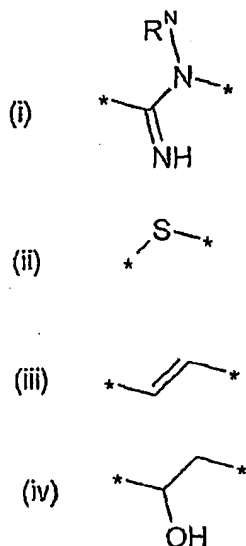
R^3 é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

R^4 é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril
15 C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

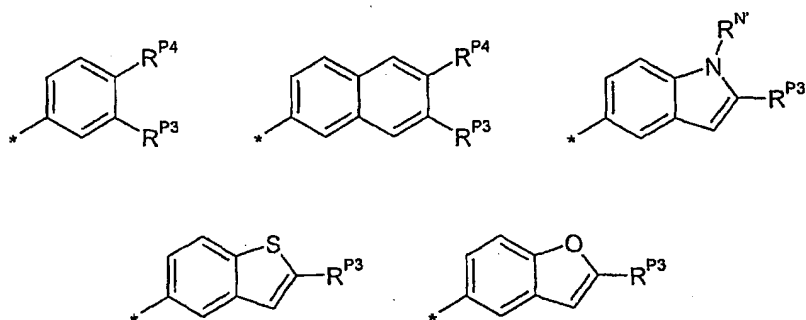
R^6 é selecionado de H, F, Cl e grupos opcionalmen-

te substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

D é selecionado de:

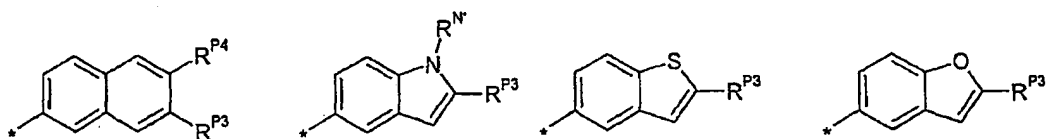


B é selecionado do grupo que consiste em:



5 onde $R^{N'}$ é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-
 10 5-ila, $m + n$ pode ser 0; e onde B é selecionado do grupo que consiste em:



$m + n$ pode ser igual a 0;

ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

5 R^2 é:

(i) $-CO_2H$;

(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

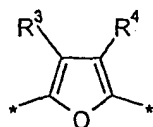
(iv) tetrazol-5-ila.

10 25. Composto, de acordo com a reivindicação 24, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é um grupo arila C_6 .

26. Composto, de acordo com a reivindicação 25, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é fenila.

15 27. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 26, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L' é uma ligação simples.

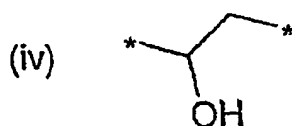
28. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 27, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A é



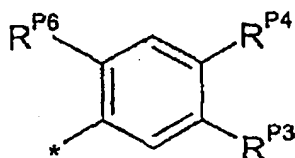
29. Composto, de acordo com a reivindicação 28,

CARACTERIZADO pelo fato de que R^3 e R^4 são H.

30. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 29, **CARACTERIZADO** pelo fato de que D é selecionado de:



5 31. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é

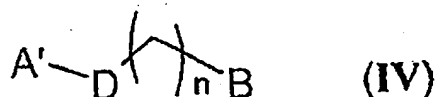


32. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é carbóxi.

10 33. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 32, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{P4} é H e R^{P3} é $-\text{CH}=\text{CH}-R^2$.

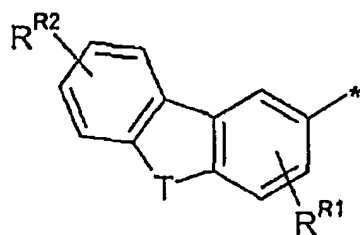
34. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 24 a 33, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 0.

15 35. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de fórmula (IV):



ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida deste, em que:

A' é:

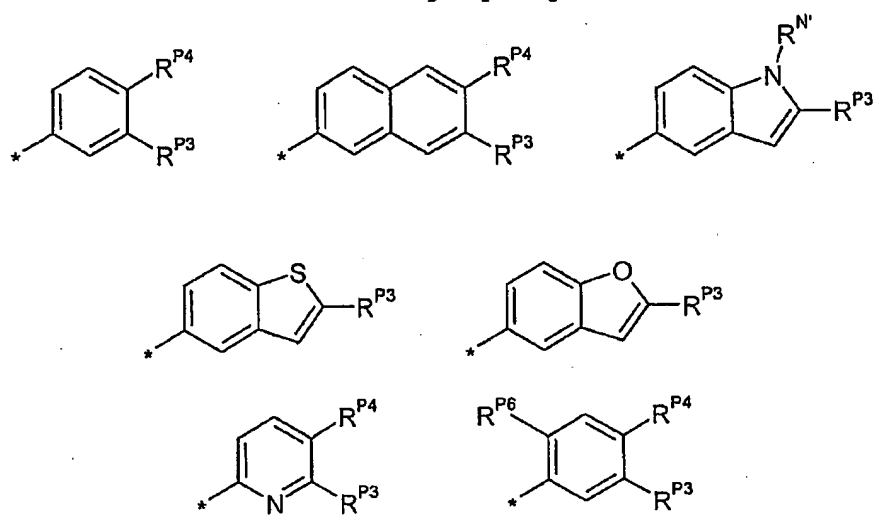


em que T é selecionado de O e S, R^{R1} representa um
 5 ou mais substituintes opcionais selecionados de F, Cl e grupos
 opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} ,
 arila C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ; e R^{R2} representa um ou
 mais substituintes opcionais selecionados de F, Cl e grupos
 opcionalmente substituídos de alquila C_{1-4} , alcóxi C_{1-4} , arila
 10 C_{5-7} e aril C_{5-7} -alquila C_{1-4} ;

D é selecionado de:

- (i)
- (ii)
- (iii)
- (iv)
- (v)
- (vi)
- (vii)
- (viii)
- (ix)

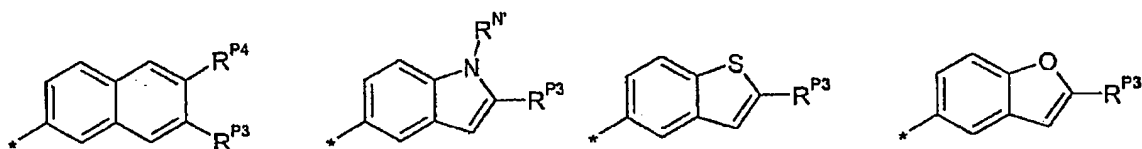
B é selecionado do grupo que consiste em:



onde $R^{N'}$ é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquilenos- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e
 5 adicionalmente quando R^{P3} é $-C_m$ alquilenos- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0; e onde B é selecionado do grupo que consiste em:



$m + n$ pode ser igual a 0;

10 ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} opcionalmente substituída;

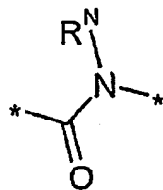
R^2 é:

- 15 (i) $-CO_2H$;
 (ii) $-CONH_2$;
 (iii) $-CH_2-OH$; ou
 (iv) tetrazol-5-ila.

36. Composto, de acordo com a reivindicação 35,
CARACTERIZADO pelo fato de que T é 0.

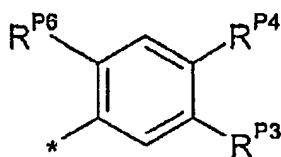
20 37. Composto, de acordo com a reivindicação 35 ou 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que A' é não substituído.

38. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 37, **CARACTERIZADO** pelo fato de que D é



39. Composto, de acordo com a reivindicação 38, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^N é H.

40. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 39, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é:

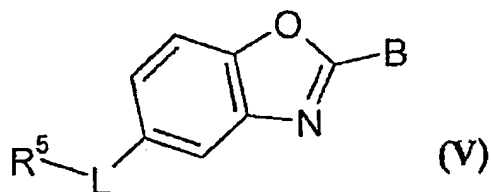


5 41. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 40, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é carbóxi.

42. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{P4} é H
10 e R^{P3} é $-\text{CH}=\text{CH}-R^2$.

43. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 35 a 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que n é 0.

44. Composto, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser de fórmula (V):

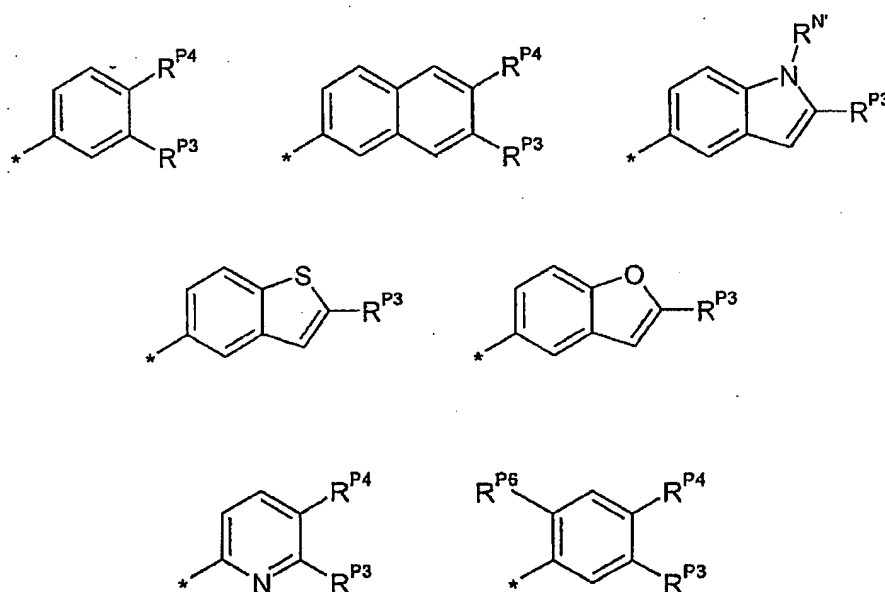


ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida deste, em que:

R^5 é um grupo opcionalmente substituído de arila C_{5-20} ou alquila C_{4-20} ;

5 L' é uma ligação simples, $-O-$ ou $-C(=O)-$;

B é selecionado do grupo que consiste em:

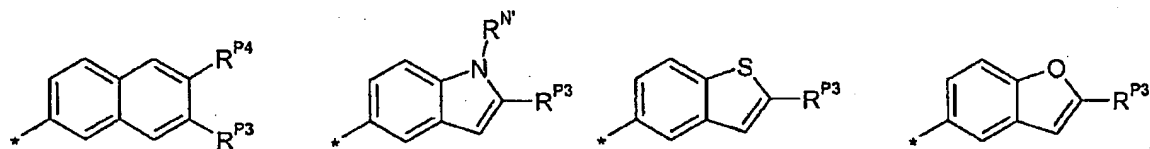


onde $R^{N'}$ é selecionado de H e alquila C_{1-4} ;

onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro;

onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-C_m$ alquileno- R^2 e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, m e n podem ser 0 ou 1, e $m + n = 1$ ou 2; e, adicionalmente, quando R^{P3} é $-C_m$ alquileno- R^2 , m pode ser também 2 ou 3, e $m + n = 1, 2, 3$ ou 4, e quando R^2 é tetrazol-5-ila, $m + n$ pode ser 0;

e onde B é selecionado do grupo que consiste em:



$m + n$ pode ser também igual a 0;

ou onde um de R^{P3} e R^{P4} é $-O-CH_2-R^2$, e o outro de R^{P3} e R^{P4} é H, n é 0;

R^N é H ou alquila C_{1-4} , opcionalmente, substituída;

5 R^2 é:

(i) $-CO_2H$;

(ii) $-CONH_2$;

(iii) $-CH_2-OH$; ou

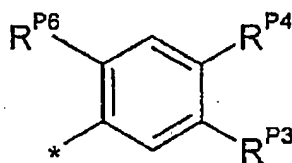
(iv) tetrazol-5-ila.

10 45. Composto, de acordo com a reivindicação 44, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é um grupo arila C_6 .

46. Composto, de acordo com a reivindicação 45, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^5 é fenila.

15 47. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que L' é uma ligação simples.

48. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que B é:



20 49. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 48, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^2 é carbóxi.

50. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 44 a 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que R^{P4} é H

e R^{P3} é $-CH=CH-R^2$.

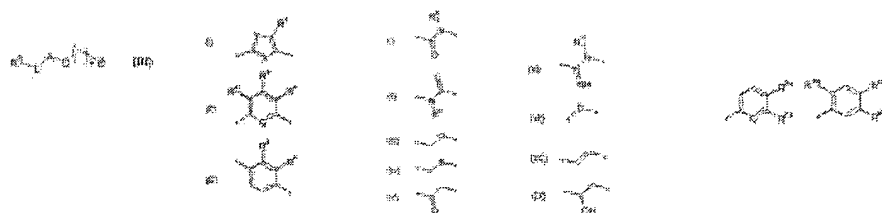
51. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 50, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de que ser para uso em um método terapêutico.

52. Composição farmacêutica, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende um composto definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, juntamente com um veículo ou diluente farmacêuticamente aceitável.

53. Uso de um composto conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 50, ou um sal farmacêuticamente aceitável deste, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de uma condição aliviada por agonismo de um receptor de EP_2 .

54. Uso, de acordo com a reivindicação 53, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a condição aliviada por agonismo de um receptor de EP_2 é selecionada de: dismenorréia, parto prematuro, glaucoma, hipertensão ocular, distúrbios imunológicos, distúrbios inflamatórios, osteoporose, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica, alergia, doença óssea, reparo de fratura, disfunção sexual masculina, disfunção sexual feminina, infertilidade, doença periodontal, úlcera gástrica, doença renal e psoríase.

PI 0614724-0



PI0014+26-0

RESUMO

"AGONISTAS DE RECEPTOR DE EP2"

Composto de fórmula (III), ou um sal, solvato e forma quimicamente protegida destes, em que: R^5 é um grupo
5 opcionalmente substituído de arila C_{5-20} ou alquila C_4-C_{20} ; L' é uma ligação simples, $-O-$ ou $-C(=O)-$; A é selecionado do grupo que consiste nas: fórmulas (i) (ii) (iii), em que X e Y são selecionados do grupo que consiste em: O e CR^3 ; S e CR^3 ; NH e CR^3 ; NH e N ; O e N ; S e N ; N e S ; e N e O , e onde
10 as linhas pontilhadas indicam uma dupla ligação no local apropriado, e onde Q é ou N ou CH ; D é selecionado das: fórmulas (i) (ii) (iii) (iv) (v) (vi) (vii) (viii) (ix); B é selecionado do grupo que consiste nas: fórmulas (A) (B), onde R^{P6} é selecionado de flúor e cloro; e R^2 é: (i) $-CO_2H$; (i-
15 i) $-CONH_2$; (iii) $-CH_2-OH$; ou (iv) tetrazol-5-ila.