

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 499**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011 E 15157476 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2947081**

54 Título: **Imidazoles sustituidos con 2-piridilo como inhibidores de Alk5 y/o Alk4 terapéuticos**

30 Prioridad:

29.06.2010 US 826338

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

26.01.2018

73 Titular/es:

**EWHA UNIVERSITY-INDUSTRY
COLLABORATION FOUNDATION (100.0%)
11-1 Daehyun-dong
Seodaemun-guSeoul, 120-750, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, DAE KEE;
SHEEN, YHUN YHONG;
JIN, CHENG HUA;
PARK, CHUL-YONG;
SREENU, DOMALAPALLY;
RAO, KOTA SUDHAKAR;
KRISHNAIAH, MADDEBOINA y
SUBRAHMANYAM, VURA BALA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 651 499 T3

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

DESCRIPCIÓN

Imidazoles sustituidos con 2-piridilo como inhibidores de Alk5 y/o Alk4 terapéuticos

5 Campo técnico

Esta invención se refiere a imidazoles sustituidos con 2-piridilo que son inhibidores del receptor tipo I (ALK5) del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) y/o el receptor tipo I de la activina (ALK4), métodos para su preparación y su uso en medicina, específicamente en el tratamiento y la prevención de un estado patológico mediado por estos receptores.

Técnica anterior

15 TGF- β denota una familia de proteínas, TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3, que son moduladores pleiotrópicos de la proliferación y diferenciación celular, cicatrización de heridas, producción de matriz extracelular e inmunosupresión. Otros miembros de esta superfamilia incluyen activinas, inhibinas, proteínas morfogenéticas óseas, factores de crecimiento y diferenciación y la sustancia inhibidora de Muller.

20 El TGF- β 1 transduce señales a través de dos serina/treonina quinasas transmembrana altamente conservadas, los receptores de TGF- β tipo I (ALK5) y tipo II. Tras la oligomerización inducida por el ligando, el receptor de tipo II hiperfosforila los residuos de serina/treonina en la región GS de ALK5, lo que conduce a la activación de ALK5 mediante la creación de un sitio de unión para proteínas Smad. El ALK5 activado a su vez fosforila las proteínas Smad2 y Smad3 en el motivo SSXS C-terminal, causando su disociación del receptor y la formación del complejo heteromérico con Smad4. Los complejos de Smad se translocan al núcleo, se ensamblan con cofactores específicos de unión al ADN y comoduladores para finalmente activar la transcripción de los componentes de la matriz extracelular y los inhibidores de las proteasas que degradan la matriz.

30 Las activinas transducen señales de manera similar al TGF- β . Las activinas se unen a una serina/treonina quinasa, el receptor de activina tipo II (ActRIIB) y el receptor tipo II activado hiperfosforila los residuos de serina/treonina en la región GS del ALK4. El ALK4 activado a su vez fosforila a Smad2 y Smad3. La posterior formación de un heterocomplejo de Smad con Smad4 da como resultado la regulación de la transcripción génica inducida por la activina.

35 Numerosos estudios experimentales en animales demuestran una asociación entre la expresión glomerular del TGF- β y la fibrosis, incluido el modelo de Thy-1 de glomerulonefritis proliferativa en ratas, glomerulonefritis anti-GBM en conejos y el modelo de glomerulosclerosis segmentaria focal en ratas con nefrectomía 5/6, como se ha revisado recientemente (por ejemplo, Bitzer, M. y otros, *Kidney Blood Press. Res.* 21: 1-12 (1998)). La neutralización de anticuerpos contra TGF- β mejora la histología glomerular en el modelo de nefritis Thy-1 (por ejemplo, Border, W. A. y otros, *Nature* 346: 371-374 (1990)).

40 Las condiciones hiperglucémicas aumentan el ARNm y la síntesis de proteínas de TGF- β tanto en células de túbulo proximal murino como en células mesangiales humanas (por ejemplo, Wahab, N. A. y otros, *Biochem. J.* 316: 985-992 (1996); Rocco, M. V. y otros, *Kidney Int.* 41: 107-114 (1992)). Los pacientes diabéticos con enfermedad renal temprana muestran una mayor acumulación de ARNm y proteína TGF- β dentro del glomérulo (por ejemplo, Yoshioka, K. y otros, *Lab. Invest.* 68: 154-163 (1993)). En los riñones con fibrosis intersticial renal crónica, las características distintivas son engrosamiento de las membranas basales tubulares y expansión del compartimiento intersticial, con fibrosis intersticial caracterizada por un aumento de los colágenos I, III, V, VII y fibronectina (por ejemplo, Eddy, A. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 2495-2508 (1996)).

50 La expresión génica y la producción proteica del TGF- β se incrementan en una variedad de modelos animales de fibrosis pulmonar que incluyen bleomicina, sílice, amianto y radiación (por ejemplo, Phan, S. H. y Kunkel, S. L., *Exp. Lung Res.* 18: 29-43 (1992); Williams, A. O. y otros, *Am. J. Pathol.* 142: 1831-1840 (1993); Rube, C. E. y otros, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1033-1042 (2000)). El aumento coincidente en la proteína TGF- β 1 y la expresión génica de colágeno en cortes de tejidos adyacentes de la fibrosis pulmonar idiopática se observa en la enfermedad fibrótica pulmonar humana (por ejemplo, Broekelmann, T. J. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 88: 6642-6646 (1991)). Se ha documentado un incremento en la producción de TGF- β en pacientes con sarcoidosis, neumoconiosis, asbestosis y fibrosis inducida por radiación (por ejemplo, Khalil, N. y otros, *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 14: 131-138 (1996); Jagirdar, J. y otros, *Environ. Health Perspect.* 105: 1197-1203 (1997)). Los anticuerpos anti-TGF- β y los receptores de TGF- β soluble podrían inhibir parcialmente la fibrosis en modelos de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en roedores (por ejemplo, Giri, S. N. y otros, *Thorax* 48: 959-966 (1993); Wang, Q. y otros, *Thorax* 54: 805-812 (1999)). El humo del tabaco ha sido implicado como uno de los factores más importantes que pueden provocar enfermedad de las vías respiratorias pequeñas seguida de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo, Wright, J. M. y otros, *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 240-262 (1992)). La EPOC es un trastorno lentamente progresivo e irreversible caracterizado por la anomalía funcional de la obstrucción de las vías respiratorias. Se ha formulado la hipótesis de que el TGF- β está implicado en la remodelación de las vías respiratorias que ocurre en los

- trastornos inflamatorios crónicos de las vías respiratorias, como la EPOC (por ejemplo, Takizawa, H. *Int. J. Mol. Med.* 1: 367-378 (1998); Ning, W. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 101: 14895-14900 (2004)).
- 5 Las células estrelladas hepáticas (HSC) son la principal fuente de proteínas de la matriz extracelular en la fibrosis hepática. La producción de matriz extracelular por las células estrelladas hepáticas activadas aumenta notablemente mediante la acción del TGF- β 1 (por ejemplo, Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996); Pietrangelo, A., *Semin. Liver Dis.* 16: 13-30 (1996)). Los ratones transgénicos que sobreexpresan TGF- β 1 en el hígado desarrollan fibrosis hepática y patologías extrahepáticas tales como fibrosis renal (por ejemplo, Sanderson, N. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 92: 2572-2576 (1995)).
- 10 El TGF- β 1 y sus receptores se sobreexpresan en vasos sanguíneos lesionados y en lesiones vasculares fibroproliferativas que conducen a una superproducción de matriz extracelular (por ejemplo, Saltis, J. y otros, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23: 193-200 (1996); McCaffrey, T. A. y otros, *J. Clin. Invest.* 96: 2667-2675 (1995)).
- 15 Los anticuerpos anti-TGF- β reducen la formación de cicatrices y mejoran la citoarquitectura de la neodermis en ratas (por ejemplo, Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)), mejoran la cicatrización de heridas corneales en conejos (por ejemplo, Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17: 736-747 (1998)), y aceleran la cicatrización de úlceras gástricas en ratas (por ejemplo, Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)).
- 20 La fibrosis por radiación es una secuela frecuente de sobreexposición a radiación terapéutica o accidental en los tejidos humanos normales. El TGF- β 1 juega un papel fundamental en el inicio, desarrollo y persistencia de la fibrosis por radiación, como se ha revisado recientemente (por ejemplo, Martin, M. y otros, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 277-290 (2000)).
- 25 El trasplante de órganos se complica en muchos casos por el rechazo crónico y para algunos órganos como el riñón, es la principal forma de pérdida de injerto. En pacientes humanos, el rechazo crónico de los trasplantes de pulmón y riñón se asocia con una mayor expresión de TGF- β dentro del tejido (por ejemplo, El-Gamel, A. y otros, *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 13: 424-430 (1998); Shihab, F. S. y otros, *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 286-294 (1995)).
- 30 El TGF- β está implicado en las adherencias peritoneales (por ejemplo, Saed, G. M. y otros, *Wound Repair Regen.* 7: 504-510 (1999)). Las adherencias fibróticas peritoneales y subdérmicas podrían prevenirse con inhibidores de ALK5 y/o ALK4.
- 35 Los niveles de TGF- β 2 aumentan en casi la mitad de los ojos con glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) y en la mayoría de los ojos con glaucoma juvenil en el humor acuoso de los ojos (por ejemplo, Picht, G. y otros, *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239: 199-207 (2001)). Se ha informado que tanto las isoformas TGF- β 1 como TGF- β 2 aumentan la producción de matriz extracelular en fibroblastos humanos de la cápsula de Tenon cultivados que se derivan de pacientes con glaucoma de pseudoexfoliación y POAG (por ejemplo, Kottler, U. B. y otros, *Exp. Eye Res.* 80: 121-134 (2005)). El documento US 2007/0142376 A1 describe el tratamiento del glaucoma y el control de la presión intraocular con el uso de agentes moduladores de ALK5, y un inhibidor de ALK5 reduce el nivel de fibronectina en los segmentos anteriores, de humanos, perfundidos y tratados con TGF- β 2 y los niveles de fibronectina, inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1), y péptido C de procolágeno tipo I en cultivos celulares de malla trabecular tratados con TGF- β 2.
- 40
- 45 Las células tumorales y las células estromales dentro de los tumores en etapas tardías de diversos cánceres generalmente sobreexpresan TGF- β . Esto conduce a la estimulación de la angiogénesis y la motilidad celular, la supresión del sistema inmunitario y una mayor interacción de las células tumorales con la matriz extracelular (por ejemplo, Hojo, M. y otros, *Nature* 397: 530-534 (1999)). En consecuencia, las células tumorales se vuelven más invasivas y hacen metástasis a órganos distantes (por ejemplo, Maehara, Y y otros, *J. Clin. Oncol.* 17: 607-614 (1999); Picon, A. y otros, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 497-504 (1998)).
- 50
- 55 El PAI-1 es el principal inhibidor fisiológico del activador del plasminógeno de tipo tisular y del activador del plasminógeno de tipo uroquinasa. Los niveles elevados de PAI-1 se asocian con trombosis y enfermedad vascular, lo que sugiere que un PAI-1 plasmático alto puede promover un estado de hipercoagulabilidad al alterar el equilibrio natural entre la fibrinólisis y la coagulación (por ejemplo, Vaughan, D. E., *J. Invest. Med.* 46: 370-376 (1998)). Se sabe que el TGF- β estimula la expresión de PAI-1 (por ejemplo, Dennler, S. y otros, *EMBO J.* 17: 3091-3100 (1998)). En consecuencia, la inhibición de la producción de PAI-1 con un inhibidor de la ruta de señalización del TGF- β podría producir una nueva terapia fibrinolítica.
- 60
- 65 La señalización de activina y la sobreexpresión de activina están relacionadas con trastornos patológicos que implican acumulación de matriz extracelular y fibrosis (por ejemplo, Matsuse, T. y otros, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 17-24 (1995); Inoue, S. y otros, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. y otros, *Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996); De Bleser y otros, *Hepatology* 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., y otros, *J. Clin. Invest.* 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. y otros, *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998); Munz, B. y otros, *EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999)), respuestas inflamatorias (por ejemplo, Rosendahl, A. y otros, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001)), caquexia o desgaste (Matzuk, M. M. y otros, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. y otros, *Mol. Endocrinol.* 10: 534-543 (1996); Cipriano, S. C. y otros, *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000)), enfermedades o

respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, Logan, A. y otros, *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. y otros, *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999); Masliah, E. y otros, *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. y otros, *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58: 174-187 (1999); John, G. R. y otros, *Nat. Med.* 8: 1115-1121 (2002)) e hipertensión (por ejemplo, Dahly, A. J. y otros, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Los estudios han demostrado que el TGF- β y la activina pueden actuar de forma sinérgica para inducir la producción de matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. y otros, *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)).

Por lo tanto, resulta evidente que la inhibición de la fosforilación de ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 por los compuestos preferidos de esta invención podría tratar y prevenir trastornos que implican estas rutas de señalización.

Los documentos WO 00/61576 y US 2003/0149277 A1 describen derivados de triarilimidazol y su uso como inhibidores de ALK5. El documento WO 01/62756 A1 describe derivados de piridinilimidazol y su uso como inhibidores de ALK5. El documento WO 02/055077 A1 describe el uso de derivados de acetal cíclicos de imidazolilo como inhibidores de ALK5. El documento WO 03/087304 A2 describe heteroarilos trisustituidos y su uso como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. Los documentos WO 2005/103028 A1 y US 7,407,958 B2 describen imidazoles sustituidos con 2-piridilo como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. Especialmente, uno de los compuestos representativos reivindicados en los documentos WO 2005/103028 A1 y US 7,407,958 B2, IN-1130, demuestra su uso en varios modelos animales como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. IN-1130 suprime eficazmente la fibrosis renal inducida por obstrucción uretral unilateral (UUO) en ratas (Moon, J.-A. y otros, *Kidney Int.* 70: 1234-1243 (2006)), mejora la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) en ratones SBE-luc y GFAP-luc inmunizados con MOG₃₅₋₅₅ (Luo, J. y otros, *J. Clin. Invest.* 117: 3306-3315 (2007)), disminuye la fibrosis tónica y corrige la curvatura del pene en ratas (Ryu, J.-K. y otros, *J. Sex. Med.* 6: 1284-1296 (2009)), y reduce drásticamente el volumen del tumor con una respuesta inmunitaria potenciada en ratones tratados con la línea celular de cáncer de próstata murino Tramp C2 (Lee, GT y otros, *J. Urol.* 180: 2660-2667 (2008)). Y además, el documento US 2008/0319012 A1 describe imidazoles sustituidos con 2-piridilo como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. Especialmente, uno de los compuestos representativos reivindicados en el documento US 2008/0319012 A1, IN-1233, demuestra su uso en varios modelos animales como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. IN-1233 previene eficazmente el desarrollo y la progresión de la hipertensión arterial pulmonar en el modelo de rata de monocrotalina a través de la inhibición de la señalización de TGF- β (Long, L. y otros, *Circulation* 119: 566-576 (2009)) y además previene la formación de tejido de granulación después de la colocación de un stent metálico desnudo en un modelo uretral de rata (Kim, JH y otros, *Radiology* 255: 75-82 (2010)).

Kim y otros, en "Synthesis and biological evaluation of benzenesulfonamide-substituted 4-(6-alkylpyridon-2-yl)-5-(quinoxalin-6-yl)imidazoles as transforming growth factor-beta type 1 receptor kinase inhibitors" (*Eur. J. Med. Chem.* vol 44, no. 2, pg 568-576 (2009)), describe compuestos que no tienen un anillo de tiazolopiridina.

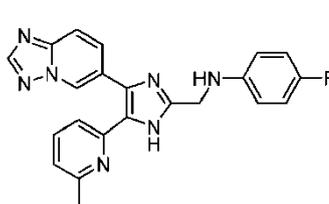
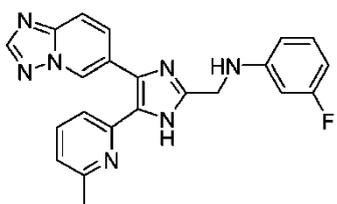
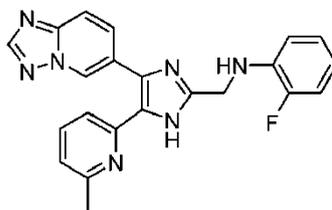
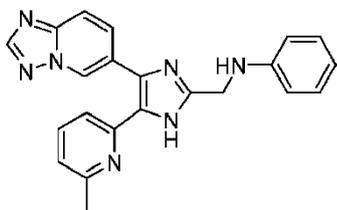
Kim y otros, en "Pharmacokinetics and tissue distribution of 3-((5-(6-methylpyridin-2-yl)-4-quinoxalin-6-yl)-1H-imidazol-2-yl)methyl)benzamide; a novel AK5 inhibitor and a potential antifibrosis", describe además compuestos que no tienen un anillo de tiazolopiridina.

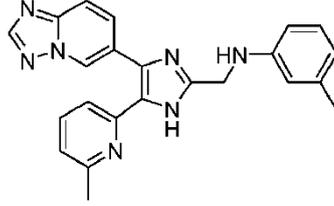
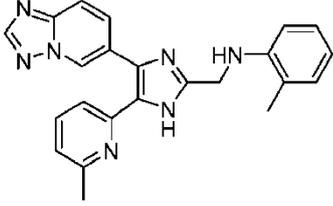
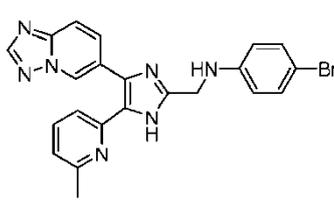
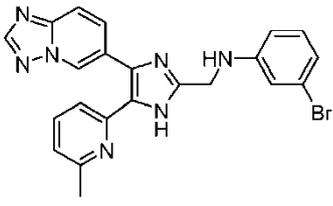
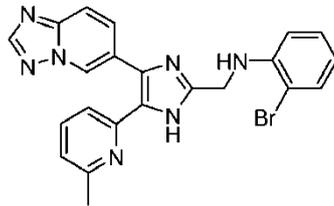
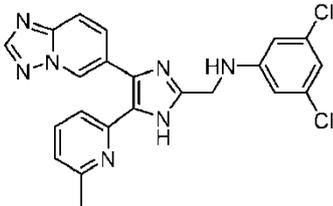
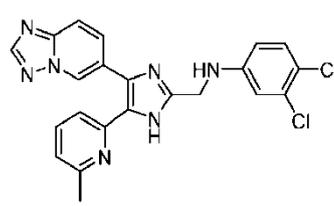
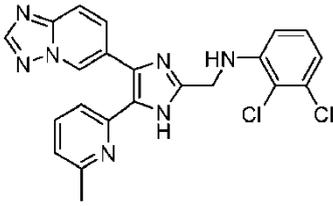
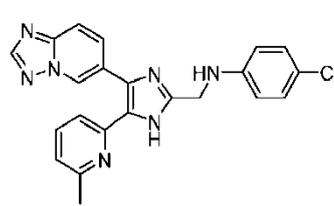
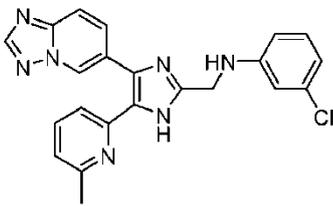
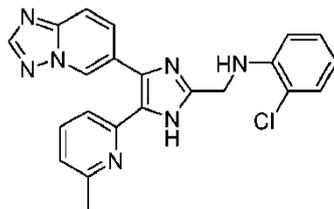
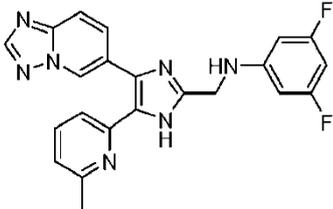
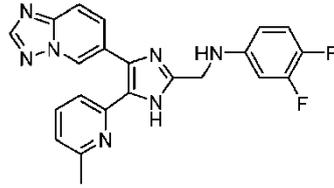
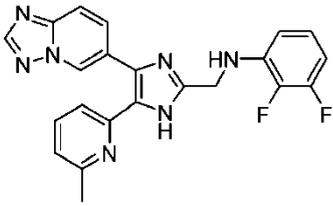
Los documentos WO2005/103028 y WO 2009/150547 además, describen compuestos que no tienen un anillo de tiazolopiridina.

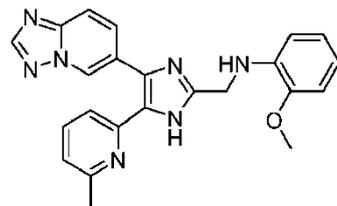
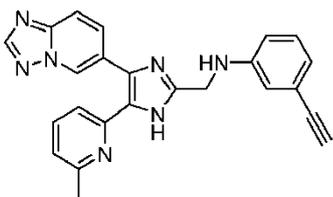
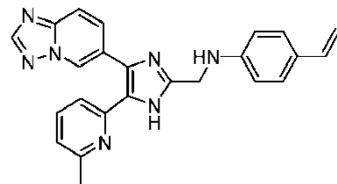
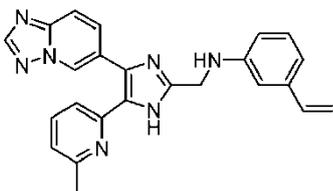
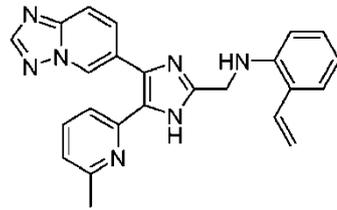
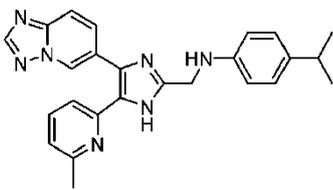
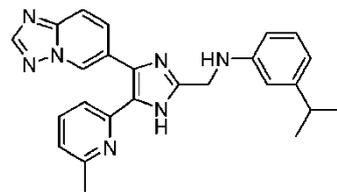
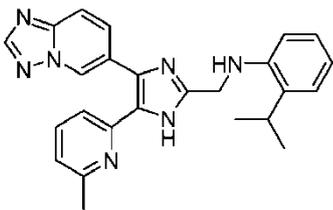
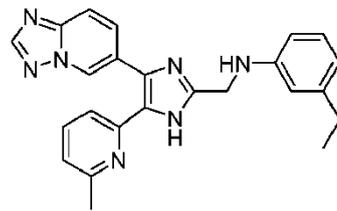
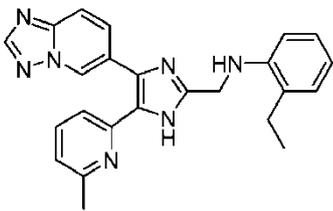
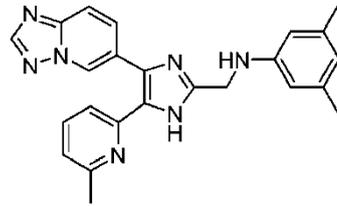
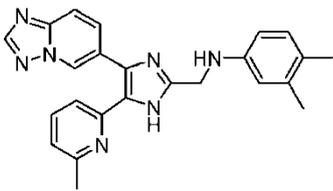
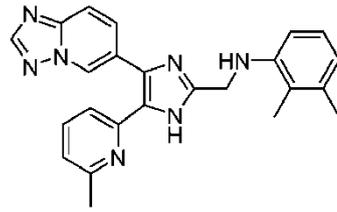
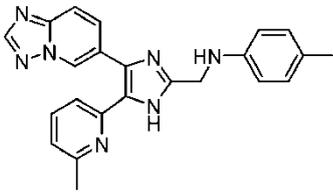
Resumen de la invención

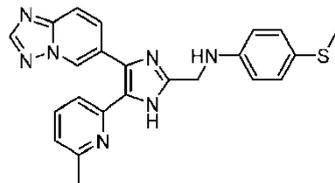
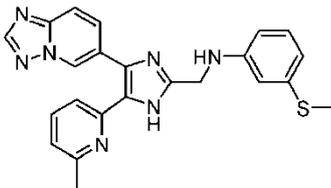
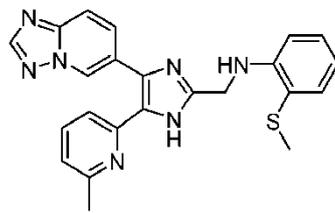
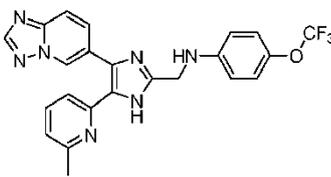
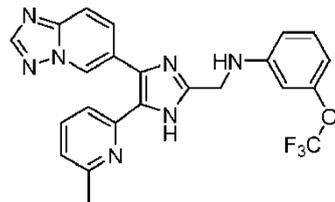
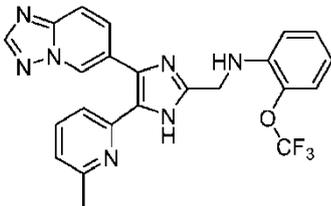
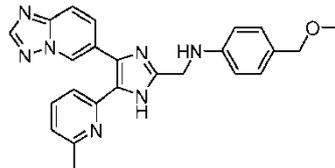
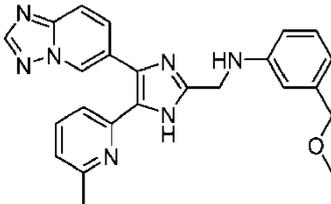
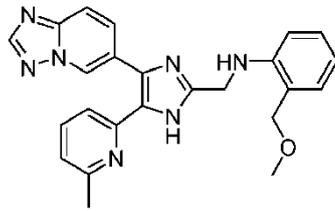
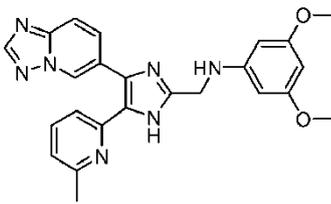
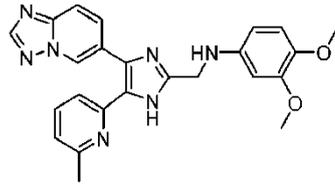
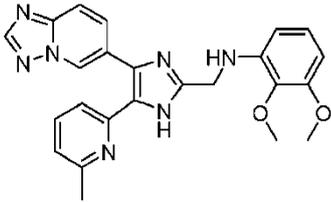
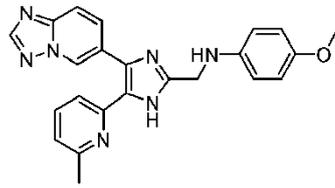
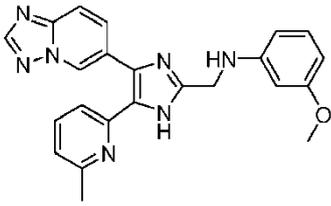
Solución técnica

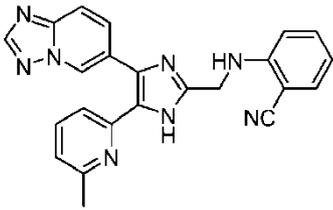
La invención se refiere a una composición farmacéutica, que comprende uno o más de los compuestos



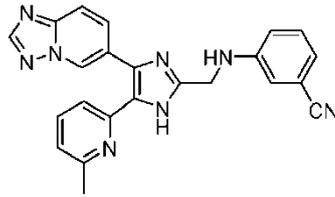




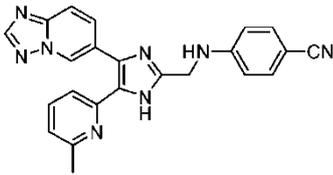




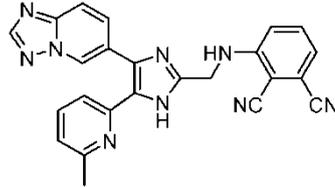
1



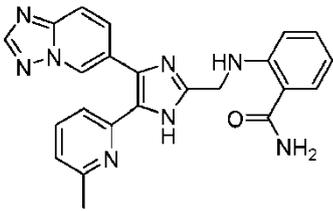
1



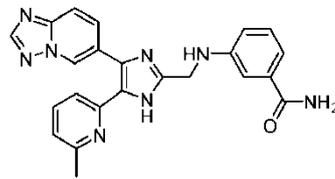
1



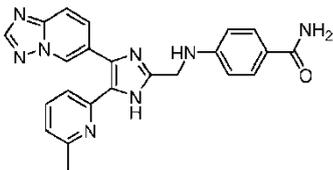
1



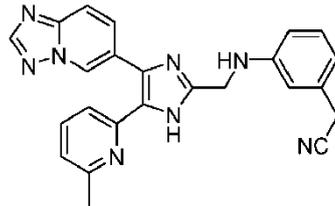
1



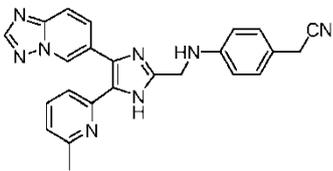
1



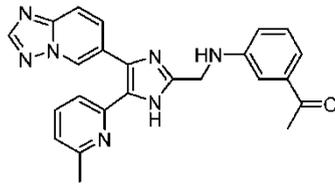
1



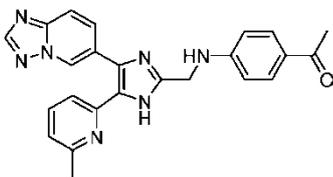
1



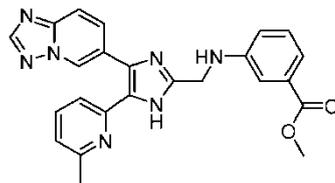
1



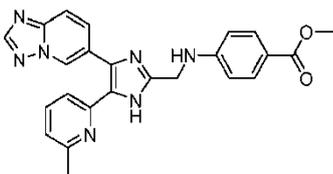
1



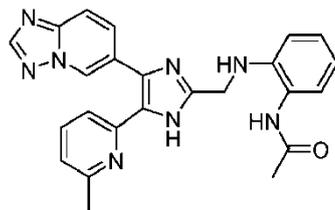
1



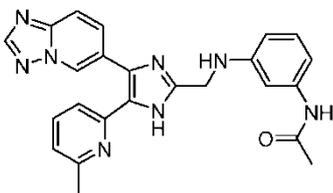
1



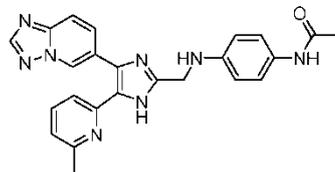
1



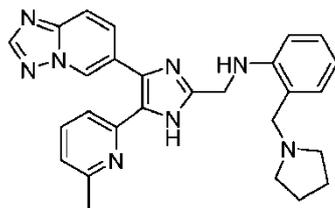
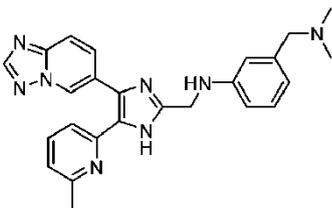
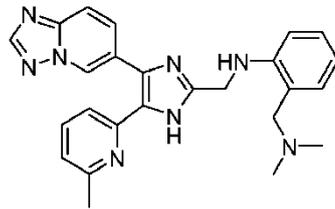
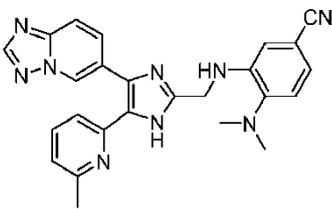
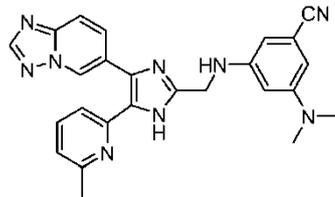
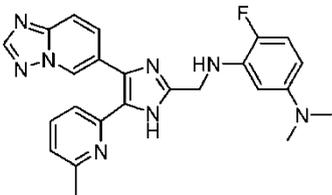
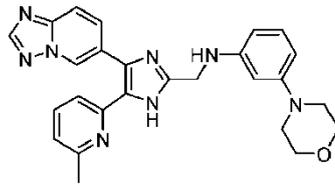
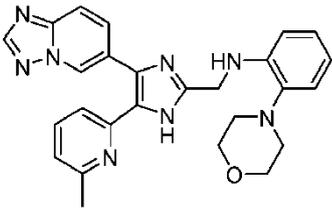
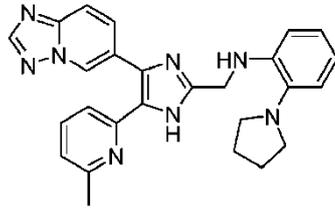
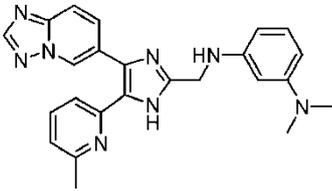
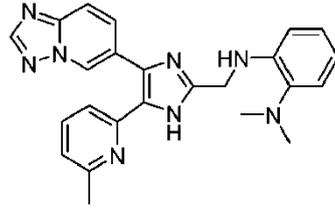
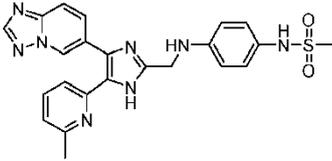
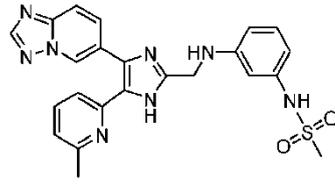
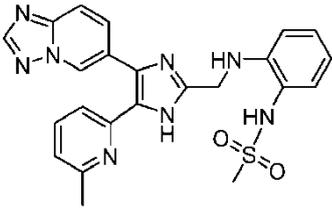
1

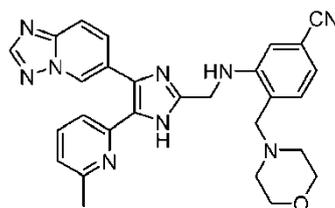
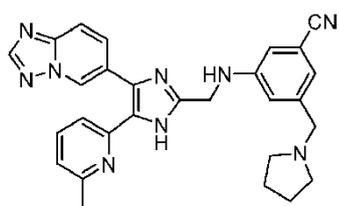
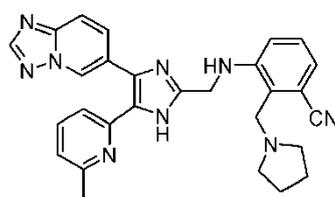
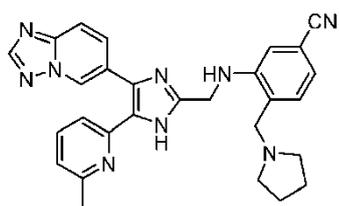
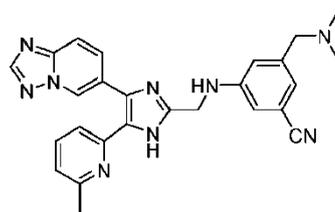
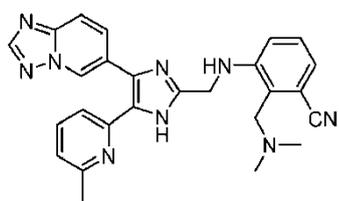
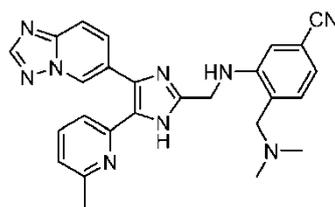
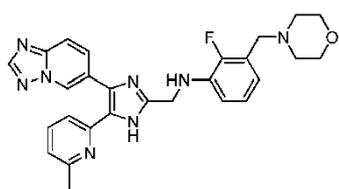
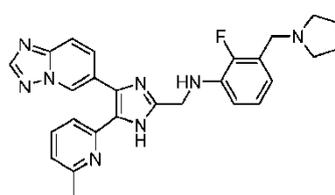
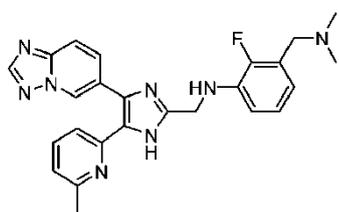
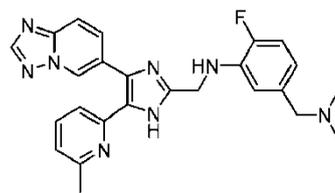
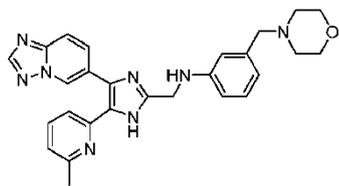
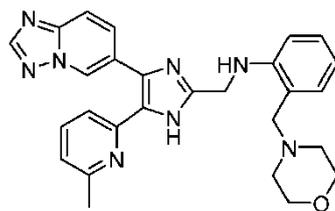
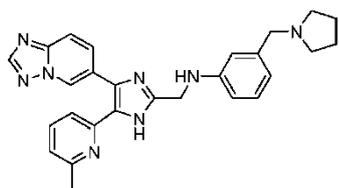


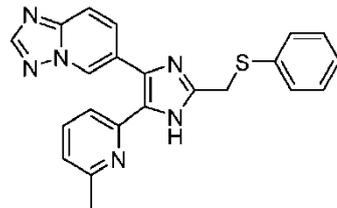
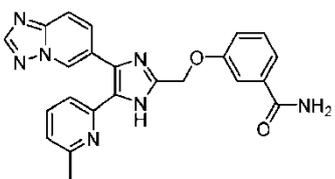
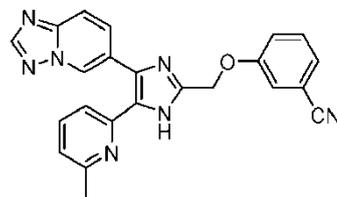
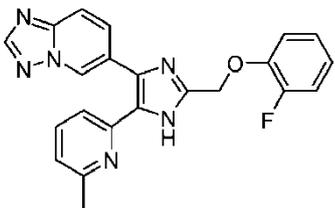
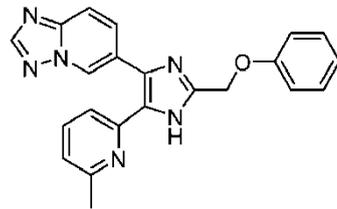
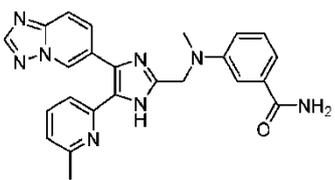
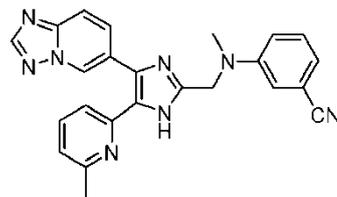
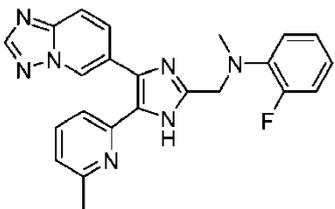
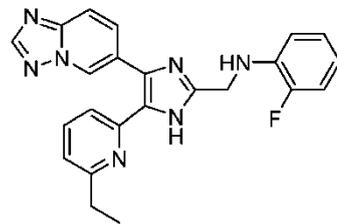
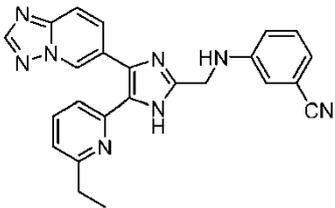
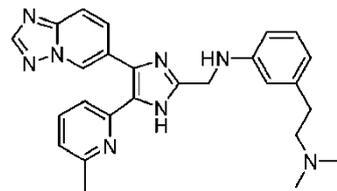
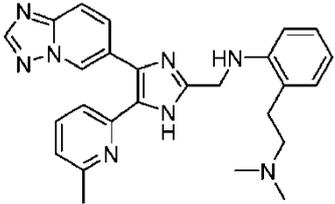
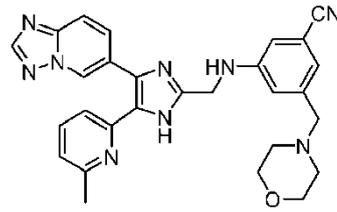
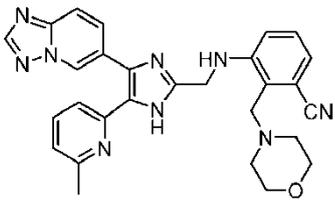
1

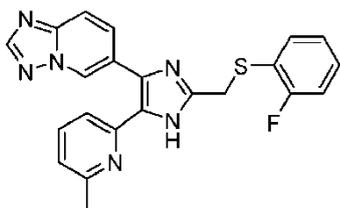


1









o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de estos, en donde

- la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral, bucal o sublingual que suministra 50-5000 mg del uno o más compuestos diariamente; o
- 5 • la composición farmacéutica es una formulación tópica que comprende además 1 - 98 % de un vehículo; o
- la composición farmacéutica es una forma de dosificación parenteral que comprende 25-250 mg del uno o más compuestos por dosis individual.

10 Sorprendentemente, ahora se ha descubierto que estos imidazoles sustituidos con 2-piridilo funcionan como inhibidores potentes y selectivos de ALK5 y/o ALK4 y, por lo tanto, tienen utilidad en el tratamiento, prevención y reducción de diversos estados patológicos mediados por ALK5 y/o ALK4, tal como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones por la exposición a fármacos, nefropatía asociada al VIH, nefropatía por trasplante, fibrosis hepática por todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca después de un infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, engrosamiento de la íntima, estenosis vascular, remodelación vascular inducida por hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, reestenosis coronaria, reestenosis periférica, reestenosis carotídea, reestenosis inducida por stent, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización de la córnea, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma, presión intraocular, cicatriz hipertrófica o excesiva o formación de queloides en la dermis que se produce durante la cicatrización de heridas resultantes de un trauma o de heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, función neurológica alterada, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Peyronie, contractura de Dupuytren, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrosis inducida por radiación, trombosis, crecimiento de metástasis tumorales, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma y carcinomas de pulmón, mama, colon, riñón, ovario, cuello uterino, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza y cuello.

30 Descripción de las figuras

Los aspectos mencionados anteriormente y otras características de la presente invención se explicarán en la siguiente descripción, que se considera junto con los dibujos adjuntos, en donde:

- 35 La Figura 1 muestra el efecto de los Ejemplos 2, 60, 86, 92 y 94 sobre la actividad del reportero 3TP-Luc inducida por TGF- β 1 en células HaCaT-3TP-Luc,
 La Figura 2 muestra el efecto de los Ejemplos 2, 60, 86, 92 y 94 sobre la actividad del reportero 3TP-Luc inducida por TGF- β 1 en células 4T1-3TP-Luc,
 La Figura 3 muestra el efecto del Ejemplo 2 sobre la transposición nuclear de Smad2/3 inducida por TGF- β 1 en células MCF10A,
 40 La Figura 4 muestra el efecto del Ejemplo 2 sobre la migración celular inducida por TGF- β 1 en células MCF10A,
 Las Figuras 5a y 5b muestran el efecto del Ejemplo 2 sobre la invasión celular inducida por TGF- β 1 en células 4T1. (5a). Células teñidas con DAPI que permanecen en la superficie inferior. (5b). Cantidad promedio de células por campo obtenida a partir de 5 campos aleatorios,
 45 La Figura 6 muestra el efecto del Ejemplo 2 sobre el crecimiento celular de células 4T1,
 La Figura 7 muestra el efecto del Ejemplo 2 sobre el crecimiento celular de células MCF10A,
 Las Figuras 8a y 8b muestran el efecto del Ejemplo 3 sobre las metástasis de tumor de mama al pulmón en ratones BALB/c xenoinjertados con 4T1. El Ejemplo 3 (13.6 o 27.3 mg/kg) disuelto en agua (vehículo) se administró a los ratones por vía oral dos veces al día por cinco días consecutivos por semana durante cuatro semanas. (8a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos (flechas blancas). (8b). Cantidad de nódulos metastásicos en toda la superficie del pulmón,
 50 Las Figuras 9a y 9b muestran el efecto del Ejemplo 2 sobre la metástasis de tumor de mama en el pulmón de ratones BALB/c xenoinjertados con 4T1. Se administró el Ejemplo 2 (5, 10, 20 o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (vehículo) a los ratones por vía oral en cinco días consecutivos por semana durante tres semanas. (9a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos. (9b). Cantidad de nódulos metastásicos en la superficie del lóbulo pulmonar izquierdo,
 55 Las Figuras 10a, 10b y 10c muestran el efecto del Ejemplo 2 sobre las metástasis de tumor de mama en el pulmón de ratones BALB/c xenoinjertados con 4T1. Se administró el Ejemplo 2 (5, 10, 20 o 40 mg kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (vehículo) a los ratones por vía oral cada dos días (tres veces por semana) durante 24 días.

(10a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos. (10b). Cantidad de nódulos metastásicos en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón. (10c). Efecto sobre la fosforilación de Smad2 inducida por TGF- β 1 en tejidos tumorales,

5 Las Figuras 11a, 11b y 11c muestran el efecto del Ejemplo 61 sobre la metástasis de tumor de mama en el pulmón de ratones BALB/c xenoinjertados con 4T1. Se administró el Ejemplo 61 (43,6 mg/kg) disuelto en solución salina (vehículo) a los ratones por vía intraperitoneal cada dos días (tres veces por semana) durante 2,5 semanas. (11a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos. (11b). Cantidad de nódulos metastásicos en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón. (11c). Volumen del tumor primario,

10 Las Figuras 12a, 12b, 12c y 12d muestran el efecto del Ejemplo 61 sobre la metástasis del tumor de mama en el pulmón de ratones MMTV/c-Neu. Los ratones MMTV/c-Neu portadores de tumores se trataron por vía intraperitoneal con el Ejemplo 61 (43,6 mg/kg) en días alternos durante tres semanas. (12a). Tinción con hematoxilina y eosina (H y E) de tejidos de tumor mamario y pulmonar. (12b). Cantidad de lesiones metastásicas detectables histológicamente en el pulmón. (12c). Volumen del tumor mamario. (12d). Nivel de ARNm de β -caseína,

15 Las Figuras 13a y 13b muestran el efecto del Ejemplo 3 sobre la metástasis de tumor de mama en el pulmón de ratones MMTV/c-Neu. Los ratones MMTV c-Neu portadores de tumores se trataron por vía intraperitoneal con el Ejemplo 3 (43,6 mg/kg) en días alternos durante diez semanas. (13a). Nivel de ARNm de β -caseína. (13b). Actividad de MMP-9 y MMP-2 en el tumor mamario primario,

20 Las Figuras 14a, 14b, 14c y 14d muestran el efecto del Ejemplo 3 sobre la fibrosis hepática por ligadura del conducto biliar en ratas. El Ejemplo 3 (21,8 o 43,6 mg/kg) disuelto en solución salina (vehículo) se administró a las ratas por vía oral tres veces por semana durante cuatro semanas a partir de la cirugía de BDL. (14a). Actividad de alanina aminotransferasa sérica (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). (14b). Nivel de la proteína pSmad3 en el hígado. (14c). Nivel de las proteínas α -SMA, fibronectina y vimentina en el hígado. (14d). Tinción con hematoxilina y eosina (H y E) de tejidos hepáticos,

25 Las Figuras 15a, 15b y 15c muestran el efecto del Ejemplo 2 sobre la fibrosis hepática por ligadura del conducto biliar en ratas. El Ejemplo 2 (5, 10 o 20 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (vehículo) se administró a las ratas por vía oral tres veces por semana durante cuatro semanas a partir de la cirugía de BDL. (15a). Actividad de ALT y AST. (15b). Nivel de las proteínas α -SMA y fibronectina en el hígado. (15c). Tinción con hematoxilina y eosina (H y E) de tejidos hepáticos,

30 Las Figuras 16a y 16b muestran el efecto del Ejemplo 2 sobre la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratones. El Ejemplo 2 (5, 10 o 20 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (vehículo) se administró a los ratones por vía oral cinco veces por semana durante dos semanas a partir del día 7. (16a). Nivel de las proteínas α -SMA y fibronectina en el pulmón. (16b). Tinción de hematoxilina y eosina (H y E) de tejidos pulmonares.

La Tabla 1 muestra las estructuras y los datos espectrales de ^1H NMR y MS de los Ejemplos 1-139,

35 La Tabla 2 muestra las estructuras y los datos espectrales de ^1H NMR y MS de los Ejemplos 140-153,

La Tabla 3 muestra los valores de IC_{50} de Ejemplos seleccionados sobre la fosforilación de ALK5 quinasa,

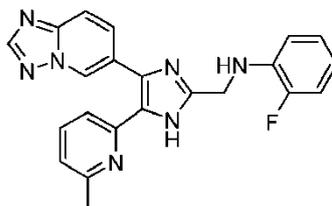
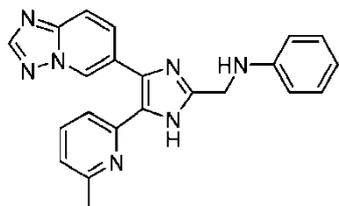
La Tabla 4 muestra los valores de IC_{50} o el % de inhibición del Ejemplo 2 sobre la fosforilación de varias quinastas,

La Tabla 5 muestra el efecto del Ejemplo 3 sobre los cambios de peso corporal y de órganos en ratas BDL, y

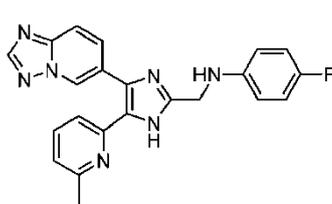
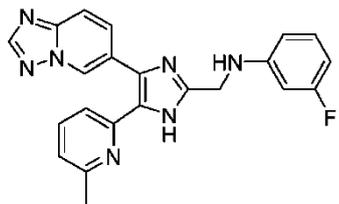
La Tabla 6 muestra el efecto del Ejemplo 2 sobre los cambios de peso corporal y de órganos en ratas BDL.

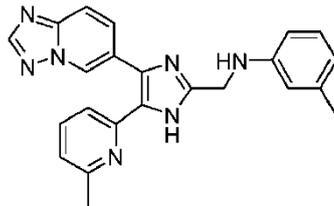
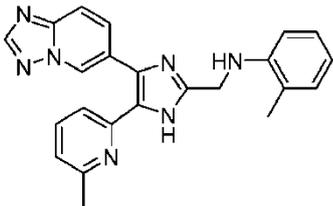
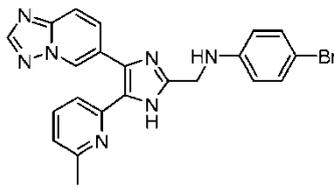
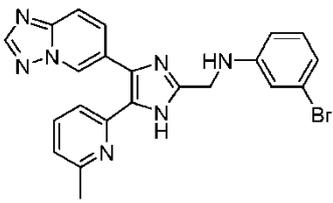
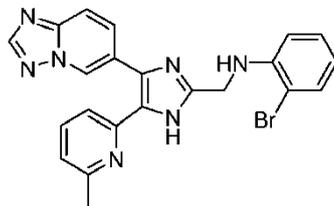
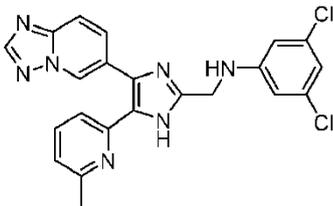
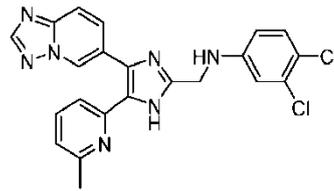
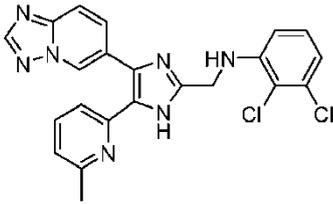
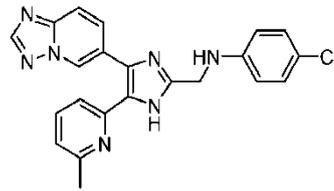
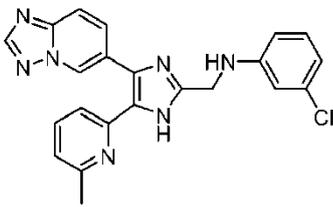
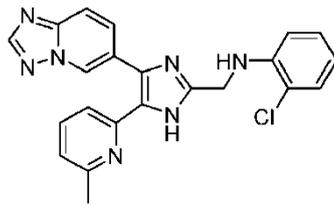
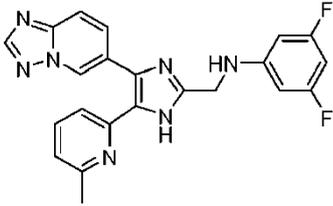
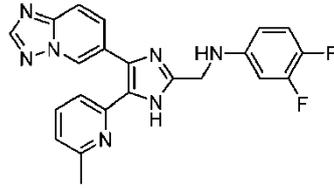
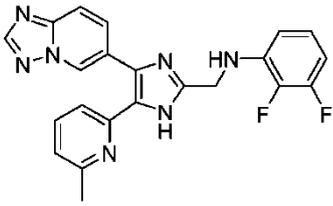
40 Mejor modo

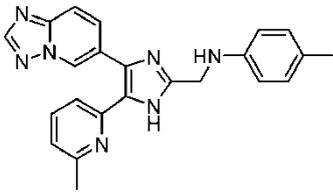
La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos



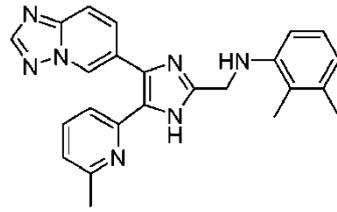
45



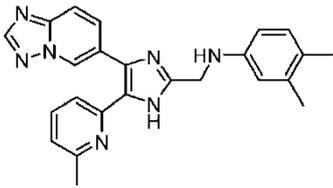




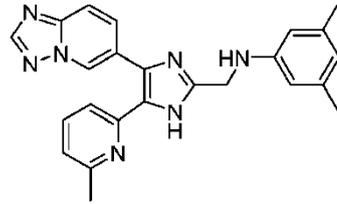
1



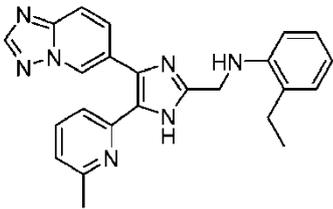
1



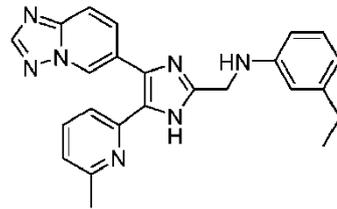
1



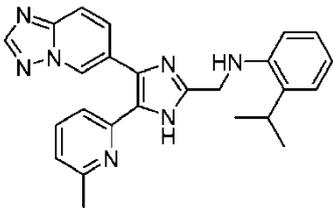
1



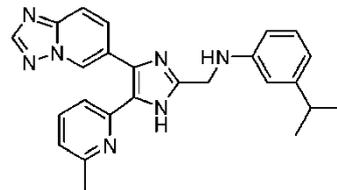
1



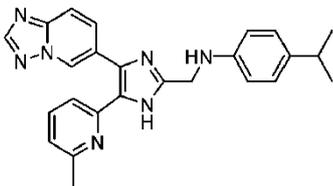
1



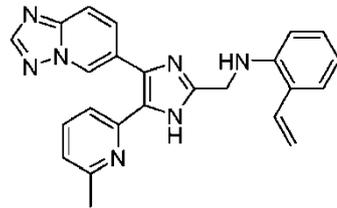
1



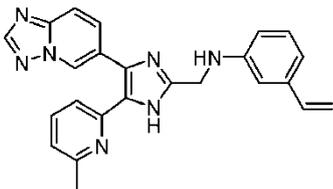
1



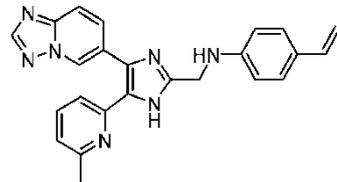
1



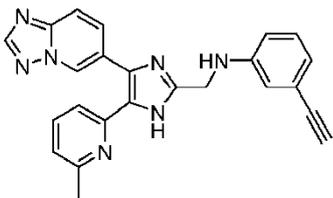
1



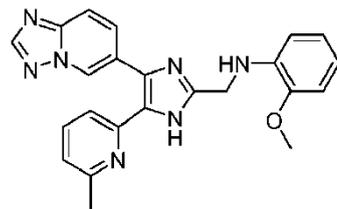
1



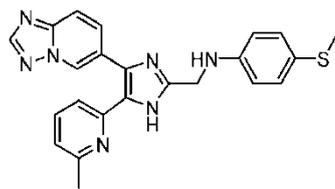
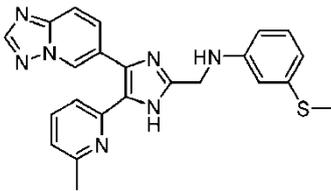
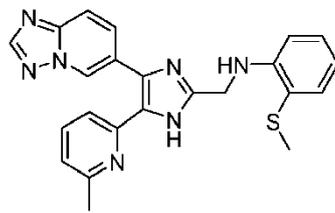
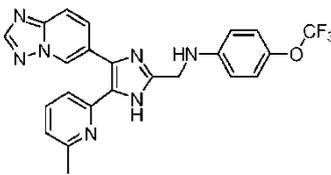
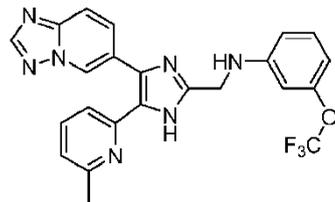
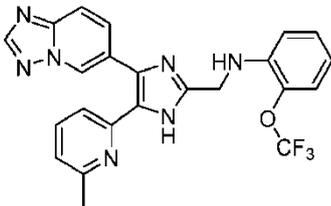
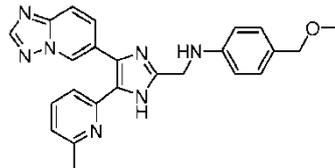
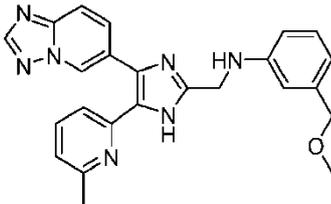
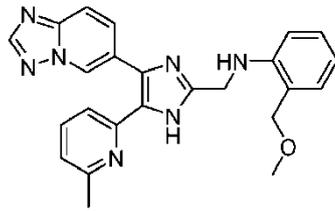
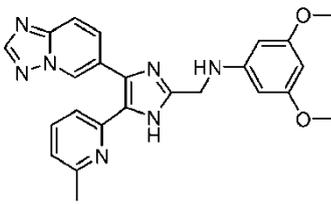
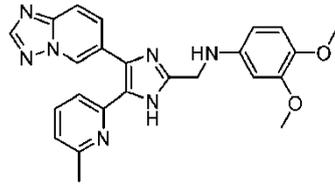
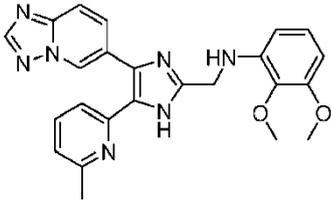
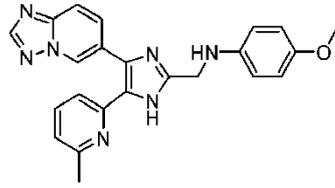
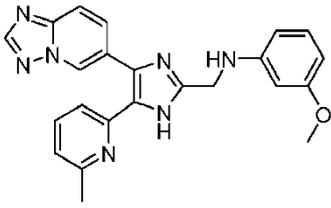
1

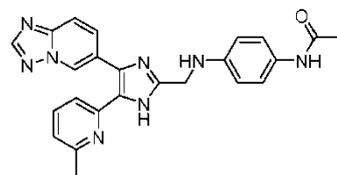
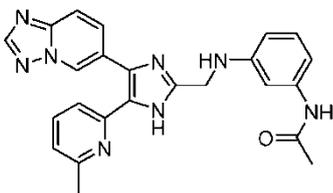
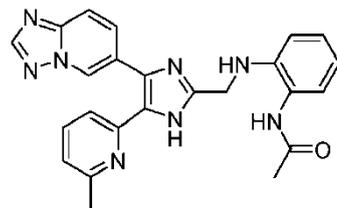
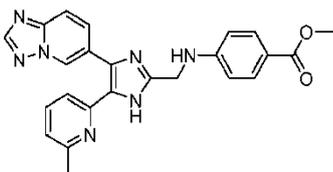
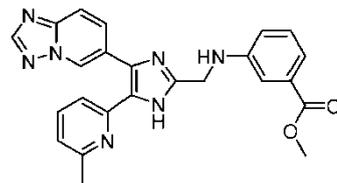
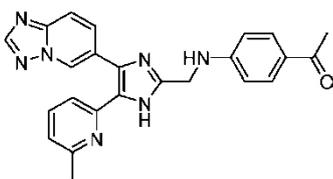
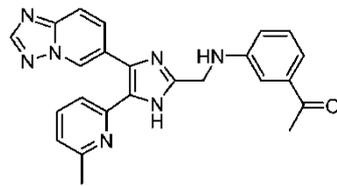
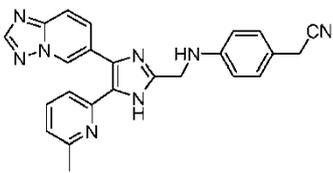
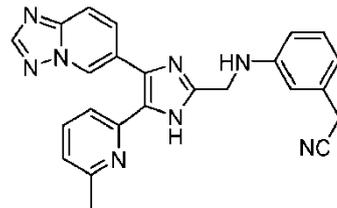
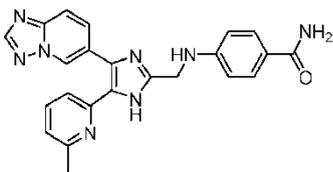
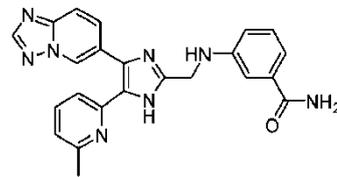
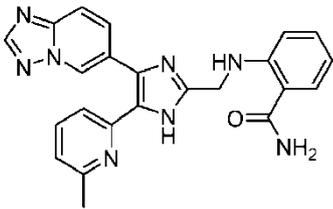
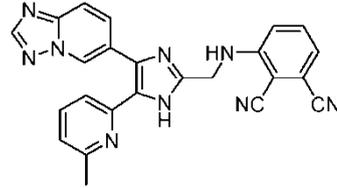
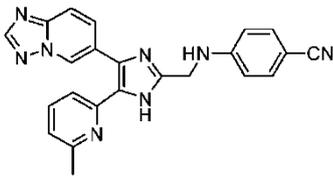
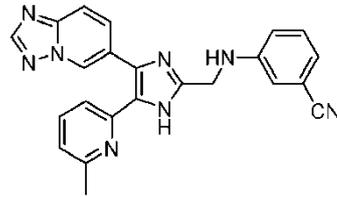
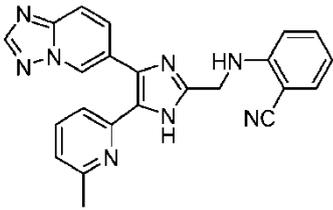


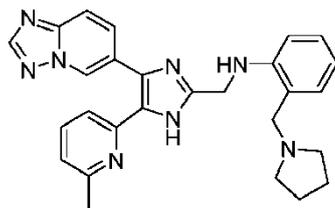
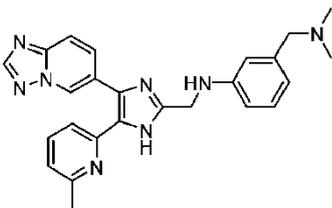
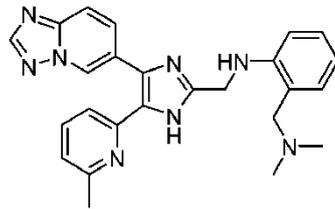
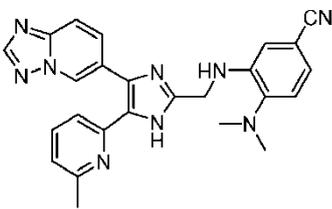
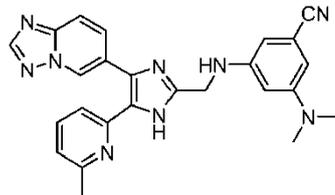
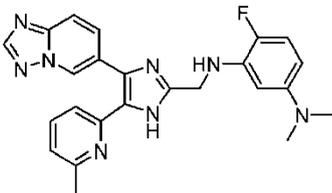
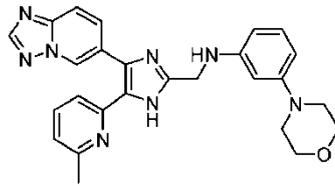
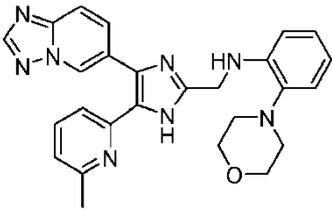
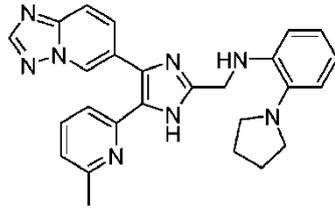
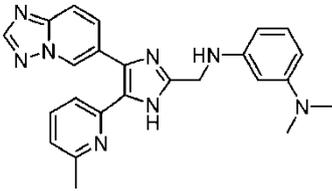
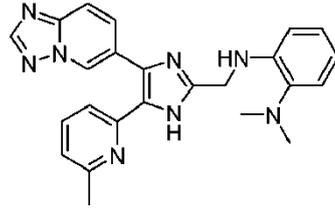
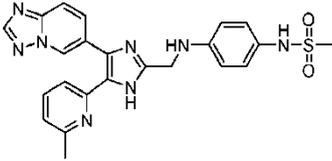
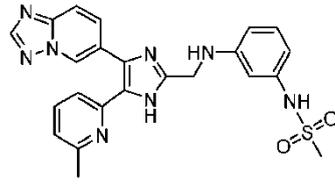
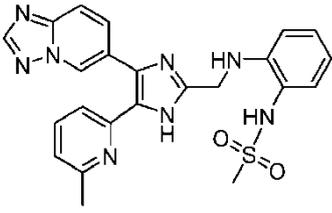
1

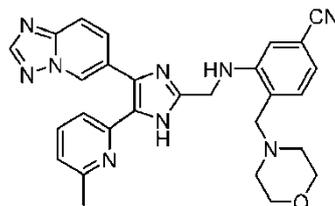
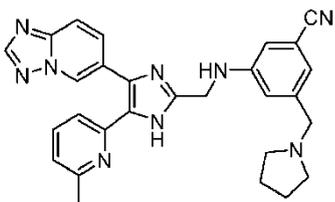
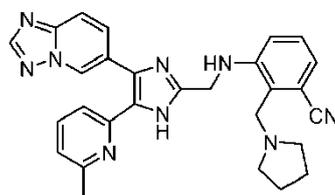
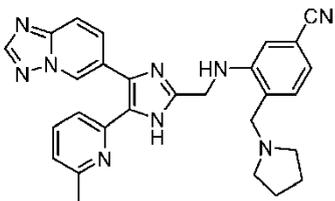
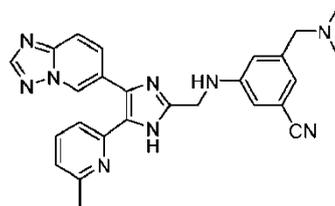
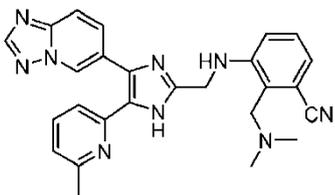
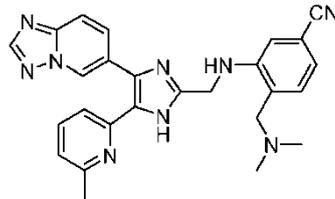
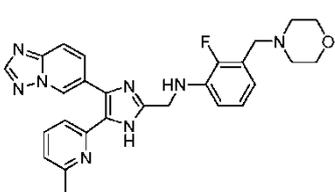
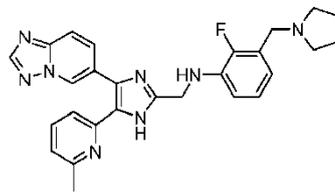
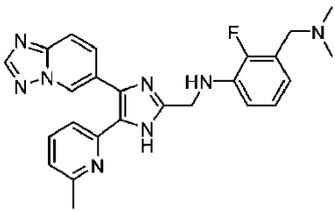
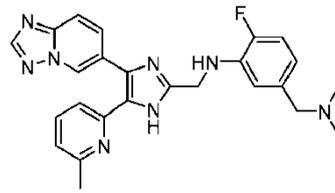
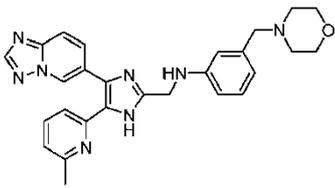
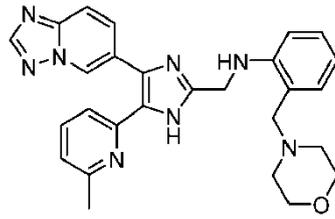
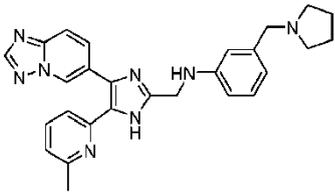


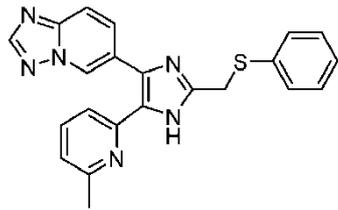
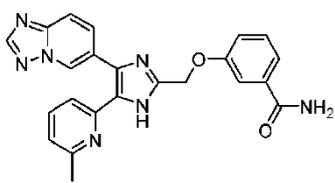
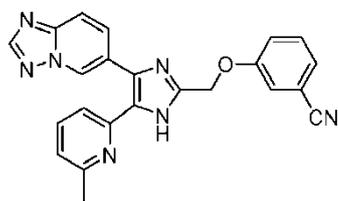
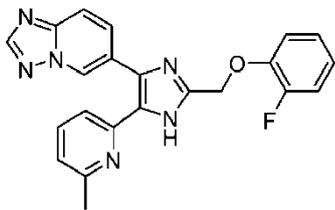
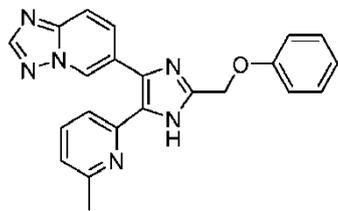
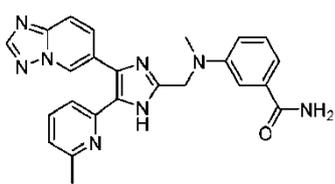
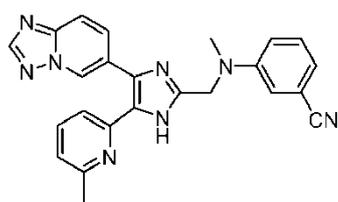
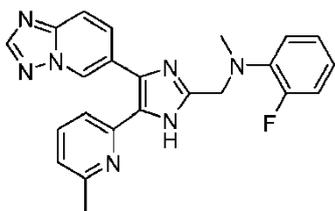
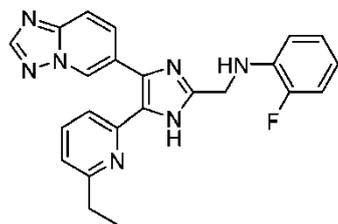
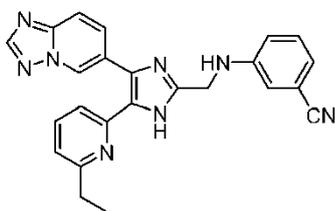
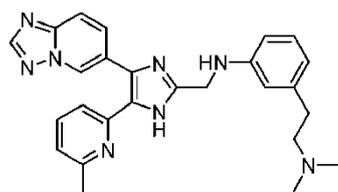
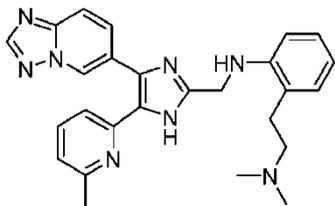
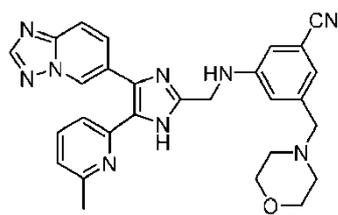
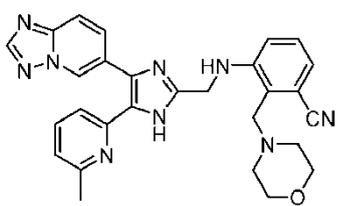
1

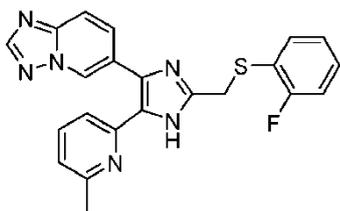








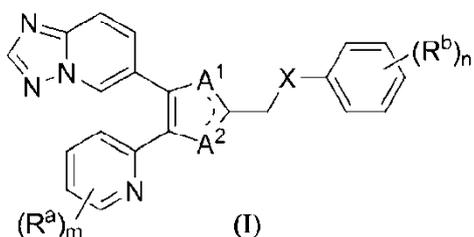




o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de estos, en donde

- la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral, bucal o sublingual que suministra 50-5000 mg del uno o más compuestos diariamente; o
- la composición farmacéutica es una formulación tópica que comprende además 1 - 98 % de un vehículo; o
- la composición farmacéutica es una forma de dosificación parenteral que comprende 25-250 mg del uno o más compuestos por dosis individual.

El uno o más compuestos comprendidos en la composición farmacéutica de la invención se pueden describir como compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



en donde cada R^a es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, OH, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ haloalquilo, $-O-C_{3-6}$ cicloalquilo, NH_2 , $-NH-C_{1-6}$ alquilo, $-NH-C_{1-6}$ haloalquilo, $-NH-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ haloalquilo, $-S-C_{3-6}$ cicloalquilo, CN, o NO_2 ;

m es 0, 1, 2, 3, o 4;

uno de A^1 y A^2 es N y el otro es NR^1 , en donde R^1 es H, OH, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo;

X es un enlace, $-(CH_2)_p-$, $-NR^2-$, $-O-$, o $-S-$, en donde p es 0 o 1, y R^2 es H o C_{1-3} alquilo;

cada R^b es independientemente H, halo, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, $-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-NO_2$, $-(CH_2)_q-CONHOH$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$, $-(CH_2)_q-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-tetrazol$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-CH=CH-tetrazol$, $-(CH_2)_q-NHCOR^3$, $-(CH_2)_q-NHCO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-tetrazol$, $-(CH_2)_q-SOR^5$, $-(CH_2)_q-SO_2R^5$, o $-(CH_2)_r-(OR^3)_2$, en donde R^3 y R^4 son independientemente H, C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo; o en conjunto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo monocíclico tal como imidazol, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y homopiperazina; R^5 es C_{1-6} alquilo, C_{1-6} haloalquilo, o C_{3-6} cicloalquilo; q es 0, 1, 2, 3, o 4; y r es 1, 2, 3, o 4; n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

Como se usa en la presente descripción, el doble enlace que se indica por la línea de puntos de la fórmula (I), representa las posibles formas del anillo tautomérico de los compuestos que caen dentro del alcance de esta invención, donde el doble enlace es con el nitrógeno no sustituido. Preferentemente, R^a es C_{1-3} alquilo o halo.

Preferentemente m es 1 o 2.

Preferentemente, uno de A^1 y A^2 es N y el otro es NR^1 , en donde R^1 es H.

Preferentemente, X es $-(CH_2)_p-$ o $-NR^2-$, en donde p es 0 y R^2 es H.

Preferentemente, R^b es halo, C_{1-3} alquilo, C_{1-3} haloalquilo, C_{3-4} cicloalquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino, $-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$, $-(CH_2)_q-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-NHCOR^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-SOR^5$, o $-(CH_2)_q-SO_2R^5$, en donde R^3 y R^4 son independientemente H, C_{1-3} alquilo,

C_{1-3} haloalquilo, o C_{3-4} cicloalquilo; o en conjunto con el átomo de nitrógeno al que se unen forman un anillo monocíclico tal como imidazol, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y homopiperazina; R^5 es metilo; y q es 0, 1, o 2.

Preferentemente n es 1, 2, o 3.

Pueden mencionarse compuestos específicos de fórmula (I) que incluyen los siguientes y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)anilina;

5 *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-morfolinoanilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-morfolinoanilina;
*N*³-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-4-fluoro-*N*¹,*N*¹-dimetilbenceno-1,3-
 diamina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-(dimetilamino)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-((dimetilamino)metil)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)anilina;
 10 *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(morfolinometil)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-(morfolinometil)anilina;
 15 *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-5-(dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-3-(morfolinometil)anilina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-
 ((dimetilamino)metil)benzonitrilo;
 20 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-2-
 ((dimetilamino)metil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-
 ((dimetilamino)metil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo;
 25 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-(morfolinometil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-2-(morfolinometil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-(morfolinometil)benzonitrilo;
 30 *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(2-(dimetilamino)etil)anilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-(2-(dimetilamino)etil)anilina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoroanilina;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-*N*-metilanilina;
 35 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)benzamida;
 6-(2-bencil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
 6-(2-(2-fluorobencil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrilo;
 40 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 6-(5-(6-metilpiridin-2-il)-2-(fenoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
 6-(2-((2-fluorofenoxi)metil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)metoxi)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)benzamida;
 45 6-(5-(6-metilpiridin-2-il)-2-(feniltiometil)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina;
 6-(2-((2-fluorofeniltio)metil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina.

Los compuestos de la presente composición típicamente son moléculas orgánicas pequeñas (moléculas pequeñas no
 peptídicas), generalmente menores que aproximadamente 1,000 daltons en tamaño. Las moléculas pequeñas no
 50 peptídicas preferidas tienen pesos moleculares de menos de aproximadamente 750 daltons, con mayor preferencia de
 menos de aproximadamente 500 daltons.

Los compuestos comprendidos en la composición también pueden suministrarse en la forma de un "profármaco" que se
 diseña para liberar el compuesto cuando se administra a un sujeto. Los diseños formados como profármacos se
 55 conocen bien en la materia, y dependen de los sustituyentes contenidos en el compuesto. Por ejemplo, un sustituyente
 que contiene hidroxilo podría acoplarse a un vehículo que vuelve al compuesto biológicamente inactivo hasta que es
 removido por enzimas endógenas o, por ejemplo, por enzimas dirigidas a un receptor particular o ubicación en el sujeto.

Un compuesto comprendido en la composición que es ácido por naturaleza (por ejemplo, que tiene un grupo carboxilo o
 hidroxilo fenólico) puede formar una sal farmacéuticamente aceptable tal como una sal de sodio, potasio, calcio, u oro.
 También dentro del alcance de la invención están las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales
 como amoniaco, alquil aminas, hidroxialquilaminas, y *N*-metilglucamina. Un compuesto comprendido en la composición
 puede tratarse con un ácido para formar sales por adición de ácidos. Ejemplos de tales ácidos incluyen ácido
 60 clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, *p*-ácido
 bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido
 salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido acético y otros ácidos minerales y

orgánicos bien conocidos por los expertos en la materia. Las sales por adición de ácidos pueden prepararse mediante tratamiento de un compuesto comprendido en la composición en su forma de base libre con una cantidad suficiente de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) para producir una sal por adición de ácido (por ejemplo, una sal de hidrocioruro). La sal por adición de ácido puede convertirse de nuevo a su forma de base libre mediante tratamiento de la sal con una solución básica acuosa diluida y adecuada (por ejemplo, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio o amoníaco).

Algunos de los compuestos comprendidos en esta composición pueden cristalizarse o recristalizarse a partir de los disolventes tales como disolventes orgánicos y acuosos. En tales casos pueden formarse solvatos. Esta invención incluye dentro de su alcance los solvatos estequiométricos que incluyen los hidratos así como los compuestos que contienen una cantidad variable de agua que puede ser producida por el proceso tal como liofilización.

Los compuestos comprendidos en la composición pueden contener uno o más centros asimétricos y por lo tanto pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Debe comprenderse que la invención incluye tanto las mezclas como los isómeros individuales separados de los compuestos. Además, determinados compuestos comprendidos en la composición que contienen grupos alqueno pueden existir como *cis*- o *trans*-isómeros. En cada caso, la invención incluye tanto las mezclas como los isómeros individuales separados.

Los compuestos comprendidos en la composición pueden existir además en formas tautoméricas y la invención incluye tanto las mezclas como los tautómeros individuales separados de estos.

En la invención se incluyen además derivados radiomarcados de los compuestos comprendidos en la composición que son adecuados para estudios biológicos.

Como se usa en la presente descripción, el término grupo "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático saturado que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, y *n*-hexilo. Un grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como alcoxi, cicloalcoxi, amino, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo o mercapto.

Como se usa en la presente descripción, el término grupo "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico alifático de 3 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como se usa en la presente descripción, el término grupo "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más átomos de halógeno. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, clorometilo, bromometilo y trifluorometilo.

Como se usa en la presente, el término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

Como se usa en la presente descripción, el término grupo "alqueno" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y al menos un doble enlace. Similar a un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen, pero sin limitarse a, vinilo, alilo, propenilo, isoprenilo, 2-butenilo, y 2 hexenilo. Un grupo alqueno puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como alcoxi, cicloalcoxi, amino, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, o mercapto.

Como se usa en la presente descripción, el término grupo "alquino" se refiere a un grupo de carbono alifático que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y tiene al menos un triple enlace. Un grupo alquino puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de grupos alquino incluyen, pero sin limitarse a, etinilo, propargilo, y butinilo. Un grupo alquino puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tal como alcoxi, cicloalcoxi, amino, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo, o mercapto.

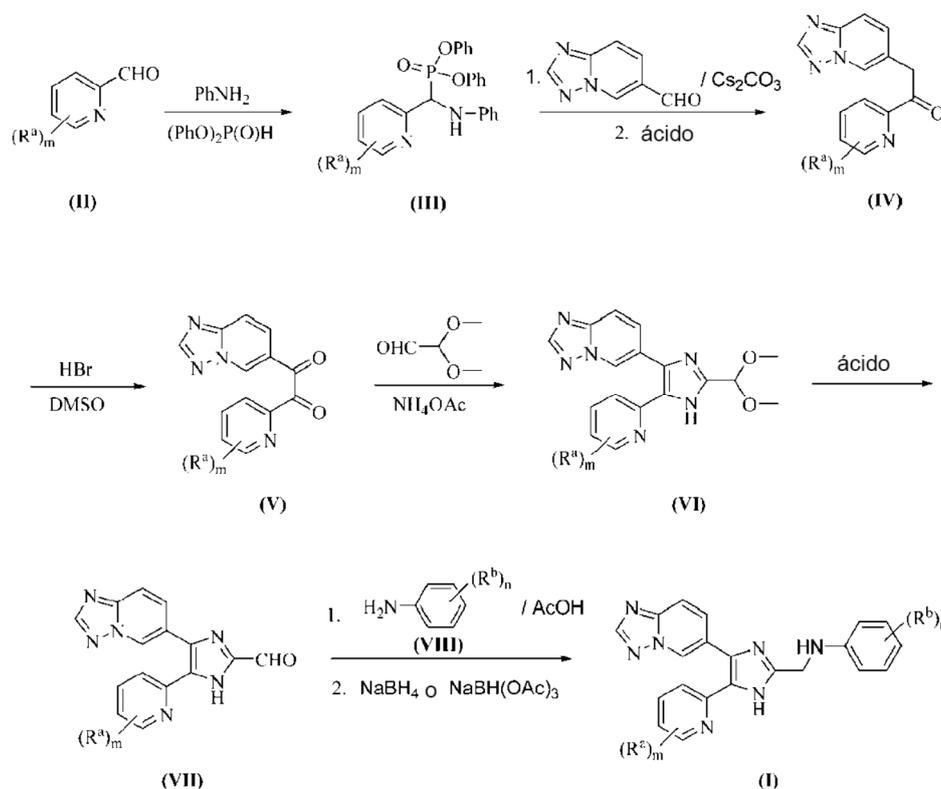
Como se usa en la presente descripción, el término "inhibidor de ALK5 y/o ALK4" se refiere a un compuesto, diferente de Smad5 inhibidores, por ejemplo Smad6 y Smad7, que inhiben selectivamente los receptores ALK5 y/o ALK4 preferentemente sobre los receptores p38 o tipo II.

Como se usa en la presente descripción, el término "estado patológico mediado por ALK5 y/o ALK4" se refiere a cualquier estado patológico que esté mediado (o modulado) por ALK5 y/o ALK4, por ejemplo, una enfermedad que está modulada por la inhibición de la fosforilación de Smad2 y Smad3 en las vías de señalización de TGF- β y/o activina.

Como se usa en la presente descripción, el término "úlceras" se usa para incluir, pero sin limitarse a, úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas y úlceras duodenales.

Los compuestos comprendidos en la composición pueden prepararse mediante una serie de métodos conocidos a partir de materias primas disponibles comercialmente o conocidas. Si las materias primas no están disponibles de una fuente comercial, pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la materia.

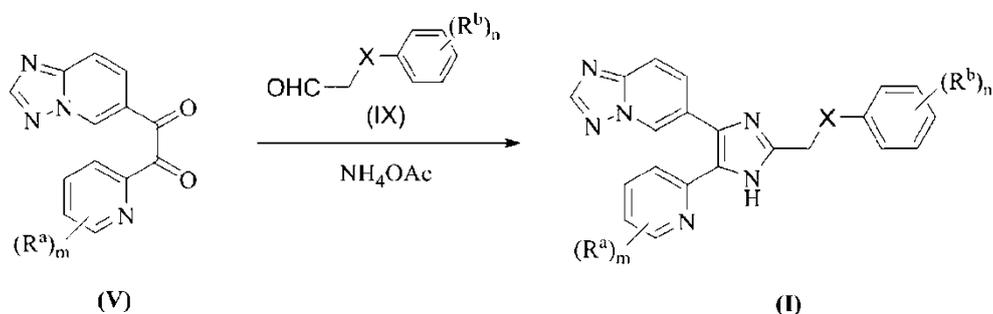
Esquema 1



5

En un método, los compuestos de fórmula (I) en donde A^1 es N y A^2 es NH, o A^1 es NH y A^2 es N, y X es -NH- se preparan de acuerdo con el Esquema 1. Específicamente, el piridina-2-carbaldehído sustituido con R^a (II) se hace reaccionar con anilina y difenil fosfito para producir *N,P*-acetal (III), que puede acoplarse además con [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído seguido de hidrólisis en condición ácida para producir una monocetona (IV). La monocetona (IV) puede oxidarse a dicetona (V) con HBr en DMSO. Esta dicetona (V) puede condensarse después con 2,2-dimetoxiacetaldehído en la presencia de acetato de amonio para producir un imidazol protegido con acetal (VI), que puede hidrolizarse en condición ácida para producir un imidazol-2-carbaldehído (VII). El imidazol-2-carbaldehído (VII) puede acoplarse con anilina sustituida con R^b (VIII) en la presencia de un ácido tal como ácido acético para generar una imina, que puede reducirse adicionalmente con un agente reductor tal como borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para producir un compuesto de fórmula (I). R^a , R^b , m, y n se han definido anteriormente.

Esquema 2



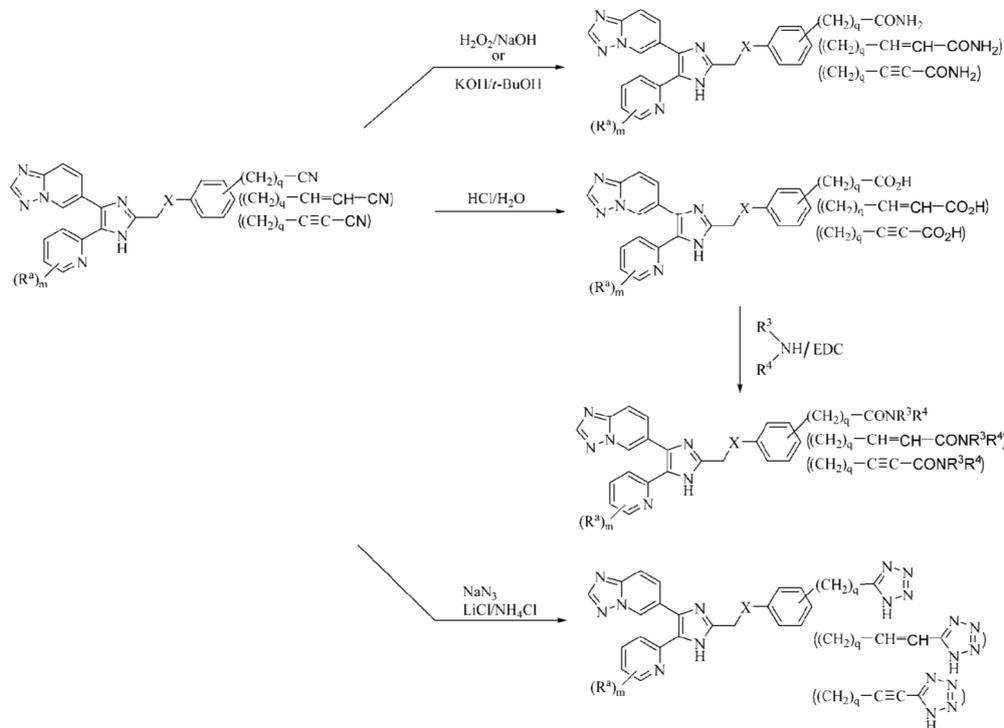
20

En otro método, los compuestos de fórmula (I) en donde A^1 es N y A^2 es NH, o A^1 es NH y A^2 es N, y X es $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NR}^2-$, $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$, en donde p es 0 o 1, y R^2 es

C_{1-3} -alquilo, se preparan de acuerdo con el Esquema 2. La dicetona (V) puede condensarse con un aldehído sustituido con R^b (IX) adecuado en la presencia de acetato de amonio para producir un compuesto de fórmula (I). R^a , R^b , m, y n se han definido anteriormente.

25

Esquema 3



5

Alternativamente, cuando el compuesto R^b de fórmula (I) es $-(\text{CH}_2)_q\text{-CN}$, $-(\text{CH}_2)_q\text{-CH=CH-CN}$, o $-(\text{CH}_2)_q\text{-C}\equiv\text{C-CN}$, este puede funcionalizarse adicionalmente para formar un compuesto de fórmula (I) como se representa en el Esquema 3. R^a , R^3 , R^4 , X, m, y q se han definido anteriormente.

10 Los compuestos resultantes de esta invención representados por la fórmula (I)-(IX) pueden separarse y purificarse por métodos convencionales adecuados tales como cromatografía en columna y recristalización.

Los compuestos de la invención se administran en la forma de

15

- una forma de dosificación oral, bucal o sublingual que suministra 50-5000 mg del uno o más compuestos diariamente; o
- la composición farmacéutica es una formulación tópica que comprende además 1 - 98 % de un vehículo; o
- la composición farmacéutica es una forma de dosificación parenteral que comprende 25-250 mg del uno o más compuestos por dosis individual.

20

Las formulaciones tópicas de la presente invención pueden presentarse como, por ejemplo, ungüentos, cremas o lociones, ungüentos oculares y gotas oculares, vendajes impregnados y aerosoles, y pueden contener aditivos convencionales adecuados tales como conservantes, disolventes para ayudar a la penetración del fármaco y emolientes en ungüentos y cremas.

25

Las formulaciones pueden contener además vehículos convencionales compatibles, tales como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleílico para lociones. Tales vehículos están presentes como de aproximadamente 1 % hasta aproximadamente 98% de la formulación. Más usualmente, constituirán hasta aproximadamente 80 % de la formulación.

30

Para la administración a un hombre en el tratamiento curativo o profiláctico de los trastornos identificados anteriormente, las dosificaciones orales, bucales o sublinguales de un compuesto de fórmula (I) estarán en el intervalo de 50-5000 mg diariamente para un paciente adulto promedio (70 kg). Por lo tanto para un paciente adulto típico, las tabletas o cápsulas individuales contienen de 25-500 mg de compuesto activo, en un portador o vehículo adecuado farmacéuticamente y apropiado, para la administración en dosis únicas o múltiples, una vez o varias veces al día. Las dosificaciones para la administración parenteral están dentro del intervalo de 25-250 mg por dosis individual según se requiera. En la práctica el médico determinará el régimen de dosificación real que será más adecuado para un paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular.

35

Para el uso en humanos, un compuesto comprendido en la composición puede administrarse solo, pero por lo general se administrará en una mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse por vía oral, bucal o sublingual, en la forma de tabletas que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos ya sea solo o en mezcla con excipientes, o en la forma de elíxires o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un agente de suspensión (por ejemplo metilcelulosa, un glicérido semisintético tal como witepsol o mezclas de glicéridos tales como una mezcla de aceite de albaricoque y ésteres de PEG-6 o mezclas de PEG-8 y glicéridos caprílicos/cápricos). Un compuesto también puede inyectarse por vía parenteral, por ejemplo intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para una administración parenteral, el compuesto se usa mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales, o monosacáridos tal como manitol o glucosa, para hacer a la solución isotónica con la sangre.

Por lo tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, junto con un diluyente farmacéuticamente aceptable o vehículo para este.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, para usar en la terapia.

La invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se menciona en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, para usar en el tratamiento de una enfermedad, mediada por los receptores ALK5 y/o ALK4 en mamíferos.

Los estados patológicos mediados por ALK5 y/o ALK4 incluyen, pero sin limitarse a glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal como resultado de complicaciones de la exposición a fármacos, nefropatía asociada al VIH, nefropatía por trasplante, fibrosis hepática debida a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar de obstrucción crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca post-infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, engrosamiento de la íntima, estenosis vascular, remodelación vascular inducida por hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, reestenosis coronaria, reestenosis periférica, reestenosis carotídea, reestenosis inducida por stent, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización de la córnea, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma, presión intraocular, cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis durante la cicatrización de heridas como resultado de heridas traumáticas o quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, alteración de la función neurológica, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Peyronie, contractura de Dupuytren, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrosis inducida por radiación, trombosis, crecimiento de metástasis tumorales, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma y carcinomas de pulmón, mama, colon, riñón, ovario, cuello uterino, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza y cuello.

La invención proporciona además una composición para usar en la inhibición de las vías de señalización de TGF- β y/o activina en humanos, por ejemplo, en la inhibición de la fosforilación de Smad2 o Smad3 por ALK5 y/o ALK4.

La invención proporciona además una composición para usar en la reducción de la acumulación de matriz extracelular en exceso en humanos mediante la inhibición de las vías de señalización de TGF- β y/o activina, por ejemplo, en la inhibición de la fosforilación de Smad2 o Smad3 por ALK5 y/o ALK4.

La invención proporciona además una composición para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de metástasis de células tumorales en humanos mediante la inhibición de la vía de señalización de TGF- β .

La invención proporciona además una composición para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de carcinomas mediada por una sobreexpresión de TGF- β en humano mediante la inhibición de la vía de señalización de TGF- β .

La invención proporciona además una composición para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de lesiones vasculares en humanos mediante la inhibición de la vía de señalización de TGF- β .

La presente invención se ilustra adicionalmente en los siguientes Ejemplos, que no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención descrita en las reivindicaciones. En los Ejemplos, los espectros de masa por ionización con electrospray (ESI-MS) se obtuvieron en un espectrofotómetro de masa Q-ToF2 (Micromass, Manchester, UK).

65

EJEMPLOS

Ejemplo de preparación 1

5 Preparación de difenil (6-metilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato (un compuesto de la fórmula (III) en donde $R^a = CH_3$)

Una mezcla de 6-metilpiridina-2-carboxaldehído (2.12 g, 17.50 mmol), anilina (1.63 g, 17.50 mmol), difenil fosfito (4.92 g, 21.00 mmol), y cloruro de zirconilo octahidrato (0.56 g, 1.75 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 50 mL), y la solución de CH_2Cl_2 se lavó con agua (2 × 20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice usando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título. (6.96 g, 92%) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.51 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.38 (dd, 1 H, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.27-7.22 (m, 4 H), 7.19-7.15 (m, 2 H), 7.14-7.07 (m, 4 H), 7.05-7.02 (m, 3 H), 6.80-6.74 (m, 3 H), 5.53 (pseudo t, 1 H, $J = 7.4$ Hz), 5.36 (dd, 1 H, $J = 21.0, 8.2$ Hz), 2.54 (s, 3 H).

15

Ejemplo de preparación 2

Preparación de difenil (6-etilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato (un compuesto de la fórmula (III) en donde $R^a = CH_2CH_3$)

20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 1 mediante el uso de 6-etilpiridina-2-carboxaldehído en lugar de 6-metilpiridina-2-carboxaldehído. Rendimiento: 81%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (dd, 1 H, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 7.26-7.09 (m, 8 H), 7.07-7.00 (m, 5 H), 5.59 (pseudo t, 1 H, $J = 7.0$ Hz), 5.34 (dd, 1 H, $J = 20.8, 8.0$ Hz), 2.82 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.28 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

25

Ejemplo de preparación 3

Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etanona (un compuesto de la fórmula (IV) en donde $R^a = CH_3$)

30

A una solución agitada de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído (2.50 g, 17.01 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO 03/087304 A2) y difenil (6-metilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato (7.32 g, 17.01 mmol) en una mezcla de THF (40 mL) y *i*-PrOH (10 mL) se añadió Cs_2CO_3 (7.20 g, 22.11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución de HCl 3 N (25 mL) por goteo a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 h. Después se diluyó con *ter*-butil metil éter (40 mL) y se extrajo con HCl 1 N (2 × 35 mL). Los extractos acuosos se neutralizaron con KOH al 50 % hasta que alcanzó un pH 7-8. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua y se secaron sobre P_2O_5 *al vacío* para dar el compuesto del título (3.41 g, 80%) como un sólido blancuzco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (d, 1 H, $J = 0.8$ Hz), 8.31 (s, 1 H), 7.88 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.73 (t, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 7.71 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.54 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.37 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 4.62 (s, 2 H), 2.67 (s, 3 H).

40

Ejemplo de preparación 4

Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-etilpiridin-2-il)etanona (un compuesto de la fórmula (IV) en donde $R^a = CH_2CH_3$)

45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 3 mediante el uso de difenil (6-etilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato en lugar de difenil (6-metilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato. Rendimiento: 78%; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.29 (s, 1 H), 7.88 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.74 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.70 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.54 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.37 (dd, 1 H, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 4.62 (s, 2 H), 2.93 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.39 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

50

Ejemplo de preparación 5

Preparación de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (un compuesto de la fórmula (V) en donde $R^a = CH_3$)

55

A una suspensión agitada de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etanona (6.20 g, 24.57 mmol) en DMSO (48 mL) se añadió HBr por goteo (48 % en peso en agua, 5.96 g, 12.4 mL) a 0°C, y la mezcla se calentó a 60-70°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió sobre agua helada (20 mL), y se basificó a pH 10 con K_2CO_3 sólido. La mezcla se extrajo con $CHCl_3$ (2 × 250 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (2 × 100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC en gel de sílice usando una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 como eluyente para dar el compuesto del título (6.02 g, 92%) como un sólido amarillo claro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (dd, 1 H, $J = 1.6, 1.2$ Hz), 8.47 (s, 1 H), 8.14 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 8.04 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.88 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.84 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.42 (br d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 2.49 (s, 3 H).

65

Ejemplo de preparación 6

Preparación de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-etilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (un compuesto de la fórmula (V) en donde $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 5 mediante el uso de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-etilpiridin-2-il)etanona en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etanona. Rendimiento: 79%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.11 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.42 (s, 1 H), 8.08 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.98 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.83 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.82 (t, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 7.38 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 2.71 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.08 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de preparación 7

15 Preparación de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (un compuesto de la fórmula (VI) en donde $R^a = \text{CH}_3$)

20 Una solución agitada de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (6.00 g, 22.49 mmol) en *ter*-butil metil éter (120 mL) se trató con glicoxal dimetil acetal (solución de 60 % en peso en agua, 7.8 mL, 44.98 mmol). Se añadió NH_4OAc (4.33 g, 56.2 mmol) en MeOH (60 mL) a ella, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la reacción se ajustó a 8 con solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 (2 \times 150 mL), y la solución de CHCl_3 se lavó con agua (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 como eluyente para dar el compuesto del título (6.13 g, 78%) como una espuma amarilla clara. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.54 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.77 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.04 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 5.57 (s, 1 H), 3.48 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H).

Ejemplo de preparación 8

30 Preparación de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (un compuesto de la fórmula (VI) en donde $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 7 mediante el uso de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-etilpiridin-2-il)etano-1,2-diona en lugar de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona. Rendimiento: 68%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.67 (br s, 1 H), 8.97 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.76 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.50 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 5.56 (s, 1 H), 3.46 (s, 6 H), 2.83 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.31 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

Ejemplo de preparación 9

40 Preparación de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído (un compuesto de la fórmula (VII) en donde $R^a = \text{CH}_3$)

45 6-(2-(Dimetoximetil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6.00 g, 17.12 mmol) se disolvió en HCl 1 N (120 mL), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 0°C, y después se neutralizó con solución de NaHCO_3 acuosa saturada. La mezcla se extrajo con MeOH al 10% en CHCl_3 (3 \times 200 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (4.69 g, 90%) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.82 (s, 1 H), 9.01 (br s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 7.85 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.82 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.55 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.33 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 2.60 (s, 3 H).

Ejemplo de preparación 10

55 Preparación de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1 H-imidazol-2-carbaldehído (un compuesto de la fórmula (VII) en donde $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 9 mediante el uso de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Rendimiento: 99%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (t, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 9.59 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.21 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.82 (br d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.73 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.69 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.08 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 2.71 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.16 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz).

65

Ejemplo de preparación 11

Preparación de 3-amino-5-(dimetilamino)benzonitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-ciano-5-dimetilamino). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 2 etapas.

5 Se añadió 3-Bromo-*N,N*-dimetil-5-nitroanilina (1.73 g, 7.06 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. 60: 5091-5103 (2003)), piridina (24 mL), y CuCN (1.26 g, 2.14 mmol) a un tubo sellado seco. La mezcla se calentó a 220 °C con agitación durante 3.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 100°C, se vertió en un matraz que contenía una mezcla de amoníaco acuoso (100 mL) y agua (100 mL), y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La solución de EtOAc se lavó con solución diluida de amoníaco (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL) sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo (0.44 g, 33%) como un sólido naranja. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.74 (dd, 1 H, J = 2.0, 1.2 Hz), 7.65 (t, 1 H, J = 2.2 Hz), 7.11 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.2 Hz), 3.10 (s, 6 H).

15 El compuesto nitro anterior, 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo (0.42 g, 2.22 mmol) en metanol (80 mL) se hidrogenó en la presencia de Pd/C 10% (0.04 g) en atmósfera del gas nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0.29 g, 80%) como un líquido marrón viscoso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.35 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 6.28 (dd, 1 H, J = 2.0, 1.6 Hz), 6.14 (t, 1 H, J = 2.2 Hz), 3.76 (br s, 2 H), 2.92 (s, 6 H).

Ejemplo de preparación 12

25 Preparación de 3-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-(dimetilamino)metil-2-fluoro). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 3 etapas que inició con 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenzoceno comercialmente disponible.

30 Una solución agitada de 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenzoceno (15.80 g, 101.94 mmol) y *N*-bromosuccinimida (18.14 g, 101.94 mmol) en CCl₄ (400 mL) se trató con peróxido de benzoilo (0.37 g, 1.52 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura de reflujo durante la noche y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta secarse a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se filtró nuevamente. El filtrado se evaporó hasta la sequedad a presión reducida, y el residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (8.11 g, 34%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.30 (td, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 4.55 (d, 2H, J = 1.6 Hz).

35 A una mezcla agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (0.70 g, 2.99 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (0.48 g, 5.98 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió trietilamina (0.91 g, 8.97 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h y se evaporó hasta secarse a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La solución de EtOAc se lavó con agua (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N* dimetilmetanamina (0.45 g, 76%) como un líquido viscoso amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.04-7.99 (m, 1 H), 7.78-7.73 (m, 1 H), 7.37 (td, 1 H, J = 8.0, 1.0 Hz), 3.64 (d, 2 H, J = 2.0 Hz), 2.29 (d, 6 H, J = 0.8 Hz).

40 Una mezcla del compuesto nitro anterior, 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (0.45 g, 1.93 mmol), polvo de hierro (1.35 g, 2.41 mmol), HCl 2 N (1 mL), y etanol (5 mL) se calentó a temperatura de reflujo con agitación durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se evaporó hasta la sequedad a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se basificó con K₂CO₃ sólido a pH 10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), y la solución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0.35 g, 91%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (td, 1 H, J = 7.8, 1.0 Hz), 6.72-6.67 (m, 2 H), 3.71 (br s, 2 H), 3.47 (d, 2 H, J = 1.6 Hz), 2.27 (s, 6 H).

Ejemplo de preparación 13

60 Preparación de 2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil))

65 A una solución agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (2.00 g, 8.54 mmol) y pirrolidina (0.91 g, 12.82 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadió trietilamina (1.72 g, 17.08 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice

mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 1-(2-fluoro-3-nitrobencil)pirrolidina (1.20 g, 63%) como un aceite viscoso. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02-7.97 (m, 1 H), 7.81-7.76 (m, 1 H), 7.36 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 3.81 (d, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 2.62-2.58 (m, 4 H), 1.84-1.80 (m, 4 H).

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 12 mediante el uso de 1-(2-fluoro-3-nitrobencil)pirrolidina en lugar de 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina. Rendimiento: 80%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 6.87 (td, 1 H, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 6.77 (td, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.68-6.64 (m, 1 H), 3.67 (d, 2 H, $J = 1.6$ Hz), 2.60-2.57 (m, 4 H), 1.82-1.78 (m, 4 H).

10 Ejemplo de preparación 14

Preparación de 2-fluoro-3-(morfolinometil)anilina (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde $\text{R}^b = 2$ -fluoro-3-(morfolinometil))

15 Una solución agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (2.50 g, 10.6 mmol) y morfolina (2.78 g, 32.0 mmol) en tolueno (24 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 2.5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se lavó con NaOH 1 N (2×20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2×25 mL), y la solución de tolueno y los extractos de EtOAc combinados se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 4-(2-fluoro-3-nitrobencil)morfolina (1.95 g, 89%) como un sólido amarillo claro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.02-7.97 (m, 1 H), 7.83-7.78 (m, 1 H), 7.36 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.0$ Hz), 3.70-3.67 (m, 6 H), 2.51 (br t, 4 H, $J = 4.6$ Hz).

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 12 mediante el uso de (4-(2-fluoro-3-nitrobencil)morfolina) en lugar de 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina. Rendimiento: 90%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 6.87 (td, 1 H, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 6.77 (td, 1 H, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 6.68-6.64 (m, 1 H), 3.68 (br t, 4 H, $J = 4.8$ Hz), 3.55 (d, 2 H, $J = 1.6$ Hz), 2.49 (br t, 4 H, $J = 4.8$ Hz).

30 Ejemplo de preparación 15

Preparación de 3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzoniitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde $\text{R}^b = 5$ -ciano-2-(dimetilamino)metil)

35 A una mezcla agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzoniitrilo (5.00 g, 20.74 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito en el documento WO 07/024945 A1) y clorhidrato de dimetilamina (2.03 g, 24.89 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL) se añadió trietilamina (6.30 g, 62.23 mmol) por goteo a 0°C , y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 mL). La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoniitrilo (3.58 g, 84%) como un sólido naranja. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.15 (br s, 1 H), 7.92 (br s, 1 H), 7.85 (br d, 1 H, $J = 7.2$ Hz), 3.80 (s, 2 H), 2.27 (s, 6 H).

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoniitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzoniitrilo. Rendimiento: 91%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.02 (dd, 1 H, $J = 7.6, 0.4$ Hz), 6.91 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.84 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 5.05 (br s, 2 H), 3.43 (s, 2 H), 2.18 (s, 6 H).

Ejemplo de preparación 16

50 Preparación de 3-amino-2-((dimetilamino)metil)benzoniitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde $\text{R}^b = 3$ -ciano-2-(dimetilamino)metil)

55 A una mezcla agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzoniitrilo (1.10 g, 4.56 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito en Tetrahedron 40: 1863-1868 (1984)) y clorhidrato de dimetilamina (0.74 g, 9.13 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió trietilamina (1.85 g, 18.25 mmol) por goteo a 0°C . La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3×50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 2-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoniitrilo (0.75 g, 80%) como un aceite amarillo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (br d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.4$ Hz), 7.55 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 3.94 (s, 2 H), 2.24 (s, 6 H).

60 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 2-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoniitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzoniitrilo. Rendimiento: 93%; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.15 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (dd, 1 H, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 6.83 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 5.06 (br s, 2 H), 3.73 (s, 2 H), 2.29 (s, 6 H).

Ejemplo de preparación 17

Preparación de 3-amino-5-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-ciano-5-(dimetilamino)metil)

5

A una mezcla agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1.50 g, 6.22 mmol) (preparada de acuerdo con el método descrito en J. Org. Chem. 55: 1040-1043 (1990)) y clorhidrato de dimetilamina (1.01 g, 12.44 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió trietilamina (1.88 g, 18.66 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-((dimetilamino)metil)-5-nitrobenzonitrilo (1.10 g, 87%) como un líquido viscoso. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.45 (s, 1 H), 8.40 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.01 (s, 1 H), 3.59 (s, 2 H), 2.30 (s, 6 H).

10

15

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 3-((dimetilamino)metil)-5-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 98%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.96 (m, 1 H), 6.88 (br d, 1 H, J = 0.8 Hz), 6.80 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 3.86 (br s, 2 H), 3.34 (s, 2 H), 2.24 (s, 6 H).

20

Ejemplo de preparación 18

Preparación de 3-amino-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 5-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil))

25

A una solución agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (5.12 g, 21.57 mmol) y pirrolidina (1.84 g, 25.88 mmol) en CH_2Cl_2 (72 mL) se añadió trietilamina (6.54 g, 64.71 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (2.24 g, 45%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 7.94 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 3.99 (s, 2 H), 2.54 (br s, 4 H), 1.79 (m, 4 H).

30

35

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 3-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 91%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.06 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.91 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.84 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.08 (br s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 2.47 (br s, 4 H), 1.78 (br s, 4 H).

40

Ejemplo de preparación 19

Preparación de 3-amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil))

45

A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1.10 g, 4.56 mmol) y pirrolidina (0.65 g, 9.13 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió trietilamina (1.85 g, 18.25 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (0.96 g, 91%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.83 (dd, 1 H, J = 7.6, 0.8 Hz), 7.52 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.14 (s, 2 H), 2.52 (br s, 4 H), 1.72 (br s, 4 H).

50

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 3-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 93%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.13 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 6.99 (dd, 1 H, J = 7.8, 1.2 Hz), 6.82 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 5.11 (br s, 2 H), 3.91 (s, 2 H), 2.58 (br s, 4 H), 1.81 (br s, 4 H).

Ejemplo de preparación 20

60

Preparación de 3-amino-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-ciano-5-(pirrolidin-1-ilmetil))

65

A una solución agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1.50 g, 6.22 mmol) y pirrolidina (0.53 g, 7.46 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se añadió trietilamina (1.88 g, 18.68 mmol) por goteo a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad a presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se

filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-nitro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzocitrilo (1.30 g, 90%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (br s, 1 H), 8.39 (br t, 1 H, J = 1.6 Hz), 8.02 (br s, 1 H), 3.78 (s, 2 H), 2.56 (br s, 4 H), 1.84 (br s, 4 H).

5

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 3-nitro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzocitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzocitrilo. Rendimiento: 85%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (pseudo t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.94 (pseudo t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.79 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 3.87 (br s, 2 H), 3.56 (s, 2 H), 2.54 (m, 4 H), 1.81 (m, 4 H).

10

Ejemplo de preparación 21

Preparación de 3-amino-4-(morfolinometil)benzocitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 5-ciano-2-(morfolinometil))

15

A una solución agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzocitrilo (7.12 g, 29.55 mmol) y morfolina (3.09 g, 35.45 mmol) en CH₂Cl₂ (98 mL) se añadió trietilamina (8.97 g, 88.64 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). La solución de CH₂Cl₂ se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 4-(morfolinometil)-3-nitrobenzocitrilo (5.84 g, 80%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (s, 1 H), 7.83 (br s, 2 H), 3.84 (s, 2 H), 3.67 (t, 4 H, J = 4.6 Hz), 2.45 (t, 4 H, J = 4.6 Hz).

20

25

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 4-(morfolinometil)-3-nitrobenzocitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzocitrilo. Rendimiento: 78%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.92 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.6 Hz), 6.86 (d, 1 H, J = 1.6 Hz), 5.02 (br s, 2 H), 3.68 (br t, 4 H, J = 4.0 Hz), 3.53 (s, 2 H), 2.41 (br s, 4 H).

30

Ejemplo de preparación 22

Preparación de 3-amino-2-(morfolinometil)benzocitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-ciano-2-(morfolinometil))

35

A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzocitrilo (1.10 g, 4.56 mmol) y morfolina (0.80 g, 9.13 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadió trietilamina (1.85 g, 18.25 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 2-(morfolinometil)-3-nitrobenzocitrilo (1.02 g, 90%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.84 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.56 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 3.99 (s, 2 H), 3.60 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz), 2.46 (br s, 4 H).

40

45

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 2-(morfolinometil)-3-nitrobenzocitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzocitrilo. Rendimiento: 82%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.15 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.83 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 5.00 (br s, 2 H), 3.78 (s, 2 H), 3.69 (br s, 4 H), 2.50 (br s, 4 H).

50

Ejemplo de preparación 23

Preparación de 3-amino-5-(morfolinometil)benzocitrilo (un compuesto de la fórmula (VIII) en donde R^b = 3-ciano-5-(morfolinometil))

55

A una solución agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzocitrilo (1.50 g, 6.22 mmol) y morfolina (0.65 g, 7.46 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadió trietilamina (1.88 g, 18.66 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-(morfolinometil)-5-nitrobenzocitrilo (0.87 g, 85%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.45 (br s, 1 H), 8.41 (br s, 1 H), 8.01 (br s, 1 H), 3.74 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz), 3.64 (s, 2 H), 2.48 (br t, 4 H, J = 4.4 Hz).

60

65

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo de preparación 11 mediante el uso de 3-(morfolinometil)-5-nitrobenzocitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzocitrilo. Rendimiento: 85%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.00 (br t, 1 H, J = 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 3.88 (br s, 2 H), 3.74 (br t, 4 H, J = 4.6 Hz), 3.44 (s, 2 H), 2.47 (br s, 4 H).

Ejemplo de preparación 24

5 Preparación de 2-(2-fluorofenoxi)acetaldehído (un compuesto de la fórmula (IX) en donde $R^b = 2$ -fluoro, $X = O$). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 2 etapas.

10 Una mezcla agitada de 2-fluorofenol (1.00 g, 8.92 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (1.75 g, 8.92 mmol), y K_2CO_3 (1.47 g, 10.7 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2×100 mL). La solución de EtOAc se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 1-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluorobenceno (1.65 g, 81%) como un líquido viscoso. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09-6.96 (m, 3 H), 6.93-6.87 (m, 1 H), 4.85 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 4.07 (d, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 3.82-3.74 (m, 2 H), 3.69-3.61 (m, 2 H), 1.24 (t, 6 H, $J = 7.0$ Hz).

15 A una solución agitada de 1-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluorobenceno (1.65 g, 7.23 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (50 mL) y agua (40 mL) a 0°C se añadió HCl conc. (17.6 mL), y la mezcla se agitó a la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc (2×200 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar el compuesto del título (0.78 g, 71%) como un líquido viscoso. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.87 (s, 1 H), 7.12 (ddd, 1 H, $J = 11.4, 8.2, 1.6$ Hz), 7.08-7.04 (m, 1 H), 7.01-6.95 (m, 1 H), 6.91 (td, 1 H, $J = 8.2, 1.6$ Hz), 4.63 (s, 2 H).

25 Ejemplo de preparación 25

Preparación de 2-(2-fluorofenil)tiol acetaldéhido (un compuesto de la fórmula (IX) en donde $R^b = 2$ -fluoro, $X = S$). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 2 etapas.

30 Una mezcla de 2-fluorotiofenol (1.00 g, 7.80 mmol), bromoacetaldehído dietil acetal (1.41 mL, 9.36 mmol), y Cs_2CO_3 (3.05 g, 9.36 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agitó en N_2 a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo sinterizado, y el filtrado se diluyó con agua (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con Et_2O (3×100 mL), y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar (2,2-dietoxietil)(2-fluorofenil)sulfano (1.81 g, 95%) como un líquido viscoso. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.46-7.41 (m, 1 H), 7.24-7.18 (m, 1 H), 7.09-7.02 (m, 1 H), 4.64 (t, 1 H, $J = 5.6$ Hz), 3.69-3.61 (m, 2 H), 3.56-3.49 (m, 2 H), 3.10 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz), 1.17 (t, 6 H, $J = 7.2$ Hz).

40 A una solución agitada de (2,2-dietoxietil)(2-fluorofenil)sulfano (1.00 g, 4.09 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (30 mL) y agua (25 mL) a 0°C se añadió HCl conc. (9 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0.59 g, 85%) como un líquido viscoso, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 9.56 (td, 1 H, $J = 3.2, 1.2$ Hz), 7.42-7.38 (m, 1 H), 7.31-7.25 (m, 1 H), 7.12-7.06 (m, 2 H), 3.58 (d, 2 H, $J = 3.2$ Hz).

Ejemplo de preparación 26

50 Preparación de 3-(metil(2-oxoetil)amino)benzonitrilo (un compuesto de la fórmula (IX) en donde $R^b = 3$ -ciano, $X = NMe$). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 3 etapas iniciando con 3-aminobenzonitrilo comercialmente disponible.

55 A una solución agitada de 3-aminobenzonitrilo (2.50 g, 21.10 mmol) en DMSO anhidro (30 mL) a 0°C se añadió NaH (0.61 g, 25.39 mmol) en porciones, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y después se trató con bromoacetaldehído dietil acetal (4.20 g, 21.10 mmol). Después de 2 h, se le añadió NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) lentamente a 0°C, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2×50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-(2,2-dietoxietilamino)benzonitrilo (0.86 g, 17%) como un aceite naranja claro. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.22 (td, 1 H, $J = 7.8, 0.6$ Hz), 6.97 (m, 1 H), 6.84-6.81 (m, 2 H), 4.67 (t, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 3.77-3.69 (m, 2 H), 3.61-3.53 (m, 2 H), 3.24 (d, 2H, $J = 5.6$ Hz), 1.24 (t, 6 H, $J = 7.0$ Hz).

60 A una solución agitada de 3-(2,2-dietoxietilamino)benzonitrilo (0.84 g, 3.59 mmol) en DMF anhidro (5 mL) a 0°C se añadió NaH (0.10 g, 4.30 mmol) en porciones. Después de 20 min, se añadió MeI (0.61 g, 4.30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, y se le añadió NH_4Cl acuoso (10 mL) por goteo. La mezcla acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2×30 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el

uso de una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para dar 3-((2,2-dietoxietil)(metil)amino)benzonitrilo (0.65 g, 73%) como un líquido viscoso. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.28-7.24 (m, 1 H), 6.96-6.93 (m, 3 H), 4.60 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 3.76-3.69 (m, 2 H), 3.55-3.47 (m, 2 H), 3.46 (d, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 3.02 (s, 3 H), 1.20 (t, 6 H, $J = 7.0$ Hz).

5 A una solución agitada de 3-((2,2-dietoxietil)(metil)amino)benzonitrilo (0.65 g, 2.61 mmol) en dioxano anhidro (6 mL) a 0°C se añadió HCl 1 N (4.30 mmol) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C , se neutralizó con solución acuosa de NaHCO_3 , y se extrajo con CHCl_3 (2×30 mL). La solución de CHCl_3 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0.24 g, 52%) como un líquido viscoso, que se usó en la siguiente etapa sin purificación
10 adicional. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.74 (t, 1 H, $J = 0.8$ Hz), 7.29 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 7.4, 0.8$ Hz), 7.02 (ddd, 1 H, $J = 7.4, 0.8, 1.2$ Hz), 6.86 (dd, 1 H, $J = 2.4, 1.2$ Hz), 6.82 (ddd, 1 H, $J = 8.8, 2.4, 1.2$ Hz) 4.14 (d, 2 H, $J = 0.8$ Hz), 3.10 (s, 3 H).

Ejemplo de preparación 27

15 Preparación de 2-((2-fluorofenil)(metil)amino)acetaldehído (un compuesto de la fórmula (IX) en donde $\text{R}^b = 2$ -fluoro, $\text{X} = \text{NMe}$). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 3 etapas iniciando con 2-fluoroanilina comercialmente disponible.

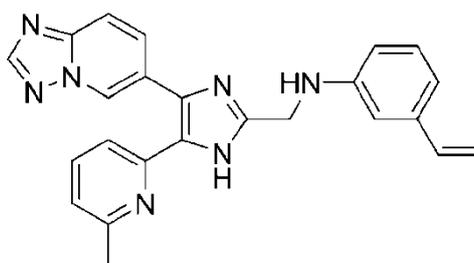
20 Una mezcla agitada de 2-fluoroanilina (2.00 g, 17.90 mmol), bromoacetaldehído dimetil acetal (3.25 mL, 21.40 mmol), y Cs_2CO_3 (11.70 g, 35.80 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se calentó a 120°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad a presión reducida, y el residuo se extrajo con Et_2O (2×150 mL). La solución de Et_2O se lavó con agua (4×50 mL) y salmuera (2×50 mL), se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de EtOAc
25 y hexano como eluyente para dar *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoroanilina (2.00 g, 49%) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.03-6.95 (m, 2 H), 6.82-6.77 (m, 1 H), 6.71-6.65 (m, 1 H), 4.72 (t, 1 H, $J = 5.6$ Hz), 3.78-3.71 (m, 2 H), 3.62-3.54 (m, 2 H), 3.29 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz), 1.26-1.22 (m, 6 H).

30 A una solución agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoroanilina (1.00 g, 4.40 mmol) en DMF anhidro (10 mL) a 0°C se añadió NaH (0.16 g, 6.60 mmol) en porciones. Después de 30 min, se añadió MeI (0.5 mL, 8.80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2×100 mL), y la solución de EtOAc se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para dar *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoro-*N*-metilanilina (0.41 g, 38%) como un aceite incoloro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.05-6.96 (m, 3 H), 6.83-6.81 (m, 1 H), 4.69 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 3.72-3.64 (m, 2
35 H), 3.55-3.49 (m, 2 H), 3.33 (dd, 2 H, $J = 5.2, 1.2$ Hz), 2.97 (s, 3 H), 1.19-1.53 (m, 6 H).

A una solución agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoro-*N*-metilanilina (0.40 g, 1.60 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a 0°C se añadió HCl 2.5 N (5 mL) por goteo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de
40 reacción se enfrió a 0°C , se neutralizó con solución saturada de NaHCO_3 , y se extrajo con CHCl_3 (2×50 mL). La solución de CHCl_3 se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida para dar el compuesto del título (0.27 g, 98%) como un aceite incoloro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (dd, 1 H, $J = 2.4, 1.2$ Hz), 7.07-6.89 (m, 4 H), 3.91 (dd, 2 H, $J = 1.8, 0.8$ Hz), 2.97 (s, 3 H).

Ejemplo Práctico 1

Preparación de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (Ejemplo
50 37)

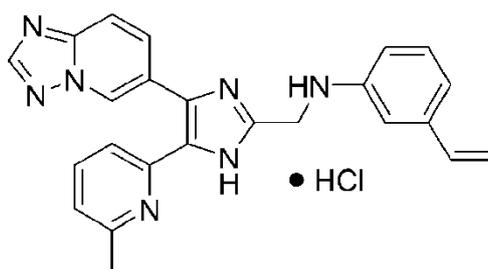


55 A una solución agitada de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (4.00 g, 13.14 mmol) en 1,2-dicloroetano (240 mL) se añadieron 3-vinilanilina (2.36 g, 19.71 mmol) y AcOH (0.79 g, 13.14 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y, se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (5.56 g, 26.20 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, y después el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 a 0°C con solución de K_2CO_3 al 10 %. La mezcla de reacción se extrajo con MeOH al 5% en CHCl_3 (2×200 mL), y la fase

orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 (1:19 (v/v)) como eluyente para dar el compuesto del título (2.89 g, 63%) como un sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.59 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.77 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.45 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.20 (br d, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (t, 1 H, solapado, $J = 7.8$ Hz), 7.00 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.86 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.75 (t, 1 H, $J = 2.0$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, solapado, $J = 17.6, 10.8$ Hz), 6.61 (dd, 1 H, solapado, $J = 8.0, 2.0$ Hz), 5.69 (dd, 1 H, $J = 17.6, 0.8$ Hz), 5.21 (dd, 1 H, $J = 10.8, 0.8$ Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 2.51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 408.21 (MH^+).

Ejemplo Práctico 2

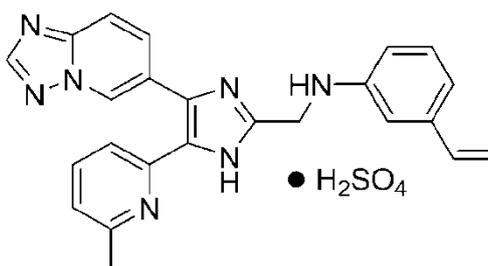
Preparación de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina clorhidrato (Ejemplo 38)



Una suspensión agitada de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (1.00 g, 2.45 mmol) en CHCl_3 anhidro (12 mL) se calentó a 50°C para producir una solución clara. La solución de CHCl_3 se enfrió a 0°C y se le añadió HCl 1.0 M en Et_2O (7.36 mL, 7.36 mmol). Después de 5 minutos, los precipitados se filtraron bajo N_2 y se secaron a fondo sobre P_2O_5 *al vacío* para dar el compuesto del título (1.07 g, 98%) como un polvo amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.49 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.65 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.86 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.85 (t, 1 H, solapado, $J = 7.8$ Hz), 7.65 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.38 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 6.91 (t, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 6.79 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.71 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.64 (dd, 1 H, $J = 17.6, 11.2$ Hz), 5.80 (dd, 1 H, $J = 17.6, 0.8$ Hz), 5.20 (dd, 1 H, $J = 11.2, 0.8$ Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H).

Ejemplo Práctico 3

Preparación de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina sulfato (Ejemplo 39)

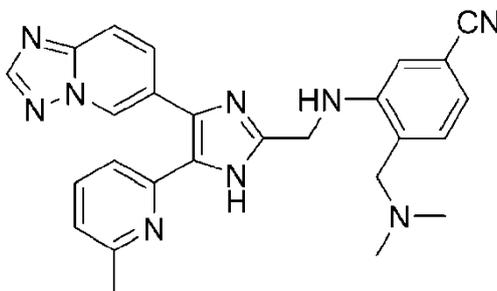


A una suspensión agitada de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (100 mg, 0.25 mmol) en EtOH anhidro (2 mL) a 0°C se añadió H_2SO_4 al 10% en EtOH anhidro (0.20 mL, 0.37 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O anhidro (8 mL) y se agitó durante 10 minutos adicionales. Los precipitados se filtraron bajo N_2 , se lavaron con Et_2O (4×4 mL) anhidro, y después se secaron a fondo sobre P_2O_5 *al vacío* para dar el compuesto del título (79 mg, 64%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.40 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.84 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.76 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.43 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.40 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.13 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 6.80 (br s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 6.64 (dd, 1 H, solapado, $J = 17.6, 11.2$ Hz), 6.63 (dd, 1 H, solapado, $J = 7.6, 2.0$ Hz), 5.74 (dd, 1 H, $J = 17.6, 0.8$ Hz), 5.21 (dd, 1 H, $J = 11.2, 0.8$ Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H).

Ejemplo Práctico 4

Preparación de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (Ejemplo 116)

5



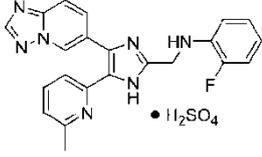
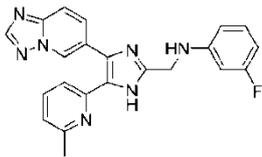
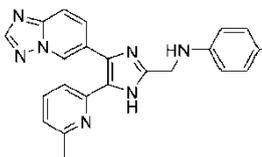
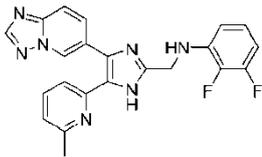
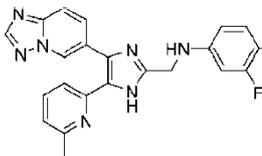
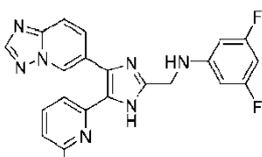
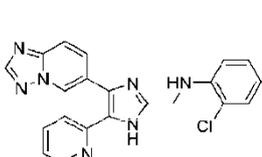
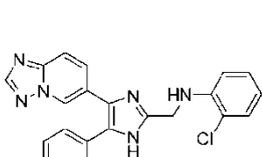
10 A una solución agitada de 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído (0.50 g, 1.64 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se añadieron 3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (0.43 g, 2.46 mmol) y AcOH (0.20 g, 3.29 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en MeOH anhidro (30 ml). A una solución metanólica a 0°C se añadió NaBH₄ (0.25 g, 6.57 mmol), y después la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante unas 3 h adicionales. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 a 0°C con HCl 1 N, y después el MeOH se eliminó a presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 50 mL), y la solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para dar el compuesto del título (0.60 g, 79%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.86 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.98 (dd, 1 H, J = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H); MS (ESI) m/z 464.23 (MH⁺).

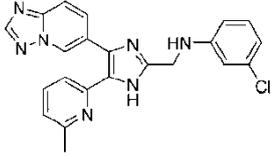
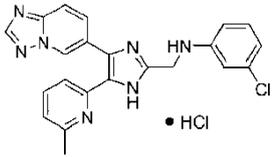
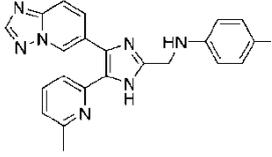
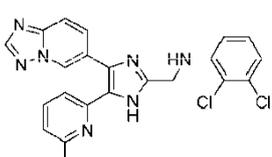
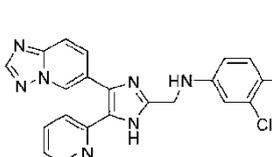
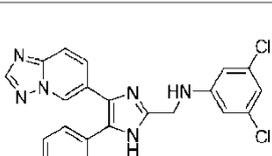
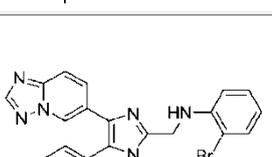
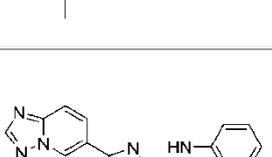
15 Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla 1 se prepararon de una manera análoga a los descritos en los Ejemplos Prácticos 1-4 anteriores. Los datos de espectroscopía de masa de estos compuestos se incluyen en la Tabla 1.

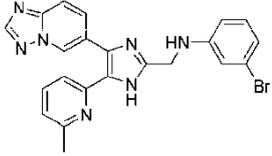
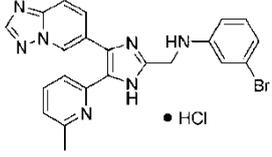
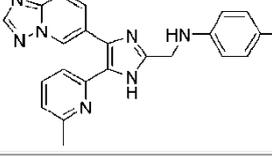
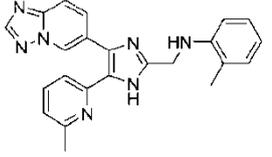
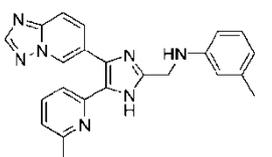
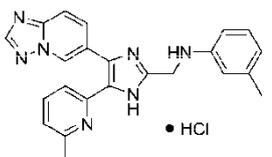
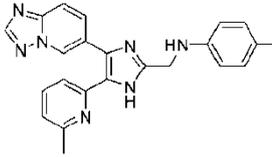
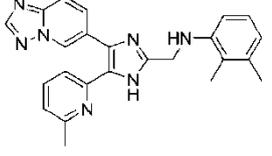
25

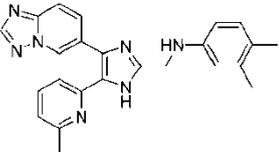
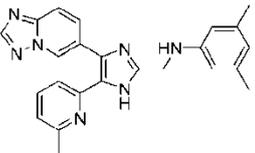
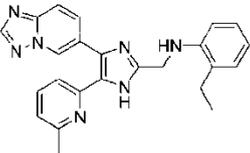
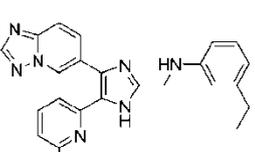
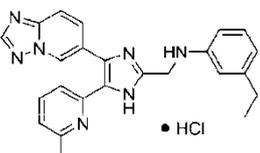
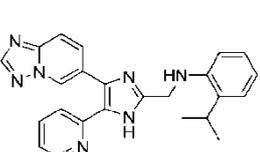
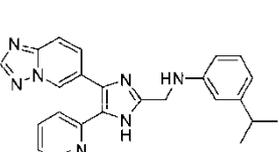
Tabla 1

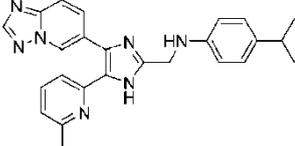
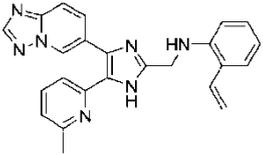
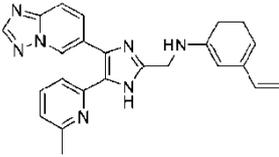
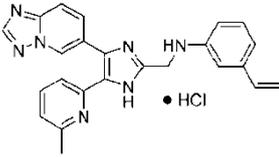
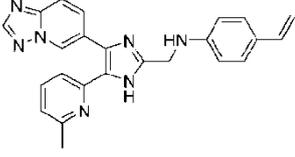
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
1		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.43 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.25-7.19 (m, 3 H), 7.01 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.80 (tt, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.74-6.72 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	382.19
2		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.34 (br s, 1 H), 8.96 (dd, 1 H, J = 1.6, 0.8 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.97-6.90 (m, 2 H), 6.94 (dd, 1 H, J = 8.0, 1.2 Hz), 6.72 (td, 1 H, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.69-6.63 (m, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 2.35 (s, 3 H).	400.18
3		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.44 (d, 1 H, J = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.80 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.53 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.10 (ddd, 1 H, J = 12.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.01 (td, 1 H, J = 7.6, 1.2 Hz), 6.88 (br t, 1 H, J = 8.6 Hz), 6.70-6.64 (m, 1 H), 4.75 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	

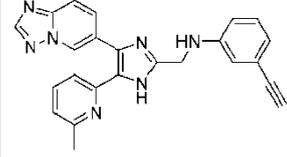
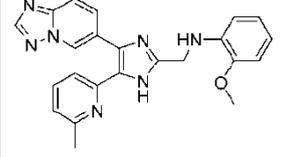
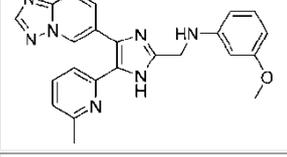
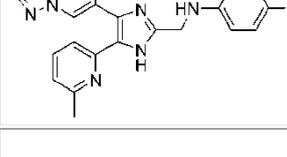
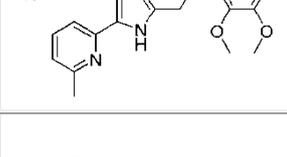
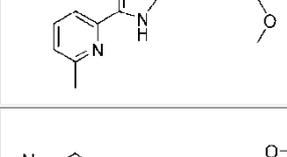
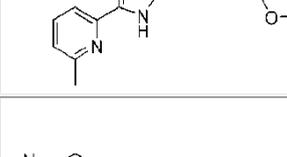
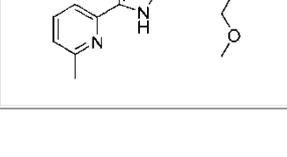
4		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.42 (pseudo t, 2 H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 7.11 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 12.0, 8.0, 1.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.82 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.71-6.65 (m, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H)	
5		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.13 = 7.8 Hz), 7.23 7.01 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.13-7.07 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.47-6.41 (m, 2 H), 6.37 (dt, 1 H, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz), 4.49 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	400.19
6		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.92-6.88 (m, 2 H), 6.65-6.62 (m, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	400.19
7		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.4 Hz), 6.94-6.88 (m, 1 H), 6.60-6.51 (m, 2 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.58 (d, 2 H, <i>J</i> = 3.6 Hz), 2.51 (s, 3 H)	418.18
8		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.04-6.95 (m, 1 H), 6.52 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 12.4, 6.8, 2.8 Hz), 6.42-6.37 (m, 1 H), 4.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	418.18
9		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.24-6.19 (m, 3 H), 4.71 (br s, 1 H), 4.50 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	418.18
10		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.0 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.29 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.14 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz), 7.01 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.4 Hz), 6.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.8, 1.4 Hz), 6.72 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz), 5.01 (br s, 1 H), 4.60 (br s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	416.16
11		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.82 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.49 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz), 7.17 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 6.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 6.69 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz), 6.15 (br s, 1 H), 4.76 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	

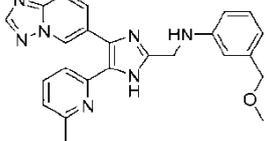
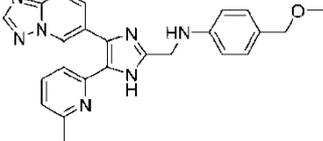
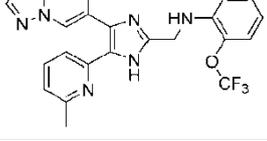
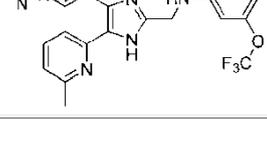
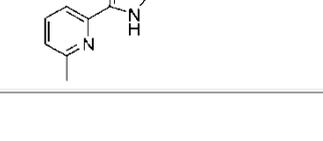
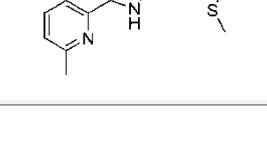
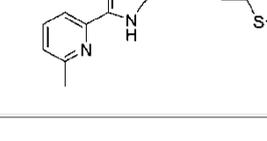
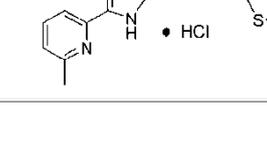
12		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.75 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0, 0.8 Hz), 6.69 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.57 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	416.16
13		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.80 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.2 Hz), 6.71-6.65 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
14		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.4 Hz), 7.78 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.16 (m, 2 H), 7.02 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.65 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	416.16
15		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.02 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 = 8.0), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.85 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.63 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 5.15 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.57 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.43 (s, 3 H)	450.12
16		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.20 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 6.53 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.8, 2.8 Hz), 4.47 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	450.12
17		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.90 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.64 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.16 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.57 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.51 (d, 2 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 4.36 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	450.12
18		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.94 (br s, 1 H), 8.97 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.43 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.16 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 6.63 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.99 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.57 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.44 (s, 3 H)	460.11
19		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.50 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.63 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.04 (br s 1 H), 4.78 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	

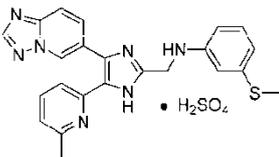
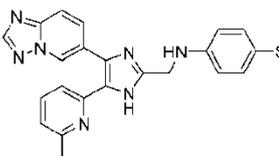
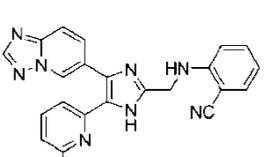
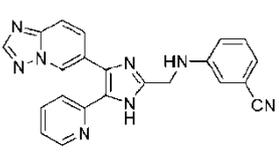
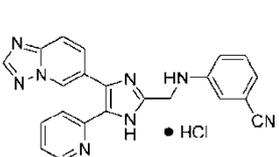
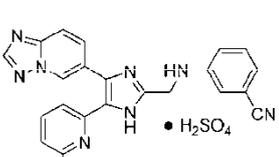
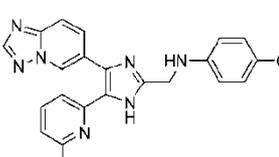
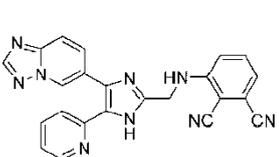
20		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (br s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (br t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.97 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.82-6.78 (m, 2 H), 6.58 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 2.4, 0.8 Hz), 4.41 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	460.11
21		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.50 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.79 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0, 0.8 Hz), 6.71 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 2.0, 0.8 Hz), 4.63 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	
22		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82-7.77 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.29 (m, 2 H), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.61 (m, 2 H), 4.51 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 2.54 (s, 3 H)	460.11
23		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.14 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.69 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.61 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H)	396.21
24		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.63 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.57-6.53 (m, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.29 (s, 3 H)	396.21
25		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.60 (s, 1 H), 6.54 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 6.49 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.69 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.21 (s, 3 H)	
26		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d d, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.65 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.25 (s, 3 H)	396.21
27		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.03 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.02 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.69 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.58 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.59 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.31 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H)	410.23

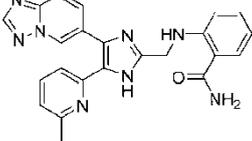
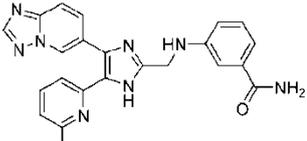
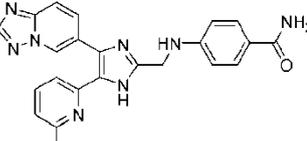
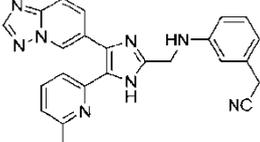
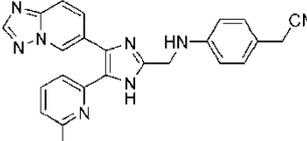
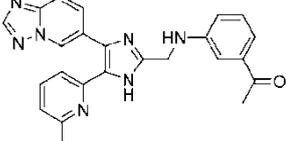
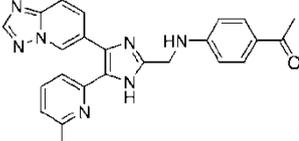
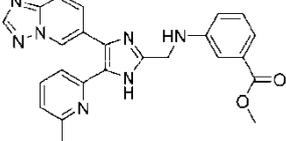
28		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.50 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 2.20 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H)	410.23
29		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.44 (br s, 1 H), 6.31 (s, 2 H), 4.49 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H), 2.21 (s, 6 H)	410.23
30		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.16-7.11 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.80 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 4.60 (s, 2 H), 2.60 (q, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.52 (s, 3 H), 1.32 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	410.23
31		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.14 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.66 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.58 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.55 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 4.55 (s, 2 H), 2.58 (q, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 2.53 (s, 3 H), 1.21 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	410.23
32		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.83 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.05 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.57-6.52 (m, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.50 (q, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 1.14 (t, 3 H, <i>J</i> = 7.6 Hz)	
33		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.12 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.83 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.00 (heptet, 1 H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.50 (s, 3 H), 1.31 (d, 6 H, <i>J</i> = 6.8 Hz)	424.24
34		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.4, 0.8 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.4 Hz), 7.73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 0.4 Hz), 6.67 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.57 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.50 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.80 (heptet, 1 H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.47 (s, 3 H), 1.20 (d, 6 H, <i>J</i> = 6.8 Hz)	424.24

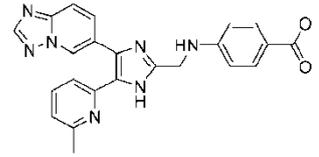
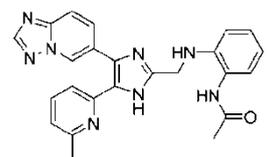
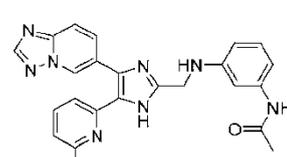
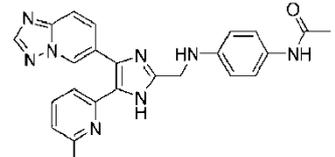
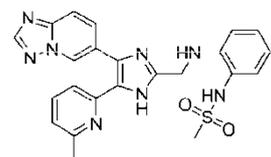
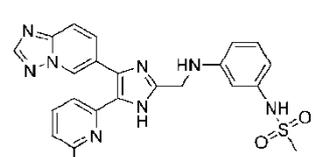
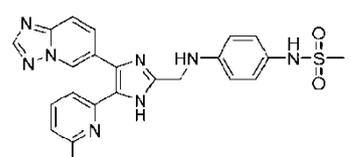
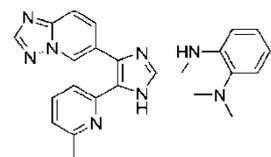
35		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.06 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.80 (heptet, 1 H, <i>J</i> = 6.8 Hz), 2.48 (s, 3 H), 1.19 (d, 6 H, <i>J</i> = 6.8 Hz)	424.24
36		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.28 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.79 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 17.2, 11.2 Hz), 6.78 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.68 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 1.0 Hz), 5.62 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.2, 1.4 Hz), 5.34 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.2, 1.4 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	408.21
37		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.59 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.20 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.86 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.75 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.63 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 17.6, 10.8 Hz), 6.61 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 5.69 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, <i>J</i> = 10.8, 0.8 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.39 (br s, 1 H), 2.51 (s, 3 H)	408.21
38		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.65 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.91 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.79 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 11.2 Hz), 5.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 0.8 Hz), 5.20 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.2, 0.8 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	
39		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.80 (br s, 1 H), 6.79 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 17.6, 11.2 Hz), 6.63 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 5.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 0.8 Hz), 5.21 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.2, 0.8 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H)	
40		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.39 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (m, 2 H), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 10.8 Hz), 5.55 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17.6, 0.8 Hz), 5.05 (dd, 1 H, <i>J</i> = 10.8, 0.8 Hz), 4.56 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	408.21

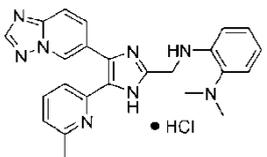
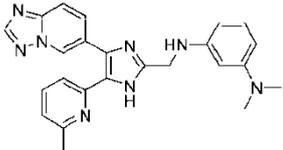
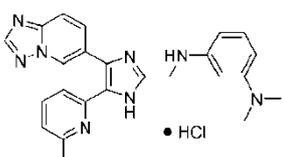
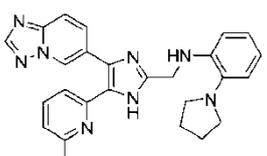
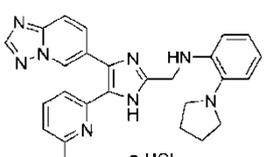
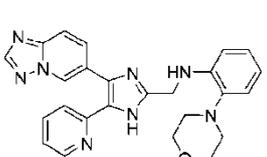
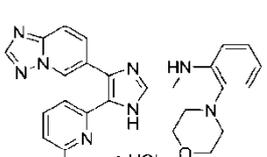
41		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.86 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.73 (br s, 1 H), 6.61 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.45 (s, 2 H), 2.98 (s, 1 H), 2.42 (s, 3 H)	406.18
42		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.87 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.77 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 6.69 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	412.21
43		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.22 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.36-6.31 (m, 2 H), 6.27 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 4.52 (s, 2 H), 3.75 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	412.21
44		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.80 (m, 2 H), 6.70 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	412.21
45		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.42 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.88 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 0.4 Hz), 6.36 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.34 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.2 Hz), 4.52 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)	442.22
46		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.34 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.30 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.4 Hz), 6.19 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz), 4.46 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.76 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	442.22
47		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.43 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 5.92 (d, 2 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 4.52 (d, 2 H, <i>J</i> = 2.8 Hz), 4.41 (br s, 1 H), 3.75 (s, 6 H), 2.54 (s, 3 H)	442.22
48		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.22 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.77-6.73 (m, 2 H), 4.63 (s, 2 H), 4.60 (s, 2 H), 3.42 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	426.22

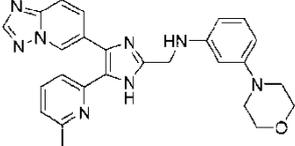
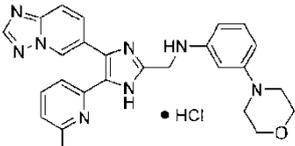
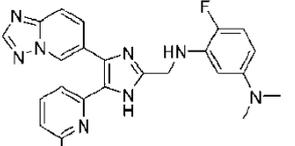
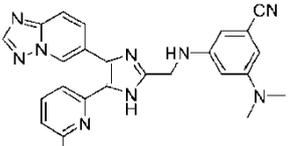
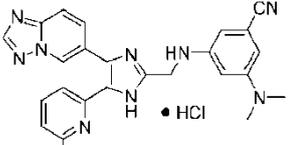
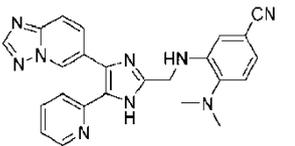
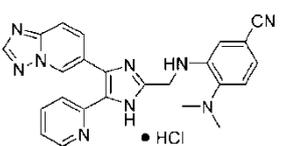
49		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.20 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.76 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.75 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.67-6.64 (m, 1 H), 4.56 (s, 2 H), 4.40 (s, 2 H), 3.38 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)	426.22
50		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.36 (br s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.78 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.19 (d, 2 H, solapado, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.55 (s, 2 H), 4.40 (br s, 1 H), 4.34 (s, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 2.53 (s, 3 H)	426.22
51		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.42 (br s, 1 H), 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.78 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.25-7.18 (m, 2 H), 7.15 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.76 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 4.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.61 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.52 (s, 3 H)	466.18
52		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64-6.60 (m, 2 H), 6.55 (br s, 1 H), 4.62 (br s, 1 H), 4.52 (s, 2 H), 2.52 (s, 3 H)	466.18
53		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08 (m, 2 H), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.70 (m, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	466.18
54		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.34 (br s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.72 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.35 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.6 Hz), 6.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.70 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.65 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 5.49 (br t, 1 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 4.55 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.33 (s, 3 H), 2.32 (s, 3 H)	428.18
55		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.06 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.64 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 6.54 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.42 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.47 (s, 2 H), 4.42 (br s, 1 H), 2.45 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)	428.19
56		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.43 (br s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.51 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.62 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.51 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.68 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.41 (s, 3 H)	

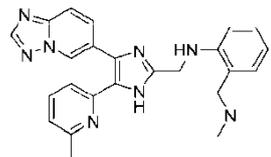
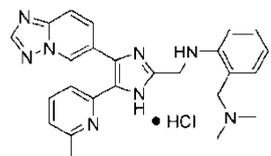
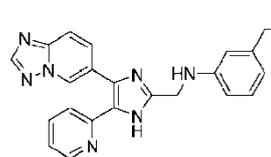
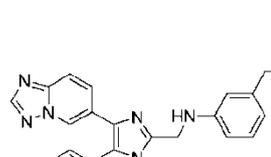
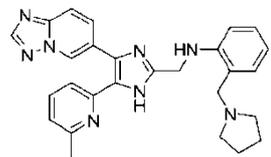
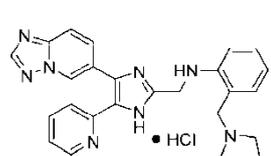
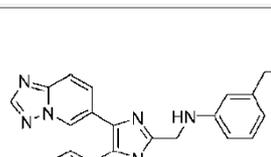
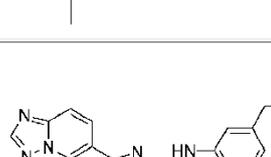
57		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.6, 1.6 Hz), 7.43 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.60 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.65 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.40 (s, 3 H)	
58		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.08 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17 (m, 2 H), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.60 (m, 2 H), 4.46 (s, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.37 (s, 3 H)	428.18
59		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.40 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.38 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6), 6.80 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.75 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 0.8 Hz), 5.32 (br t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.62 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.41 (s, 3 H)	407.19
60		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.55 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.25 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.96-6.92 (m, 2 H), 4.56 (s, 2 H), 2.62 (s, 3 H)	407.19
61		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.66 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.63 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.33 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.16 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 7.11 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.6 Hz), 7.06 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H)	
62		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₅) δ 9.39 (br s, 1 H), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.45 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.44 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.34 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.04 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.70 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H)	
63		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.43 (m, 2 H), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.68 (m, 2 H), 5.12 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.0 Hz), 2.51 (s, 3 H)	407.19
64		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.50 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.37 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.05 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.01 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.94 (br t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.66 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 2.30 (s, 3 H)	432.19

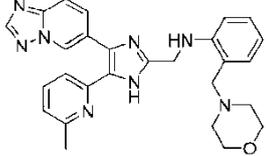
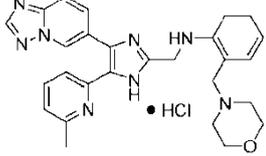
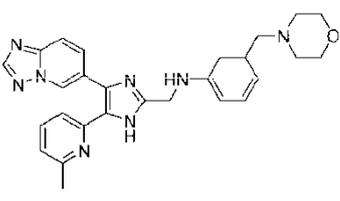
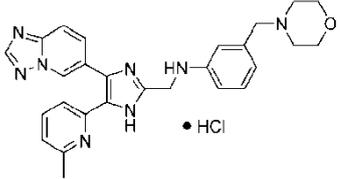
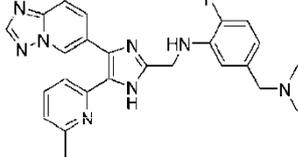
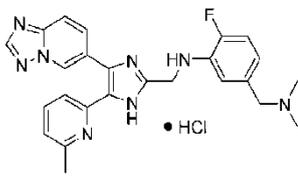
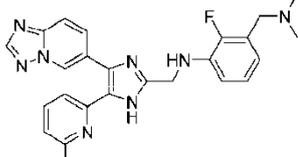
65		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.48 (br s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.41 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.37 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.29 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.92 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 6.62 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.0 Hz), 6.25 (br s, 2 H), 4.59 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.32 (s, 3 H)	425.20
66		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.06 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.83 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.59-7.55 (m, 2 H), 7.22-7.18 (m, 2 H), 7.15 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 0.8 Hz), 6.86 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 2.0, 0.8 Hz), 4.51 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	425.20
67		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 9.03 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.67 (m, 2 H), 7.55 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.71 (m, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	425.20
68		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.76 (br s, 1 H), 8.94 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.76 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20-7.15 (m, 1 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.62-6.40 (m, 2 H), 4.53 (br s, 1 H, solapado), 4.52 (br s, 2 H, solapado), 3.65 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	421.21
69		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.94 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.67 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.50 (br s, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	421.21
70		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.09 (br s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26-7.24 (m, 1 H), 7.23 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.19 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.86 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.8 Hz), 4.68 (br s, 1 H), 4.52 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 2.53 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	424.21
71		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.79-7.76 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.30 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.70 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 4.63 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)	424.21
72		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.39 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.32 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.6 Hz), 7.22 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.81 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.49 (s, 2 H), 3.84 (s, 3 H), 2.43 (s, 3 H)	440.20

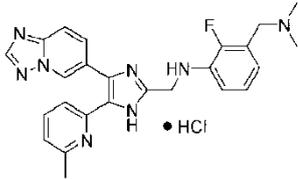
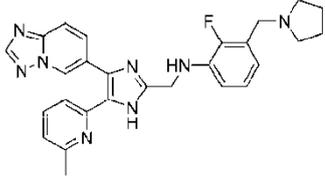
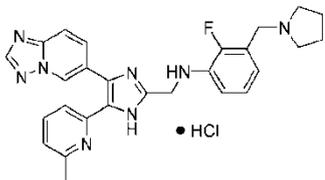
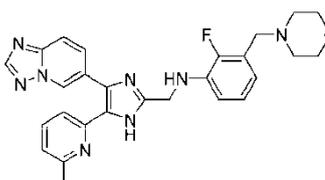
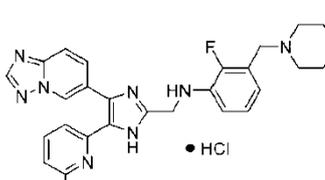
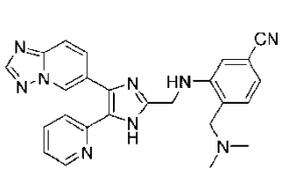
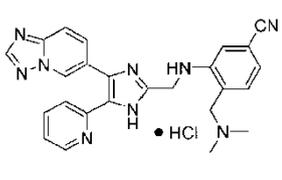
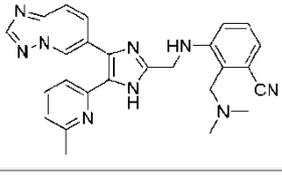
73		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.52 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.89 (m, 2 H), 7.81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.78 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.6 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.68 (m, 2 H), 4.90 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 4.58 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.85 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	440.20
74		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.56 (br s, 1 H), 9.58 (s, 1 H), 9.36 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.00 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.44 (br s, 1 H), 7.16 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.03 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.81 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.61 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 5.65 (t, 1 H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 4.45 (d, 2 H, <i>J</i> = 6.0 Hz), 2.47 (br s, 3 H), 2.09 (s, 3 H)	439.22
75		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.38 (br s, 1 H), 7.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 7.09 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.41 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H)	439.22
76		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.96 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.27 (m, 2 H), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (br s, 1 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.66 (m, 2 H), 4.50 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.13 (s, 3 H)	439.22
77		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.41 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.66 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.38 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.4 Hz), 7.16 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.71 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.4 Hz), 4.59 (s, 2 H), 3.05 (s, 3 H), 2.48 (s, 3 H)	475.19
78		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.92 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.10 (br s, 1 H, solapado), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.58 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.54 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 6.49 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.2, 2.0, 0.8 Hz), 4.50 (s, 2 H), 2.94 (s, 3 H), 2.51 (s, 3 H)	475.19
79		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (br s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.09 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.67 (d, 2 H, <i>J</i> = 8.8 Hz), 6.34 (br s, 1 H), 4.52 (br s, 3 H), 2.93 (s, 3 H), 2.54 (s, 3 H)	475.19
80		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 7.02 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.78 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 2.73 (s, 6 H), 2.50 (s, 3 H)	425.20

81		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.59 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.58 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.29 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 6.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 6.89 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.4 Hz), 4.81 (s, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	
82		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.14 (br s, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	425.21
83		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.86 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.62 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.17 (br s, 1 H), 6.98 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 4.78 (s, 2 H), 3.09 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
84		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.41 (br s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.00 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, = 1.2 Hz), 6.99 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.77 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.12 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.98 (br s, 4 H)	451.22
85		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.30 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 0.8 Hz), 7.02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.88 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.82 (s, 2 H), 3.72 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 2.17 (m, 4 H)	
86		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.05 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.02 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.80 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.57 (s, 2 H), 3.90 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 2.96 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.6 Hz), 2.54 (s, 3 H)	467.22
87		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.06 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 6.98 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.8, 1.2 Hz), 6.70 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 4.80 (s, 2 H), 3.84 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.89 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.53 (s, 3 H)	

88		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.82-7.76 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.39 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 6.34 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 6.29 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.56 (s, 2 H), 3.85-3.82 (m, 4 H), 3.15-3.12(m,4H),2.56(s,3H)	467.23
89		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.17 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.86 (br s, 1 H), 6.76 (br s, 1 H), 6.59 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.76 (s, 2 H), 3.92 (br s, 4 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.52 (s, 3 H)	
90		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.94 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.80-6.73 (m, 1 H), 6.14 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.00-5.95 (m, 1 H), 4.49 (s, 2 H), 2.79 (s, 6 H), 2.31 (s, 3 H)	443.21
91		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.49 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (br s, 1 H, solapado), 7.38 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.24 (pseudo t, 1 H, <i>J</i> = 9.8 Hz), 6.97 (br s, 1 H), 4.86 (s, 2 H), 3.10 (s, 6 H), 2.52 (s, 3 H)	
92		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.25 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.38 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.2 Hz), 6.30 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 6.18 (t, 1 H, <i>J</i> = 2.2 Hz), 4.53 (s, 2 H), 2.92 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	450.21
93		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.40 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.47 (s, 2 H), 6.37 (br s, 1 H), 4.73 (s, 2 H), 2.90 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H)	
94		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.53 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.31 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.08-7.03 (m, 3 H), 6.87 (d, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 5.44 (br s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 2.74 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H)	450.21
95		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.44 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.64 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.51 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.15 (dd, 2 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 7.14 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 1.2 Hz), 4.79 (s, 2 H), 2.71 (s, 6 H), 2.56 (s, 3 H)	

96		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.57 (br s, 1 H), 8.97 9.2, (s, 1 H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (dd, Hz), <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.21 (br s, 1 H, solapado), 7.17 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.01 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.72-6.66 (m, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.28 (s, 6 H)	439.23
97		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.03 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.87-7.82 (m, 2 H), 7.64 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.33-7.27 (m, 2 H), 6.95 (br s, 1 H), 6.78-6.74 (m, 2 H), 4.81 (s, 2 H), 4.43 (s, 2H), 2.77(s,6H), 2.52(s,3H)	
98		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (br s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.90 (br s, 1 H), 6.67 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.61 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 2.30 (s, 6 H)	439.23
99		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.69 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.61 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.2 Hz), 7.09 (br s, 1 H), 6.85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz), 6.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.76 (s, 2 H), 4.16 (d, 1 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.66 (d, 6 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.51 (s, 3 H)	
100		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.20 (br s, 1 H, solapado), 7.15 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.69 (pseudo t, 2 H, <i>J</i> = 7.2 Hz), 4.58 (s, 2 H), 3.72 (s, 2 H), 2.56 (br s, 4 H), 2.50 (s, 3 H), 1.80 (br s, 4 H)	465.25
101		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29 (br s, 1 H), 9.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.87-7.83 (m, 2 H), 7.65 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (br d, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.27 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.72 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 3.44 (br s, 2 H), 3.17 (br s, 2 H), 2.52 (s, 3 H), 2.04 (br s, 2 H), 1.94 (br s, 2 H)	
102		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.95 (br s, 1 H), 6.68 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.60 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz), 4.54 (s, 2 H), 3.65 (s, 2 H), 2.61 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.78-1.75 (m, 4 H)	465.25
103		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.93 (br s, 1 H), 9.48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.2, 1.6 Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.86-7.81 (m, 2 H), 7.61 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.19 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.15 (br s, 1 H), 6.86-6.81 (m, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 4.22 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.29 (m, 2 H), 3.00 (m, 2 H), 2.51 (s, 3 H), 1.92 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H)	

104		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.35 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.21 (br s, 1 H, solapado), 7.19 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.73-6.68 (m, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.71 (br s, 4 H), 3.63 (s, 2 H), 2.50 (br s, 7 H)	481.25
105		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.38 (br d, 2 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.29 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.75 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.74 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.45 (s, 2 H), 3.93 (br s, 4 H), 3.34 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H)	
106		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.78 (br s, 1 H), 8.97 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1H), 7.13 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.79 (br s, 1H), 6.71 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.59 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.53 (s, 2 H), 4.44 (br s, 1 H), 3.66 (m, 4 H), 3.45 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H), 2.44 (br s, 4 H)	481.25
107		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9.36 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.8, 1.0 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.4, 1.0 Hz), 7.87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.4, 1.8 Hz), 7.48 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.42 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 6.90 (br s, 1 H), 6.86-6.82 (m, 2 H), 4.68 (s, 2 H), 4.23 (s, 2 H), 3.70 (br s, 4 H), 3.22 (br s, 2 H), 3.14 (br s, 2 H), 2.58 (s, 3 H)	
108		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.06 (s, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32 (br s, 1 H,), 7.18 (br s, 1 H), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.90 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.2, 8.0 Hz), 6.55-6.51 (m, 1 H), 4.78 (br s, 1 H), 4.59 (d, 2 H, <i>J</i> = 6.4 Hz), 3.54 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.34 (s, 6 H)	457.22
109		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.73 (br s, 1 H), 9.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.82 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.2, 2.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11.8, 8.2 Hz), 6.82-6.78 (m, 1 H), 4.79 (s, 2 H), 4.17 (br s, 2 H), 2.64 (d, 6 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 2.52 (s, 3 H)	
110		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.24 (br s, 1 H), 6.99 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.95 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76-6.70 (m, 2 H), 4.73 (br s, 1 H), 4.56 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.60 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H)	457.23

111		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.62 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.83 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.02 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.93 (pseudo t, 1 H, <i>J</i> = 6.6 Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.30 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 2.72 (d, 6 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 2.53 (s, 3 H)	
112		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.11 (br s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.23 (br s, 1 H), 6.97 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.91 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.75 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 6.65 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.66 (br s, 1 H), 4.51 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.66 (s, 2 H), 2.59 (br s, 4 H), 2.42 (s, 3 H), 1.81-1.75 (m, 4 H)	483.24
113		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.84 (br s, 1 H), 9.46 (s, 1 H), 8.62 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.03-6.96 (m, 2 H), 4.77 (s, 2 H), 4.36 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.2 Hz), 3.39 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.03-1.87 (m, 4 H)	
114		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 6.76 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.70 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 4.67 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 4.8 Hz), 3.73 (m, 4 H), 3.59 (s, 2 H), 2.53 (br s, 4 H), 2.47 (s, 3 H)	499.24
115		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.18 (br s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.62 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.83 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.10 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.05-6.99 (m, 2 H), 4.78 (s, 2 H), 4.34 (s, 2 H), 3.93 (br s, 2 H), 3.81 (br t, 2 H, <i>J</i> = 11.8 Hz), 3.29 (br s, 2 H), 3.13 (br s, 2H), 2.53 (s, 3H)	
116		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.86 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.59 (s, 2 H), 3.63 (s, 2 H), 2.53 (s, 3 H), 2.33 (s, 6 H)	464.23
117		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.52 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.30 (br s, 1 H), 7.19-7.17 (m, 2 H), 4.79 (s, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.78 (s, 6 H), 2.55 (s, 3 H)	
118		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.54 (s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 2.0 Hz), 7.83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.72 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.52 (br s, 1 H), 7.32 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.17-7.13 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 4.48 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.68 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H), 2.23 (s, 6 H)	464.23

119		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (t, 1 H, $J = 1.2$ Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.86 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.85(t, 1 H, solapado, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.49 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.37 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.24 (dd, 1 H, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.10 (dd, 1 H, $J = 8.0, 0.8$ Hz), 4.81 (s, 2 H), 4.61 (s, 2 H), 2.89 (s, 6H), 2.52(s,3H)	
120		(400 MHz, CDCl $_3$) δ 9.01 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.76 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.49 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.15 (br s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.94 (s, 1 H), 6.82 (dd, 1 H, $J = 2.0, 1.2$ Hz), 4.86 (br s, 1 H), 4.55 (d, 2 H, $J = 5.6$ Hz), 3.48 (s, 2 H), 2.54(s,3H), 2.32(s,6H)	464.23
121		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.77 (br s, 1 H), 9.46 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.84 (t, 1 H, solapado, $J = 7.8$ Hz), 7.55 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.36 (d, 1 H, solapado, $J = 8.0$ Hz), 7.35 (s, 1 H, solapado), 7.23 (br s, 2 H), 4.71 (s, 2 H), 4.22 (s, 2 H), 2.67 (s, 6 H), 2.53 (s, 3 H)	
122		(400 MHz, CDCl $_3$) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.77 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.46 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.24 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.09 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.96 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 6.86 (br s, 1 H), 4.55 (s, 2 H), 3.74 (s, 2 H), 2.54 (br s, 4 H), 2.51 (s, 3 H), 1.81 (br s, 4 H)	490.25
123		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (br s, 2 H), 9.46 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.4$ Hz), 7.86 (t, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.60 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.59 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.39 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.32 (br s, 1 H), 7.18 (dd, 1 H, $J = 7.6, 1.6$ Hz), 7.14 (d, 1 H, $J = 1.6$ Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.53 (s, 2 H), 3.23 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H), 1.99 (br s, 4 H)	
124		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.71 (br s, 1 H), 9.52 (s, Hz), 8.50 (s, 1 H), 7.98 9.2 Hz), $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.83 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.71 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.51 (br s, 1 H), 7.37 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 7.31 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.05 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.00 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 4.47 (d, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 3.87 (s, 2 H), 2.51 (br s, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 1.74 (br s, 4 H)	490.25
125		(400 MHz, DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ 9.41 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.89 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.84 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.55 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.50 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.42 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.25 (dd, 1 H, $J = 7.6, 0.8$ Hz), 7.09 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 4.78 (s, 2 H), 4.64 (s, 2 H), 3.45 (br s, 4 H), 2.58 (s, 3 H), 2.06 (br s, 4 H)	

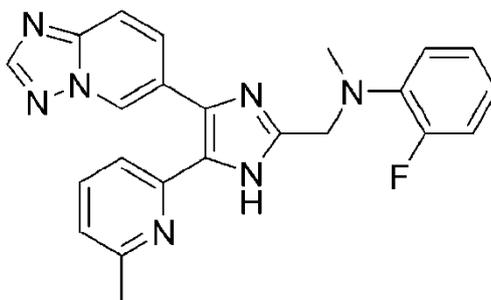
126		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.13 (br s, 1 H), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.97 (br s, 1 H), 6.81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.4, 1.2 Hz), 4.81 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.62 (s, 2 H), 2.57 (br s, 4 H), 2.54 (s, 3 H), 1.79 (br s, 4 H)	490.25
127		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.96 (br s 1 H), 9.45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.83 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.54 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (br s, 1 H), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26 (s, 1 H), 7.21 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 1.6 Hz), 4.72 (s, 2 H), 4.29 (s, 2 H), 3.02 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H), 1.95 (br s, 2 H), 1.84 (br s, 2 H)	
128		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.84 (dd 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.29 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.12 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 6.93 (br s, 1 H), 4.57 (s, 2 H), 3.75 (br s, 4 H, solapado), 3.72 (s, 2 H, solapado), 2.55 (br s, 7 H)	506.25
129		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.45 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.4 Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.86 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.19 (s, 1 H), 7.17 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0, 1.2 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.52 (s, 2 H), 3.91 (br s, 4 H), 3.32 (br s, 4 H), 2.55 (s, 3 H)	
130		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.48 (br s, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.84 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.44 (br s, 1 H), 7.34 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.28 (t, 1 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 7.6 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.03 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 4.49 (d, 2 H, <i>J</i> = 5.6 Hz), 3.76 (s, 2 H), 3.58 (m, 4H), 2.48 (s, 3 H), 2.41 (br s, 4 H)	506.24
131		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.46 (d, 1 H, <i>J</i> = 0.8 Hz), 8.60 (s, 1 H), 7.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.60 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.47 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.22 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 0.8 Hz), 7.08 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.82 (s, 2 H), 4.57 (s, 2 H), 3.95 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4.4 Hz), 3.40 (br s, 4 H), 2.53 (s, 3 H)	
132		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.06 (br s, 1 H, solapado), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.01 (s, 1 H), 6.84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2.0, 1.2 Hz), 4.79 (br s, 1 H), 4.54 (d, 2 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 3.70 (m, 4 H), 3.48 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H), 2.47 (brs, 4 H)	506.24

133		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (dd, 1 H, $J = 1.6, 0.8$ Hz), 8.61 (s, 1 H), 7.95 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.85 (t, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 7.84 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.54 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.43 (br s, 1 H), 7.37 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.28 (s, 1 H), 7.23 (dd, 1 H, $J = 2.2, 1.4$ Hz), 4.74 (s, 2 H), 4.28 (s, 2 H), 3.83 (br s, 4 H), 3.81 (br s, 2 H), 3.08 (br s, 2 H), 2.54 (s, 3 H)	
134		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.83 (dd 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.76 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.45 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.23 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.13 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 7.04 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.99 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.72 (d, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 6.71 (td, 1 H, solapado, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 4.56 (s, 2 H), 2.81 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz), 2.63 (t, 2 H, $J = 6.4$ Hz), 2.52 (s, 3 H), 2.36 (s, 6 H)	453.25
135		(400 MHz, DMSO- d_6 /D ₂ O) δ 9.40 (dd, 1 H, $J = 1.8, 0.8$ Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.86 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.82 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.8$ Hz), 7.48 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.41 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.17-7.12 (m, 2 H), 6.75-6.71 (m, 2 H), 4.73 (s, 2 H), 3.32 (br t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 3.02 (br t, 2 H, $J = 8.4$ Hz), 2.90 (s, 6 H), 2.58 (s, 3 H)	
136		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9.08 (s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.6$ Hz), 7.68 (d, 1 H, $J = 9.2$ Hz), 7.47 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.34 (br d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.04 (t, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 6.99 (dd, 1 H, $J = 7.6, 0.4$ Hz), 6.66 (br s, 1 H), 6.53-6.49 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 2.89-2.83 (m, 4 H), 2.56 (s, 6 H), 2.48 (s, 3 H)	453.25
137		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.47 (br s, 1 H), 9.49 (t, 1 H, $J = 0.8$ Hz), 8.63 (s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.85 (dd, 1 H, solapado, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.84 (t, 1 H, solapado, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.37 (d, 1 H, $J = 7.6$ Hz), 7.10 (t, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 6.81 (br s, 1 H), 6.66 (dd, 1 H, $J = 8.0, 1.6$ Hz), 6.58 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 4.75 (s, 2 H), 3.30-3.25 (m, 2 H), 2.94-2.89 (m, 2 H), 2.77 (d, 6 H, $J = 4.8$ Hz), 2.51 (s, 3 H)	
138		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.40 (br s, 1 H), 8.94 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.83 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.80 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.49 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.30-7.27 (m, 1 H), 7.24 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (dt, 1 H, solapado, $J = 7.6, 1.2$ Hz), 7.05 (d, 1 H, solapado, $J = 7.6$ Hz), 6.94-6.93 (m, 2 H), 4.72 (t, 1 H, $J = 5.2$ Hz), 4.54 (d, 2 H, $J = 5.2$ Hz), 2.82 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.31 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz)	421.21
139		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.37 (br s, 1 H), 8.96 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 7.84 (dd, 1 H, $J = 9.2, 1.2$ Hz), 7.79 (dd, 1 H, $J = 9.2, 0.8$ Hz), 7.48 (t, 1 H, $J = 7.8$ Hz), 7.22 (d, 1 H, $J = 8.0$ Hz), 7.06-7.00 (m, 3 H), 6.80 (td, 1 H, $J = 8.0, 1.2$ Hz), 6.76-6.70 (m, 1 H), 4.62 (br s, 1 H, solapado), 4.60 (s, 2 H), 2.80 (q, 2 H, $J = 7.6$ Hz), 1.29 (t, 3 H, $J = 7.6$ Hz)	414.20

Ejemplo Práctico 5

Preparación de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-*N*-metilanilina (Ejemplo 140)

5

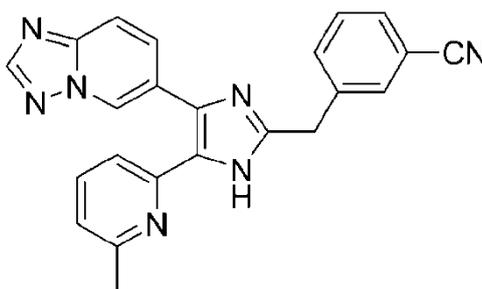


10 A una solución agitada de 1-((1,2,4)triazolo(1,5-*a*)piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (0.20 g, 0.75 mmol) en una mezcla de *ter*-butil metil éter (10 mL) y MeOH (8 mL) se añadieron 2-((2-fluorofenil)(metil)amino)acetaldehído (190 mg, 1.13 mmol) y NH₄OAc (0.15 g, 1.88 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de eliminar el disolvente, la mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (2 × 100 mL), y la solución de CHCl₃ se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para dar el compuesto del título (90 mg, 32%) como un sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.14-7.06 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 7.00-6.94 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 414.20 (MH⁺).

Ejemplo Práctico 6

Preparación de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrilo (Ejemplo 145)

25



30

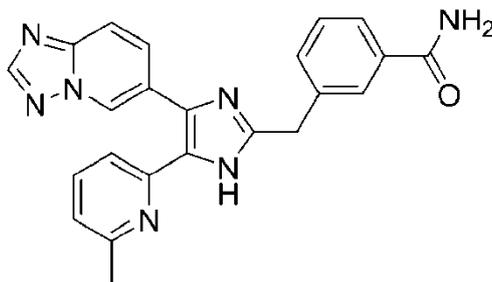
A una solución agitada de 1-((1,2,4)triazolo(1,5-*a*)piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (4.00 g, 15.02 mmol) en una mezcla de *ter*-butil metil éter (30 mL) y MeOH (30 mL) se añadieron 3-(fomilmetil)benzonitrilo (preparada de acuerdo con el método descrito en WO 02/096875 A1) (6.54 g, 45.07 mmol) y NH₄OAc (11.58 g, 150.24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Después de eliminar el disolvente, la mezcla se extrajo con EtOAc (2 × 150 mL), y la solución de EtOAc se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para dar el compuesto del título (1.92 g, 33%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.70 (br s, 1 H), 9.53 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, *J* = 9.2, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1 H, *J* = 2.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, *J* = 9.2 Hz), 7.74-7.71 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H, solapado, *J* = 7.6 Hz), 7.56 (t, 1 H, *J* = 7.8 Hz), 7.47 (br s, 1 H), 7.15 (d, 1 H, *J* = 7.6 Hz), 4.18 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 392.18 (MH⁺).

40

Ejemplo Práctico 7

Preparación de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida (Ejemplo 147)

45



5 A una solución agitada de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)benzonitrilo (41 mg, 0.10 mmol) en EtOH (2 mL) se añadieron H₂O₂ al 28 % (13.9 mL, 0.11 mmol) y NaOH 1N (0.39 mL, 0.39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h y después, se le añadió HCl 1 N a 0°C para ajustar el pH a 7-8. Después de eliminar el disolvente, el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). La solución de CH₂Cl₂ se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró, y se evaporó hasta la sequedad a presión reducida. El residuo se purificó por MPLC en gel de sílice mediante el uso de una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:9 (v/v)) como eluyente para dar el compuesto del título (15 mg, 35%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, solapado, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, J = 9.2 Hz), 7.56 (d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.44 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.39 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.26 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.60 (br s, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 410.19 (MH⁺).

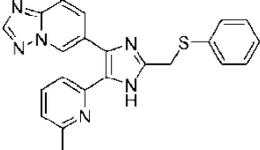
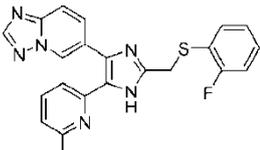
Los compuestos enumerados en la siguiente Tabla 2 se prepararon en una manera análoga a los descritos en los Ejemplos Prácticos 5-7 anteriores. Los datos de espectroscopía de masa de estos compuestos se incluyen en la Tabla 2.

20

TABLA 2

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
140		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.82 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.78 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.49 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.25 (br d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.14-7.06 (m, 3 H), 7.04 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.00-6.94 (m, 1 H), 4.44 (s, 2 H), 2.91 (s, 3 H), 2.58 (s, 3 H)	414.20
141		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.80-7.78 (m, 2 H), 7.48 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 7.35-7.30 (m, 1 H), 7.24 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.08-7.05 (m, 3 H), 7.02 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.67 (s, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)	421.20
142		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.86 (dd, 1 H, J = 1.6, 1.2 Hz), 8.18 (s, 1 H), 7.62 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.57 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.2 Hz), 7.43 (t, 1 H, J = 8.0 Hz), 7.24 (dd, 1 H, J = 2.4, 1.6 Hz), 7.14 (t, 1 H, solapado, J = 8.0 Hz), 7.13 (d, 1 H, solapado, J = 8.0 Hz), 7.04 (ddd, 1 H, J = 8.0, 1.2, 0.8 Hz), 6.97 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.83 (ddd, 1 H, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 4.54 (s, 2 H), 2.99 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H)	439.22
143		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (br s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (dd, 1 H, J = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, J = 9.2, 0.8 Hz), 7.44 (t, 1 H, J = 7.8 Hz), 7.40-7.28 (m, 5 H), 7.20 (br d, 1 H, J = 8.0 Hz), 6.99 (d, 1 H, J = 7.6 Hz), 4.21 (s, 2H), 2.51 (s, 3 H)	367.18

144		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.37 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.77 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.39 (td, 1 H, <i>J</i> = 7.6, 1.6 Hz), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.21 (br d, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.14 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8.4, 1.2 Hz), 7.02 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.24 (s, 2 H), 2.55 (s, 3 H)	385.17
145		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.70 (br s, 1H), 9.53 (br s, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 7.96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.8 Hz), 7.84 (d, 1 H, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.74-7.71 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.56 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.47 (br s, 1 H), 7.15 (d, 1 H <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.18 (s, 2 H), 2.47 (s, 3H)	392.18
146		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.51 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 0.8 Hz), 8.65 (s, 1 H), 8.08 (br s, 1 H), 7.97 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.95 (br d, solapado, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.85-7.79 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6, 1.2 Hz), 7.61 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.55 (s, 2 H), 2.50 (s, 3 H)	
147		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (br s, 1 H), 8.32 (s, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.69 (d, 1 H, <i>J</i> = 9.2 Hz), 7.56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.26 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.21 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.60 (br s, 1 H), 6.27 (br s, 1 H), 4.15 (s, 2 H), 2.44 (s, 3 H)	410.19
148		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.77-7.72 (m, 2 H), 7.51 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.32-7.25 (m, 3H), 7.06 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.00 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7.6 Hz), 6.97 (d, 2 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 5.22 (s, 2H), 2.54 (s, 3 H)	383.17
149		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.2 Hz), 8.38 (s, 1 H), 7.80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.56 (t, 1H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.31 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.19 (td, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz), 7.14-7.06 (m, 3 H), 7.01-6.95 (m, 1 H), 5.34 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	401.17
150		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1.6, 1.2 Hz), 8.32 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.2 Hz), 7.52 (t, 1 H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.42-7.37 (m, 1 H), 7.31-7.26 (m, 3 H), 7.25 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.07 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.23 (s, 2 H), 2.55 (s, 3H)	408.17
151		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8.94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.6 Hz), 8.31 (s, 1 H), 7.76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.51-7.47 (m, 2 H), 7.42 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 1.2 Hz), 7.31 (t, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.23 (d, 1H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 7.12 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 7.04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 5.22 (s, 2 H), 2.51 (s, 3 H)	426.18

152		(400 MHz, COCl ₃) δ 8.89 (t, 1 H, <i>J</i> = 1.4 Hz), 8.35 (s, 1 H), 7.76-7.19 (m, 2 H), 7.45 (t, 1H, <i>J</i> = 7.8 Hz), 7.39-7.36 (m, 2 H), 7.30-7.26 (m, 2 H), 7.23-7.19 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7.6 Hz), 4.26 (s, 2 H), 2.49 (s, 3 H)	399.15
153		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (br s, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 7.78 (dd, 1H, <i>J</i> = 9.2, 0.8 Hz), 7.72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9.2, 1.6 Hz), 7.54-7.48 (m, 2 H), 7.31-7.27 (m, 1 H), 7.25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 7.13-7.08 (m, 2 H), 7.06 (d, 1 H, <i>J</i> = 8.0 Hz), 4.30 (s, 2 H), 2.64 (s, 3 H)	417.15

Datos biológicos

- 5 La actividad biológica de los compuestos de la invención puede evaluarse con el uso de los siguientes ensayos:

Ensayo libre de células para evaluar la inhibición de la fosforilación de ALK5 quinasa

- 10 La proteína ALK5 se expresó en células de insecto Sf9 como una proteína de fusión con GST humana recombinante con el uso del sistema de expresión de baculovirus. La proteína expresada se purificó mediante cromatografía de afinidad con el uso de GSH-agarosa (Sigma-Aldrich). El ensayo de quinasas se realizó en FlashPlates™ de 96 pocillos de Perkin Elmer (Boston, MA, EE.UU.) en un volumen de reacción de 50 µL. El coctel de reacción se pipeteó en cuatro etapas en el siguiente orden: 20 µL de tampón del ensayo (tampón estándar), 5 µL de solución de ATP en H₂O, 5 µL de cada compuesto de prueba de fórmula (I) en DMSO al 10%, 10 µL de GSK3 (14-27) (200 ng)/10 µL de solución de ALK5
- 15 (1 ng) (premezclado). El coctel de reacción contenía HEPES-NaOH 60 mM, pH 7.5, MgCl₂ 3 mM, MaCl₂ 3 mM, Na₃VO₄ 3 µM, DTT 1.2 mM, PEG₂₀₀₀₀ a 50 µg/mL, [γ-³³P]-ATP 1 µM (aproximadamente 2.5 10⁵ **Error! Dígitos esperados.** cpm por pocillo), GSK3 a 200 ng/10 µL (14-27), y ALK5 a 1 ng/10 µL. El coctel de reacción se incubó a 30°C durante 60 min. La reacción se detuvo con 50 µL de H₃PO₄ al 2% (v/v), y las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µL de NaCl al 0.9% (p/v). El ensayo se realizó con un sistema robótico BeckmanCoulter Biomek 2000. La incorporación de ³³P_i (conteo de "cpm") se determinó con un contador de centelleo de microplacas (Microbeta, Wallac).
- 20

Los compuestos de fórmula (I) típicamente mostraron valores de IC₅₀ menores que 1 µM; algunos mostraron valores de IC₅₀ menores que 0.1 µM; y algunos incluso mostraron valores de IC₅₀ menores que 10 nM, lo que se muestra en la

25

Tabla 3

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
1	13.10	51	12.30
2	6.68	52	23.40
5	9.41	53	60.10
6	17.40	54	9.93
7	8.96	55	6.70
8	9.84	58	39.60
9	6.39	59	19.50
10	9.41	60	4.83
12	6.16	63	32.10
14	10.70	64	20.60
15	12.30	65	29.70
16	7.54	66	9.14
17	14.60	67	54.60
18	6.54	68	11.00

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
20	4.53	69	24.50
22	17.10	70	12.80
23	13.90	71	59.10
24	9.07	72	16.60
26	15.60	73	78.00
27	18.00	74	39.50
28	17.40	75	15.40
29	14.30	76	39.00
30	10.60	77	15.30
31	8.01	78	15.10
33	14.20	79	46.60
34	16.20	138	9.40
35	46.00	139	23.20
36	14.20	140	49.80
37	11.90	141	118.00
40	29.60	142	153.00
42	14.40	143	19.80
43	14.30	144	25.10
44	48.10	145	12.40
45	57.50	147	40.00
46	44.20	148	13.10
47	14.40	149	25.40
48	24.10	150	23.90
49	15.30	151	22.50
50	50.70	152	20.70

Ensayo libre de células para evaluar la inhibición de la fosforilación de ALK4 quinasa

5 La inhibición de la fosforilación de ALK4 quinasa por los compuestos de prueba de fórmula (I) puede determinarse en una manera similar a la descrita anteriormente para la inhibición de ALK5 excepto que se usó ALK4 marcado con GST (Invitrogen Corporation) y RBER-CHKtido en lugar de ALK5 marcado con GST y GSK3 (14-27).

10 Los compuestos de fórmula (I) típicamente mostraron valores de IC₅₀ menores que 1 μM; algunos mostraron valores de IC₅₀ menores que 0.1 μM; y algunos incluso mostraron valores de IC₅₀ menores que 10 nM.

Perfil de selectividad de quinasas

15 Los ensayos de quinasas se realizaron en placas FlashPlates™ de 96 pocillos de Perkin Elmer en un volumen de reacción de 50 μL. El coctel de reacción se pipeteó en cuatro etapas en el siguiente orden: 15 μL de solución de ATP en H₂O, 20 μL de tampón del ensayo (tampón estándar), 5 μL de Ejemplo 2 en DMSO al 10%, 10 μL de la mezcla de enzima/sustrato en H₂O. El coctel de reacción contenía HEPES-NaOH 70 mM, pH 7.5, MnCl₂ 3 mM, Na₃VO₄ 3 μM, DTT 1.2 mM, [γ-³³P]-ATP 1 μM (aproximadamente 6 x 10⁵ Error! Dígito esperado.cpm por pocillo), proteína quinasa (cantidades variables), y sustrato (cantidades variables). Los cocteles de reacción se incubaron a 30 °C durante 60 min. La reacción se detuvo con 50 μL de H₃PO₄ 2% (v/v), y las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 μL de NaCl al 0.9% (p/v). Todos los ensayos se realizaron con un sistema robótico BeckmanCoulter Biomek 2000/SL. La incorporación de ³³P_i (conteo de "cpm") se determinó con un contador de centelleo de microplacas.

20

Tabla 4

Proteína quinasa	IC ₅₀ (μ M)	% inhibición a 10 μ M	% inhibición a 1 μ M
ALK5	0.00668		
ALK4	0.0173		
P38 α	1.720		
VEGF-R1	0.391		
VEGF-R2	0.097		
VEGF-R3	0.257		
ALK1		66	20
ALK2		71	17
ALK3		27	-6
AKT1		3	0
CDK1/CycA		2	5
CHK1		5	-2
DAPK1		11	5
EGF-R wt		43	-8
ERK1		66	17
GSK3 α		15	10
MEK1 wt		47	14
MET wt		12	-5
MST1		3	-7
PAK1		-3	-7
PDGFR α wt		91	53
PDGFR β		87	47
PKA		18	-7
PKC α		4	-9
ROCK1		9	3
RPS6KA1		14	6
STK23		-1	-4

Ensayo para evaluar la inhibición celular de la señalización de TGF- β

5 Las células estables HaCaT-3TP-Luc o las células estables 4T1-3TP-Luc que tienen el plásmido de expresión de p3TP-Luc (neo) se sembraron a 2.5×10^4 células/pocillo o 5×10^5 células/pocillo en placa de 96 pocillos, respectivamente. Las células se trataron simultáneamente con TGF- β 1 (2 ng/mL) en FBS al 0.2% en presencia o ausencia de cada compuesto de prueba de fórmula (I) a aproximadamente 60-70% de confluencia durante 24 h a 37°C en CO₂ al 5%. Los lisados celulares se prepararon con el uso del sistema de ensayo de Luciferasa (Promega) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, y la luminiscencia se midió mediante un luminómetro, Micro Lumat Plus (Berthold, Alemania).

10 Los compuestos de fórmula (I) típicamente mostraron valores de IC₅₀ menores que 1 μ M; algunos mostraron valores de IC₅₀ menores que 0.1 μ M; y algunos incluso mostraron valores de IC₅₀ menores que 10 nM.

15 Ensayo de inmunofluorescencia

20 Las células MCF10A se sembraron en cristal de cubierta en una placa de 6 pocillos a 2×10^5 células/pocillo. Después de 12 h, cuando las células se adherieron, el medio de FBS al 10% se cambió a medio de FBS al 0.5%. Veinticuatro horas más tarde, las células se trataron con TGF- β 1 (2 ng/mL) con o sin el Ejemplo 2 (1 μ M) durante 2 h. Después, las células se fijaron con solución de formaldehído al 4% durante 30 min a temperatura ambiente y se inactivó con solución

5 inactivante (NH₄Cl 50 mM en PBS) durante 15 min. Después de lavarse tres veces con PBS, las células se incubaron con solución de bloqueo/permeabilización (BSA al 1% y Triton X-100 al 0.1% en PBS) durante 1 h a temperatura ambiente y se incubaron con anticuerpo anti-Smad2/3 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) durante la noche a 4°C. La fluorescencia se visualizó mediante anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón conjugado con Cy3 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Bar Harbor, ME, EE.UU.). Los núcleos de las mismas células se tiñeron con solución de DAPI. Las células se analizaron con el uso del sistema de microscopía confocal láser LSM 510 META (Carl Zeiss, Alemania).

10 El Ejemplo 2 suprimió la translocación nuclear de Smad2/3 inducida por TGF-β1 en células MCF10A.

Ensayo de cicatrización de heridas

15 Las células MCF10A se sembraron a 2×10^5 células/pocillo en placa de 6 pocillos. Cuando cada pocillo estuvo ocupado por células en más del 80% del área, el FBS al 10% se cambió a FBS al 0.2%. Después de 24 h, se produjo una herida mediante una punta de pipeta plástica, y después las células se trataron con TGF-β1 (2 ng/mL) con o sin el Ejemplo 2 (1 μM) durante 16 h. El cambio del área de la herida de 0 a 16 h se calculó en base al programa Image J (National Institutes of Health, MD, EE.UU.) en base a imágenes de contraste de fase de células tomadas mediante microscopio.

20 El Ejemplo 2 suprimió la migración celular inducida por TGF-β1 en células MCF10A.

Ensayo de invasión en Matrigel

25 La superficie superior de Transwells (6.5 mm de diámetro, 8 μm de tamaño de poros; Corning, Lowell, MA, EE.UU.) se recubrió con 20 μL de Matrigel diluido (BD Biosciences). Las células 4T1 se sembraron a 4×10^4 células/pocillo en la cámara superior de transwell en medio libre de suero con o sin TGF-β1 (2 ng/mL) en la presencia o ausencia del Ejemplo 2. La cámara inferior se llenó con FBS al 10% con TGF-β1 (2 ng/mL) en la presencia o ausencia del Ejemplo 2. Después de la incubación durante 20 h a 37°C en CO₂ al 5% las células restantes en la superficie superior de la membrana se retiraron con un hisopo de algodón, y las células teñidas con DAPI restantes en la superficie inferior se observaron con el uso de microscopía de fluorescencia. La cantidad de células promedio por campo de visión se obtuvo a partir de 5 campos al azar.

30 El Ejemplo 2 suprimió la invasión celular inducida por TGF-β1 en el ensayo de invasión en matrigel.

Estudio de crecimiento celular

35 Las células 4T1 o las células MCF1 0A se sembraron en placa de 96 pocillos a 5×10^3 células por pocillo. Después que las células se adhirieron, las células se trataron con el Ejemplo 2 disuelto en DMSO en medio con suero al 0.2%. Después de la incubación durante cuatro días, la viabilidad celular se determinó mediante ensayo de SRB.

40 El Ejemplo 2 no mostró efecto sobre el crecimiento de células 4T1 y aumentó ligeramente el crecimiento de células MCF10A sin significación, por lo tanto, sugiere que el efecto anti-metastásico del Ejemplo 2 no se debió a la inhibición primaria del crecimiento tumoral.

Efecto anti-metastásico en el modelo de ratones BALB/c xenoinjertados con 4T1

45 Los ratones BALB/c hembras se adquirieron de Orient Bio Inc. (Seúl, Corea). Los animales se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (22°C) y se les proporcionó alimento y agua *ad libitum*. Las células 4T1 (1.2×10^4 células) se suspendieron en PBS y se implantaron en la almohadilla de grasa mamaria izquierda #4 de ratones BALB/c hembras de cinco a seis semanas de edad (día 0). En el Experimento 1, el tratamiento se inició después de la implantación del tumor (día 0). El Ejemplo 3 (13.6 o 27.3 mg/kg) disuelto en agua se suministró a los ratones por vía oral dos veces al día por cinco días consecutivos por semana durante cuatro semanas. En el Experimento 2, el tratamiento se inició en el día 4. El Ejemplo 2 (5, 10, 20, o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial se suministró a los ratones por vía oral en cinco días consecutivos por semana durante tres semanas. En el Experimento 3, el tratamiento se inició en el día 4. El Ejemplo 2 (5, 10, 20, o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial se suministró a los ratones por vía oral cada dos días (tres veces por semana) durante 24 días. En el Experimento 4, las células 4T1 (**Error! Dígito esperado.** 1×10^4 células) se suspendieron en PBS y se implantaron en la almohadilla de grasa mamaria izquierda #4 de ratones BALB/c hembras de diez semanas de edad (día 0). El tratamiento se inició en el día 10. El Ejemplo 61 (43.6 mg/kg) disuelto en solución salina se suministró a los ratones por vía intraperitoneal cada dos días durante 2.5 semanas. En todos los Experimentos, los ratones se sacrificaron a las 24 a 72 h después de la última dosificación, y la solución de tinta India al 15% (Hardy Diagnostics) en PBS se inyectó inmediatamente en la tráquea. Los pulmones teñidos con tinta India se aislaron y se destiñeron con solución de Fekét (etanol al 60%, formaldehído al 3%, y ácido acético al 4% en PBS) durante al menos 20 min. La cantidad de nódulos metastásicos se contó en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón, y se tomó una fotografía de pulmón con una cámara digital. El tamaño tumoral se midió con el uso de calibres, y el volumen tumoral se calculó mediante el uso de la siguiente ecuación:

60

65

$$\text{Volumen del tumor} = (0.5236) \times (\text{ancho})^2 \times (\text{largo})$$

Los Ejemplos 2, 3, y 61 redujeron significativamente la cantidad de nódulos metastásicos en el pulmón.

5 En el Experimento 3, se realizó un análisis por transferencia Western para examinar el efecto del Ejemplo 2 sobre la fosforilación de Smad2 en tejidos tumorales. Los ratones se administraron con tampón de vehículo (HCl 4 mM, BSA al 1 mg/mL) o TGF- β 1 (50 ng/ratón) en tampón de vehículo por vía intravenosa 2 h antes de sacrificar a los ratones. Los tejidos tumorales de los ratones se lisaron en tampón de RIPA [Tris 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, dodecil sulfato de sodio al 0.1%, desoxicolato de sodio al 0.5%, NP-40 al 1%, NaF 1 mM, Na₃VO₄ 1 mM, PMSF 1 mM, un coctel de inhibidores de proteasas (1 tableta de coctel de inhibidores de proteasas de Roche Diagnostics GmbH/10 mL) (Roche)] durante 20 min en hielo. Los lisados se limpiaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 20 min. El contenido de proteínas de los sobrenadantes se determinó con el uso del kit para el ensayo de proteínas Micro-BCA (ácido bicinónico) (Thermo Scientific). Los lisados que contenían 20-50 μ g de proteína total se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y después se transfirieron electroforéticamente a las membranas de transferencia de difluoruro de polivinilideno (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.). Las membranas se bloquearon con BSA al 5 % (Sigma-Aldrich) en PBS que contenía Tween-20 al 0.5% (PBST) durante 1 h y se incubaron durante la noche a 4°C con uno de los siguientes anticuerpos: anti-fosfo-Smad2 (Millipore), anti-Smad2/3 (BD Transduction Laboratories, NJ, EE.UU.), o anti- β -actina (Sigma-Aldrich) en PBST que contenía BSA al 1%. Las membranas se lavaron tres veces con PBST y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) o anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP (SantaCruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE.UU.) a temperatura ambiente durante 1 h. Los anticuerpos unidos se detectaron con el uso del reactivo Luminol para transferencia Western (SantaCruz Biotechnology). Las intensidades de las bandas se analizaron con el uso de un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM, Tokio, Japón).

25 El Ejemplo 2 suprimió la fosforilación de Smad2 inducida por TGF- β 1 en los tejidos tumorales.

Efecto antimetastásico en un modelo de cáncer de mama en ratones de MMTV/c-Neu

30 Los ratones transgénicos MMTV/c-Neu, hembras, se adquirieron de Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, EE.UU.). Los animales se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada SPF (22°C) y se les proporcionó alimento y agua *ad libitum*. En el Experimento 1, el Ejemplo 61(43.6 mg/kg) disuelto en solución salina se suministró a ratones MMTV/c-Neu de treinta y dos semanas de edad por vía intraperitoneal cada dos días durante tres semanas. En el Experimento 2, el Ejemplo 3 (43.6 mg/kg) disuelto en solución salina se suministró a ratones MMTV/c-Neu de treinta y dos semanas de edad por vía intraperitoneal en días alternos durante diez semanas. Los ratones se sacrificaron a las 35 24 h después de la última dosificación, y los tejidos de tumor mamario y pulmón se analizaron mediante tinción de hematoxilina y eosina (H y E). Para analizar el nivel de ARNm de β -caseína en tejidos de tumor mamario y pulmón, el ARNm total se aisló de estos tejidos con el uso del reactivo TRIzol (Invitrogen Corporation) y el RNeasy Mini kit (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los ADNc se sintetizaron a partir de 2 μ g de ARN total con el uso de cebadores aleatorios (Invitrogen Corporation) mediante RTasa de MMLV (Invitrogen Corporation) durante 1 h a 37°C y se sometieron a amplificación por PCR con el uso de la Taq polimerasa (Promega) y los siguientes cebadores específicos de genes: GAPDH de ratón (directo) 5'-ATG TGF CCG TCG TGG ATC TGA-3' e (inverso) 5'-TTG AAG TCG CAG GAG ACA ACC-3', β -caseína de ratón (directo) 5'-TCC CAC AAA ACA TCC AGC C-3' e (inverso) 5'-ACG GAA TGFTGF GGA GTG G-3'. El ADN amplificado se analizó mediante electroforesis en gel de agarosa.

45 El Ejemplo 61 redujo significativamente la cantidad de lesiones metastásicas en el pulmón. Se detectó un nivel significativo de ARNm de β -caseína (un marcador de diferenciación en tejido mamario) en el pulmón de ratones MMTV/c-Neu. Los Ejemplos 3 y 61 inhibieron significativamente el nivel de expresión del ARNm de β -caseína en el pulmón, lo que demuestra su efecto antimetastásico.

50 La actividad de MMP-9 y MMP-2 en el tumor mamario primario se midió mediante zimografía con gelatina. Los tejidos tumorales de ratones (30 mg) se lisaron en 500 μ L de tampón de RIPA (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, dodecil sulfato de sodio al 0.1%, desoxicolato de sodio al 0.5%, NP-40 al 1%, inhibidor de proteasa sin EDTA) durante 10-20 min en hielo. Los lisados se limpiaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 10 min. El contenido de proteínas de los sobrenadantes se determinó con el uso del kit para el ensayo de proteínas Micro-BCA (Thermo Scientific). Las muestras de carga se prepararon mediante adición del tampón de carga (Tris 0.5 M, pH 6.8, glicerol al 50%, SDS al 10%, y solución de bromofenol azul al 1%) a los lisados que contenían 15 μ g de proteína total. Las muestras de carga se calentaron a 60°C durante 5 min y se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida al 10% que contenía gelatina al 0.2%. El gel se lavó dos veces con tampón de lavado [Triton-X100 al 2.5%, Tris-HCl 0.05 M, pH 7.5, y NaCl 0.1 M] durante 30 min a temperatura ambiente. Después, el gel se incubó en tampón de incubación [Tris-HCl 0.05 M, pH 7.5, NaCl 0.15 M, CaCl₂0.01 M, Na₃al0.02%, y ZnCl₂1 μ M] a 37°C durante 16-18 h con agitación. El gel se tiñó con solución de R250 de azul de Coomassie al 0.5% que contenía metanol al 5% y ácido acético al 10% durante 2-4 h a temperatura ambiente y se destiñó dos veces mediante solución de decoloración (metanol al 5% y ácido acético al 10%) durante 30 min a temperatura ambiente. La imagen del gel se obtuvo con el uso de un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM) en modo cybergreen.

El Ejemplo 3 inhibió significativamente la actividad de MMP-9 y MMP-2 en el tumor mamario primario.

Efecto anti-fibrótico en el modelo de fibrosis hepática por ligadura del conducto biliar

5 Las ratas machos Sprague-Dawley (SD) de seis semanas de edad se adquirieron de Orient Bio Inc. En el Experimento 1, las ratas SD que pesaron 180-200 g se dividieron al azar en cinco grupos experimentales: ratas control con falsa lesión (n = 5), ratas con falsa lesión tratadas con el Ejemplo 3 (43.6 mg/kg, n = 5), ratas con ligadura del conducto biliar (BDL) (n = 10), ratas con BDL tratadas con 21.8 o 43.6 mg/kg del Ejemplo 3 (n = 10). En el Experimento 2, las ratas SD que pesaron 180-200 g se dividieron al azar en cinco grupos experimentales: ratas control con falsa lesión (n = 5), ratas con BDL (n = 10), ratas con BDL tratadas con 5, 10, o 20 mg/kg del Ejemplo 2 (n = 10). Para la BDL, los animales se anestesiaron con zoletil (20 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg), y el conducto biliar común se expuso y se ligó doblemente con el uso de seda 3-0. La solución de la primera ligadura se colocó por debajo de la unión del conducto hepático, y la segunda se colocó anterior a la entrada del conducto pancreático. El conducto biliar común se cortó después entre las dos ligaduras. En las ratas con falsa lesión, se realizó una incisión en el abdomen y después se cerró sin ningún tratamiento. El tratamiento se inició dentro de 2 h después del procedimiento quirúrgico. Tanto el Ejemplo 3 disuelto en solución salina (Experimento 1) como el Ejemplo 2 disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (Experimento 2) se suministró a las ratas por vía oral tres veces por semana durante cuatro semanas a partir de la cirugía de BDL. Los animales se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (a 21°C) y se les suministró alimentos y agua sometidos a autoclave. A las 48 h después de la última dosificación, los animales se sacrificaron, y se extrajo suero, bazo y hígados. Los hígados se cortaron sagitalmente en varias partes, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido, y se mantuvieron a -70°C. Una parte de los hígados se sumergió en formalina tamponada neutra al 10% para los exámenes histopatológicos. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con nuestras directrices institucionales. La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) en suero se determinó con el uso de un kit para un ensayo enzimático espectrofotométrico (Asan Pharm. Co., Ltd., Hwaseong-si, Corea) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El instrumento automatizado se usó además para analizar la bioquímica general en suero. Las muestras de hígado se fijaron en formalina neutra tamponada al 10% antes del procesamiento de rutina en bloques embebidos en parafina. Las secciones (5 µm de grosor) se cortaron y tiñeron con hematoxilina y eosina (HyE), y se examinaron por microscopía óptica. Los tejidos hepáticos se lisaron en tampón de RIPA [Tris 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, dodecil sulfato de sodio al 0.1%, desoxicolato de sodio al 0.5%, NP-40 al 1%, NaF 50 mM, 1 mM Na₃VO₄, PMSF 1 mM, un coctel de inhibidores de proteasas (1 tableta de coctel de inhibidores de proteasas de Roche Diagnostics GmbH/10 mL) (Roche)] durante 20 min en hielo. Los lisados se limpiaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 20 min. El contenido de proteínas de los sobrenadantes se determinó con el uso del kit de ensayo de proteínas Micro-BCA (Thermo Scientific). Los lisados que contenían 20-60 µg de proteína total se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio al 6-10% y después se transfirieron a membranas de nitrocelulosa (Whatman®, Alemania) o de difluoruro de polivinilideno (Millipore). Las membranas se bloquearon con BSA al 5% (Sigma-Aldrich) o solución de leche seca sin grasa al 5% durante 1 h y se incubaron durante la noche a 4°C con uno de los siguientes anticuerpos: anticuerpo de conejo antifosfo-Smad3 (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, Estados Unidos), anticuerpo de conejo anti-α-SMA (Millipore), anticuerpo de ratón anti-fibronectina, anticuerpo de ratón anti-vimentina (BD Biosciences), o anticuerpo de ratón anti-β-actina (Sigma-Aldrich). Las membranas se lavaron tres veces con solución salina tamponada con Tris y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP o anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP (SantaCruz Biotechnology) a temperatura ambiente durante 1 h. Los anticuerpos unidos se detectaron con el uso de un kit de ECL (GE Healthcare, Princeton, NJ, EE.UU.). Las intensidades de las bandas se analizaron con el uso de un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM).

Las ratas con BDL mostraron pérdida del peso corporal y aumento del peso de órganos (hígado y bazo) en comparación con las ratas control con falsa lesión. Los Ejemplos 2 y 3 recuperaron la pérdida del peso corporal y disminuyeron el peso de órganos (hígado y bazo) en las ratas con BDL. Un aumento significativo en ALT y AST en suero se observó en ratas con BDL en comparación con animales falso lesionados. Los Ejemplos 2 y 3 mejoraron la ALT y AST en el suero de ratas con BDL. El Ejemplo 3 inhibió la señalización de Smad y suprimió α-SMA, fibronectina y vimentina en el hígado de ratas con BDL. El Ejemplo 2 suprimió α-SMA y fibronectina en el hígado de ratas con BDL. Los hígados de ratas con BDL mostraron cambios histológicos típicos caracterizados por una alteración de la arquitectura central ± central y formación de fibrosis en puente en comparación con los hígados de ratas normales. Los Ejemplos 2 y 3 anularon grandemente los cambios histológicos inducidos por BDL.

Tabla 5

Grupos (mg/kg)		Peso corporal (g)	Peso de órganos			
			Hígado (g)	Bazo (g)	Hígado/Cuerpo (%)	Bazo/Cuerpo (%)
Falso lesionado	Vehículo	357 ± 5.2	11.7 ± 0.36	0.78 ± 0.06	3.28 ± 0.07	0.22 ± 0.02
	Ejemplo 3 (43.6)	354 ± 12.2 ^{##}	11.8 ± 0.71	0.81 ± 0.04	3.34 ± 0.12	0.23 ± 0.01
BDL	Vehículo	308 ± 6.1 ^{**}	22.8 ± 1.30 ^{**}	2.01 ± 0.14 ^{**}	7.43 ± 0.44 ^{**}	0.65 ± 0.04 ^{**}
	Ejemplo 3 (21.8)	340 ± 9.6 [#]	16.4 ± 10.72 ^{**,#}	1.30 ± 0.07 ^{**}	4.85 ± 0.26 ^{**,#}	0.39 ± 0.03 ^{**,#}
	Ejemplo 3 (43.6)	335 ± 8.4	16.1 ± 0.57 ^{**,#}	1.19 ± 0.09 ^{**}	4.84 ± 0.26 ^{**,#}	0.36 ± 0.03 ^{**,#}

Los datos representan la media ± S.E. (n = 5-8)
^{**}: p < 0.01 vs. falso lesionado. [#]: p < 0.05 vs. BDL. ^{##}: p < 0.01 vs. BDL.

Tabla 6

Grupos (mg/kg)		Peso corporal (g)	Peso de órganos			
			Hígado (g)	Bazo (g)	Hígado/Cuerpo (%)	Bazo/Cuerpo (%)
Falso lesionado	Vehículo	345 ± 6.3	12.1 ± 0.77	0.83 ± 0.05	3.51 ± 0.21	0.24 ± 0.02
BDL	Vehículo	315 ± 16.1 [*]	20.3 ± 2.45 ^{**}	2.54 ± 0.29 ^{**}	6.39 ± 0.51 ^{**}	0.80 ± 0.05 ^{**}
	Ejemplo 2 (5)	324 ± 7.3	17.5 ± 1.82	2.00 ± 0.28 ^{**}	5.46 ± 0.62	0.63 ± 0.09 ^{**}
	Ejemplo 2 (10)	312 ± 10.4	15.8 ± 1.88	1.57 ± 0.12 [#]	5.08 ± 0.60	0.51 ± 0.05 [#]
	Ejemplo 2 (20)	312 ± 8.4 [*]	15.2 ± 1.80	1.50 ± 0.16 [#]	4.88 ± 0.63	0.48 ± 0.05 [#]

Los datos representan la media ± S.E. (n = 5-8)
^{*}: p < 0.05 vs. falso lesionado. ^{**}: p < 0.01 vs. falso lesionado. [#]: p < 0.05 vs. BDL.

5

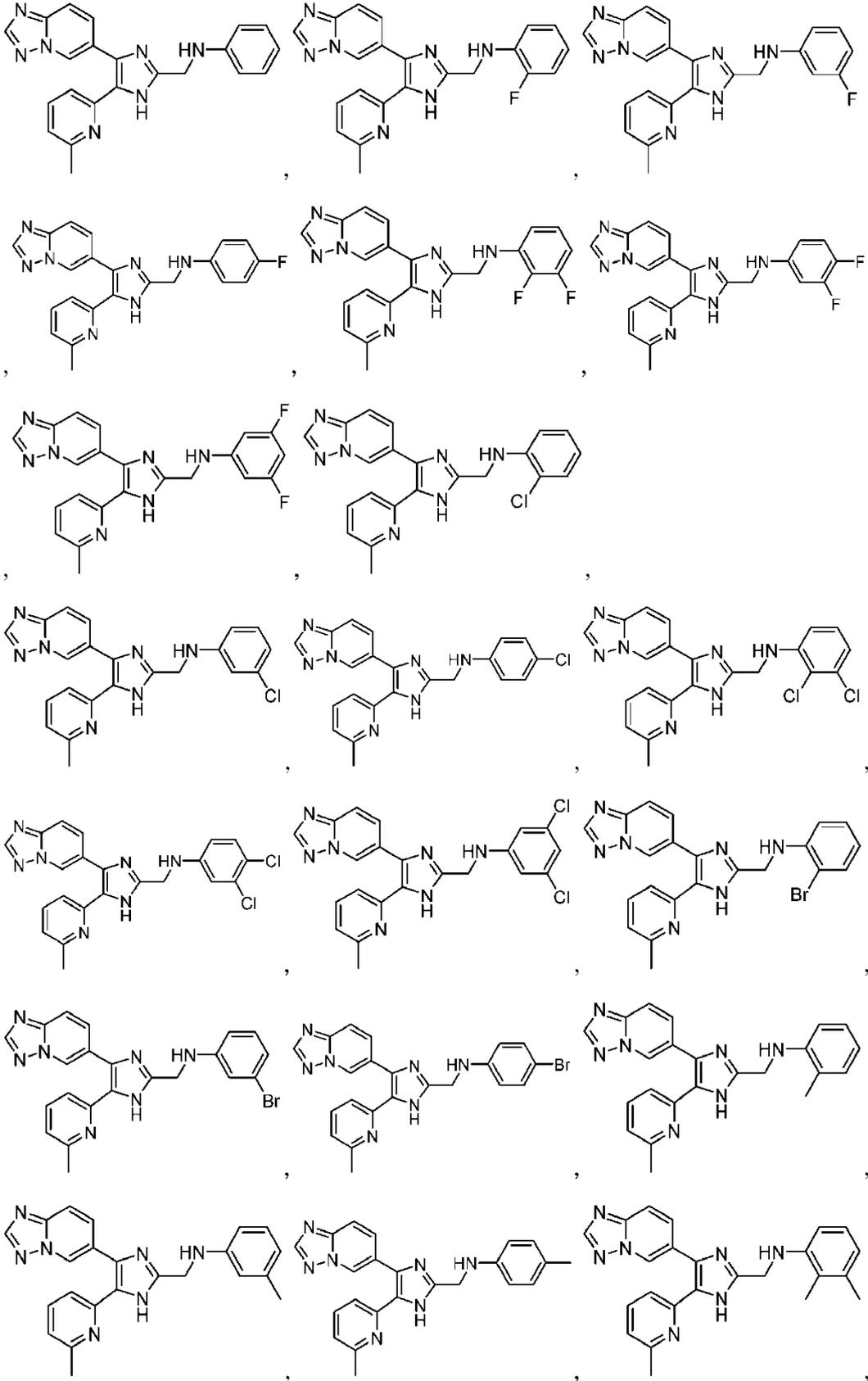
Efecto anti-fibrótico en el modelo de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina

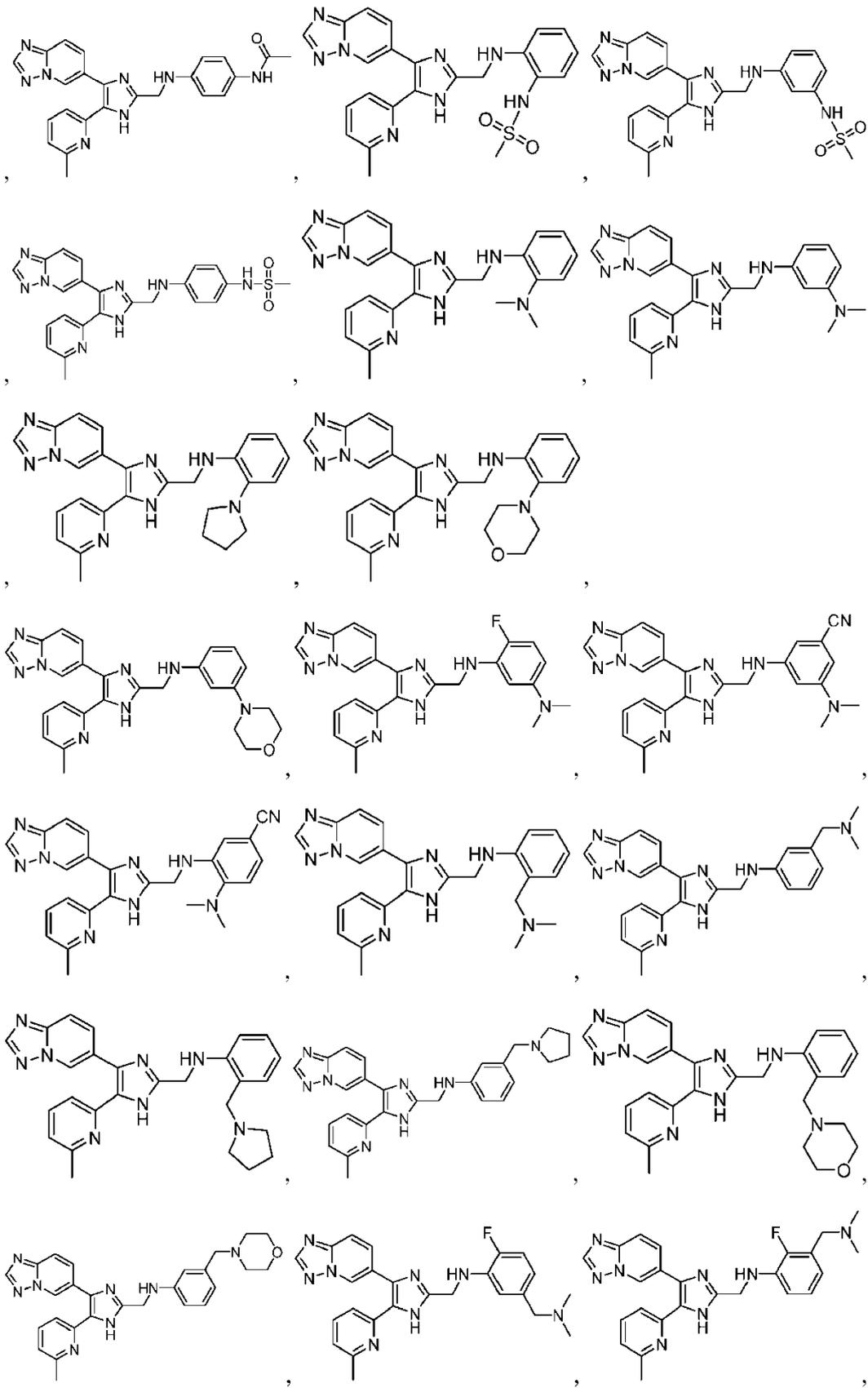
Los ratones ICR machos de seis semanas de edad se adquirieron de Orient Bio Inc. Los ratones que pesaron 31-35 g se dividieron al azar en cinco grupos experimentales: ratones control con falsa lesión (solución salina, n = 6), ratones tratados con bleomicina (BLM) (n = 10), ratones tratados con BLM y tratados con 5, 10, o 20 mg/kg del Ejemplo 2 (n = 10). Para la inducción de la fibrosis pulmonar, los ratones se anestesiaron con zoletil (10 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) y se les administró BLM (administrada como sulfato de BLM, 1 mg/kg) (MBCell, Los Angeles, CA, EE.UU.) disuelto en 60 µL de solución salina una vez en el día 0 a través de instilación intratraqueal. El Ejemplo 2 disuelto en formulación de fluido gástrico artificial se suministró a los ratones por vía oral cinco veces por semana durante dos semanas a partir del día 7. Los animales se mantuvieron en una habitación con temperatura controlada (a 21°C) y se les suministró alimentos y agua sometidos a autoclave. A las tres semanas después de la cirugía, los animales se sacrificaron, y se extrajeron los pulmones. Los pulmones se cortaron sagitalmente en varias partes, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido, y se mantuvieron a -70°C. Una parte de los pulmones se sumergió en formalina tamponada neutra al 10% para los exámenes histopatológicos. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de acuerdo con nuestras directrices institucionales. Las muestras de pulmón se fijaron en formalina tamponada neutra al 10% antes del procesamiento de rutina en bloques embebidos en parafina. Las secciones (5 µm de grosor) se cortaron, se tiñeron con el uso de hematoxilina y eosina (H y E), y se examinaron mediante microscopía óptica. Los tejidos pulmonares se lisaron en tampón de RIPA [Tris 50 mM, pH 7.5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, dodecil sulfato de sodio al 0.1%, desoxicolato de sodio al 0.5%, NP-40 al 1%, NaF 50 mM, Na₃VO₄ 1 mM, PMSF 1 mM, un coctel de inhibidores de proteasas (1 tableta de coctel de inhibidores de proteasas de Roche Diagnostics GmbH/10 mL) (Roche)] durante 20 min en hielo. Los lisados se limpiaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 20 min. El contenido de proteínas de los sobrenadantes se determinó con el uso de un kit para el ensayo de proteínas Micro-BCA (Thermo Scientific). Los lisados que contenían 20-50 µg de proteína total se separaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio al 6-10% y después se transfirieron a nitrocelulosa (Whatman®). Las membranas se bloquearon con solución de leche seca sin grasa al 5% durante 1 h y se incubaron durante la noche a 4°C con anticuerpo de conejo anti-α-SMA (Millipore) o anticuerpo de ratón anti-fibronectina (BD Biosciences). Las membranas se lavaron tres veces con solución salina tamponada con Tris y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP o anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP (SantaCruz Biotechnology) a temperatura ambiente durante 1 h. Los anticuerpos unidos se detectaron con el uso de un kit de ECL (GE Healthcare). Las intensidades de las bandas se analizaron con el uso de un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM).

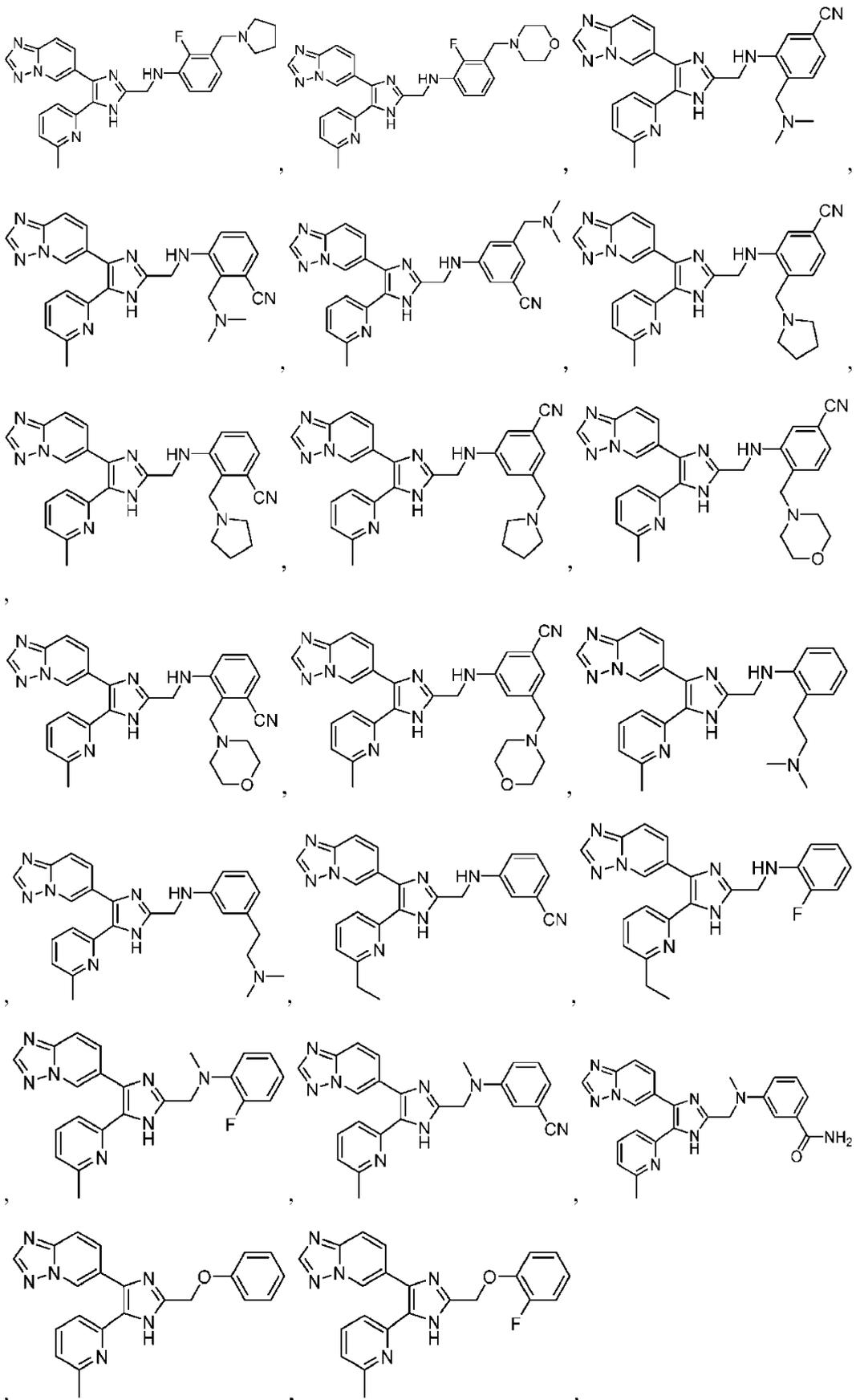
5 Los pulmones con fibrosis inducida por BLM mostraron niveles elevados de α -SMA y fibronectina en comparación con los de los animales falso lesionados. El Ejemplo 2 suprimió α -SMA y fibronectina en pulmón con fibrosis inducida por BLM. Los tejidos pulmonares de los ratones tratados con BLM mostraron una histología típica donde los septos interalveolares pulmonares se engrosaron e infiltraron por células inflamatorias con deposiciones de colágeno en el intersticio descrito. El Ejemplo 2 redujo grandemente los cambios histológicos inducidos por BLM a todos los niveles de dosis analizados.

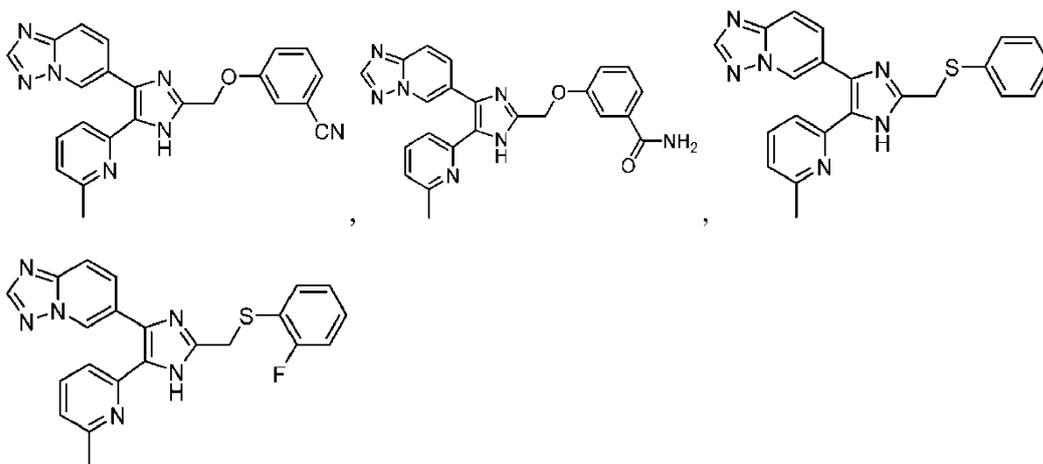
Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica, que comprende uno o más de los compuestos









o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de estos, en donde

- la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral, bucal o sublingual que suministra 50-5000 mg del uno o más compuestos diariamente; o
- la composición farmacéutica es una formulación tópica que comprende además 1 - 98 % de un vehículo; o
- la composición farmacéutica es una forma de dosificación parenteral que comprende 25-250 mg del uno o más compuestos por dosis individual.

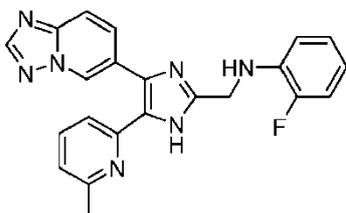
2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

- la forma de dosificación oral, bucal o sublingual es una tableta o cápsula que comprende 25 - 500 mg del uno o más compuestos; o
- la formulación tópica comprende un vehículo seleccionado de una base de crema, una base de ungüento, etanol y/o alcohol oleílico; o
- la formulación parenteral es una solución acuosa estéril que comprende además sales o monosacáridos en una cantidad para hacer que la formulación sea isotónica con la sangre.

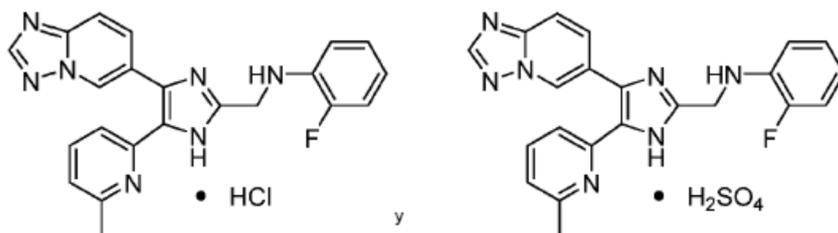
3. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación oral, bucal o sublingual es una tableta que comprende además excipientes tales como almidón o lactosa, o una cápsula u óvulo ya sea solo o en mezcla con excipientes, o un elixir o suspensión que contiene saborizantes o agentes colorantes.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la forma de dosificación parenteral se formula para una inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria.

5. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición comprende el compuesto

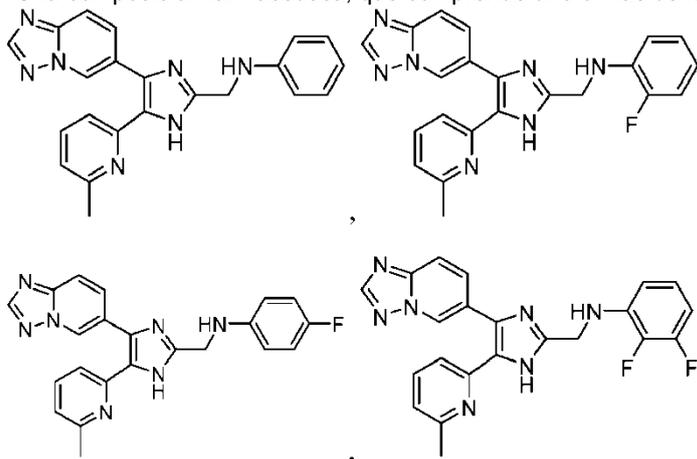


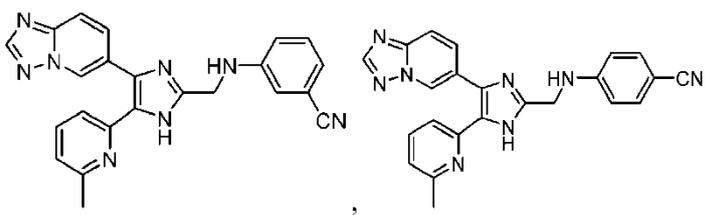
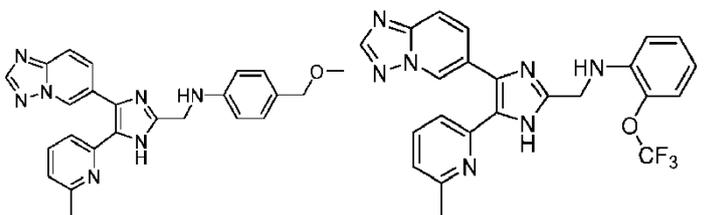
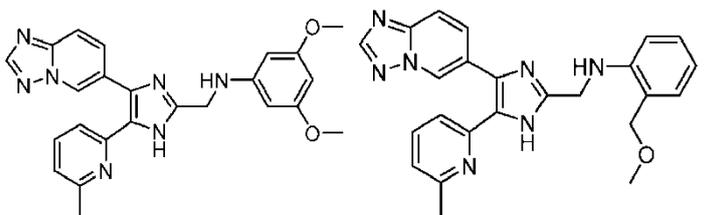
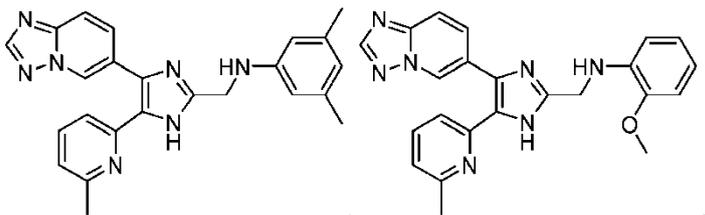
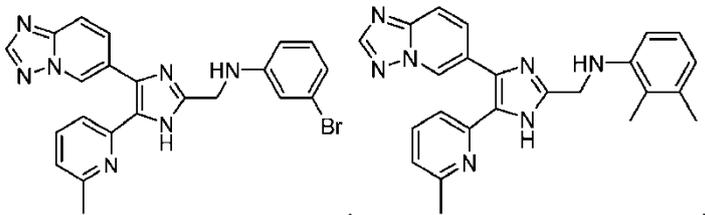
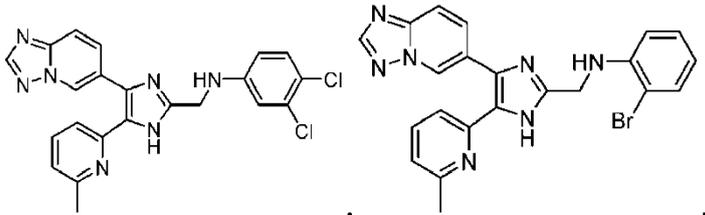
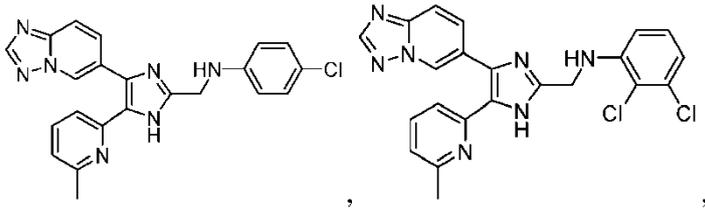
como una sal farmacéuticamente aceptable seleccionada de los compuestos

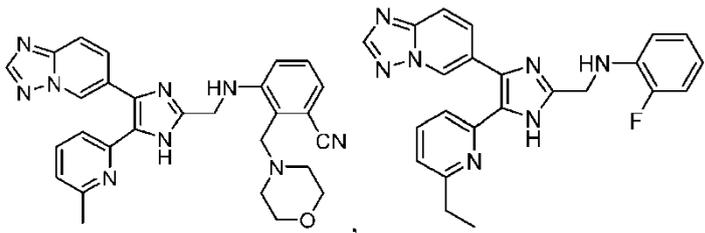
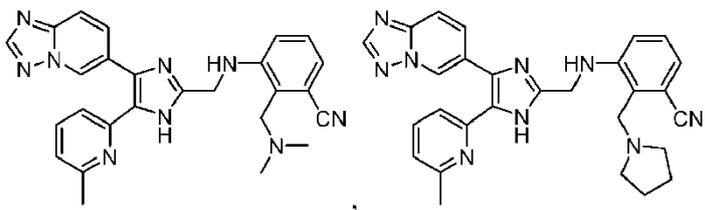
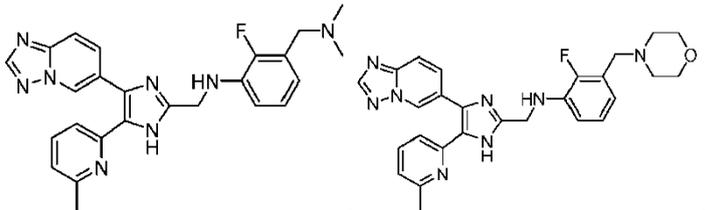
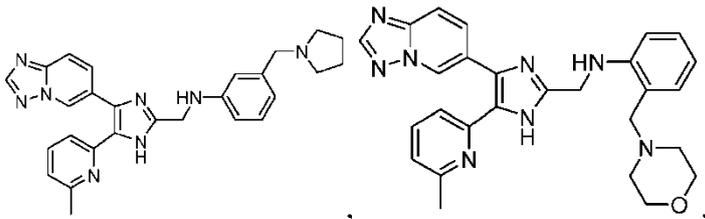
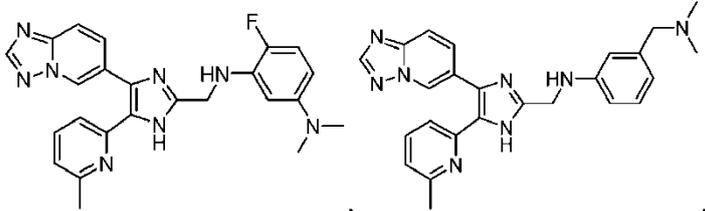
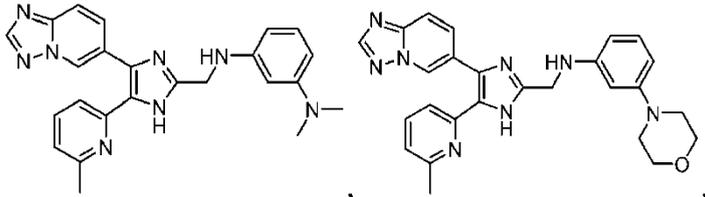
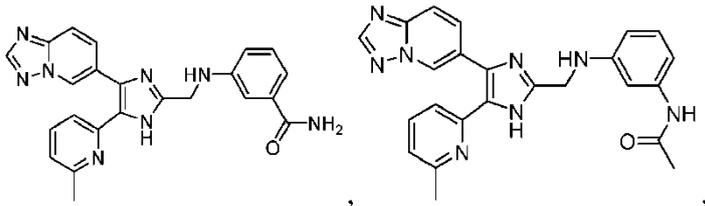


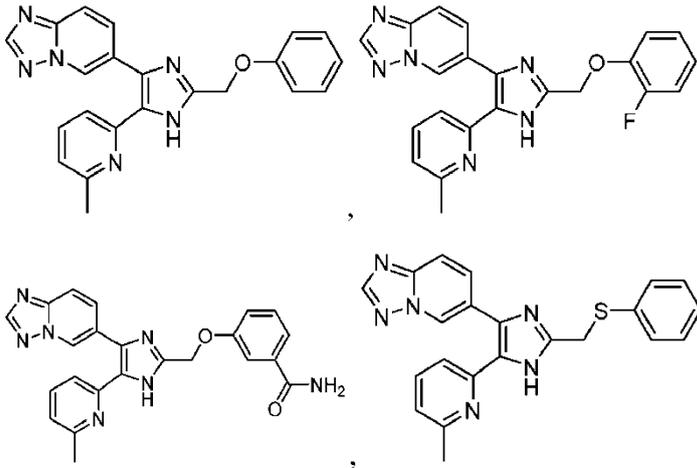
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de una enfermedad en humanos que se selecciona del grupo que consiste en glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones por la exposición a fármacos, nefropatía asociada al VIH, nefropatía por trasplante, fibrosis hepática debido a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis quística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca posterior al infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, engrosamiento de la íntima, estenosis vascular, remodelación vascular inducida por hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, reestenosis coronaria, reestenosis periférica, reestenosis carotídea, reestenosis inducida por stent, aterosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización corneal, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma, presión intraocular, cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis durante la cicatrización de heridas producidas por trauma o heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, dermatomiositis, polimiositis, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, artritis, osteoporosis, úlceras, alteración de la función neurológica, disfunción eréctil masculina, enfermedad de Peyronie, contractura de Dupuytren, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrosis inducida por radiación, trombosis, crecimiento de metástasis tumorales, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma y carcinomas de pulmón, mama, colon, riñón, ovario, cuello uterino, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza y cuello.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de una enfermedad en humanos que se selecciona del grupo que consiste en nefropatía diabética, fibrosis intersticial renal, fibrosis hepática debido a todas las etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del árbol biliar, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar debida a agentes infecciosos o tóxicos, hipertensión arterial pulmonar, reestenosis coronaria, reestenosis periférica, reestenosis carotídea, reestenosis inducida por stent, cicatrización ocular, cicatrización corneal, glaucoma, presión intraocular, cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis que se producen durante la cicatrización de heridas producidas por trauma o heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, dermatomiositis, polimiositis, fibroesclerosis esclerodermia, esclerosis sistémica progresiva, enfermedad de Peyronie, fibrosis inducida por radiación, crecimiento de metástasis tumorales, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma, y carcinomas de pulmón, mama, colon, riñón, ovario, cuello uterino, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza y cuello.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de una enfermedad en humanos que se selecciona del grupo que consiste en cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis que se producen durante la cicatrización de heridas resultante de un trauma o heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, dermatomiositis, polimiositis, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva.
9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de una enfermedad en humanos que se selecciona del grupo que consiste en melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, y carcinomas de pulmón, mama, colon, riñón, hígado, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza, y cuello.

10. Una composición farmacéutica, que comprende uno o más de los compuestos









o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de estos, para usar en el tratamiento, la prevención, o la reducción de una enfermedad en humanos que se selecciona del grupo que consiste en cicatriz excesiva o hipertrófica o formación de queloides en la dermis que se producen durante la cicatrización de heridas resultantes de traumas o heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y subdérmica, dermatomiositis, polimiositis, esclerodermia, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, y carcinomas de pulmón, mama, colon, riñón, hígado, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza, y cuello.

Figura 1

Células HaCaT-3TP-Luc

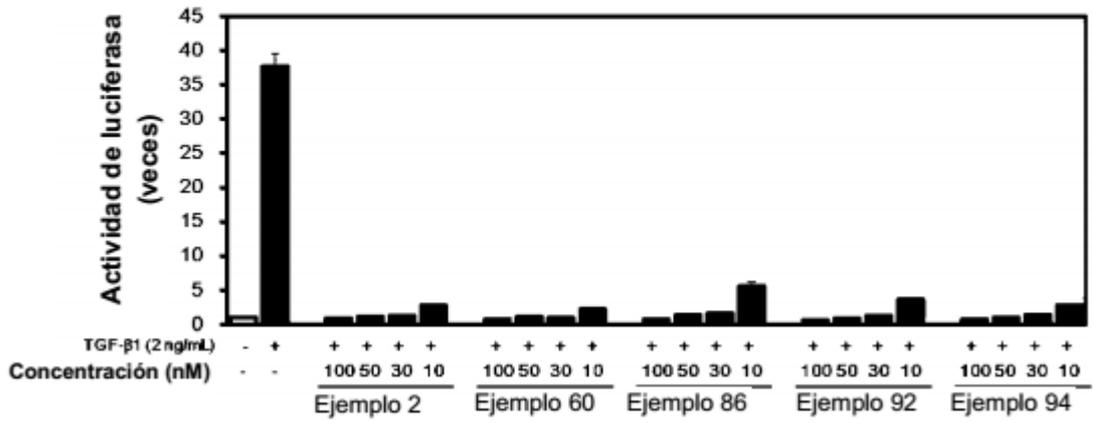


Figura 2

Células 4T1-3PT-Luc

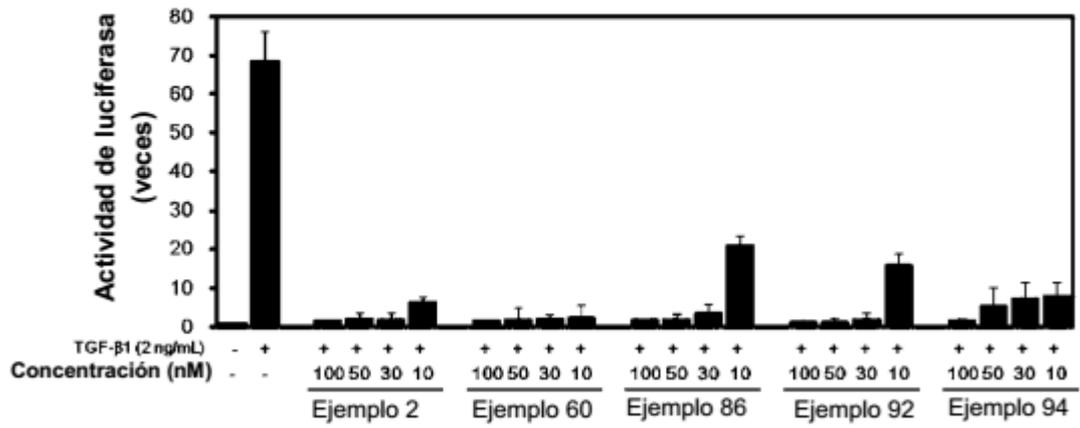


Figura 3

Células MCF10A

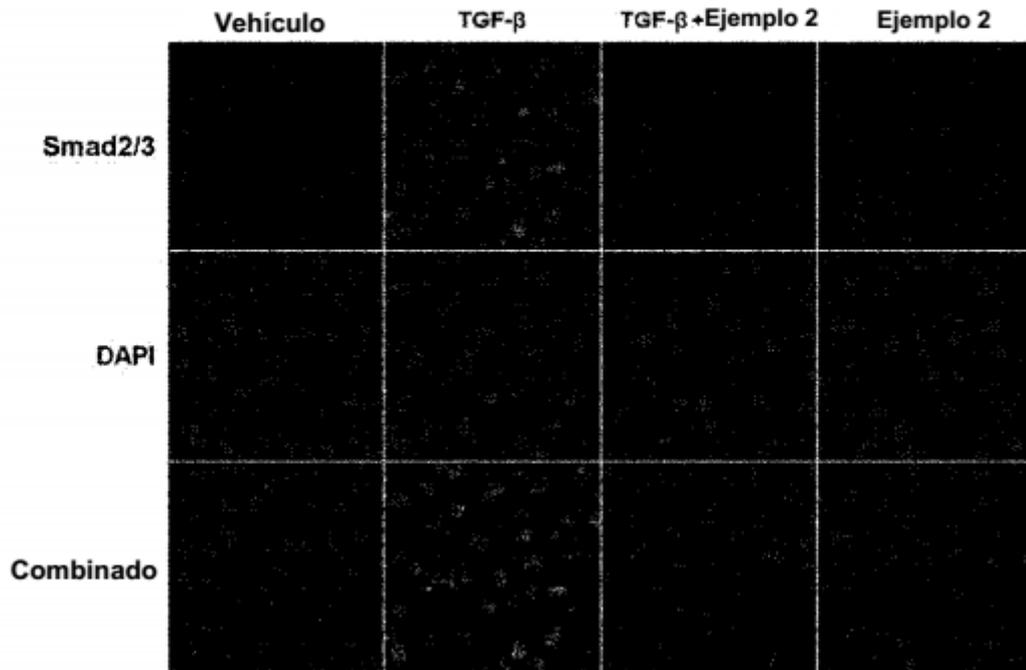


Figura 4

Células MCF10A

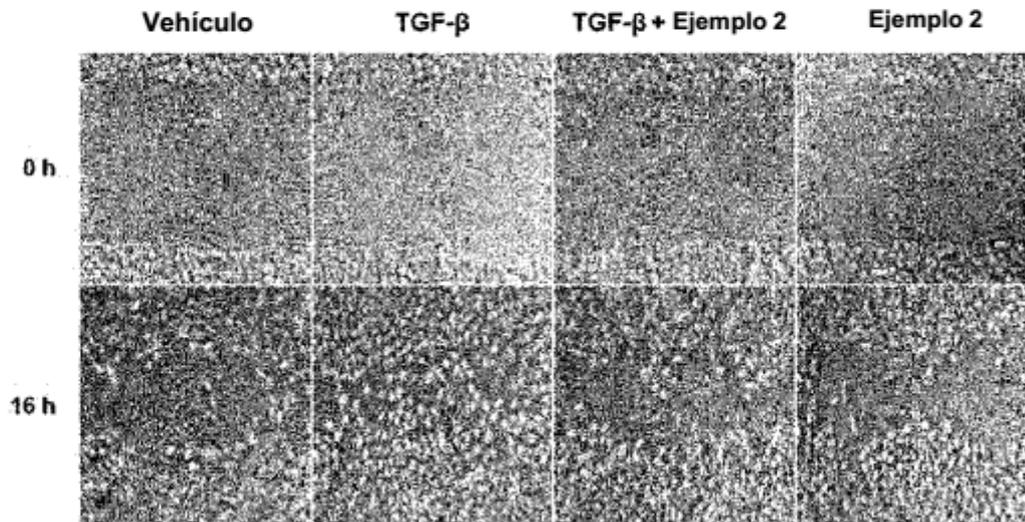


Figura 5a

Células 4T1

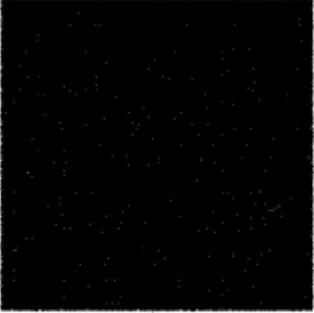
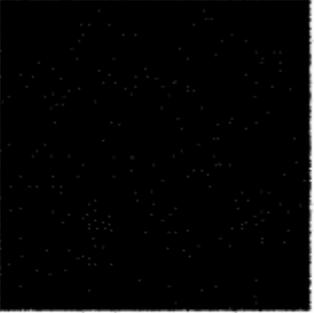
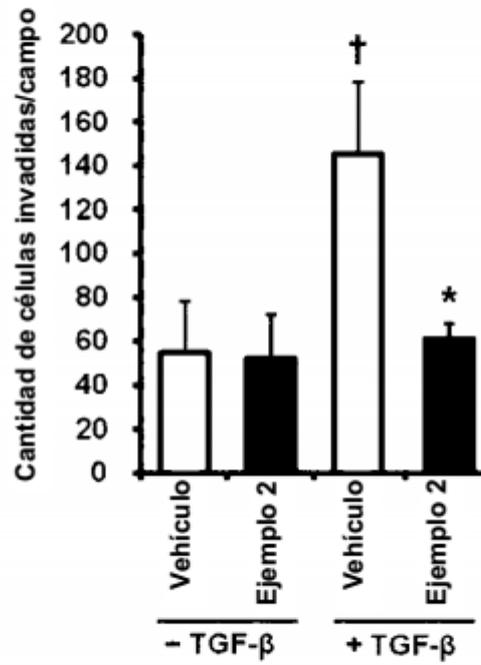
	Vehículo	Ejemplo 2
- TGF-β		
+ TGF-β		

Figura 5b

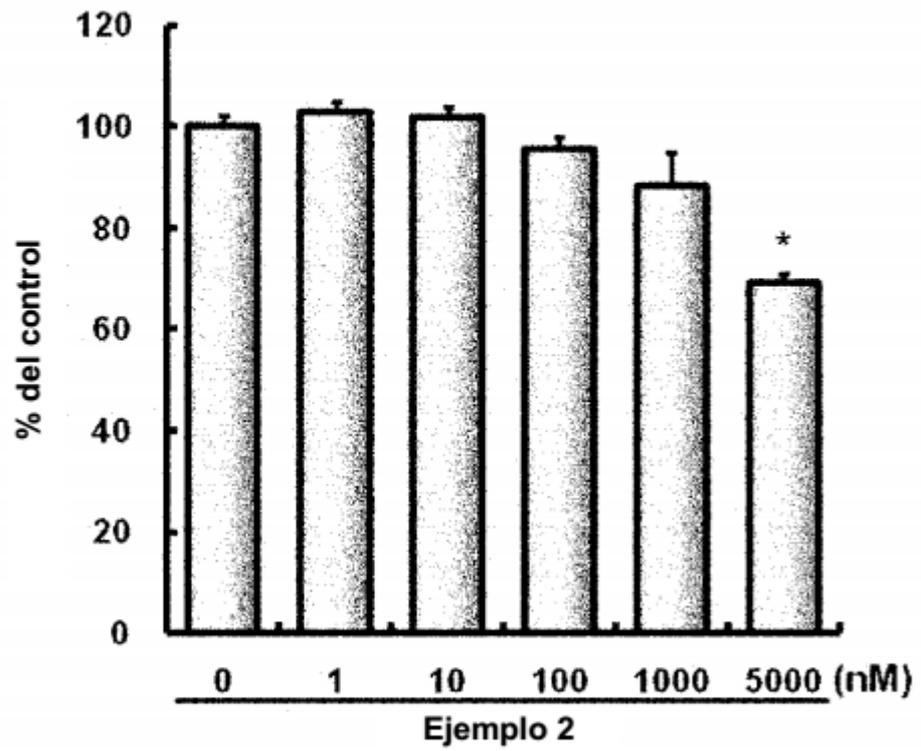
Células 4T1



Los datos representan la cantidad media de células invadidas por campo \pm S.D. (n = 3).
 †: significativamente diferente del grupo con vehículo ($p < 0.05$)
 *: significativamente diferente del grupo tratado con TGF- β ($p < 0.05$)

Figura 6

Células 4T1

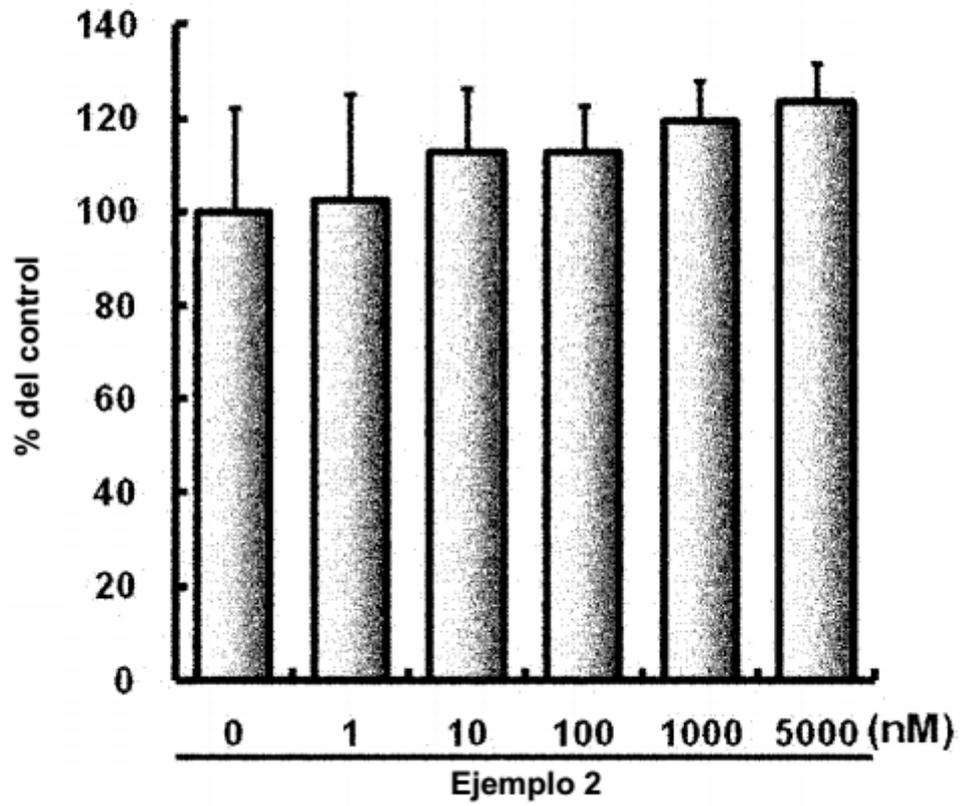


Los datos representan la media \pm S.D. (n = 4).

*: significativamente diferente del grupo control ($p < 0.05$)

Figura 7

Células MCF10A



Los datos representan la media \pm S.D. (n = 4).

Figura 8a

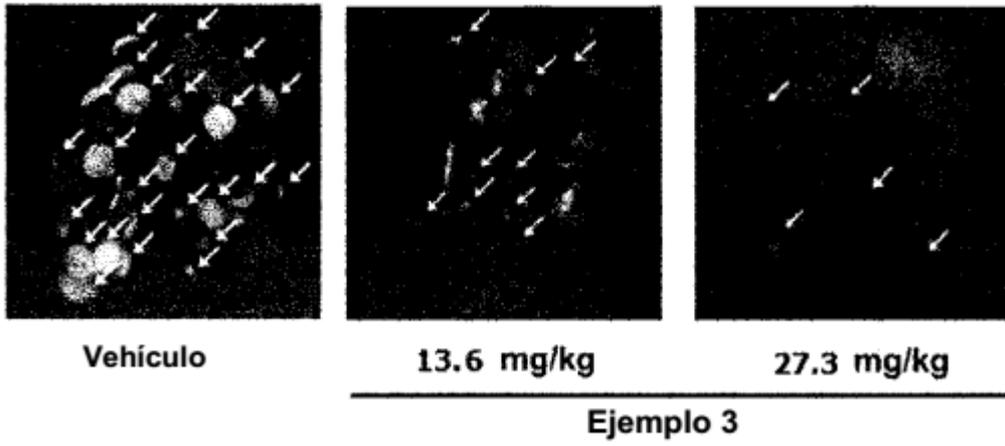
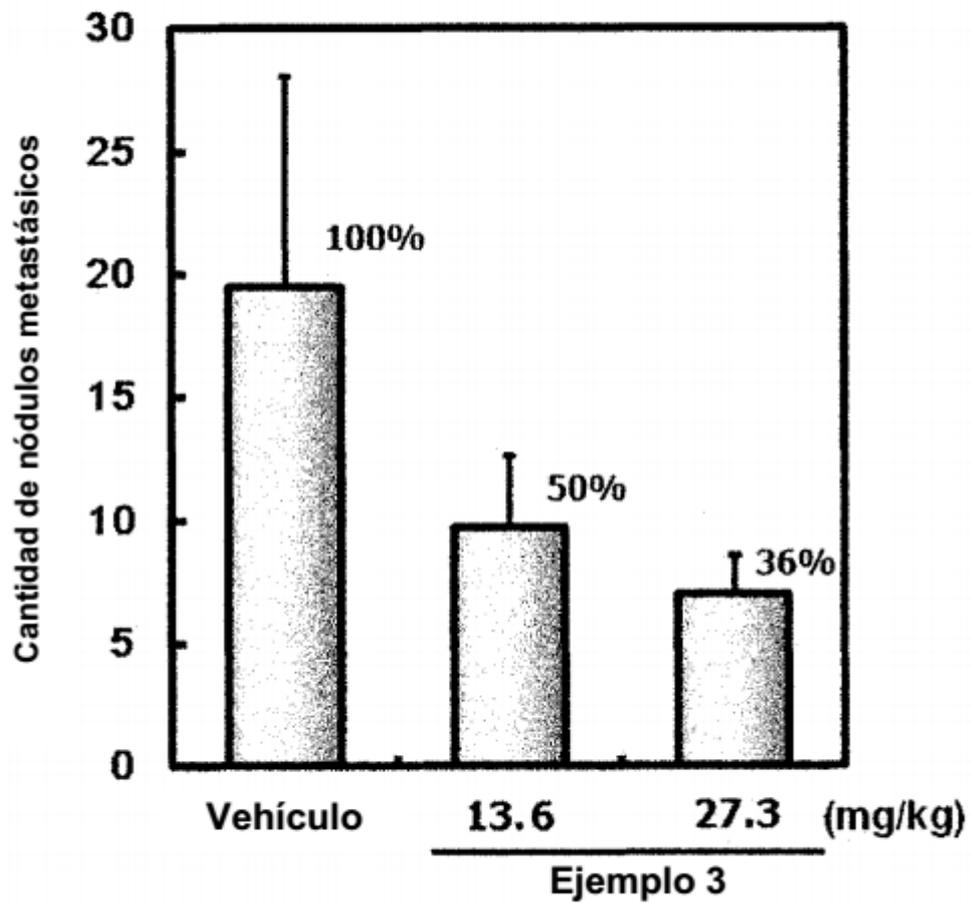
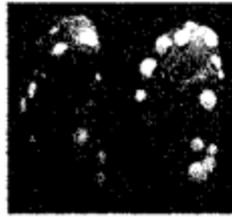


Figura 8b

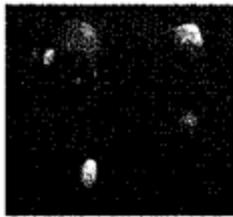


Los datos representan la media \pm S.E. (n = 8).

Figura 9a



Vehículo



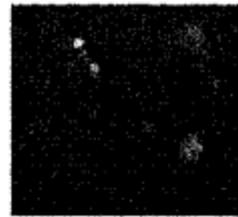
5 mg/kg



10 mg/kg



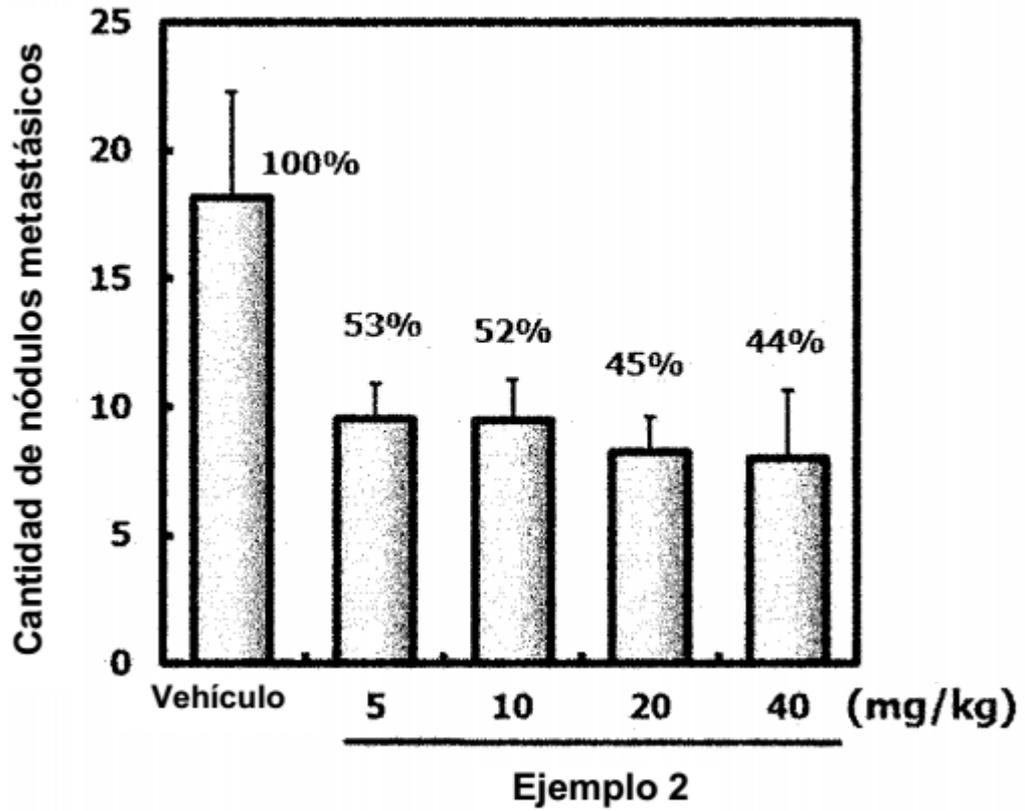
20 mg/kg



40 mg/kg

Ejemplo 2

Figura 9b



Los datos representan la media \pm S.E. (n = 7-10).

Figura 10a

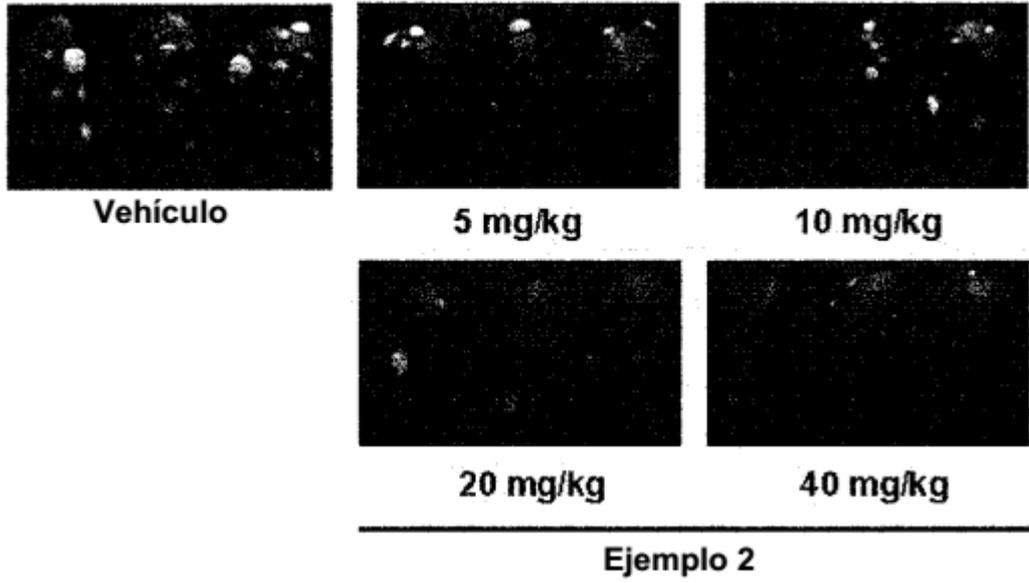
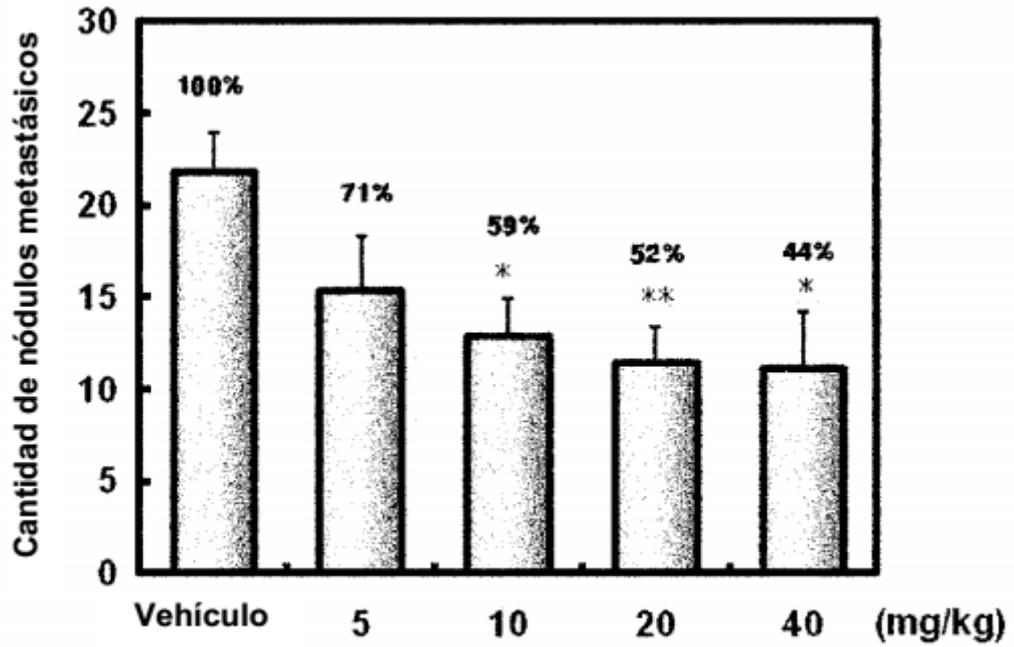


Figura 10b



Ejemplo 2

Los datos representan la media ± S.E. (n = 9-10).

*: significativamente diferente del grupo con vehículo ($p < 0.05$)

** : significativamente diferente del grupo con vehículo ($p < 0.01$)

Figura 10c

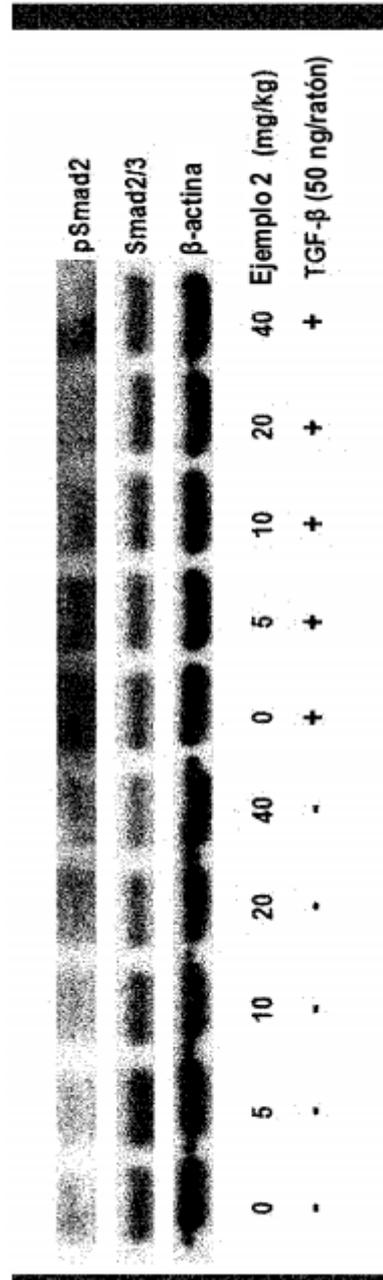
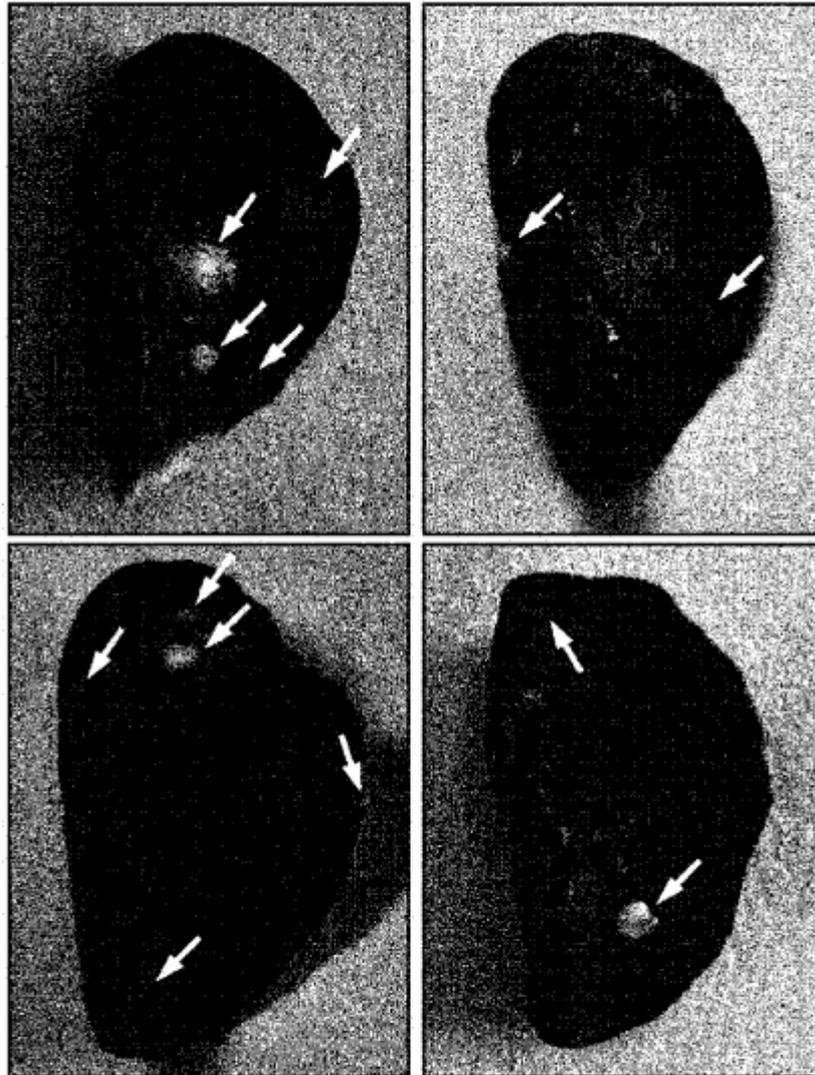


Figura 11a

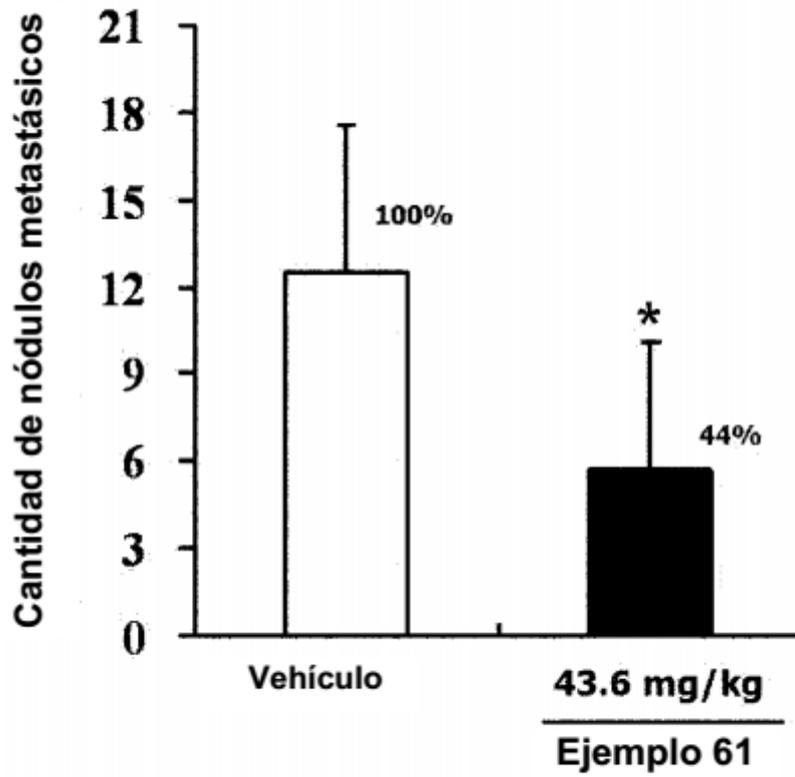


Vehículo

43.6 mg/kg

Ejemplo 61

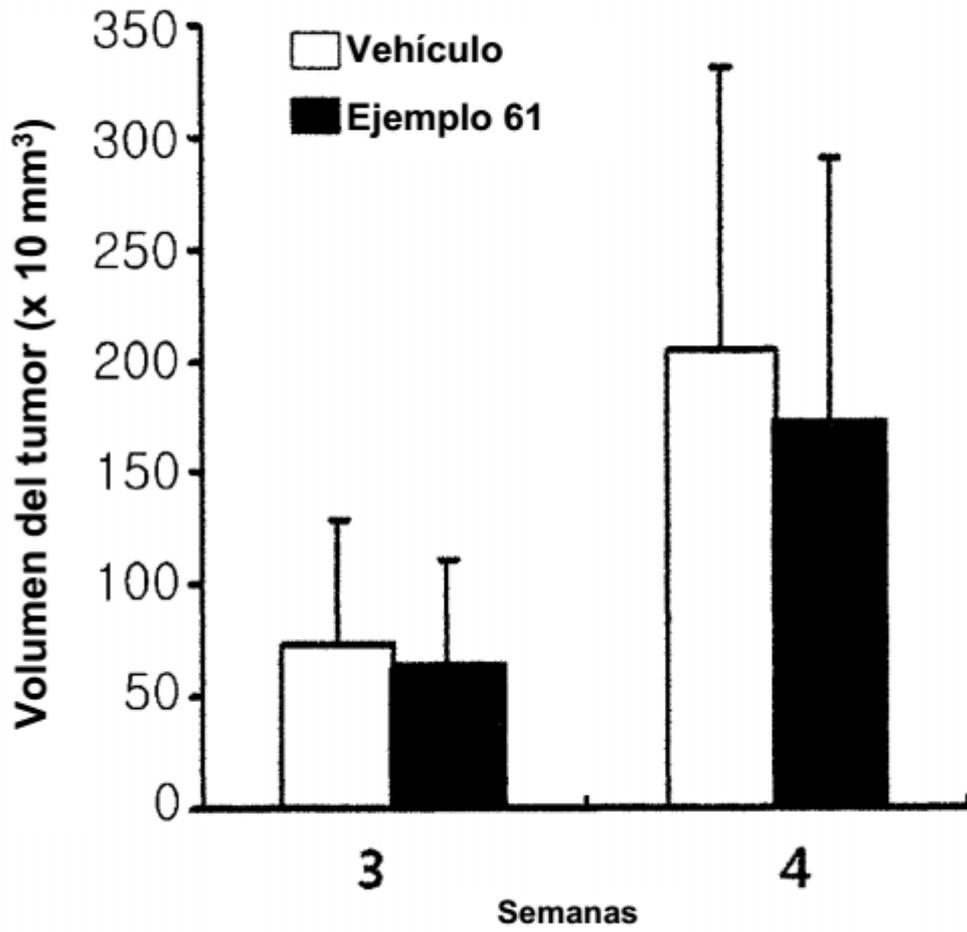
Figura 11b



Los datos representan la media ± S.D. (n = 8).

*: significativamente diferente del grupo con vehículo ($p < 0.05$)

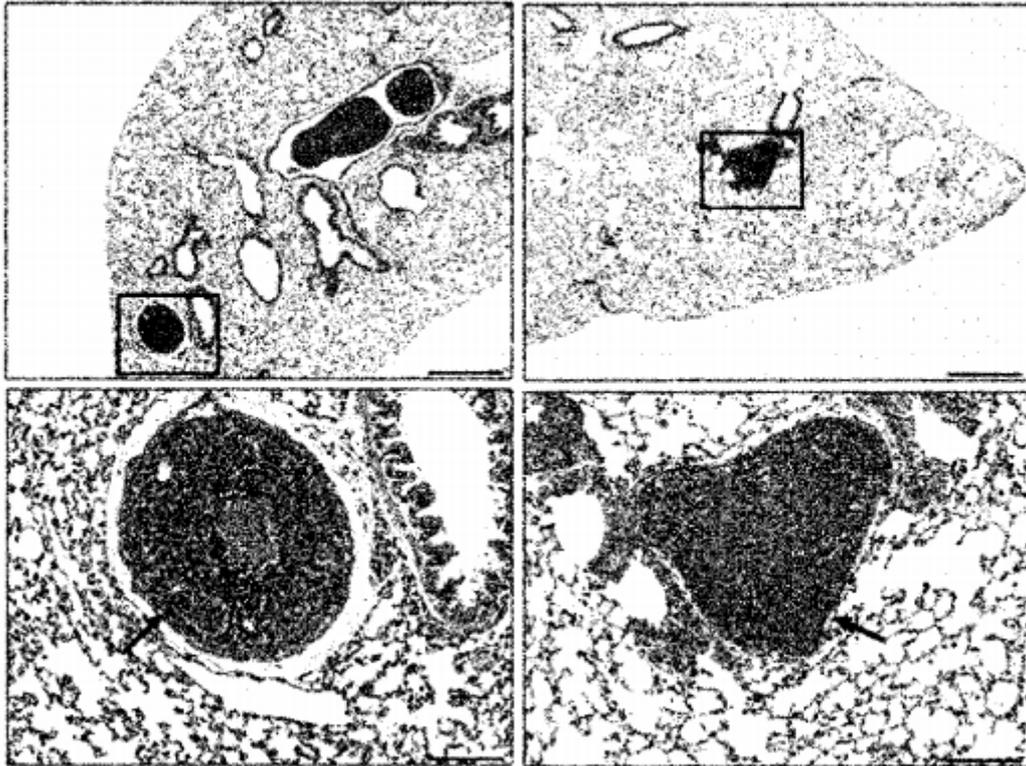
Figura 11c



Los datos representan la media \pm S.D. (n = 6).

Figura 12a

Tinción de H y E



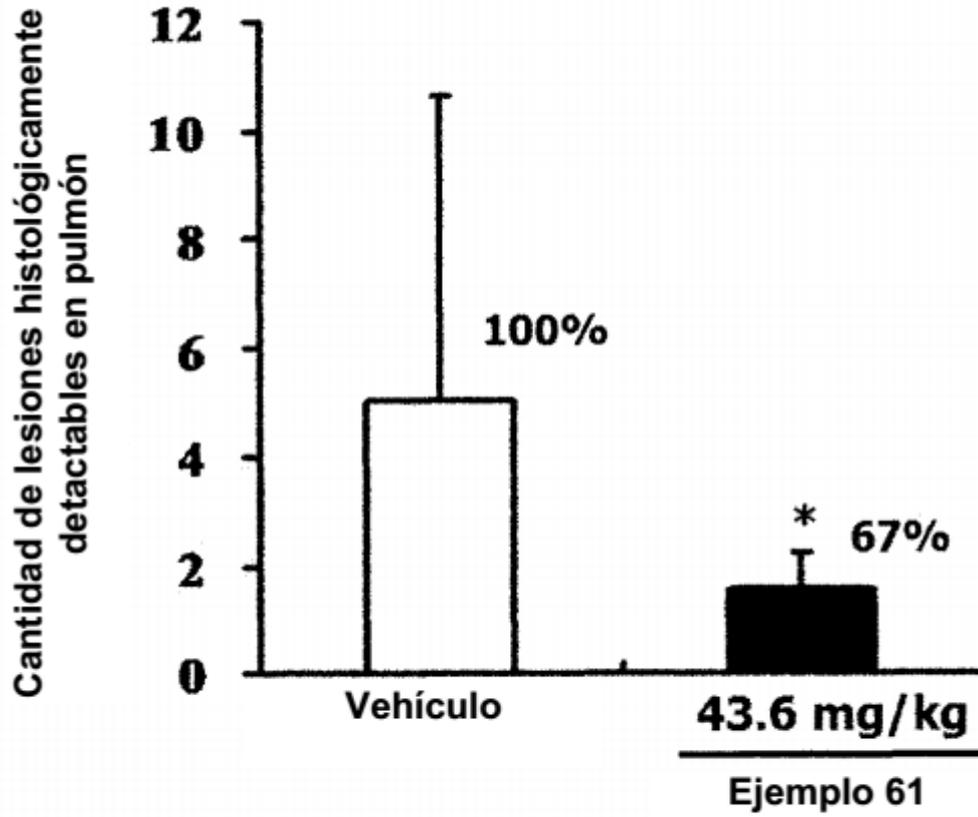
Vehículo

43.6 mg/kg

Ejemplo 61

Las flechas indican lesiones metastásicas en el pulmón.

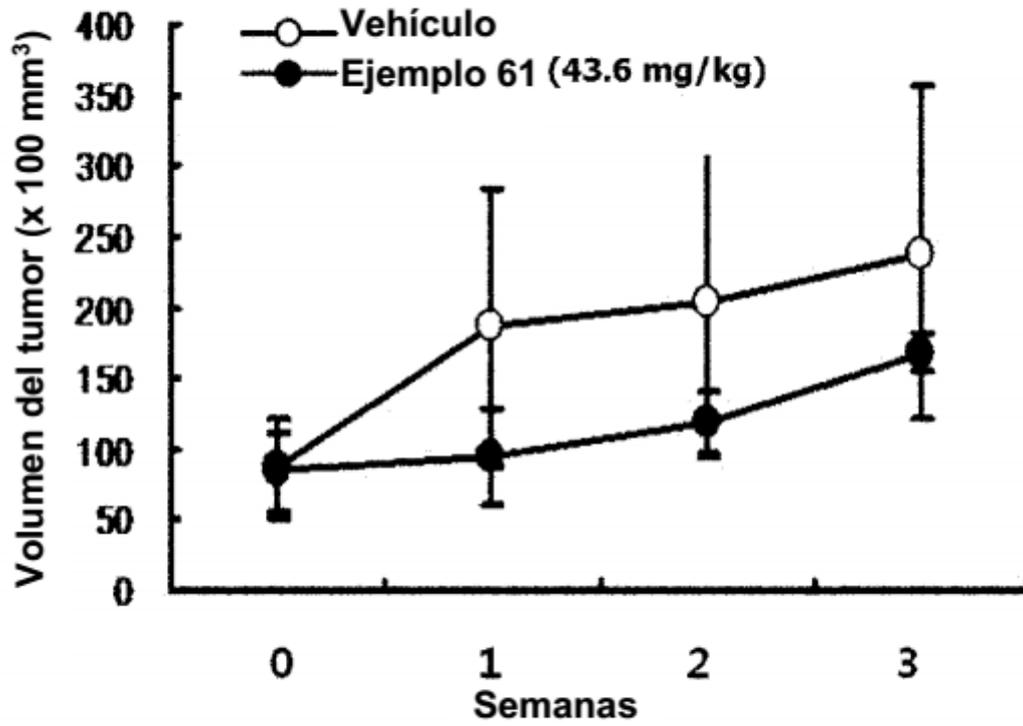
Figura 12b



Los datos representan la media \pm S.D. (n = 3).

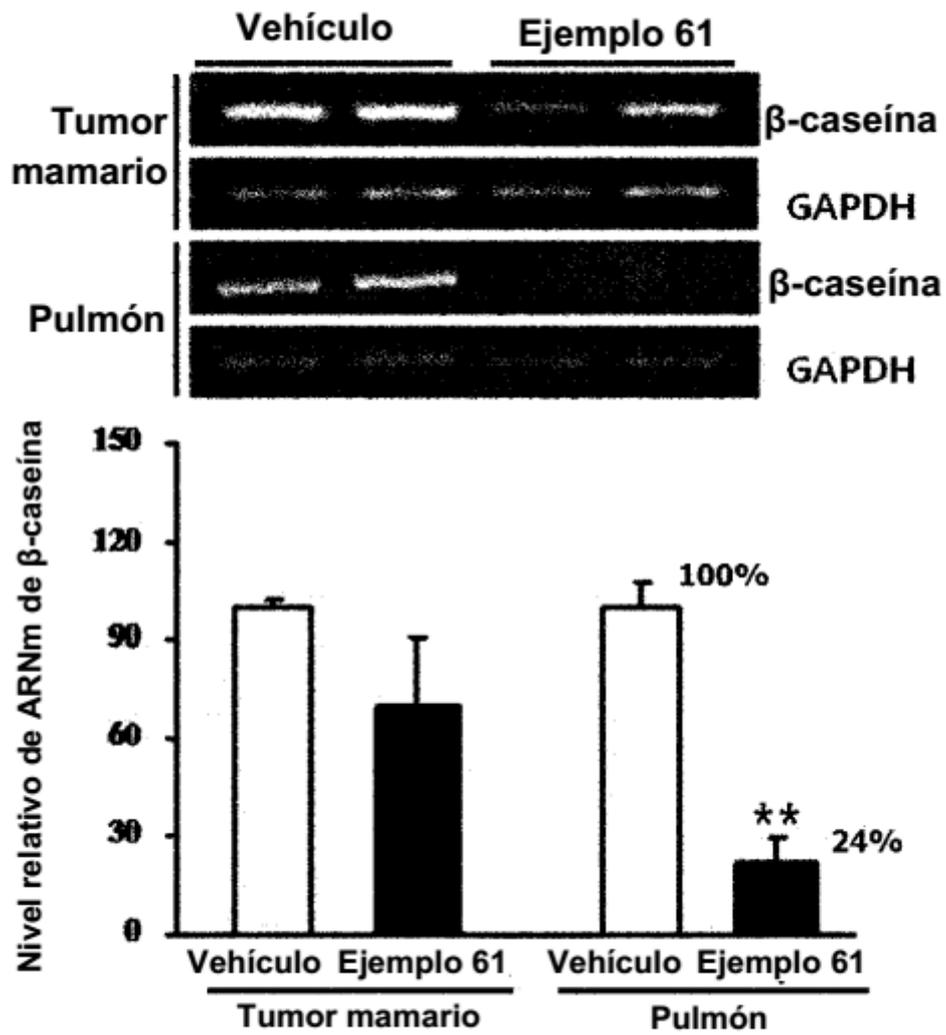
*: significativamente diferente del grupo con vehículo ($p < 0.05$).

Figura 12c



Los datos representan la media \pm S.D. (n = 3).

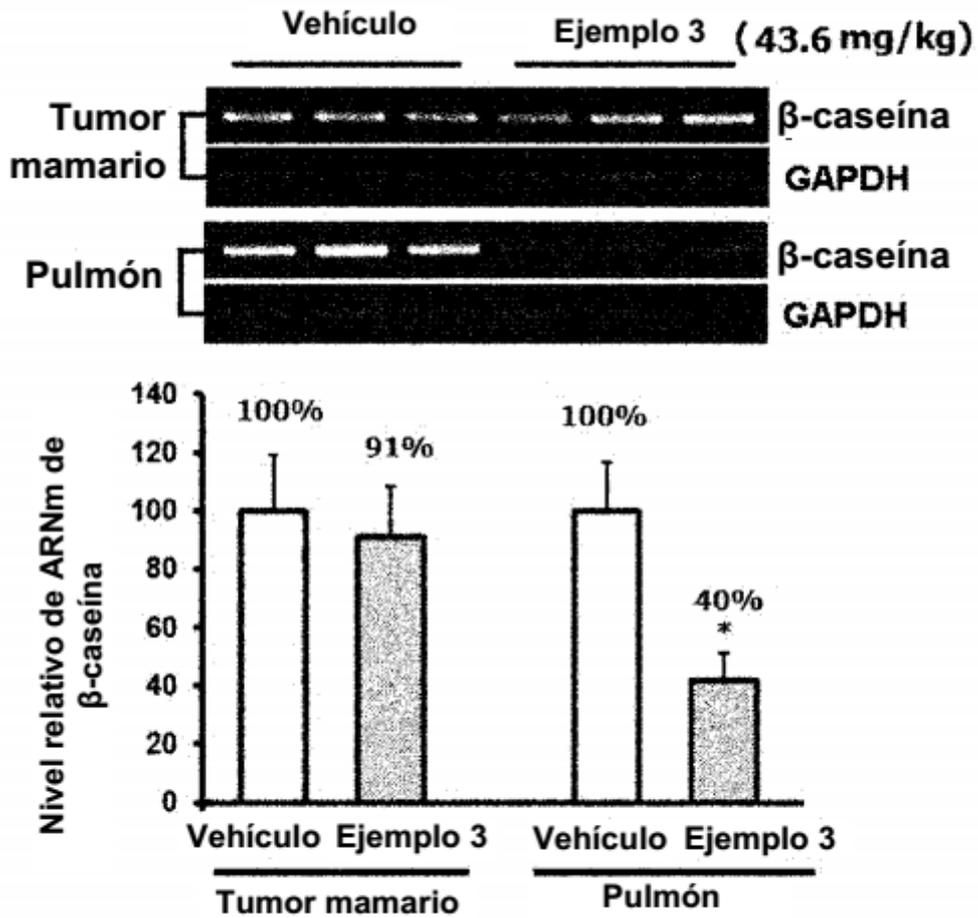
Figura 12d



Los datos representan la media \pm S.D. (n = 6).

** : significativamente diferente del grupo con vehículo en pulmón ($p < 0.01$)

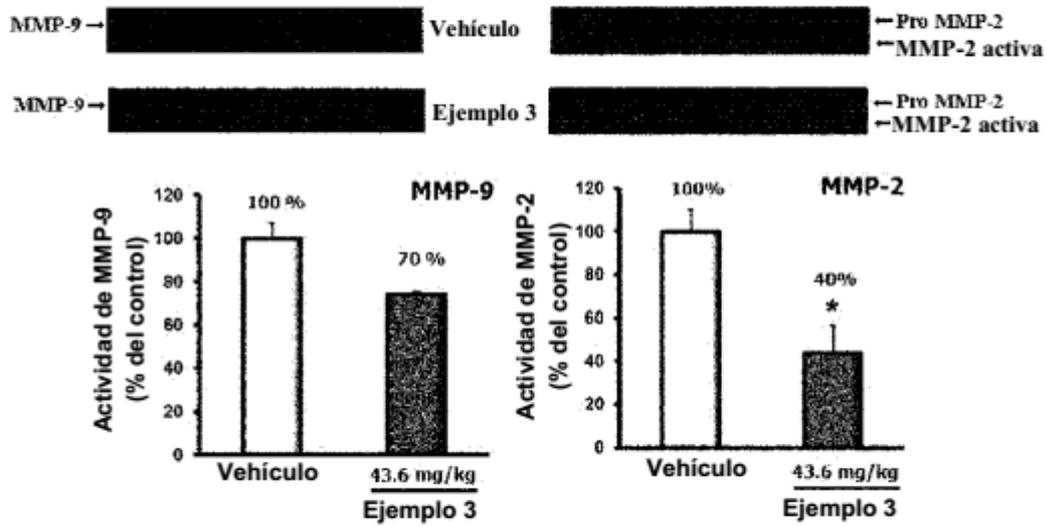
Figura 13a



Los datos representan la media \pm S.E. (n = 7-10).

*: significativamente diferente del grupo con vehículo en pulmón ($p < 0.05$)

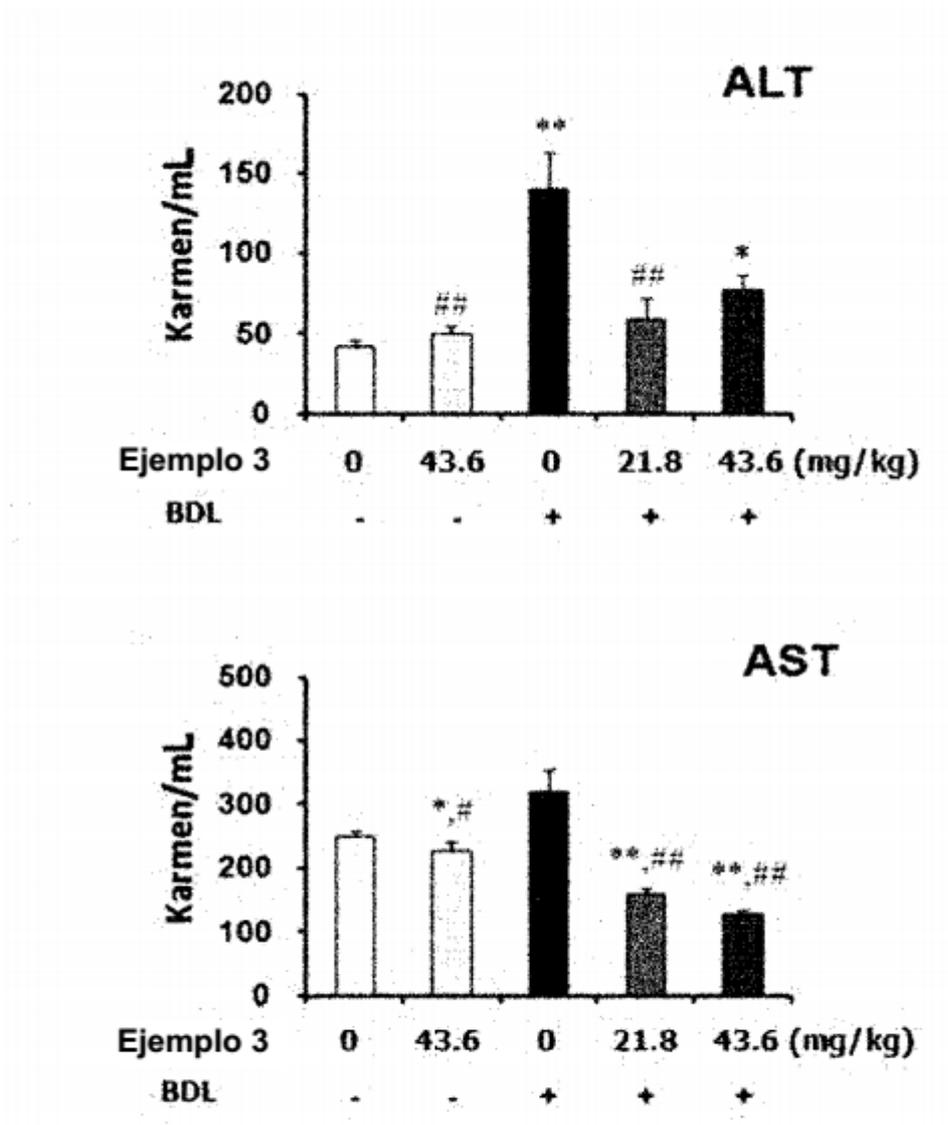
Figura 13b



Los datos representan la media \pm S.E. (n = 5-10).

*: significativamente diferente del grupo con vehículo ($p < 0.05$).

Figura 14a

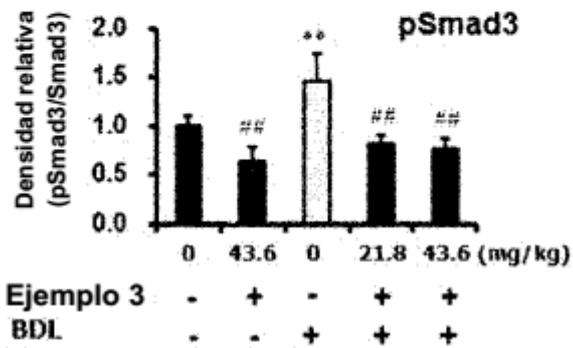
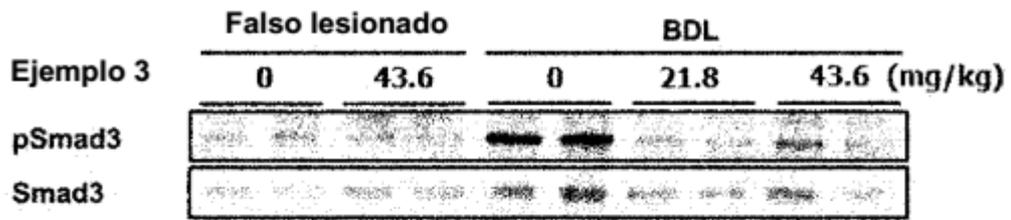


Los datos representan la media \pm S.E. (n = 5-8).

*: $p < 0.05$ vs. falso lesionado. **: $p < 0.01$ vs. falso lesionado.

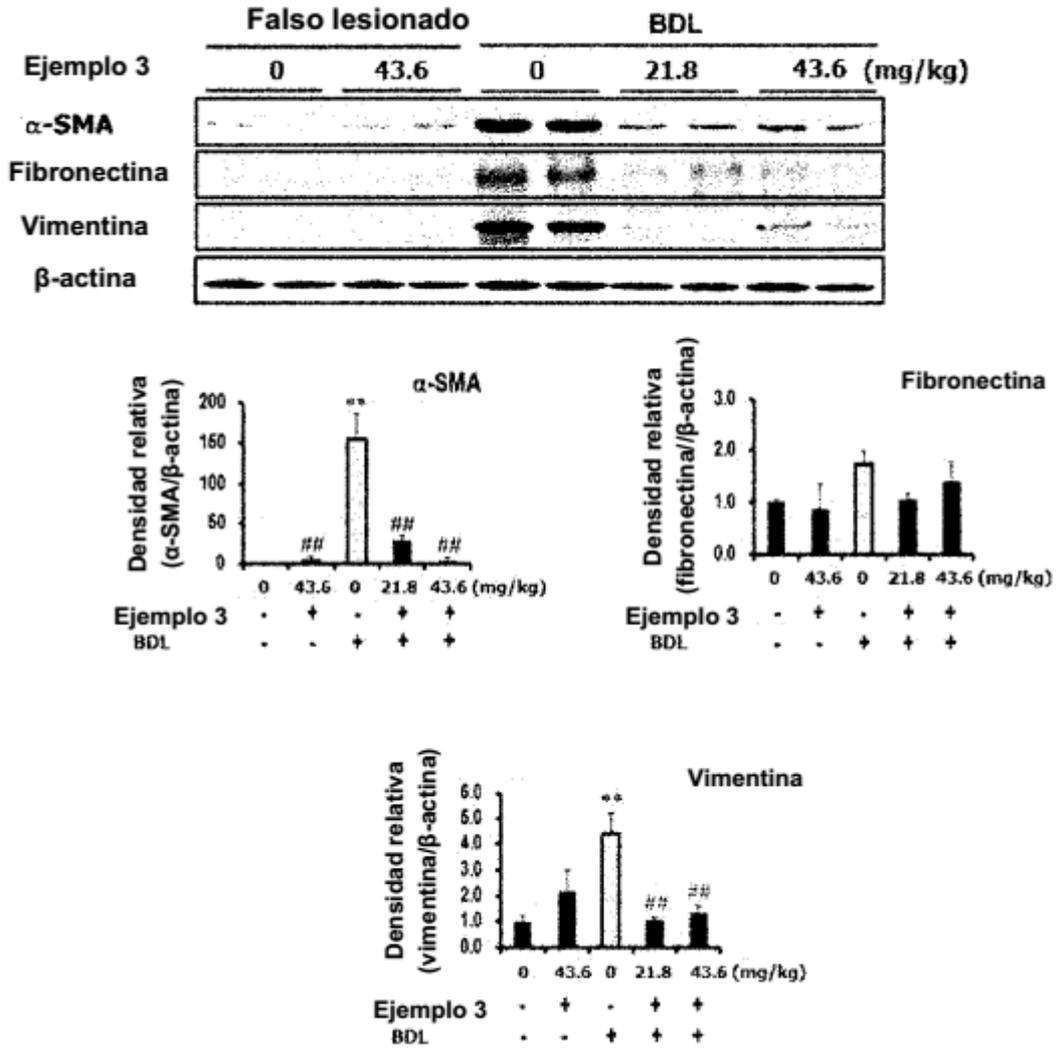
#: $p < 0.05$ vs. BDL. ##: $p < 0.01$ vs. BDL.

Figura 14b



Los datos representan la media \pm S.E. (n = 5).
 **: $p < 0.01$ vs. falso lesionado. ##: $p < 0.01$ vs. BDL.

Figura 14c



Los datos representan la media \pm S.E. (n = 5).
 **: $p < 0.01$ vs. falso lesionado. **: $p < 0.01$ vs. BDL.

Figura 14d

Tinción de H y E

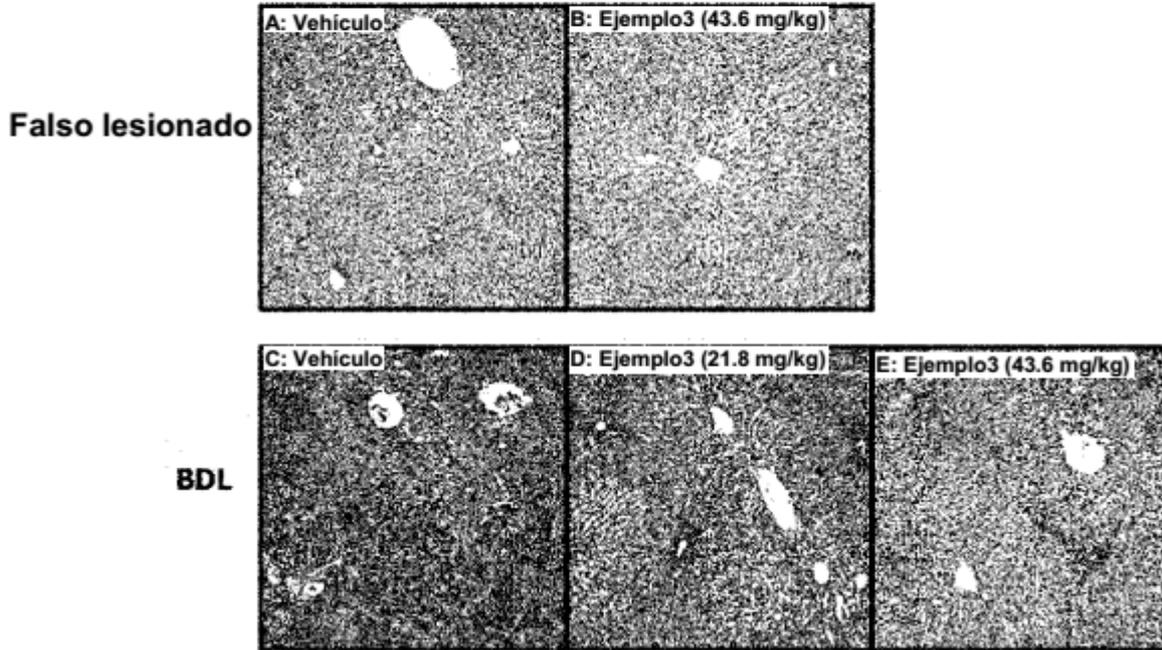
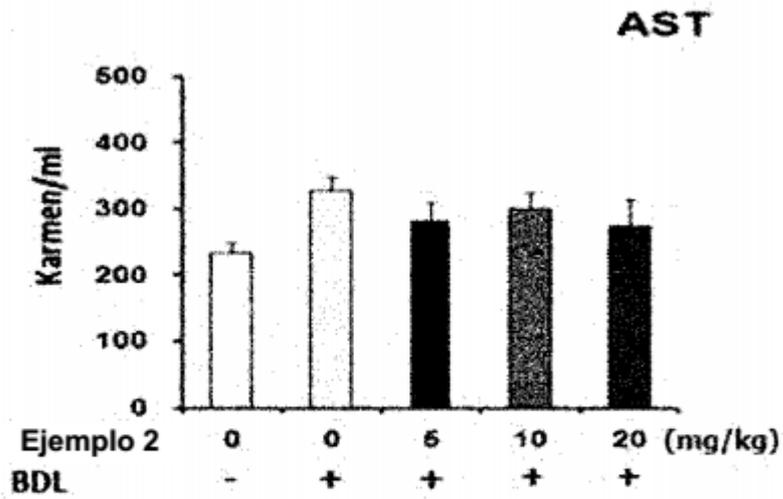
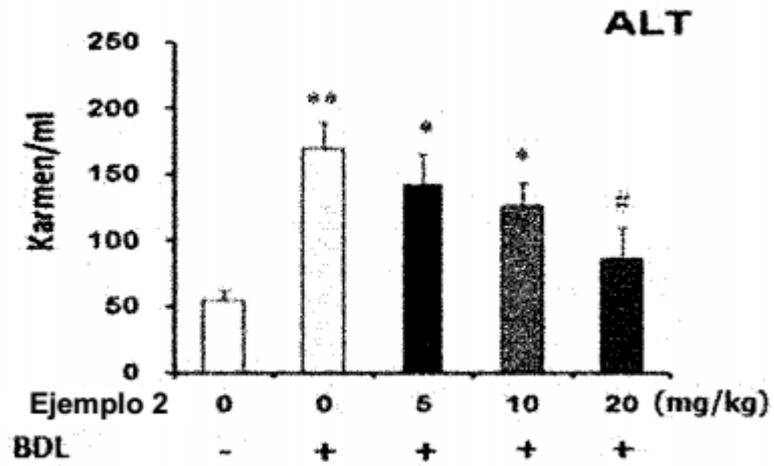


Figura 15a

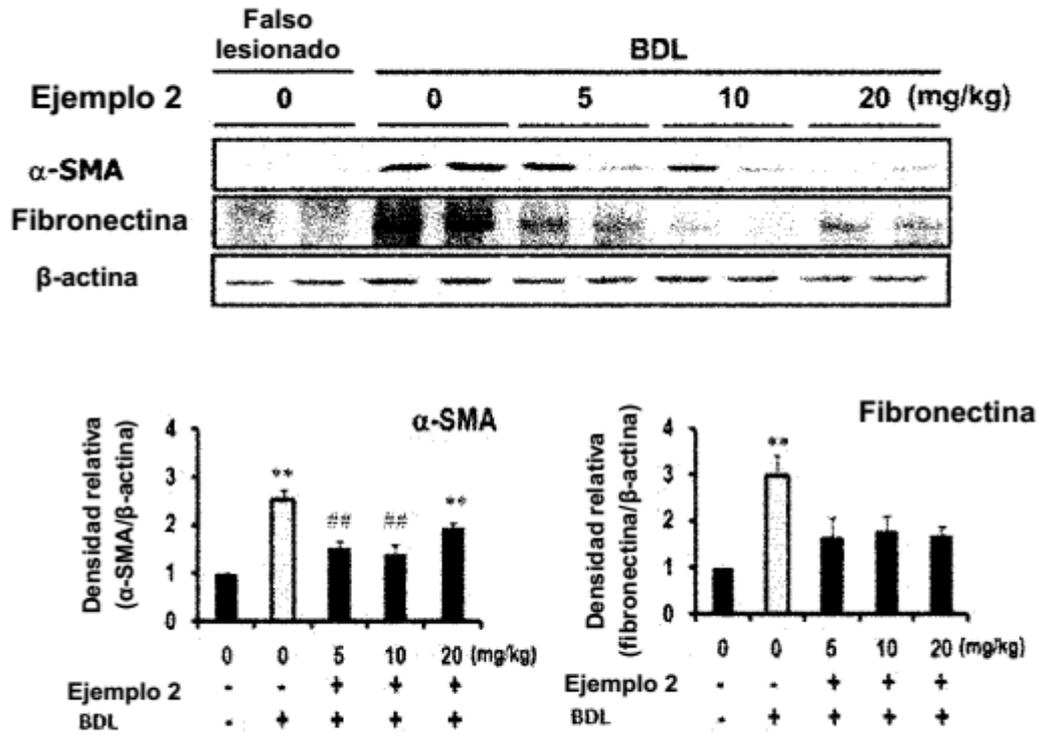


Los datos representan la media \pm S.E. (n = 5 - 8).

*: $p < 0.05$ vs. falso lesionado. **: $p < 0.01$ vs. falso lesionado.

#: $p < 0.05$ vs. BDL.

Figura 15b



Los datos representan la media ± S.E. (n = 5).
 **: $p < 0.01$ vs. falso lesionado. ##: $p < 0.01$ vs. BDL.

Figura 15c

Tinción de H y E

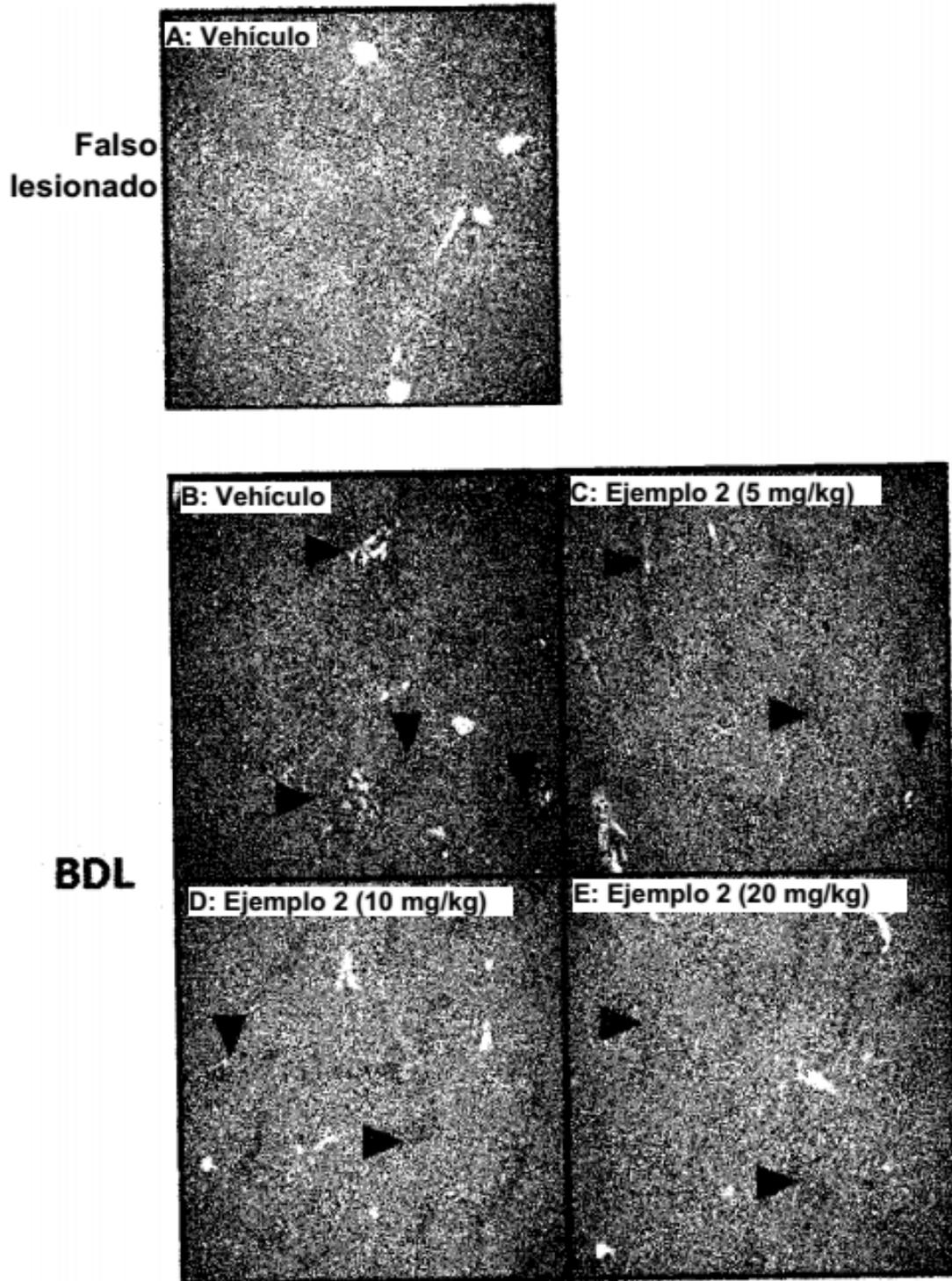


Figura 16a

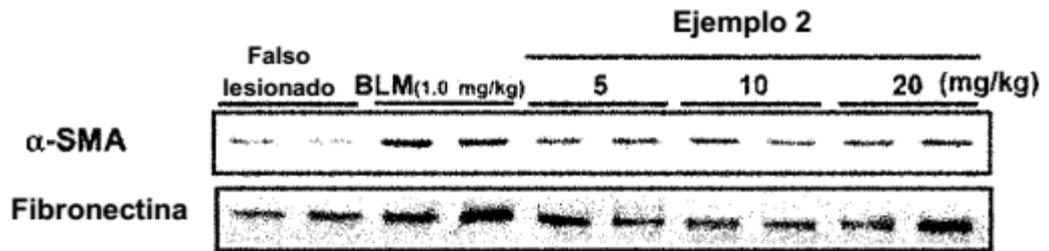
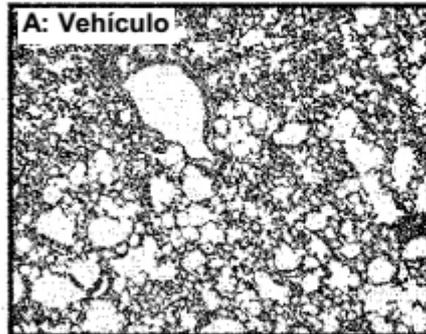


Figura 16b

Tinción de H y E

**Falso
lesionado**



BLM

