

(22) Data de pedido: **2011.06.24**

(30) Prioridade(s): **2010.06.29 US 826338**

(43) Data de publicação do pedido: **2013.05.08**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.03.04**
060/2015

(73) Titular(es):

**EWHA UNIVERSITY-INDUSTRY
COLLABORATION FOUNDATION
11-1 DAEHYUN-DONG SEODAEMUN-GU
SEOUL, 120-750**

KR

(72) Inventor(es):

**DAE KEE KIM
YHUN YHONG SHEEN
CHENG HUA JIN
CHUL-YONG PARK
DOMALAPALLY SREENU**

KR

KR

KR

KR

KR

(74) Mandatário:

**ANTÓNIO INFANTE DA CÂMARA TRIGUEIROS DE ARAGÃO
RUA DO PATROCÍNIO, Nº 94 1399-019 LISBOA**

PT

(54) Epígrafe: **IMIDAZOLES SUBSTITUÍDOS COM 2-PIRIDILO COMO INIBIDORES ALK5 E/OU ALK4 TERAPÉUTICOS**

(57) Resumo:

ESTA INVENÇÃO REFERE-SE A IMIDAZOLES SUBSTITUÍDOS COM 2-PIRIDILO, OS QUAIS SÃO INIBIDORES DO RECEPTOR DE TIPO I (ALK5) DO FACTOR DE CRESCIMENTO TRANSFORMANTE Β (TGF-Β) E/OU DO RECEPTOR DE TIPO I DE ACTIVINA (ALK4), MÉTODOS PARA A SUA PREPARAÇÃO E A SUA UTILIZAÇÃO NA MEDICINA, ESPECIFICAMENTE NO TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE UM ESTADO DE DOENÇA MEDIADO POR ESTES RECEPTORES.

RESUMO

"IMIDAZOLES SUBSTITUÍDOS COM 2-PIRIDILO COMO INIBIDORES ALK5 E/OU ALK4 TERAPÊUTICOS"

Esta invenção refere-se a imidazoles substituídos com 2-piridilo, os quais são inibidores do receptor de tipo I (ALK5) do factor de crescimento transformante β (TGF- β) e/ou do receptor de tipo I de activina (ALK4), métodos para a sua preparação e a sua utilização na medicina, especificamente no tratamento e prevenção de um estado de doença mediado por estes receptores.

DESCRIÇÃO

"IMIDAZOLES SUBSTITUÍDOS COM 2-PIRIDILO COMO INIBIDORES ALK5 E/OU ALK4 TERAPÊUTICOS"

CAMPO TÉCNICO

Esta invenção refere-se a imidazoles substituídos com 2-piridilo, os quais são inibidores do receptor de tipo I do factor de crescimento transformante β (TGF- β) (ALK5) e/ou o receptor de tipo I da activina (ALK4), métodos para a sua preparação e a sua utilização na medicina, especificamente no tratamento e prevenção de um estado de doença mediado por estes receptores.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

O TGF- β refere-se a uma família de proteínas, TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3, os quais são moduladores pleiotrópicos da proliferação e diferenciação celular, cicatrização de feridas, produção de matriz extracelular e imunossupressão. Outros elementos desta superfamília incluem activinas, inibinas, proteínas morfogenéticas ósseas, factores de crescimento e de diferenciação e substância inibidora Mulleriana.

O TGF- β 1 faz a transdução de sinais através de duas cinases serina/treonina transmembranares simples altamente conservadas, os receptores de TGF- β de tipo I (ALK5) e tipo II. Após o ligando induzir a oligomerização, o receptor de tipo II

hiperfosforila os resíduos de serina/treonina na região GS do ALK5, o que conduz à activação do ALK5 através da criação de um local de ligação para proteínas Smad. O ALK5 activado, por sua vez, fosforila as proteínas Smad2 e Smad3 no motivo SSXS C-terminal provocando, desse modo, a sua dissociação do receptor e formação do complexo heteromérico com Smad4. Os complexos de Smad translocam-se para o núcleo, juntam-se aos co-factores e co-moduladores específicos de ligação ao ADN para, por fim, activarem a transcrição de componentes da matriz extracelular e de inibidores de proteases de degradação de matriz.

As activinas transduzem sinais de um modo semelhante ao TGF- β . As activinas ligam à cinase serina/treonina o receptor de tipo II da activina (ActRIIB) e o receptor de tipo II activado hiperfosforila os resíduos de serina/treonina na região GS do ALK4. O ALK4 activado, por sua vez, fosforila as Smad2 e Smad3. A consequente formação de um complexo de hetero-Smad com Smad4 resulta na regulação induzida por activina da transcrição génica.

Numerosos estudos experimentais em animais demonstram uma associação entre a expressão glomerular de TGF- β e fibrose, incluindo o modelo de rato de Thy-1 de glomerulonefrite proliferativa, glomerulonefrite anti-GBM em coelhos e o modelo de rato de nefrectomia 5/6 de glomeruloesclerose focal segmentar, como foi revisto recentemente (e. g., Bitzer, M. *et al.*, *Kidney Blood Press. Res.* 21: 1-12 (1998)). O anticorpo neutralizante para TGF- β melhora a histologia glomerular no modelo de nefrite de Thy-1 (e. g., Border, W. A. *et al.*, *Nature* 346: 371-374 (1990)).

As condições hiperglicémicas aumentam o ARNm de TGF- β e a síntese proteica nas células tubulares proximais murinas e células mesangiais humanas (e. g., Wahab, N. A. et al., *Biochem. J.* 316: 985-992 (1996); Rocco, M. V. et al., *Kidney Int.* 41: 107-114 (1992)). Os doentes diabéticos com doença renal precoce apresentam acumulação aumentada de ARNm de TGF- β e proteínas dentro dos glomérulos (e. g., Yoshioka, K. et al., *Lab. Invest.* 68: 154-163 (1993)). Em rins com fibrose intersticial renal crónica, os contrastes são membranas basais tubulares espessadas e um compartimento intersticial expandido, com fibrose intersticial caracterizada por um aumento nos colagénios I, III, V, VII e fibronectina (e. g., Eddy, A. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 2495-2508 (1996)).

A expressão génica de TGF- β e produção de proteínas estão aumentadas em vários modelos animais de fibrose pulmonar, incluindo bleomicina, sílica, asbestos e radiação (e. g., Phan, S. H. e Kunkel, S. L., *Exp. Lung Res.* 18: 29-43 (1992); Williams, A. O. et al., *Am. J. Pathol.* 142: 1831-1840 (1993); Rube, C. E. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 1033-1042 (2000)). O coincidente aumento da proteína TGF- β 1 e expressão génica de colagénio em cortes de tecido adjacentes de fibrose pulmonar idiopática é observado na doença fibrótica pulmonar humana (e. g., Broekelmann, T. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6642-6646 (1991)). A produção aumentada de TGF- β foi documentada em doentes com sarcoidose, pneumoconiose, asbestose e fibrose induzida por radiação (e. g., Khalil, N. et al., *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 14: 131-138 (1996); Jagirdar, J. et al., *Environ. Health Perspect.* 105: 1197-1203 (1997)). Os anticorpos anti-TGF- β e receptores solúveis em TGF- β podem, parcialmente, inibir a fibrose em modelos de roedores de fibrose pulmonar induzida por bleomicina (e. g., Giri, S, N.

et al., *Thorax* 48: 959-966 (1993); Wang, Q. *et al.*, *Thorax* 54: 805-812 (1999)). O fumo do tabaco foi implicado como um dos factores mais importantes que podem provocar a doença das vias respiratórias inferiores, seguido por doença pulmonar obstrutiva crónica (COPD) (e. g., Wright, J. M. *et al.*, *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 240-262 (1992)). A COPD é um distúrbio lentamente progressivo e irreversível caracterizado pela anomalia funcional da obstrução das vias respiratórias. Foi colocada a hipótese do TGF- β estar envolvido na remodelação das vias respiratórias encontrada nos distúrbios inflamatórios crónicos das vias respiratórias, tal como COPD (e. g., Takizawa, H. *Int. J. Mol. Med.* 1: 367-378 (1998); Ning, W. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 14895-14900 (2004)).

As células estreladas hepáticas (HSC) são a principal fonte de proteínas da matriz extracelular na fibrose hepática. A produção de matriz extracelular pelas células estreladas hepáticas activadas é marcadamente aumentada através da acção de TGF- β 1 (e. g., Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996); Pietrangelo, A., *Semin. Liver Dis.* 16: 13-30 (1996)). Os murganhos transgénicos que sobre-expressam o TGF- β 1 no fígado desenvolvem fibrose hepática, bem como patologias extra-hepáticas, tal como fibrose renal (e. g., Sanderson, N. *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 2572-2576 (1995)).

O TGF- β 1 e os seus receptores são sobre-expressos em vasos sanguíneos lesionados e em lesões vasculares fibroproliferativas, conduzindo à produção excessiva de matriz extracelular (e. g., Saltis, J. *et al.*, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23: 193-200 (1996); McCaffrey, T. A. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 96: 2667-2675 (1995)).

Os anticorpos anti-TGF- β reduzem a formação de cicatriz e melhoram a citoarquitetura da neoderme em ratos (e. g., Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)), melhoram a cicatrização de feridas da córnea em coelhos (e. g., Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17: 736-747 (1998)) e aceleram a cicatrização de feridas de úlceras gástricas em ratos (e. g., Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)).

A fibrose por radiação é uma seqüela frequente da exposição excessiva a radiação terapêutica ou acidental em tecidos humanos normais. O TGF- β 1 desempenha um papel central na iniciação, desenvolvimento e persistência da fibrose por radiação, como foi revisto recentemente (e. g., Martin, M. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 277-290 (2000)).

O transplante de órgãos é complicado em muitos aspectos, por rejeição crônica e, para alguns órgãos, tal como o rim, é a principal forma de perda de enxerto. Em doentes humanos, a rejeição crônica de transplantes de pulmão e rim está associada à expressão aumentada de TGF- β no interior do tecido (e. g., El-Gamel, A. et al., *Eur J. Cardiothorac. Surg.* 13: 424-430 (1998); Shihab, F. S. et al., *J. Am. Soc. Nephrol.* 6: 286-294 (1995)).

O TGF- β está implicado em adesões peritoneais (e. g., Saed, G M. et al., *Wound Repair Regeneration* 7: 504-510 (1999)). As adesões fibróticas peritoneais e subdérmicas podem ser evitadas através de inibidores de ALK5 e/ou ALK4.

Os níveis de TGF- β 2 estão aumentados praticamente em metade dos olhos com glaucoma primário de ângulo aberto (POAG) e na maioria dos olhos com glaucoma juvenil no humor aquoso de olhos

(e. g., Picht, G. et al., *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239: 199-207 (2001)). As isoformas de TGF- β 1 e TGF- β 2 são referidas por aumentarem a produção de matriz extracelular em fibroblastos em cápsula de Tenon humanos cultivados, derivados de doentes com glaucoma pseudoesfoliativo e POAG (e. g., Kottler, U. B. et al., *Exp. Eye Res.* 80: 121-134 (2005)). O documento US 2007/0142376 A1 divulga o tratamento de glaucoma e controlo de pressão intra-ocular utilizando agentes de modulação de ALK5 e um inibidor de ALK5 reduz o nível de fibronectina em segmentos anteriores humanos perfusados tratados com TGF- β 2 e os níveis de fibronectina, inibidor do activador do plasminogénio (PAI-1) e péptido C tipo I de pró-colagénio em culturas celulares de malha trabecular tratadas com TGF- β 2.

As células tumorais e as células estromais no interior dos tumores em estádios tardios de vários cancros sobre-expressam geralmente o TGF- β . Isto conduz à estimulação de angiogénese e motilidade celular, supressão do sistema imunitário e interacção aumentada de células tumorais com a matriz extracelular (e. g., Hojo, M. et al., *Nature* 397: 530-534 (1999)). Consequentemente, as células tumorais tornam-se mais invasivas e metastizam para órgãos distantes (e. g., Maehara, Y. et al., *J. Clin. Oncol.* 17: 607-614 (1999); Picon, A. et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 497-504 (1998)).

O PAI-1 é o principal inibidor fisiológico de activador do plasminogénio de tipo tecido e de activador de plasminogénio de tipo urocinase. Os níveis elevados de PAI-1 estão associados a trombose e doença vascular, sugerindo que elevado o PAI-1 no plasma pode promover um estado hipercoagulável através da disrupção do equilíbrio natural entre a fibrinólise e coagulação (e. g., Vaughan, D. E., *J. Invest. Med.* 46: 370-376 (1998)). É

conhecido que o TGF- β estimula a expressão de PAI-1 (e. g., Dennler, S. et al., *EMBO J.* 17: 3091-3100 (1998)). Por conseguinte, a inibição da produção de PAI-1 com um inibidor da via de sinalização de TGF- β pode produzir uma nova terapia fibrinolítica.

A sinalização de activina e sobre-expressão de activina estão ligadas a distúrbios patológicos que envolvem acumulação de matriz extracelular e fibrose (e. g., Matsuse, T. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 13: 17-24 (1995); Inoue, S. et al., *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 205: 441-448 (1994); Matsuse, T. et al., *Am. J. Pathol.* 148: 707-713 (1996); De Bleser et al., *Hepatology* 26: 905-912 (1997); Pawlowski, J. E., et al., *J. Clin. Invest.* 100: 639-648 (1997); Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998); Munz, B. et al., *EMBO J.* 18: 5205-5215 (1999)), respostas inflamatórias (e. g., Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001), caquexia ou desnutrição (Matzuk, M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10: 534-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000)), doenças ou respostas patológicas no sistema nervoso central (e. g., Logan, A. et al., *Eur. J. Neurosci.* 11: 2367-2374 (1999); Logan, A. et al., *Exp. Neurol.* 159: 504-510 (1999); Masliah, E. et al., *Neurochem. Int.* 39: 393-400 (2001); De Groot, C. J. A. et al., *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 58: 174-187 (1999); John, G. R. et al., *Nat. Med.* 8: 1115-1121 (2002)) e hipertensão (e. g., Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Estudos mostraram que o TGF- β e activina podem actuar sinergisticamente para induzir a produção de matriz extracelular (e. g., Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)).

Por esse motivo, torna-se evidente que a inibição da fosforilação de ALK5 e/ou ALK4 de Smad2 e Smad3 pelos compostos preferidos desta invenção poderia tratar e impedir distúrbios envolvendo estas vias de sinalização.

Os documentos WO 00/61576 e US 2003/0149277 A1 divulgam derivados de triarilimidazole e a sua utilização como inibidores de ALK5. O documento WO 01/62756 A1 divulga derivados de piridinilimidazole e a sua utilização como inibidores de ALK5. O documento WO 02/055077 A1 divulga a utilização de derivados de acetal cíclico imidazolilo como inibidores de ALK5. O documento WO 03/087304 A2 divulga heteroarilos tri-substituídos e a sua utilização como inibidores de ALK5 e/ou ALK4. O documento WO 2005/103028 A1 e a Pat. U.S. Nº 7407958 B2 divulgam imidazoles substituídos com 2-piridilo como inibidores de ALK5 e/ou ALK4. Especialmente, um dos compostos representativos reivindicados no documento WO 2005/103028 A1 e Pat. U.S. Nº 7407958 B2, IN-1130, demonstrou a sua utilização em diversos modelos animais como inibidores de ALK5 e/ou ALK4. O IN-1130 suprimiu eficazmente a fibrose renal induzida por obstrução ureteral unilateral (UUO) em ratos (Moon, J.-A. *et al.*, *Kidney Int.* 70: 1234-1243 (2006)), melhorou a encefalomielite auto-imune experimental (EAE) em murganhos SBE-luc e GFAP-luc imunizados com MOG₃₅₋₅₅ (Luo, J. *et al.*, *J. Clin. Invest.* 117: 3306-3315 (2007)), diminuiu a fibrose tunical e corrigiu a curvatura peniana em ratos (Ryu, J.-K. *et al.*, *J. Sex. Med.* 6: 1284-1296 (2009)) e reduziu dramaticamente o volume tumoral com uma resposta imune melhorada em murganhos tratados com a linha celular murina Tramp C2 de cancro da próstata (Lee, G. T. *et al.*, *J. Urol.* 180: 2660-2667 (2008)). E, também, o documento US 2008/0319012 A1 divulga imidazoles substituídos com

2-piridilo como inibidores de ALK5 e/ou ALK4. Especialmente, um dos compostos representativos reivindicados no documento US 2008/0319012 A1, IN-1233, demonstrou a sua utilização em diversos modelos animais como inibidores de ALK5 e/ou ALK4. O IN-1233 impediu eficazmente o desenvolvimento e progressão de hipertensão arterial pulmonar no modelo de rato de monocrotalina através de inibição de sinalização de TGF- β (Long, L. et al., *Circulation* 119: 566-576 (2009)) e também impediu a formação de tecido de granulação após colocação de stents metálicos simples num modelo uretral de rato (Kim, J. H. et al., *Radiology* 255: 75-82 (2010)). Kim, D. et al., sintetizaram uma série de 4-(6-alquilpiridin-2-il)-5-(quinoxalin-6-il)imidazoles substituídos com benzenossulfanamida e avaliaram-nos para a sua actividade inibitória de ALK5 em ensaios de repórter de luciferase baseados em células. Alguns apresentaram uma inibição superior a 90% mas inibiram a actividade de cinase p38 α MAP apenas a um grau reduzido (Kim, D. et al., *Eur. J. Med. Chem.* 44(2): 568-576 (2009)). O documento WO 2004/026859 refere-se a compostos de imidazole como inibidores de via de sinalização de factor de crescimento transformante e a sua utilização no tratamento de estados de doença, incluindo cancro e doenças fibróticas. Os imidazoles possuem um anel mono, bi ou policíclico, C₃-C₂₀, saturado, insaturado ou aromático como um substituinte, o qual, opcionalmente, contem heteroátomos e podem ainda, opcionalmente, estar substituídos. Kim, Y. W. et al., investigaram a farmacocinética e metabolismo de inibidor de ALK5 3-((5-(6-metilpiridin-2-il)-4-(quinoxalin-6-il)-1H-imidazol-2-il)metil)benzamida e concluíram que esta substância tem o potencial para ser utilizado como um fármaco anti-fibrótico oral (Kim Y. W. et al., *Xenobiotica* 38(3): 325-339 (2008)). O documento 2009/150547 refere-se à utilização de imidazoles substituídos com 2-piridilo, possuindo resíduos de

naftilo, antracenilo ou fenilo, no tratamento de doenças mediadas por inibidores de ALK5 ou ALK 4 ou ambos.

Sumário da Invenção

Solução do Problema

Surpreendentemente, foi agora descoberto que uma classe de imidazoles substituídos com 2-piridilo funciona como inibidores potentes e selectivos de ALK5 e/ou ALK4 e, por esse motivo, possuem utilidade no tratamento, prevenção e redução de vários estados de doença mediados por ALK5 e/ou ALK4, tal como glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefrite lúpica, nefropatia induzida por hipertensão, fibrose intersticial renal, fibrose renal resultante de complicações de exposição a fármaco, nefropatia associada a VIH, nefropatia de transplante, fibrose hepática devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuível a infecções, hepatite induzida por álcool, distúrbios da árvore biliar, fibrose cística, fibrose pulmonar, doença pulmonar intersticial, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório do adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença pulmonar devido a agentes infecciosos ou tóxicos, fibrose cardíaca pós-enfarte, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, miocardite, espessamento da camada íntima, estenose vascular, remodelação vascular induzida por hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, reestenose coronária, reestenose periférica, reestenose carotídea, reestenose induzida por stent, aterosclerose, cicatrização ocular, cicatrização corneana, vitreoretinopatia proliferativa, glaucoma, pressão intra-ocular, formação de cicatrização excessiva ou hipertrófica ou quelóide

na derme, ocorrendo durante a cicatrização de ferida resultante de feridas traumáticas ou cirúrgicas, adesão peritoneal e sub-dérmica, esclerodermia, fibrosclerose, esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite, polimiosite, artrite, osteoporose, úlceras, função neurológica deficiente, disfunção erétil masculina, doença de Peyronie, contractura de Dupuytren, doença de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrose induzida por radiação, trombose, crescimento de metástases tumorais, mieloma múltiplo, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma, e carcinomas de pulmão, mama, cólon, rim, ovário, cérvix, fígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, pâncreas, próstata, cabeça e pescoço.

Breve Descrição dos Desenhos

Os aspectos acima mencionados e outras características da presente invenção irão ser explicados na descrição seguinte, considerados em conjunto com os desenhos anexos, em que:

A FIG. 1 mostra o efeito dos Exemplos 2, 60, 86, 92 e 94 na actividade de repórter de 3TP-Luc induzida por TGF- β 1 em células HaCaT-3TP-Luc,

A FIG. 2 mostra o efeito dos Exemplos 2, 60, 86, 92 e 94 na actividade de repórter de 3TP-Luc induzida por TGF- β 1 em células 4T1-3TP-Luc,

A FIG. 3 mostra o efeito do Exemplo 2 na translocação nuclear de Smad2/3 induzida por TGF- β 1 em células MCF10A,

FIG. 4 mostra o efeito do Exemplo 2 na migração celular induzida por TGF- β 1 em células MCF10A,

As FIG. 5a e 5b mostram o efeito do Exemplo 2 na invasão celular induzida por TGF- β 1 em células 4T1.

(5a). Células coradas com DAPI que permanecem na superfície inferior. (5b). Número médio de células por campo de visão obtido de 5 campos aleatórios,

A FIG. 6 mostra o efeito do Exemplo 2 no crescimento celular de células 4T1,

A FIG. 7 mostra o efeito do Exemplo 2 no crescimento celular de células MCF10A,

As FIG. 8a e 8b mostram o efeito do Exemplo 3 na metástase de tumor da mama para o pulmão em murganhos xenoenxertados 4T1 BALB/c. O Exemplo 3 (13,6 ou 27,3 mg/kg) dissolvido em água (veículo) foi administrado oralmente BID aos murganhos cinco dias consecutivos por semana durante quatro semanas. (8a). Os pontos brancos na superfície do pulmão indicam nódulos metastáticos (setas brancas). (8b). Número de nódulos metastáticos em toda a superfície do pulmão,

As FIG. 9a e 9b mostram o efeito do Exemplo 2 na metástase de tumor da mama para o pulmão em murganhos xenoenxertados 4T1 BALB/c. O Exemplo 2 (5, 10, 20 ou 40 mg/kg) dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial (veículo) foi administrado oralmente aos murganhos cinco dias consecutivos por semana durante três semanas. (9a). Os pontos brancos na superfície do pulmão indicam nódulos metastáticos. (9b). Número

de nódulos metastáticos na superfície do lóbulo esquerdo do pulmão,

As FIG. 10a, 10b e 10c mostram o efeito do Exemplo 2 na metástase de tumor da mama para o pulmão em murganhos xenoenxertados 4T1 BALB/c. O Exemplo 2 (5, 10, 20 ou 40 mg/kg) dissolvido em formulação de fluído gástrico artificial (veículo) foi administrado oralmente aos murganhos dia sim, dia não (três vezes por semana) durante 24 dias. (10a). Os pontos brancos na superfície do pulmão indicam nódulos metastáticos. (10b). Número de nódulos metastáticos na superfície do lóbulo esquerdo do pulmão. (10c). Efeito na fosforilação de Smad2 induzida por TGF- β 1 em tecidos tumorais,

As FIG. 11a, 11b e 11c show mostram o efeito do Exemplo 61 na metástase de tumor da mama para o pulmão em murganhos xenoenxertados 4T1 BALB/c. O Exemplo 61 (43,6 mg/kg) dissolvido em solução salina (veículo) foi administrado intraperitonealmente aos murganhos dia sim, dia não (três vezes por semana) durante 2,5 semanas. (11a). Os pontos brancos na superfície do pulmão indicam nódulos metastáticos. (11b). Número de nódulos metastáticos na superfície do lóbulo esquerdo do pulmão. (11c). Volume do tumor primário,

As FIG. 12a, 12b, 12c e 12d mostram o efeito do Exemplo 61 na metástase de tumor da mama para o pulmão em murganhos MMTV/c-Neu. Os murganhos MMTV/c-Neu que possuíam o tumor foram tratados intraperitonealmente com o Exemplo 61 (43,6 mg/kg) dia sim, dia não durante três semanas. (12a). Coloração com hematoxilina e eosina (H&E) de tumor mamário e tecidos pulmonares. (12b). Número de lesões metastáticas detectáveis

histologicamente no pulmão. (12c). Volume de tumor mamário. (12d). Nível de ARNm de β -caseína,

As FIG. 13a e 13b mostram o efeito do Exemplo 3 na metástase de tumor da mama para o pulmão em murganhos MMTV/c-Neu. Os murganhos MMTV/c-Neu que possuíam o tumor foram tratados intraperitonealmente com o Exemplo 3 (43,6 mg/kg) dia sim, dia não durante dez semanas. (13a). Nível de ARNm de β -caseína. (13b). Actividade de MMP-9 e MMP-2 no tumor mamário primário,

As FIG. 14a, 14b, 14c e 14d mostram o efeito do Exemplo 3 na fibrose hepática ligada ao ducto biliar em ratos. O Exemplo 3 (21,8 ou 43,6 mg/kg) dissolvido em solução salina (veículo) foi administrado oralmente aos ratos três vezes por semana durante quatro semanas, tendo início na cirurgia de BDL. (14a). Actividade da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) séricas. (14b). Nível de proteína pSmad3 no fígado. (14c). Nível de proteínas de α -SMA, fibronectina e vimentina no fígado. (14d). Coloração com hematoxilina e eosina (H&E) de tecidos hepáticos,

As FIG. 15a, 15b e 15c mostram o efeito do Exemplo 2 na fibrose hepática ligada ao ducto biliar em ratos. O Exemplo 2 (5, 10 ou 20 mg/kg) dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial (veículo) foi administrado oralmente aos ratos três vezes por semana durante quatro semanas, tendo início na cirurgia de BDL. (15a). Actividade de ALT e AST. (15b). Nível de proteínas de α -SMA e fibronectina no fígado. (15c). Coloração com hematoxilina e eosina (H&E) de tecidos hepáticos,

FIG. 16a e 16b mostram o efeito do Exemplo 2 na fibrose pulmonar induzida por bleomicina em murganhos. O Exemplo 2 (5, 10 ou 20 mg/kg) dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial (veículo) foi administrado oralmente aos murganhos cinco vezes por semana durante duas semanas, tendo início no dia 7. (16a). Nível de proteínas de α -SMA e fibronectina no pulmão. (16b). Coloração com hematoxilina e eosina (H&E) de tecidos pulmonares.

A Tabela 1 mostra estruturas e dados espectrais de RMN de ^1H e MS dos Exemplos 1-139,

A Tabela 2 mostra estruturas e dados espectrais de RMN de ^1H e MS dos Exemplos 140-153,

A Tabela 3 mostra valores de IC_{50} de Exemplos seleccionados na fosforilação de cinase de ALK5,

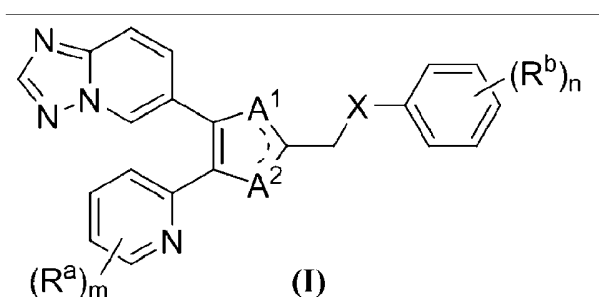
A Tabela 4 mostra valores de IC_{50} ou % de inibição do Exemplo 2 em várias fosforilações de cinases,

A Tabela 5 mostra o efeito do Exemplo 3 nas alterações de peso corporais e de órgão em ratos BDL, e

A Tabela 6 mostra o efeito do Exemplo 2 nas alterações de peso corporais e de órgão em ratos BDL.

Melhor Modo para Realizar a Invenção

Numa forma de realização da presente invenção, é proporcionado um composto de fórmula (I) ou um seu sal farmacologicamente aceitável:



em que cada R^a é, independentemente, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-6} , -NH-haloalquilo C_{1-6} , -NH-cicloalquilo C_{3-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -S-haloalquilo C_{1-6} , -S-cicloalquilo C_{3-6} , CN ou NO_2 ;

m é 0, 1, 2, 3, ou 4;

um de A^1 e A^2 é N e o outro é NR^1 , em que R^1 é H, OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ou cicloalquilo C_{3-6} ;

X é uma ligação, $-(CH_2)_p-$, $-NR^2-$, -O- ou -S-, em que p é 0 ou 1 e R^2 é H ou alquilo C_{1-3} ;

cada R^b é, independentemente, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcenilo C_{2-6} , alcinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-NO_2$, $-(CH_2)_q-CONHOH$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$, $-(CH_2)_q-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q$ -tetrazole, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$,

$-(CH_2)_q-CH=CH-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CONR^3R^4$,
 $-(CH_2)_q-CH=CH-tetrazole$, $-(CH_2)_q-NHCO_2R^3$, $-(CH_2)_q-NHCO_2R^3$,
 $-(CH_2)_q-CONHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$,
 $-(CH_2)_q-C\equiv C-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-$
 $tetrazole$, $-(CH_2)_q-SOR^5$, $-(CH_2)_q-SO_2R^5$ ou $-(CH_2)_r-(OR^3)_2$, em
 que R^3 e R^4 são, independentemente, H, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} ou cicloalquilo C_{3-6} ; ou considerados em
 conjunto com o átomo de azoto aos quais estes estão ligados
 formam um anel monocíclico, tais como imidazole,
 pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e
 homopiperazina; R^5 é alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ou
 cicloalquilo C_{3-6} ; q é 0, 1, 2, 3 ou 4; e r é 1, 2, 3 ou 4;

n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5.

Como aqui utilizada, a dupla ligação indicada pelas linhas
 a tracejado da fórmula (I), representa as formas em anel
 tautoméricas possíveis dos compostos dentro do âmbito desta
 invenção, sendo a dupla ligação para o azoto não substituído.

De um modo preferido, R^a é alquilo C_{1-3} ou halo.

De um modo preferido, m é 1 ou 2.

De um modo preferido, um de A^1 e A^2 é N e o outro é NR^1 , em
 que R^1 é H.

De um modo preferido, X é $-(CH_2)_p-$ ou $-NR_2-$, em que p é 0 e
 R^2 é H.

De um modo preferido, R^b é halo, alquilo C_{1-3} ,
 haloalquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-4} , alcenilo C_{2-4} , alcinilo C_{2-4} ,

$-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$,
 $-(CH_2)_q-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-NHCOR^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$,
 $-(CH_2)_q-SOR^5$ ou $-(CH_2)_q-SO_2R^5$, em que R^3 e R^4 são,
independentemente, H, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} ou
cicloalquilo C_{3-4} ; ou considerados em conjunto com o átomo de
azoto aos quais estes estão ligados formam um anel monocíclico,
tais como imidazole, pirrolidina, piperidina, morfolina,
piperazina e homopiperazina; R^5 é metilo; e q é 0, 1 ou 2.

De um modo preferido, n é 1, 2 ou 3.

Os compostos específicos da invenção que podem ser mencionados incluem os seguintes e seus sais farmacologicamente aceitáveis:

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

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

$N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-$
 $metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-fluoroanilina;$

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

$N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-$
 $metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2,3-$
 $difluoroanilina;$

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-difluoroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-difluoroanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-cloroanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-dicloroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-dicloroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-dicloroanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-bromoanilina;

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

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-metilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-dimetilanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-dimetilanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-dimetilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-etilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-isopropilanilina;

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

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

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;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-etinilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-metoxianilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-dimetoxianilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-dimetoxianilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-dimetoxianilina;

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

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

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

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

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

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;

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

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)ftalonitrilo;

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

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzamida;

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

2-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetonitrilo;

2-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetonitrilo;

1-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)etanona;

1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)etanona;

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzoato de metilo;

4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzoato de metilo;

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

N-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetamida;

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

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

N-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)metanossulfonamida;

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

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

N^1 -((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)- N^3, N^3 -dimetilbenzeno-1,3-diamina;

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 -dimetilbenzeno-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;

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;

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;

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;

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;

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)etilanilina);

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)etilanilina);

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;

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-benzil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

6-(2-(2-fluorobenzil)-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;

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)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;

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.

Os compostos da presente invenção são, tipicamente, moléculas orgânicas pequenas (moléculas pequenas não peptídicas), geralmente inferiores a cerca de 1000 daltons em tamanho. As moléculas pequenas não peptídicas preferidas possuem pesos moleculares inferiores a cerca de 750 daltons, de um modo mais preferido, inferiores a cerca de 500 daltons.

Os compostos de fórmula (I) também podem ser fornecidos na forma de um "profármaco", o qual é concebido para libertar o composto de fórmula (I) quando administrado a um indivíduo. As concepções de profármaco formadas são bem conhecidas na técnica e dependem dos substituintes contidos no composto de fórmula (I). Por exemplo, um hidroxilo contendo substituinte pode ser acoplado a um veículo, o que torna o composto biologicamente inactivo até ser removido por enzimas endógenas ou, por exemplo, por enzimas direccionadas a um receptor particular ou local no indivíduo.

Um composto de fórmula (I) que é ácido na natureza (e. g., possuindo um grupo carboxilo ou hidroxilo fenólico) pode formar um sal farmacologicamente aceitável, tais como um sal de sódio, potássio, cálcio ou outro. Também dentro do âmbito da invenção estão os sais formados com aminas farmacologicamente aceitáveis, tais como amónia, alquilaminas, hidroxialquilaminas, e N-metilglicamina. Um composto de fórmula (I) pode ser tratado com um ácido para formar sais de adição de ácido. Exemplos desses ácidos incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido iodídrico, ácido sulfúrico, ácido metanossulfónico, ácido fosfórico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido

succínico, ácido cítrico, ácido benzóico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido acético e outros ácidos minerais e orgânicos bem conhecidos pelos especialistas na técnica. Os sais de adição de ácido podem ser preparados por tratamento de um composto de fórmula (I) na sua forma de base livre com uma quantidade suficiente de um ácido (e. g., ácido clorídrico) para produzir um sal de adição de ácido (e. g., um sal cloridrato). O sal de adição de ácido pode ser convertido de novo à sua forma livre através do tratamento do sal com uma solução básica aquosa diluída adequada (e. g., hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio ou amónia).

Alguns dos compostos desta invenção podem ser cristalizados ou recristalizados a partir de solventes, tais como solventes aquosos e orgânicos. Nesses casos podem ser formados solvatos. Esta invenção inclui, dentro do seu âmbito, solvatos estequiométricos, incluindo hidratos, bem como compostos contendo quantidades variáveis de água que pode ser produzida por processos, tal como liofilização.

Os compostos de fórmula (I) podem conter um ou mais centros assimétricos e, por este motivo, podem existir como enantiómeros ou diastereómeros. Deve ser entendido que a invenção inclui isómeros em mistura e individuais separados de compostos da fórmula (I). Além disso, determinados compostos de fórmula (I), os quais contêm grupos alcenilo, podem existir como isómeros cis ou trans. Em cada caso, a invenção inclui isómeros em mistura e individuais separados.

Os compostos de fórmula (I) também pode existir em formas tautoméricas e a invenção inclui os seus tautómeros em mistura e individuais separados.

Também estão incluídos na invenção derivados radiomarcados de compostos de fórmula (I), os quais são adequados para estudos biológicos.

Como aqui utilizado, o termo grupo "alquilo" refere-se a um grupo hidrocarboneto alifático saturado contendo 1-6 átomos de carbono. Um grupo alquilo pode ser linear ou ramificado. Os exemplos de um grupo alquilo incluem, mas não estão limitados a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, *n*-pentilo e *n*-hexilo. Um grupo alquilo pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tal como alcoxilo, cicloalcoxilo, amino, nitro, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, sulfo ou mercapto.

Como aqui utilizado, o termo grupo "cicloalquilo" refere-se a um anel carbocíclico alifático de 3-6 átomos de carbono. Os exemplos de grupos cicloalquilo incluem ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo.

Como aqui utilizado, o termo grupo "haloalquilo" refere-se a um grupo alquilo contendo um ou mais átomos de halogénio. Os exemplos de grupos haloalquilo incluem fluorometilo, clorometilo, bromometilo e trifluorometilo.

Como aqui utilizado, o termo grupo "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Como aqui utilizado, o termo grupo "alcenilo" refere-se a um grupo de carbono alifático que contém 2-6 átomos de carbono e, pelo menos, uma ligação dupla. Como um grupo alquilo, um grupo alcenilo pode ser linear ou ramificado. Os exemplos de um grupo alcenilo incluem, mas não estão limitados a vinilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo e 2-hexenilo. Um grupo alcenilo pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tais como alcoxilo, cicloalcoxilo, amino, nitro, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, sulfo ou mercapto.

Como aqui utilizado, o termo grupo "alcinilo" refere-se a um grupo de carbono alifático que contém 2-6 átomos de carbono e tem, pelo menos, uma ligação tripla. Um grupo alcinilo pode ser linear ou ramificado. Os exemplos de um grupo alcinilo incluem, mas não estão limitados a etinilo, propargilo e butinilo. Um grupo alcinilo pode estar opcionalmente substituído com um ou mais substituintes, tais como alcoxilo, cicloalcoxilo, amino, nitro, carboxilo, ciano, halo, hidroxilo, sulfo ou mercapto.

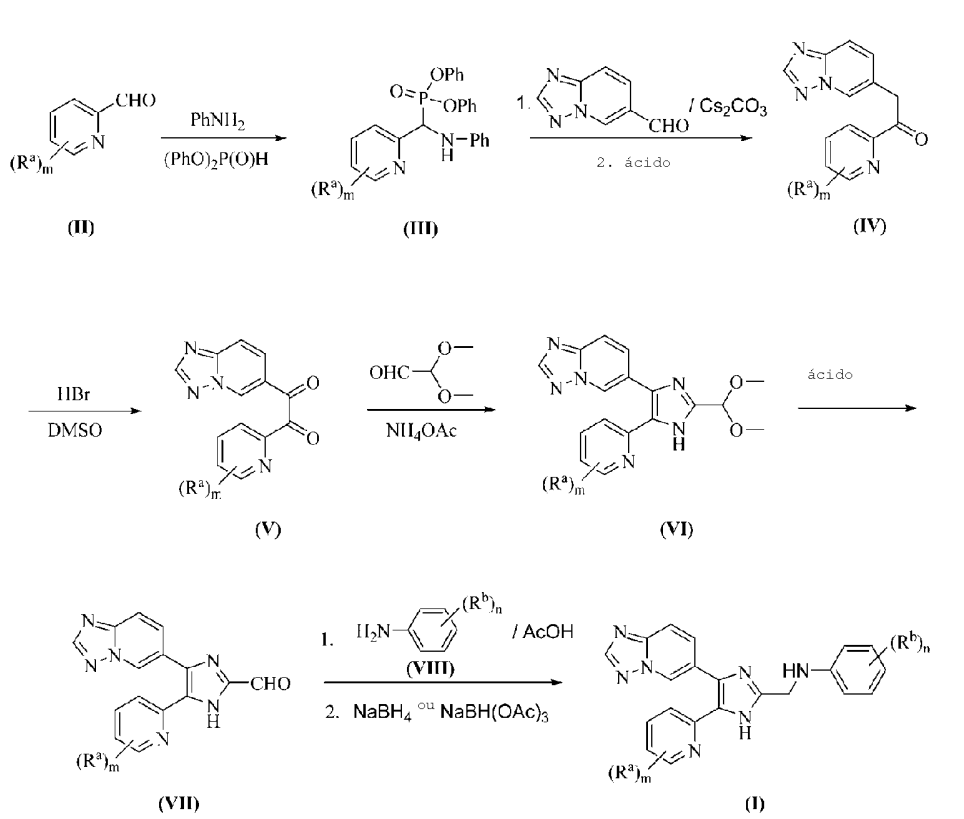
Como aqui utilizada, a expressão "inibidor de ALK5 e/ou ALK4" refere-se a um composto, diferente das Smad inibitórias, e. g., Smad6 e Smad7, o qual inibe selectivamente os receptores ALK5 e/ou ALK4, de um modo preferido, em relação a p38 ou receptores tipo II.

Como aqui utilizada, a expressão "estado de doença mediado por ALK5 e/ou ALK4" refere-se a qualquer estado de doença que seja mediado (ou modulado) por ALK5 e/ou ALK4, por exemplo, uma doença que seja modulada através da inibição da fosforilação de Smad2 e Smad3 nas vias de sinalização do TGF- β e/ou activina.

Como aqui utilizado, o termo "úlceras" é utilizado para incluir, mas não para estar limitado a úlceras diabéticas, úlceras crônicas, úlceras gástricas e úlceras duodenais.

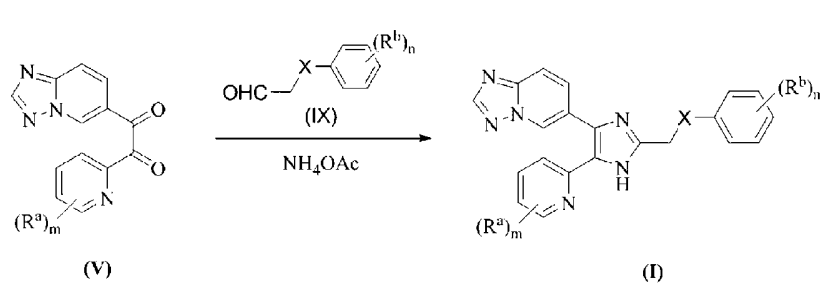
Os compostos de fórmula (I) podem ser preparados através de vários métodos conhecidos a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente ou conhecidos. Se os materiais de partida estiverem indisponíveis a partir de uma fonte comercial, estes podem ser preparados através de procedimentos conhecidos na técnica.

Esquema 1



Num método, compostos de fórmula (I) em que A^1 é N e A^2 é NH, ou A^1 é NH e A^2 é N e X é -NH-, são preparados de acordo com o Esquema 1. Especificamente, piridina-2-carbaldeído substituído com R^a (II) é feito reagir com anilina e difenilfosfito para dar *N,P*-acetal (III), o qual pode ser ainda acoplado a [1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina-6-carbaldeído, seguido por hidrólise em condição ácida para produzir uma monocetona (IV). A monocetona (IV) pode ser oxidada a uma dicetona (V) com HBr em DMSO. Esta dicetona (V) pode ser depois condensada com 2,2-dimetoxiacetaldeído na presença de acetato de amónio para produzir um imidazole protegido com acetal (VI), o qual pode ser hidrolisado em condição ácida para produzir um imidazole-2-carbaldeído (VII). O imidazole-2-carbaldeído (VII) pode ser acoplado com anilina substituída com R^b (VIII) na presença de um ácido, tal como ácido acético, para produzir uma imina, a qual pode ser ainda reduzida com um agente redutor, tais como boro-hidreto de sódio ou triacetoxiboro-hidreto de sódio para produzir um composto de fórmula (I). R^a , R^b , m e n foram definidos como acima.

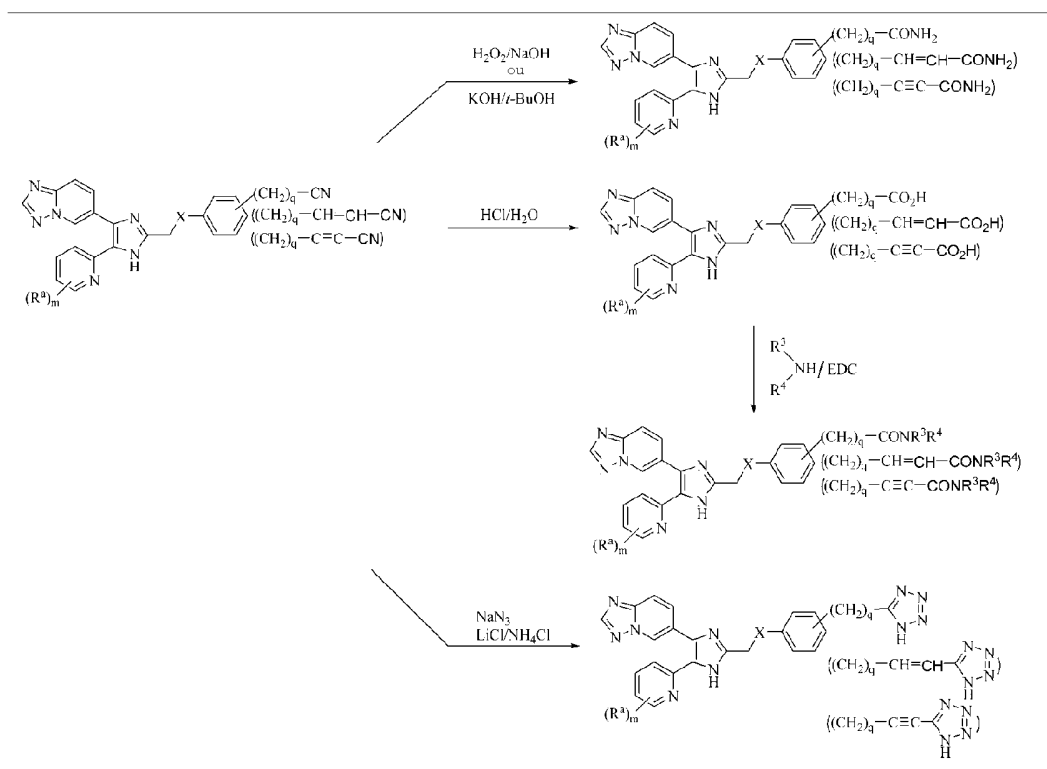
Esquema 2



Noutro método, compostos de fórmula (I) em que A^1 é N e A^2 é NH, ou A^1 é NH e A^2 é N e X é $-(CH_2)_p-$, $-NR_2-$, $-O-$ ou $-S-$, em que

p é 0 ou 1 e R² é alquilo C₁₋₃, são preparados de acordo com o Esquema 2. A dicetona (V) pode ser condensada com um aldeído substituído com R^b apropriado (IX) na presença de acetato de amônio, para produzir um composto de fórmula (I). R^a, R^b, m, e n foram definidos como acima.

Esquema 3



Em alternativa, quando os compostos R^b de fórmula (I) são $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$ ou $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$, estes podem ser ainda funcionalizados para formar um composto de fórmula (I) como representado no Esquema 3. R^a, R³, R⁴, X, m e q foram definidos como acima.

Os compostos resultantes desta invenção representados pelas fórmulas (I)-(IX) podem ser separados e purificados através de métodos convencionais apropriados, tais como cromatografia em coluna e recristalização.

Os compostos da invenção podem ser administrados através de qualquer via adequada, por exemplo, através de administração oral, bucal, sub-lingual, rectal, vaginal, nasal, tópica ou parentérica (incluindo intravenosa, intramuscular, subcutânea e intra-coronária).

As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, pomadas, cremes ou loções, pomadas oculares e gotas para os olhos ou ouvidos, pensos impregnados e aerossóis, e podem conter aditivos convencionais apropriados, tais como conservantes, solventes para auxiliar na penetração do fármaco e emolientes em pomadas e cremes.

As formulações também podem conter veículos convencionais compatíveis, tais como bases de creme ou pomada e etanol ou álcool oleílico para loções. Esses veículos podem estar presentes como desde cerca de 1% a cerca de 98% da formulação. Mais usualmente, estes irão formar até cerca de 80% da formulação.

Para administração ao homem no tratamento curativo ou profilático dos distúrbios identificados acima, as dosagens orais, bucais ou sub-linguais de um composto de fórmula (I) irão estar geralmente na gama de desde 50-5000 mg por dia para um doente adulto médio (70 kg). Por este motivo, para um doente adulto típico individual, os comprimidos ou cápsulas contêm desde 25-500 mg de composto activo, num transportador ou veículo

farmaceuticamente aceitável adequado, para administração em doses únicas ou múltiplas, uma ou diversas vezes por dia. As dosagens para administração parentérica irão estar tipicamente na gama de desde 25-250 mg por dose única, como requerido. Na prática, o médico irá determinar o regime de dosagem real que será mais adequado para um doente individual e irá variar com a idade, peso e resposta do doente particular. As dosagens acima são exemplificativas do caso médio mas podem ser casos individuais, nos quais podem ser necessárias gamas de dosagem mais elevadas ou mais baixas e essas estão dentro do âmbito desta invenção.

Para utilização humana, um composto de fórmula (I) pode ser administrado por si só, mas irá ser geralmente administrado em mistura com um veículo farmacêutico seleccionado em relação à via de administração pretendida e prática farmacêutica comum. Por exemplo, o composto pode ser administrado oralmente, bucalmente ou sub-lingualmente, na forma de comprimidos contendo excipientes, tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos por si só ou em mistura com excipientes ou na forma de elixires ou suspensões contendo agentes aromatizantes ou corantes. Essas preparações líquidas podem ser preparadas com aditivos farmaceuticamente aceitáveis, tais como agente de suspensão (e. g., metilcelulose, um glicérido semi-sintético, tal como witepsol ou misturas de glicéridos, tal como uma mistura de óleo de semente de alperce e ésteres de PEG-6 ou misturas de PEG-8 e glicéridos caprílico/cáprico). Um composto também pode ser injectado parentericamente, por exemplo, intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intracoronariamente. Para administração parentérica, o composto é melhor utilizado na forma de uma solução aquosa estéril, a qual pode conter outras substâncias, por exemplo, sais ou monossacáridos, tais como

manitol ou glucose, para tornar a solução isotónica com o sangue.

Por este motivo, a invenção proporciona num aspecto adicional, uma composição farmacêutica compreendendo um composto de fórmula (I) ou um seu sal ou solvato farmaceuticamente aceitável, em conjunto com um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável para esse fim.

A invenção também proporciona um composto de fórmula (I) ou um seu solvato ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma composição farmacêutica contendo qualquer entidade, para utilização em terapia.

A invenção proporciona ainda a utilização de um composto de fórmula (I) ou um seu solvato ou sal farmaceuticamente aceitável ou uma composição farmacêutica contendo qualquer entidade, para o fabrico de um medicamento para o tratamento de uma doença, mediada pelos receptores ALK5 e/ou ALK4 em mamíferos.

Os estados de doença mediados por ALK5 e/ou ALK4 incluem, mas não estão limitados a glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefrite lúpica, nefropatia induzida por hipertensão, fibrose intersticial renal, fibrose renal resultante de complicações de exposição a fármaco, nefropatia associada a VIH, nefropatia de transplante, fibrose hepática devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuível a infecções, hepatite induzida por álcool, distúrbios da árvore biliar, fibrose cística, fibrose pulmonar, doença pulmonar intersticial, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório do adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença pulmonar devido a agentes infecciosos ou tóxicos, fibrose

cardíaca pós-enfarte, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, miocardite, espessamento da camada íntima, estenose vascular, remodelação vascular induzida por hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, reestenose coronária, reestenose periférica, reestenose carotídea, reestenose induzida por stent, aterosclerose, cicatrização ocular, cicatrização corneana, vitreoretinopatia proliferativa, glaucoma, pressão intra-ocular, formação de cicatrização excessiva ou hipertrófica ou quelóide na derme, ocorrendo durante a cicatrização de ferida resultante de feridas traumáticas ou cirúrgicas, adesão peritoneal e sub-dérmica, esclerodermia, fibrosclerose, esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite, polimiosite, artrite, osteoporose, úlceras, função neurológica deficiente, disfunção eréctil masculina, doença de Peyronie, contractura de Dupuytren, doença de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrose induzida por radiação, trombose, crescimento de metástases tumorais, mieloma múltiplo, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma, e carcinomas de pulmão, mama, cólon, rim, ovário, cérvix, fígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, pâncreas, próstata, cabeça e pescoço.

A invenção proporciona ainda uma utilização num tratamento de um humano em que as vias de sinalização de TGF- β e/ou activina em humanos são inibidas, por exemplo, a fosforilação de Smad2 ou Smad3 por ALK5 e/ou ALK4 é inibida.

A invenção proporciona ainda uma utilização num tratamento de um humano em que a acumulação de excesso de matriz extracelular em humanos é reduzida, através da inibição de vias de sinalização de TGF- β e/ou activina, por exemplo, inibição da fosforilação de Smad2 ou Smad3 por ALK5 e/ou ALK4.

A invenção proporciona ainda uma utilização no tratamento, prevenção ou redução de metástase de células tumorais em humanos, através da inibição da via de sinalização de TGF- β .

A invenção proporciona ainda uma utilização no tratamento, prevenção ou redução de carcinomas mediado por uma sobre-expressão de TGF- β em humanos, através da inibição da via de sinalização de TGF- β .

A invenção proporciona ainda uma utilização no tratamento, prevenção ou redução de lesões vasculares em humanos, através da inibição da via de sinalização de TGF- β .

A presente invenção é ainda ilustrada no seguintes Exemplos, os quais não devem ser considerados como limitativos do âmbito da invenção descrita nas reivindicações. Nos Exemplos, os espectros de massa de ionização por electrospray (ESI-MS) foram obtidos num espectrómetro de massa Q-Tof2 (Micromass, Manchester, RU).

EXEMPLOS

Exemplo Preparativo 1

Preparação de difenil(6-metilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato (um composto da fórmula (**III**) em que $R^a = CH_3$)

Uma mistura de 6-metilpiridina-2-carboxaldeído (2,12 g, 17,50 mmol), anilina (1,63 g, 17,50 mmol), difenilfosfito

(4,92 g, 21,00 mmol) e cloreto de zirconilo octa-hidratado (0,56 g, 1,75 mmol) foi agitada 1 h, à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi extraída com CH_2Cl_2 (3×50 mL) e a solução de CH_2Cl_2 foi lavada com água (2×20 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar o composto em epígrafe (6,96 g, 92%) como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,38 (dd, 1H, $J=7,6, 2,0$ Hz), 7,27-7,22 (m, 4H), 7,19-7,15 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 4H), 7,05-7,02 (m, 3H), 6,80-6,74 (m, 3H), 5,53 (pseudo t, 1H, $J=7,4$ Hz), 5,36 (dd, 1H, $J=21,0, 8,2$ Hz), 2,54 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 2

Preparação de difenil(6-etilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato (um composto da fórmula **(III)** em que $\text{R}^a=\text{CH}_2\text{CH}_3$)

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 1, utilizando 6-etilpiridina-2-carboxaldeído em vez de 6-metilpiridina-2-carboxaldeído. Rendimento: 81%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,38 (dd, 1H, $J=7,6, 2,0$ Hz), 7,26-7,09 (m, 8H), 7,07-7,00 (m, 5H), 5,59 (pseudo t, 1H, $J=7,0$ Hz), 5,34 (dd, 1H, $J=20,8, 8,0$ Hz), 2,82 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,28 (t, 3H, $J=7,6$ Hz).

Exemplo Preparativo 3

Preparação de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etanona (um composto da fórmula (**IV**) em que $R^a=CH_3$)

A uma solução agitada de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldeído (2,50 g, 17,01 mmol) (preparada de acordo com o método descrito no documento WO 03/087304 A2) e difenil(6-metilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato (7,32 g, 17,01 mmol) numa mistura de THF (40 mL) e *i*-PrOH (10 mL), foi adicionado Cs_2CO_3 (7,20 g, 22,11 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. Uma solução de HCl 3 N (25 mL) foi adicionada, gota a gota, à mistura reaccional e a mistura foi agitada durante 1 h. Esta foi depois diluída com éter metil-terc-butílico (40 mL) e extraída com HCl 1 N (2×35 mL). Os extractos aquosos foram neutralizados com KOH a 50% até ser atingido pH 7-8. Os precipitados foram recolhidos por filtração, lavados com água e secos sobre P_2O_5 *in vacuo*, para dar o composto em epígrafe (3,41 g, 80%) como um sólido esbranquiçado. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,31 (s, 1H), 7,88 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,73 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,71 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 4,62 (s, 2H), 2,67 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 4

Preparação de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-etilpiridin-2-il)etanona (um composto da fórmula (**IV**) em que $R^a=CH_2CH_3$)

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 3 utilizando difenil(6-etilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato em vez de difenil(6-metilpiridin-2-il)(fenilamino)metilfosfonato. Rendimento: 78%; RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,61 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,29 (s, 1H), 7,88 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,74 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,54 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 4,62 (s, 2H), 2,93 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,39 (t, 3H, $J=7,6$ Hz).

Exemplo Preparativo 5

Preparação de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (um composto da fórmula (**V**) em que $R^a=CH_3$)

A uma suspensão 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) em DMSO (48 mL) foi adicionado, gota a gota, HBr (48% em peso em água, 5,96 g, 12,4 mL), a 0 °C, e a mistura foi aquecida a 60-70 °C. Após 2 h, a mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C, vertida em água gelada (20 mL) e basificada para pH 10 com K_2CO_3 sólido. A mistura foi extraída com $CHCl_3$ (2×250 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (2×100 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à

secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ como eluente, para dar o composto em epígrafe (6,02 g, 92%) como um sólido amarelo claro. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (dd, 1H, J=1,6, 1,2 Hz), 8,47 (s, 1H), 8,14 (dd, 1H, J=9,2, 1,6 Hz), 8,04 (br d, 1H, J=7,6 Hz), 7,88 (dd, 1H, J=9,2, 1,2 Hz), 7,84 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,42 (br d, 1H, J=8,0 Hz), 2,49 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 6

Preparação de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-etilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (um composto da fórmula **(V)** em que R^a=CH₂CH₃)

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 5 utilizando 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-etilpiridin-2-il)etanona em vez de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridin-2-il)etanona. Rendimento: 79%; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (dd, 1H, J=1,6, 0,8 Hz), 8,42 (s, 1H), 8,08 (dd, 1H, J=9,2, 1,6 Hz), 7,98 (br d, 1H, J=7,6 Hz), 7,83 (dd, 1H, sobreposto, J=9,2, 0,8 Hz), 7,82 (t, 1H, sobreposto, J=7,6 Hz), 7,38 (br d, 1H, J=7,6 Hz), 2,71 (q, 2H, J=7,6 Hz), 1,08 (t, 3H, J=7,6 Hz).

Exemplo Preparativo 7

Preparação de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (um composto da fórmula **(VI)** em que R^a=CH₃)

Uma solução 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) em éter metil-terc-butílico (120 mL) foi tratado com dimetilacetal de glioxal (60% em peso de solução em água, 7,8 mL, 44,98 mmol). Foi adicionado a esta NH₄OAc (4,33 g, 56,2 mmol) em MeOH (60 mL) e a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente, durante 3 h. O pH da reacção foi ajustado para 8 com solução aquosa saturada de NaHCO₃. A mistura reaccional foi extraída com CHCl₃ (2×150 mL) e a solução de CHCl₃ foi lavada com água (100 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ como eluente, para dar o composto em epígrafe (6,13 g, 78%) como uma espuma amarela clara. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,54 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, *J*=9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, *J*=9,2, 0,8 Hz), 7,47 (t, 1H, *J*=7,8 Hz), 7,23 (d, 1H, *J*=7,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, *J*=8,0 Hz), 5,57 (s, 1H), 3,48 (s, 6H), 2,58 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 8

Preparação de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (um composto da fórmula **(VI)** em que $R^a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 7 utilizando 1-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-(6-etilpiridin-2-il)etano-1,2-diona em vez de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona. Rendimento: 68%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,25 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 5,56 (s, 1H), 3,46 (s, 6H), 2,83 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J=7,6$ Hz).

Exemplo Preparativo 9

Preparação de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazole-2-carbaldeído (um composto da fórmula **(VII)** em que $R^a = \text{CH}_3$)

6-(2-(Dimetoximetil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina (6,00 g, 17,12 mmol) foi dissolvido em HCl 1 N (120 mL) e a mistura foi aquecida a 70 °C, durante 3 h. A mistura reaccional foi deixada arrefecer até 0 °C e foi depois neutralizada com solução aquosa saturada de NaHCO_3 . A mistura foi extraída com MeOH a 10% em CHCl_3 (3×200 mL) e a fase orgânica foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida para dar o composto em

epígrafe (4,69 g, 90%) como um sólido amarelo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (s, 1H), 9,01 (br s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,33 (br s, 1H), 7,16 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 2,60 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 10

Preparação de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1H-imidazole-2-carbaldeído (um composto da fórmula **(VII)** em que $\text{R}^a=\text{CH}_2\text{CH}_3$)

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 9 utilizando 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-etilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina em vez de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

Rendimento: 99%; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 9,59 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,82 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,69 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,08 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 2,71 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,16 (t, 3H, $J=7,6$ Hz).

Exemplo Preparativo 11

Preparação de 3-amino-5-(dimetilamino)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $\text{R}^b=3\text{-ciano-5-dimetilamino}$). Este composto foi preparado através dos 2 passos seguintes.

3-Bromo-*N,N*-dimetil-5-nitroanilina (1,73 g, 7,06 mmol) (preparado de acordo com o método descrito em J. Org. Chem. 60: 5091-5103 (2003)), piridina (24 mL) e CuCN (1,26 g, 2,14 mmol) foram adicionados a um tubo vedado seco. A mistura foi aquecida a 220 °C, com agitação durante 3,5 h. A mistura reaccional foi deixada arrefecer até 100 °C, vertida num balão contendo uma mistura de amónia aquosa (100 mL) e água (100 mL) e extraída com EtOAc (2×100 mL). A solução de EtOAc foi lavada com solução de amónia diluída (100 mL), água (100 mL) e solução salina saturada (100 mL) sucessivamente, seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo (0,44 g, 33%) como um sólido cor de laranja. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (dd, 1H, *J*=2,0, 1,2 Hz), 7,65 (t, 1H, *J*=2,2 Hz), 7,11 (dd, 1H, *J*=2,4, 1,2 Hz), 3,10 (s, 6H).

O composto nitro acima, 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo (0,42 g, 2,22 mmol) em metanol (80 mL) foi hidrogenado na presença de Pd/C a 10% (0,04 g) sob uma atmosfera de gás hidrogénio, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada através de uma almofada de Celite e o filtrado foi evaporado até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar o composto em epígrafe (0,29 g, 80%) como um líquido viscoso castanho. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,35 (dd, 1H, *J*=2,4, 1,6 Hz), 6,28 (dd, 1H, *J*=2,0, 1,6 Hz), 6,14 (t, 1H, *J*=2,2 Hz), 3,76 (br s, 2H), 2,92 (s, 6H).

Exemplo Preparativo 12

Preparação de 3-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=3\text{-(dimetilamino)metil-2-fluoro}$). Este composto foi preparado através dos 3 passos seguintes iniciados com 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenzeno disponível comercialmente.

Uma solução agitada de 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenzeno (15,80 g, 101,94 mmol) e *N*-bromosuccinimida (18,14 g, 101,94 mmol) em CCl_4 (400 mL) foi tratada com peróxido de benzoilo (0,37 g, 1,52 mmol). A mistura foi aquecida a temperatura de refluxo, de um dia para o outro e, depois, arrefecida à temperatura ambiente. A mistura reaccional foi filtrada e o filtrado foi evaporado até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em CH_2Cl_2 (100 mL) e filtrado novamente. O filtrado foi evaporado até à secura, sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente para dar 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzeno (8,11 g, 34%) como um sólido esbranquiçado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,02 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,30 (td, 1H, $J=8,4, 1,6$ Hz), 4,55 (d, 2H, $J=1,6$ Hz).

A uma mistura agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzeno (0,70 g, 2,99 mmol) e cloridrato de dimetilamina (0,48 g, 5,98 mmol) em CH_2Cl_2 (10 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (0,91 g, 8,97 mmol). A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 mL) e extraído com EtOAc (2×25 mL). A solução de EtOAc foi lavada com água (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até

à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,45 g, 76%) como um líquido viscoso amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,04-7,99 (m, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,37 (td, 1H, $J=8,0$, 1,0 Hz), 3,64 (d, 2H, $J=2,0$ Hz), 2,29 (d, 6H, $J=0,8$ Hz).

Uma mistura do composto nitro acima, 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,45 g, 1,93 mmol), pó de ferro (1,35 g, 2,41 mmol), HCl 2 N (1 mL) e etanol (5 mL) foi aquecida, a temperatura de refluxo, com agitação durante 2 h. Após arrefecimento à temperatura ambiente, a mistura foi filtrada através de uma almofada de Celite. O filtrado foi evaporado até à secura, sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (10 mL) e basificado com K_2CO_3 sólido para pH 10. A mistura aquosa foi extraída com EtOAc (2x25 mL) e a solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar o composto em epígrafe (0,35 g, 91%) como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,88 (td, 1H, $J=7,8$, 1,0 Hz), 6,72-6,67 (m, 2H), 3,71 (br s, 2H), 3,47 (d, 2H, $J=1,6$ Hz), 2,27 (s, 6H).

Exemplo Preparativo 13

Preparação de 2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=2\text{-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)}$)

A uma solução agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzeno (2,00 g, 8,54 mmol) e pirrolidina (0,91 g, 12,82 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,72 g, 17,08 mmol), a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro e, depois, evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e extraído com EtOAc (2×30 mL). A solução de EtOAc foi lavada com solução salina saturada (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 1-(2-fluoro-3-nitrobenzil)pirrolidina (1,20 g, 63%) como um óleo viscoso. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02-7,97 (m, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,36 (td, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 3,81 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 2,62-2,58 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 4H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 12 utilizando 1-(2-fluoro-3-nitrobenzil)pirrolidina em vez de 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina. Rendimento: 80%; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 6,87 (td, 1H, $J=8,0, 0,8$ Hz), 6,77 (td, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 6,68-6,64 (m, 1H), 3,67 (d, 2H, $J=1,6$ Hz), 2,60-2,57 (m, 4H), 1,82-1,78 (m, 4H).

Exemplo Preparativo 14

Preparação de 2-fluoro-3-(morfolinometil)anilina (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=2\text{-fluoro-3-(morfolinometil)}$)

Uma solução agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzeno (2,50 g, 10,6 mmol) e morfolina (2,78 g, 32,0 mmol) em tolueno (24 mL) foi aquecida a temperatura de refluxo, durante 2,5 h. A mistura reaccional foi deixada arrefecer até temperatura ambiente e, depois, lavada com NaOH 1 N (2×20 mL). A camada aquosa foi extraída com EtOAc (2×25 mL) e a solução de tolueno e extractos de EtOAc combinados foram secos sobre Na_2SO_4 anidro, filtrados e evaporados até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)morfolina (1,95 g, 89%) como um sólido amarelo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02–7,97 (m, 1H), 7,83–7,78 (m, 1H), 7,36 (td, 1H, $J=8,0, 1,0$ Hz), 3,70–3,67 (m, 6H), 2,51 (br t, 4H, $J=4,6$ Hz).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 12 utilizando (4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)morfolina) em vez de 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina. Rendimento: 90%; RMN de ^1H (400 MHz, CD_3OD): δ 6,87 (td, 1H, $J=8,0, 0,8$ Hz), 6,77 (td, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 6,68–6,64 (m, 1H), 3,68 (br t, 4H, $J=4,8$ Hz), 3,55 (d, 2H, $J=1,6$ Hz), 2,49 (br t, 4H, $J=4,8$ Hz).

Exemplo Preparativo 15

Preparação de 3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=5\text{-ciano-2-(dimetilamino)metilo}$)

A uma mistura agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (5,00 g, 20,74 mmol) (preparada de acordo com o método descrito no documento WO 07/024945 A1) e cloridrato de dimetilamina (2,03 g, 24,89 mmol) em CH_2Cl_2 (70 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (6,30 g, 62,23 mmol), a 0 °C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi evaporada até à secura, sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (20 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (3×100 mL). A solução de CH_2Cl_2 foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzeno (3,58 g, 84%) como um sólido cor de laranja. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (br s, 1H), 7,92 (br s, 1H), 7,85 (br d, 1H, $J=7,2$ Hz), 3,80 (s, 2H), 2,27 (s, 6 H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 91%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,02 (dd, 1H, $J=7,6, 0,4$ Hz), 6,91 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 5,05 (br s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,18 (s, 6H).

Exemplo Preparativo 16

Preparação de 3-amino-2-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=3\text{-ciano-2-((dimetilamino)metil)}$)

A uma mistura agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 4,56 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em Tetrahedron 40: 1863-1868 (1984)) e cloridrato de dimetilamina (0,74 g, 9,13 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,85 g, 18,25 mmol), a 0 °C. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 mL) e extraído com EtOAc (3×50 mL). A solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 2-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzonitrilo (0,75 g, 80%) como um óleo amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,85 (dd, 1H, $J=8,0, 1,4$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 3,94 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 2-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 93%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,06 (br s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,29 (s, 6H).

Exemplo Preparativo 17

Preparação de 3-amino-5-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=3\text{-ciano-5-((dimetilamino)metilo)}$)

A uma mistura agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1,50 g, 6,22 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em *J. Org. Chem.* 55: 1040-1043 (1990)) e cloridrato de dimetilamina (1,01 g, 12,44 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,88 g, 18,66 mmol), a 0 °C. A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e extraído com EtOAc (3×50 mL). A solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-((dimetilamino)metil)-5-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 87%) como um líquido viscoso. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s, 1 H), 8,40 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 8,01 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,30 (s, 6H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 3-((dimetilamino)metil)-5-nitrobenzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 98%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,96 (m, 1H), 6,88 (br d, 1H, $J=0,8$ Hz), 6,80 (dd, 1H, $J=2,4, 1,6$ Hz), 3,86 (br s, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).

Exemplo Preparativo 18

Preparação de 3-amino-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que R^b=5-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetilo))

A uma solução agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (5,12 g, 21,57 mmol) e pirrolidina (1,84 g, 25,88 mmol) em CH₂Cl₂ (72 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (6,54 g, 64,71 mmol), a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (30 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3×100 mL). A solução de CH₂Cl₂ foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (2,24 g, 45%) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, 1 H, J=1,6 Hz), 7,94 (br d, 1H, J=8,0 Hz), 7,83 (dd, 1H, J=8,0, 1,6 Hz), 3,99 (s, 2H), 2,54 (br s, 4H), 1,79 (m, 4H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 3-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 91%; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,91 (dd, 1H, J=7,6, 1,6 Hz), 6,84 (d, 1H, J=1,6 Hz), 5,08 (br s, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,47 (br s, 4H), 1,78 (br s, 4H).

Exemplo Preparativo 19

Preparação de 3-amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que R^b=3-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetilo))

A uma solução agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 4,56 mmol) e pirrolidina (0,65 g, 9,13 mmol) em CH₂Cl₂ (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,85 g, 18,25 mmol), a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 2 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 mL) e extraído com CH₂Cl₂ (3×50 mL). A solução de CH₂Cl₂ foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (0,96 g, 91%) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 1 H, J=7,6 Hz), 7,83 (dd, 1H, J=7,6, 0,8 Hz), 7,52 (t, 1H, J=7,6 Hz), 4,14 (s, 2H), 2,52 (br s, 4H), 1,72 (br s, 4H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 3-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 93%; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,99 (dd, 1H, J=7,8, 1,2 Hz), 6,82 (d, 1H, J=8,0 Hz), 5,11 (br s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,58 (br s, 4H), 1,81 (br s, 4H).

Exemplo Preparativo 20

Preparação de 3-amino-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=3\text{-ciano-5-(pirrolidin-1-ilmetil)}$)

A uma solução agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1,50 g, 6,22 mmol) e pirrolidina (0,53 g, 7,46 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,88 g, 18,68 mmol), a 0 °C, e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi evaporada até à secura, sob pressão reduzida e o resíduo foi diluído com água (15 mL) e extraído com EtOAc (3×50 mL). A solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-nitro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (1,30 g, 90%) como um sólido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (br s, 1H), 8,39 (br t, 1H, $J=1,6$ Hz), 8,02 (br s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,56 (br s, 4H), 1,84 (br s, 4H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 3-nitro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 85%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (pseudo t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,94 (pseudo t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,79 (dd, 1H, $J=2,4, 1,6$ Hz), 3,87 (br s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,81 (m, 4H).

Exemplo Preparativo 21

Preparação de 3-amino-4-(morfolinometil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=5\text{-ciano-2-(morfolinometilo)}$)

A uma solução agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (7,12 g, 29,55 mmol) e morfolina (3,09 g, 35,45 mmol) em CH_2Cl_2 (98 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (8,97 g, 88,64 mmol), a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (40 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (3×100 mL). A solução de CH_2Cl_2 foi lavada com água (50 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 4-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo (5,84 g, 80%) como um sólido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (s, 1H), 7,83 (br s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,67 (t, 4H, $J=4,6$ Hz), 2,45 (t, 4H, $J=4,6$ Hz).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 4-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 78%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,92 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 5,02 (br s, 2H), 3,68 (br t, 4H, $J=4,0$ Hz), 3,53 (s, 2H), 2,41 (br s, 4H).

Exemplo Preparativo 22

Preparação de 3-amino-2-(morfolinometil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=3\text{-Ciano-2-(morfolinometilo)}$)

A uma solução agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 4,56 mmol) e morfolina (0,80 g, 9,13 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,85 g, 18,25 mmol), a 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1,5 h e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (10 mL) e extraído com CH_2Cl_2 (3×50 mL). A solução de CH_2Cl_2 foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 2-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,02 g, 90%) como um sólido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 7,56 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 3,99 (s, 2H), 3,60 (br t, 4H, $J=4,4$ Hz), 2,46 (br s, 4H).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 2-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 82%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,00 (br s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,69 (br s, 4H), 2,50 (br s, 4H).

Exemplo Preparativo 23

Preparação de 3-amino-5-(morfolinometil)benzonitrilo (um composto da fórmula **(VIII)** em que $R^b=3\text{-ciano-5-(morfolinometilo)}$)

A uma solução agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1,50 g, 6,22 mmol) e morfolina (0,65 g, 7,46 mmol) em CH_2Cl_2 (15 mL) foi adicionada, gota a gota, trietilamina (1,88 g, 18,66 mmol), 0 °C. A mistura foi agitada à temperatura ambiente de um dia para o outro e, depois, evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi diluído com água (15 mL) e extraído com EtOAc (3×50 mL). A solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-(morfolinometil)-5-nitrobenzonitrilo (0,87 g, 85%) como um sólido esbranquiçado. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 8,01 (br s, 1H), 3,74 (br t, 4H, $J=4,4$ Hz), 3,64 (s, 2H), 2,48 (br t, 4H, $J=4,4$ Hz).

O composto em epígrafe foi preparado como descrito no Exemplo Preparativo 11 utilizando 3-(morfolinometil)-5-nitrobenzonitrilo em vez de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimento: 85%; RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (br t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,93 (br s, 1H), 6,81 (dd, 1H, $J=2,4, 1,6$ Hz), 3,88 (br s, 2H), 3,74 (br t, 4H, $J=4,6$ Hz), 3,44 (s, 2H), 2,47 (br s, 4H).

Exemplo Preparativo 24

Preparação de 2-(2-fluorofenoxi)acetaldeído (um composto da fórmula **(IX)**, em que $R^b=2\text{-fluoro}$, $X=O$). Este composto foi preparado através dos seguintes 2 passos.

Uma mistura agitada de 2-fluorofenol (1,00 g, 8,92 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,75 g, 8,92 mmol) e K_2CO_3 (1,47 g, 10,7 mmol) em DMF anidro (10 mL) foi aquecida a 110 °C, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi vertida em água gelada (15 mL) e extraída com EtOAc (2×100 mL). A solução de EtOAc foi lavada com água (25 mL) e solução salina saturada (25 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 1-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluorobenzeno (1,65 g, 81%) como um líquido viscoso. RMN de ^1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,09–6,96 (m, 3H), 6,93–6,87 (m, 1H), 4,85 (t, 1H, $J=5,2$ Hz), 4,07 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,82–3,74 (m, 2H), 3,69–3,61 (m, 2H), 1,24 (t, 6H, $J=7,0$ Hz).

A uma solução agitada de 1-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluorobenzeno (1,65 g, 7,23 mmol) numa mistura de 1,4-dioxano (50 mL) e água (40 mL), a 0 °C, foi adicionado HCl conc. (17,6 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C, neutralizada com solução saturada de $NaHCO_3$ e extraída com EtOAc (2×200 mL). A solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar o composto em epígrafe (0,78 g, 71%) como um líquido viscoso. RMN de ^1H

(400 MHz, CDCl_3): δ 9,87 (s, 1H), 7,12 (ddd, 1H, $J=11,4, 8,2, 1,6$ Hz), 7,08-7,04 (m, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,91 (td, 1H, $J=8,2, 1,6$ Hz), 4,63 (s, 2H).

Exemplo Preparativo 25

Preparação de 2-(2-fluorofeniltio)acetaldeído (um composto da fórmula **(IX)** em que $R^b=2\text{-fluoro}$, $X=S$). Este composto foi preparado através dos seguintes 2 passos.

Uma mistura de 2-fluorotiofenol (1,00 g, 7,80 mmol), dietilacetal bromoacetaldeído (1,41 mL, 9,36 mmol) e Cs_2CO_3 (3,05 g, 9,36 mmol) em DMF anidro (20 mL) foi agitada sob N_2 à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi filtrada através de um funil sinterizado e o filtrado foi diluído com água (20 mL). A mistura aquosa foi extraída com Et_2O (3×100 mL) e a fase orgânica foi seca sobre MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar (2,2-dietoxietil)(2-fluorofenil)sulfano (1,81 g, 95%) como um líquido viscoso. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,41 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 4,64 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,56-3,49 (m, 2H), 3,10 (d, 2 H, $J=5,6$ Hz), 1,17 (t, 6H, $J=7,2$ Hz).

A uma solução agitada de (2,2-dietoxietil)(2-fluorofenil)sulfano (1,00 g, 4,09 mmol) numa mistura de 1,4-dioxano (30 mL) e água (25 mL), a 0 °C, foi adicionado HCl conc. (9 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 2 h. A mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C,

neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 e extraída com CH_2Cl_2 (3×50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (50 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida, para dar o composto em epígrafe (0,59 g, 85%) como um líquido viscoso, o qual foi imediatamente utilizado para o passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,56 (td, 1H, $J=3,2, 1,2$ Hz), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,12-7,06 (m, 2H), 3,58 (d, 2H, $J=3,2$ Hz).

Exemplo Preparativo 26

Preparação de 3-(metil(2-oxoetil)amino)benzonitrilo (um composto da fórmula (**IX**) em que $\text{R}^b=3\text{-ciano}$, X=NMe). Este composto foi preparado através dos seguintes 3 passos, iniciados com 3-aminobenzonitrilo disponível comercialmente.

A uma solução agitada de 3-aminobenzonitrilo (2,50 g, 21,10 mmol) em DMSO anidro (30 mL), a 0 °C, foi adicionado NaH (0,61 g, 25,39 mmol) em porções e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 20 min e, depois, tratada com dietilacetal bromoacetaldeído (4,20 g, 21,10 mmol). Após 2 h, foi adicionado a esta, lentamente, NH_4Cl aquoso saturado (20 mL), a 0 °C, e a mistura reaccional foi extraída com EtOAc (2×50 mL). A solução de EtOAc foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-(2,2-dietoxietilamino)benzonitrilo (0,86 g, 17%) como um óleo cor de laranja claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,22 (td, 1H, $J=7,8, 0,6$ Hz), 6,97 (m, 1H), 6,84-6,81 (m, 2H), 4,67 (t, 1H, $J=5,4$ Hz), 3,77-3,69 (m, 2H), 3,61-3,53 (m, 2H), 3,24 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 1,24 (t, 6H, $J=7,0$ Hz).

A uma solução agitada de 3-(2,2-dietoxietilamino)benzonitrilo (0,84 g, 3,59 mmol) em DMF anidro (5 mL), a 0° C, foi adicionado NaH (0,10 g, 4,30 mmol) em porções. Após 20 min, foi adicionado MeI (0,61 g, 4,30 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 6 h. A mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C e, a esta, foi adicionado, gota a gota, solução aquosa de NH₄Cl (10 mL). A mistura aquosa foi extraída com CHCl₃ (2×30 mL) e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar 3-((2,2-dietoxietil)(metil)amino)benzonitrilo (0,65 g, 73%) como um líquido viscoso. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,24 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 3H), 4,60 (t, 1H, J=5,2 Hz), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,55-3,47 (m, 2H), 3,46 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,02 (s, 3H), 1,20 (t, 6H, J=7,0 Hz).

A uma solução agitada de 3-((2,2-dietoxietil)(metil)amino)benzonitrilo (0,65 g, 2,61 mmol) em dioxano anidro (6 mL), a 0 °C, foi adicionado, gota a gota, HCl 1 N (4,30 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 1 h. A mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C, neutralizada com solução aquosa de NaHCO₃ e extraída com CHCl₃ (2×30 mL). A solução de CHCl₃ foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida, para dar o composto em epígrafe (0,24 g, 52%) como um líquido viscoso, o qual foi utilizado para o passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,74 (t, 1H, J=0,8 Hz), 7,29 (ddd, 1H, J=8,8, 7,4, 0,8 Hz), 7,02 (ddd, 1H, J=7,4, 0,8, 1,2 Hz), 6,86 (dd, 1H, J=2,4, 1,2 Hz), 6,82 (ddd, 1H, J=8,8, 2,4, 1,2 Hz), 4,14 (d, 2H, J=0,8 Hz), 3,10 (s, 3H).

Exemplo Preparativo 27

Preparação de 2-((2-fluorofenil)(metil)amino)acetaldeído (um composto da fórmula **(IX)** em que $R^b=2\text{-fluoro}$, $X=\text{NMe}$). Este composto foi preparado através dos seguintes 3 passos, iniciados com 2-fluoroanilina disponível comercialmente.

Uma mistura agitada de 2-fluoroanilina (2,00 g, 17,90 mmol), dimetilacetal bromoacetaldeído (3,25 mL, 21,40 mmol) e Cs_2CO_3 (11,70 g, 35,80 mmol) em DMF anidro (10 mL) foi aquecida para 120 °C, de um dia para outro. A mistura reaccional foi evaporada até à secura, sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com Et_2O (2×150 mL). A solução de Et_2O foi lavada com água (4×50 mL) e solução salina concentrada (2×50 mL), seca sobre MgSO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de EtOAc e hexano como eluente, para dar *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoroanilina (2,00 g, 49%) como um óleo incolor. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,03-6,95 (m, 2H), 6,82-6,77 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 4,72 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,29 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 1,26-1,22 (m, 6H).

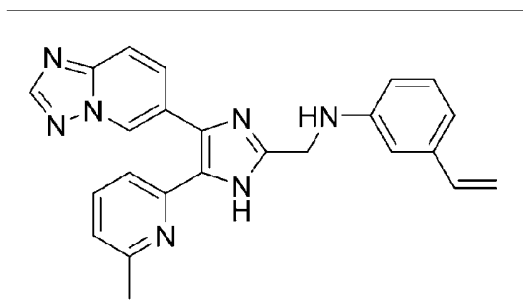
A uma solução agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoroanilina (1,00 g, 4,40 mmol) em DMF anidro (10 mL), a 0 °C, foi adicionado, em porções, NaH (0,16 g, 6,60 mmol). Após 30 min, foi adicionado MeI (0,5 mL, 8,80 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi extraída com EtOAc (2×100 mL) e a solução de EtOAc foi lavada com água (50 mL) e solução salina saturada

(50 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida para dar N-(2,2-dietoxietil)-2-fluoro-N-metilanilina (0,41 g, 38%) como um óleo incolor. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 7,05-6,96 (m, 3 H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,69 (t, 1H, $J=5,2$ Hz), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,33 (dd, 2H, $J=5,2, 1,2$ Hz), 2,97 (s, 3H), 1,19-1,53 (m, 6H).

A uma solução agitada de N-(2,2-dietoxietil)-2-fluoro-N-metilanilina (0,40 g, 1,60 mmol) em 1,4-dioxano (5 mL), a 0 °C, foi adicionado, gota a gota, HCl 2,5 N (5 mL) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C, neutralizada com solução saturada de NaHCO_3 e extraída com CHCl_3 (2×50 mL). A solução de CHCl_3 foi lavada com água (20 mL) e solução salina concentrada (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 , filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida, para dar o composto em epígrafe (0,27 g, 98%) como um óleo incolor, o qual foi utilizada para o passo seguinte sem purificação adicional. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 9,80 (dd, 1H, $J=2,4, 1,2$ Hz), 7,07-6,89 (m, 4H), 3,91 (dd, 2H, $J=1,8, 0,8$ Hz), 2,97 (s, 3H).

Exemplo Prático 1

Preparação 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 (Exemplo 37)

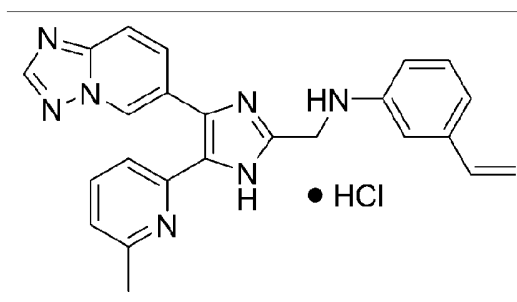


A uma solução agitada de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazole-2-carbaldeído (4,00 g, 13,14 mmol) em 1,2-dicloroetano (240 mL) foram adicionados 3-vinilanilina (2,36 g, 19,71 mmol) e AcOH (0,79 g, 13,14 mmol) e a mistura foi aquecida, a 80 °C, durante 2 h. A mistura reaccional foi arrefecida para 0 °C e, a esta, foi adicionado NaBH(OAc)₃ (5,56 g, 26,20 mmol). A mistura foi agitada, a 40 °C, de um dia para o outro e, depois, o pH da mistura reaccional foi ajustado para 7-8, a 0 °C, com solução de K₂CO₃ a 10%. A mistura reaccional foi extraída com MeOH a 5% em CHCl₃ (2×200 mL) e a fase orgânica foi seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluente, para dar o composto em epígrafe (2,89 g, 63%) como um sólido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, *J*=9,2 Hz), 7,77 (d, 1H, *J*=9,2 Hz), 7,45 (t, 1H, *J*=7,8 Hz), 7,20 (br d, 1H, sobreposto, *J*=7,6 Hz), 7,15 (t, 1H, sobreposto, *J*=7,8 Hz), 7,00 (d, 1H, *J*=8,0 Hz), 6,86 (d, 1H,

$J=7,6$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,63 (dd, 1H, sobreposto, $J=17,6, 10,8$ Hz), 6,61 (dd, 1H, sobreposto, $J=8,0, 2,0$ Hz), 5,69 (dd, 1H, $J=17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1H, $J=10,8, 0,8$ Hz), 4,55 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 2,51 (s, 3H); MS (ESI) m/z 408,21 (MH^+).

Exemplo Prático 2

Preparação de cloridrato 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 (Exemplo 38)

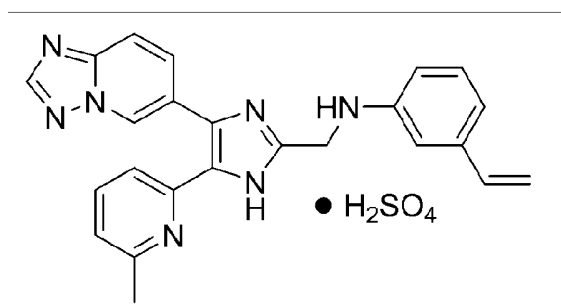


Uma suspensão agitada de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (1,00 g, 2,45 mmol) em $CHCl_3$ anidro (12 mL) foi aquecida, a 50 °C, para dar uma solução límpida. A solução de $CHCl_3$ foi arrefecida para 0 °C e, a esta, foi adicionado HCl 1,0 M em Et_2O (7,36 mL, 7,36 mmol). Após 5 min, os precipitados foram filtrados sob N_2 e completamente secos sobre P_2O_5 *in vacuo*, para dar o composto em epígrafe (1,07 g, 98%) como um pó amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,49 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,65 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,86 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,12

(t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J=17,6, 11,2$ Hz), 5,80 (dd, 1H, $J=17,6, 0,8$ Hz), 5,20 (dd, 1H, $J=11,2, 0,8$ Hz), 4,79 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Exemplo Prático 3

Preparação de sulfato 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 (Exemplo 39)

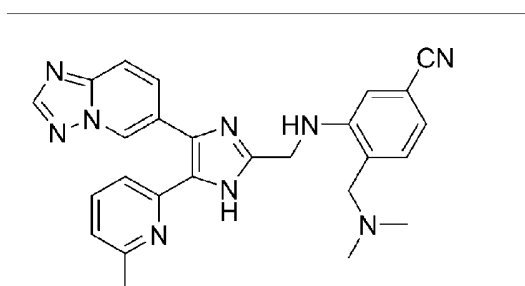


A uma suspensão agitada de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (100 mg, 0,25 mmol) em EtOH anidro (2 mL), a 0 °C, foi adicionado H₂SO₄ a 10% em EtOH anidro (0,20 mL, 0,37 mmol). A mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada durante 10 min. A mistura reaccional foi diluída com Et₂O anidro (8 mL) e agitada durante mais 10 min. Os precipitados foram filtrados sob N₂, lavados com Et₂O anidro (4×4 mL) e, depois, secos completamente sobre P₂O₅ *in vacuo*, para dar o composto em epígrafe (79 mg, 64%) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,40 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,40 (d,

1H, $J=8,0$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,80 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,64 (dd, 1H, sobreposto, $J=17,6$, 11,2 Hz), 6,63 (dd, 1H, sobreposto, $J=7,6$, 2,0 Hz), 5,74 (dd, 1H, $J=17,6$, 0,8 Hz), 5,21 (dd, 1H, $J=11,2$, 0,8 Hz), 4,68 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Exemplo Prático 4

Preparação 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 (Exemplo 116)



A uma solução agitada de 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1H-imidazole-2-carbaldeído (0,50 g, 1,64 mmol) em 1,2-dicloroetano (30 mL) foram adicionados 3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (0,43 g, 2,46 mmol) e AcOH (0,20 g, 3,29 mmol) e a mistura foi aquecida, a 80 °C, de um dia para o outro. A mistura reaccional foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em MeOH anidro (30 mL). A uma solução metanólica, a 0 °C, foi adicionado NaBH₄ (0,25 g, 6,57 mmol) e, depois, a mistura foi deixada arrefecer para a temperatura ambiente e agitada durante mais 3 h. O pH da mistura reaccional foi ajustado para 7-8, a 0 °C, com HCl 1 N e, depois, o MeOH foi removido sob pressão

reduzida. A mistura aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2×50 mL) e a solução de CH_2Cl_2 foi seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de MeOH e CH_2Cl_2 (1:19 (v/v)) como eluente, para dar o composto em epígrafe (0,60 g, 79%) como um sólido branco. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,98 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,93 (br s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 6H); MS (ESI) m/z 464,23 (MH^+).

Os compostos listados na Tabela 1 seguinte foram preparados de um modo análogo aos descritos nos Exemplos Práticos 1-4 acima. Os dados de espectroscopia de massa destes compostos estão incluídos na Tabela 1.

[Tabela 1]

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
1		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,80 (tt, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 6,74-6,72 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,53 (s, 3H)	382,19
2		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,34 (br s, 1H), 8,96 (dd, 1H, $J=1,6$, 0,8 Hz), 8,35 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,97-6,90 (m, 2H), 6,94 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 6,72 (td, 1H, $J=8,4$, 1,6 Hz), 6,69-6,63 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,35 (s, 3H),	400,18
3		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,83 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,53 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,10 (ddd, 1H, $J=12,0$, 8,0, 1,2 Hz), 7,01 (td, 1H, $J=7,6$, 1,2 Hz), 6,88 (br t, 1H, $J=8,6$ Hz), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)	
4		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (dd, 1H, $J=2,0$, 0,8 Hz), 8,64 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2$, 2,0 Hz), 7,42 (pseudo t, 2H, $J=7,4$ Hz), 7,11 (ddd, 1H, $J=12,0$, 8,0, 1,2 Hz), 7,02 (td, 1H, $J=7,6$, 1,2 Hz), 6,82 (td, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 6,71-6,65 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,59 (s, 3H)	
TABELA 1 - continuação			

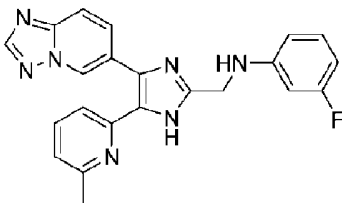
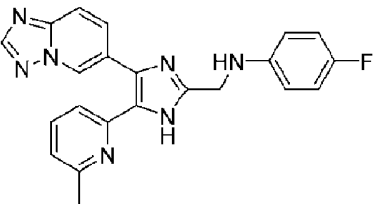
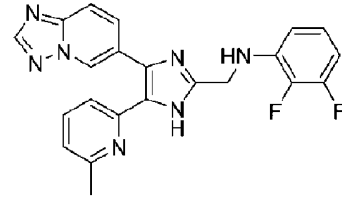
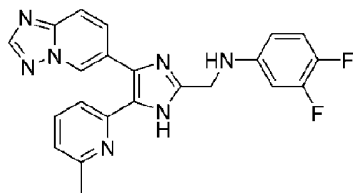
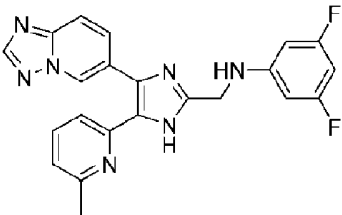
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
5		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,36 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,75 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,13-7,07 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,47-6,41 (m, 2H), 6,37 (dt, 1H, $J=8,8, 2,4$ Hz), 4,49 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)	400,19
6		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (dd, 1H, $J=1,6, 1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,92-6,88 (m, 2H), 6,65-6,62 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	400,19
7		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J=7,6, 0,4$ Hz), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,60-6,51 (m, 2H), 4,71 (br s, 1H), 4,58 (d, 2H, $J=3,6$ Hz), 2,51 (s, 3H)	418,18
8		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,04-6,95 (m, 1H), 6,52 (ddd, 1H, $J=12,4, 6,8, 2,8$ Hz), 6,42-6,37 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	418,18
9		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,79 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,24-6,19 (m, 3H), 4,71 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	418,18

TABELA 1 - continuação

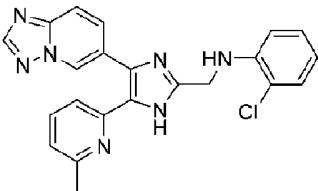
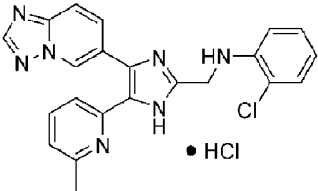
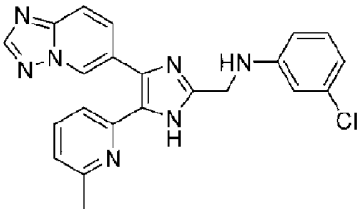
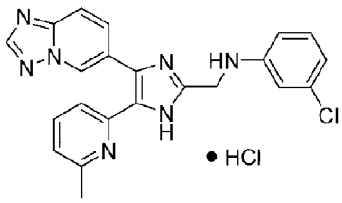
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
10		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,0$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,29 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,14 (td, 1H, $J=8,4, 1,6$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J=7,6, 0,4$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $J=8,8, 1,4$ Hz), 6,72 (td, 1H, $J=8,4, 1,6$ Hz), 5,01 (br s, 1H), 4,60 (br s, 2H), 2,50 (s, 3H)	416,16
11		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,43 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,82 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,81 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 2,0$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J=7,8, 1,4$ Hz), 7,17 (td, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 6,69 (td, 1H, $J=7,8, 1,4$ Hz), 6,15 (br s, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	
12		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,75 (ddd, 1H, $J=8,0, 2,0, 0,8$ Hz), 6,69 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,57 (ddd, 1H, $J=8,0, 2,4, 0,8$ Hz), 4,51 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)	416,16
13		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,15 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,80 (t, 1H, $J=2,2$ Hz), 6,71-6,65 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
14		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (t, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,4$ Hz), 7,78 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,16 (m, 2H), 7,02 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,65 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)	416,16
15		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,02 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,75 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,63 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 5,15 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,57 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 2,43 (s, 3H)	450,12
16		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,24 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J=2,8$ Hz), 6,53 (dd, 1H, $J=8,8, 2,8$ Hz), 4,47 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	450,12
17		(400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,90 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,64 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,16 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,57 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,51 (d, 2H, $J=1,6$ Hz), 4,36 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)	450,12

TABELA 1 - continuação

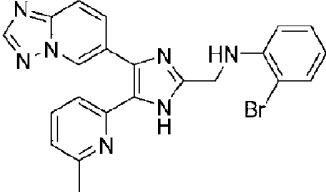
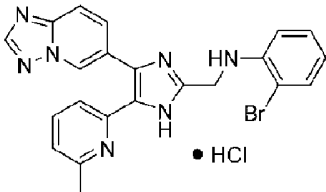
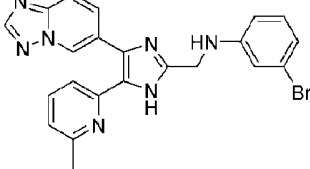
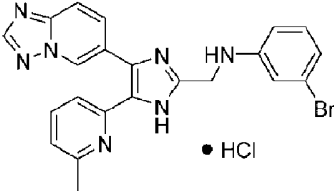
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
18		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,94 (br s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,43 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,16 (td, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 6,63 (td, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 4,99 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,57 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 2,44 (s, 3H)	460,11
19		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,43 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,48 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,21 (td, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,63 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,04 (br s 1H), 4,78 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	
20		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (br s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,75 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,44 (br t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,12 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,97 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,58 (ddd, 1H, $J=8,2, 2,4, 0,8$ Hz), 4,41 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)	460,11
21		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,44 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,50 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,94 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,79 (ddd, 1H, $J=7,6, 2,0, 0,8$ Hz), 6,71 (ddd, 1H, $J=8,4, 2,0, 0,8$ Hz), 4,63 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

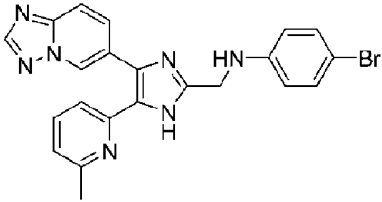
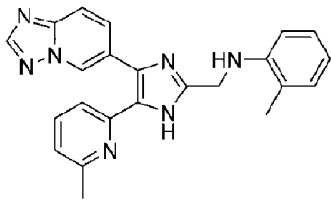
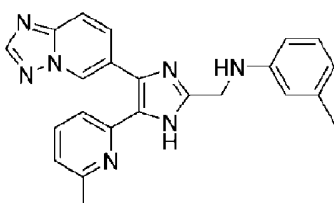
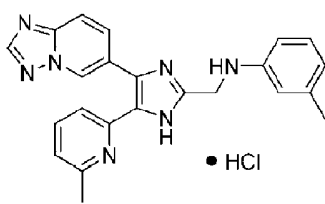
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
22		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82-7,77 (m, 2H), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,29 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,61 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,44 (br s, 1H), 2,54 (s, 3H)	460,11
23		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,14 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,76 (td, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 6,69 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,61 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)	396,21
24		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (dd, 1H, $J=1,6, 1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,63 (dt, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 6,57-6,53 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	396,21
25		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,60 (s, 1H), 6,54 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 6,49 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,69 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,21 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

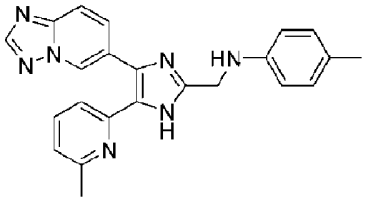
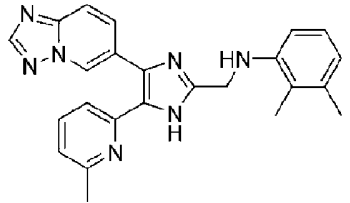
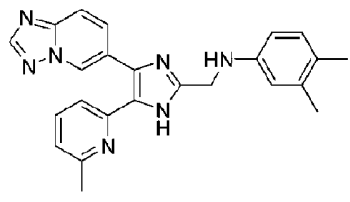
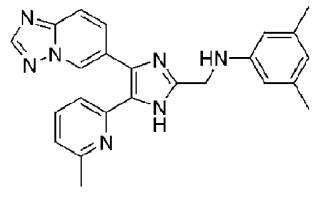
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
26		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d d, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,65 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)	396,21
27		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,03 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,02 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,59 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,17 (s, 3H)	410,23
28		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (d, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,50 (dd, 1H, $J=8,0, 2,4$ Hz), 4,53 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H)	410,23
29		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (dd, 1H, $J=1,6, 1,2$ Hz), 8,36 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,44 (br s, 1H), 6,31 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,21 (s, 6H)	410,23

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
30		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,16-7,11 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,80 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 4,60 (s, 2H), 2,60 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 2,52 (s, 3H), 1,32 (t, 3H, $J=7,6$ Hz)	410,23
31		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (d, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,14 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,66 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,55 (dd, 1H, $J=7,6, 2,0$ Hz), 4,55 (s, 2H), 2,58 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 2,53 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, $J=7,6$ Hz)	410,23
32		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,83 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,05 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,64 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,57-6,52 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,14 (t, 3H, $J=7,6$ Hz)	
33		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,21 (dd, 1H, sobreposto, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,12 (td, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,83 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 4,58 (s, 2H), 3,00 (heptet, 1H, $J=6,8$ Hz), 2,50 (s, 3H), 1,31 (d, 6H, $J=6,8$ Hz)	424,24

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
34		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (dd, 1H, $J=1,4, 0,8$ Hz), 8,35 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 1,4$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J=7,8, 0,4$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,57 (t, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,50 (ddd, 1H, $J=8,0, 2,4, 0,8$ Hz), 4,51 (s, 2H), 2,80 (hepteto, 1H, $J=6,8$ Hz), 2,47 (s, 3H), 1,20 (d, 6H, $J=6,8$ Hz)	424,24
35		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,36 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,06 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,64 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,80 (hepteto, 1H, $J=6,8$ Hz), 2,48 (s, 3H), 1,19 (d, 6H, $J=6,8$ Hz)	424,24
36		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,28 (dd, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,15 (td, 1H, $J=7,8, 1,2$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,79 (dd, 1H, sobreposto, $J=17,2, 11,2$ Hz), 6,78 (td, 1H, sobreposto, $J=7,6, 0,8$ Hz), 6,68 (dd, 1H, $J=8,2, 1,0$ Hz), 5,62 (dd, 1H, $J=17,2, 1,4$ Hz), 5,34 (dd, 1H, $J=11,2, 1,4$ Hz), 4,53 (s, 2H), 2,45 (s, 3H)	408,21

TABELA 1 - continuação

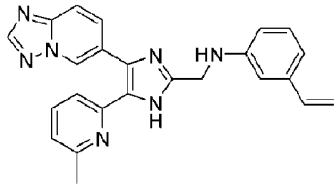
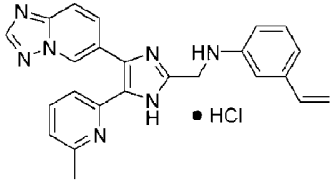
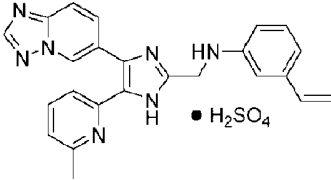
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
37		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,59 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,20 (br d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,15 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,63 (dd, 1H, sobreposto, $J=17,6, 10,8$ Hz), 6,61 (dd, 1H, sobreposto, $J=8,0, 2,0$ Hz), 5,69 (dd, 1H, $J=17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1H, $J=10,8, 0,8$ Hz), 4,55 (s, 2H), 4,39 (br s, 1H), 2,51 (s, 3H)	408,21
38		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,49 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,65 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,86 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,65 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,79 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,71 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J=17,6, 11,2$ Hz), 5,80 (dd, 1H, $J=17,6, 0,8$ Hz), 5,20 (dd, 1H, $J=11,2, 0,8$ Hz), 4,79 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	
39		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,80 (br s, 1H), 6,79 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,64 (dd, 1H, sobreposto, $J=17,6, 11,2$ Hz), 6,63 (dd, 1H, sobreposto, $J=7,6, 2,0$ Hz), 5,74 (dd, 1H, $J=17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1H, $J=11,2, 0,8$ Hz), 4,68 (s, 2H), 2,58 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

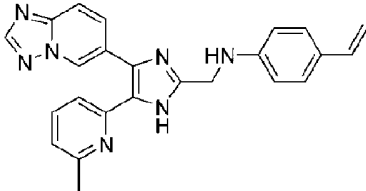
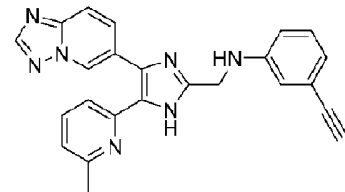
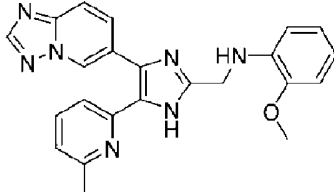
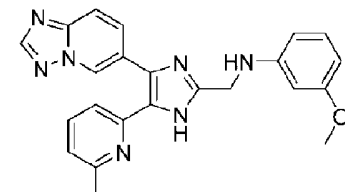
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
40		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,39 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,28 (m, 2H), 7,22 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,69 (m, 2H), 6,61 (dd, 1H, $J=17,6$, 10,8 Hz), 5,55 (dd, 1H, $J=17,6$, 0,8 Hz), 5,05 (dd, 1H, $J=10,8$, 0,8 Hz), 4,56 (s, 2H), 2,53 (s, 3H)	408,21
41		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,35 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,72 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,73 (br s, 1H), 6,61 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,45 (s, 2H), 2,98 (s, 1H), 2,42 (s, 3H)	406,18
42		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,87 (td, 1H, $J=7,6$, 1,6 Hz), 6,84 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,6 Hz), 6,77 (td, 1H, $J=7,8$, 1,6 Hz), 6,69 (dd, 1H, $J=7,8$, 1,6 Hz), 4,58 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)	412,21
43		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,36-6,31 (m, 2H), 6,27 (t, 1H, $J=2,4$ Hz), 4,52 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)	412,21

TABELA 1 - continuação

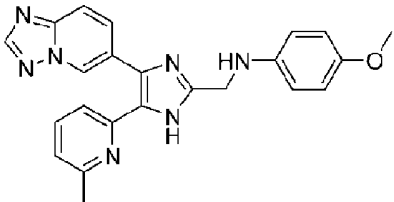
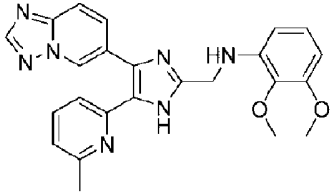
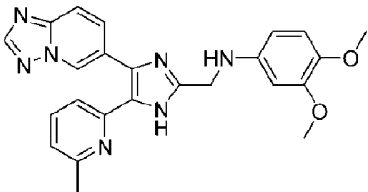
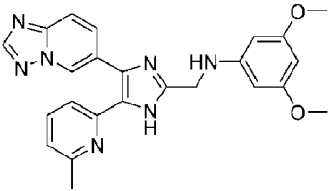
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
44		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,80 (m, 2H), 6,70 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)	412,21
45		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,42 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,20 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,96 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,88 (td, 1H, $J=8,2, 0,4$ Hz), 6,36 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,34 (d, 1H, sobreposto, $J=8,2$ Hz), 4,52 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)	442,22
46		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,34 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,30 (d, 1H, $J=2,4$ Hz), 6,19 (dd, 1H, $J=8,4, 2,4$ Hz), 4,46 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)	442,22
47		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,43 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,96 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 5,92 (d, 2H, $J=2,0$ Hz), 4,52 (d, 2H, $J=2,8$ Hz), 4,41 (br s, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,54 (s, 3H)	442,22

TABELA 1 - continuação

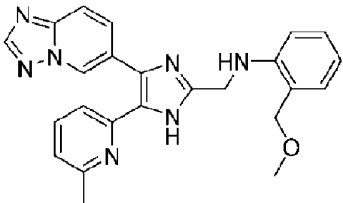
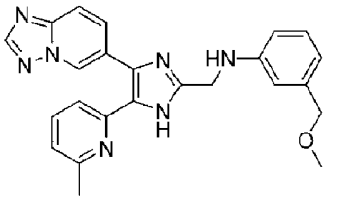
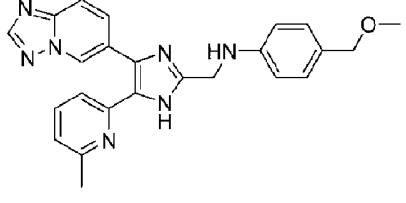
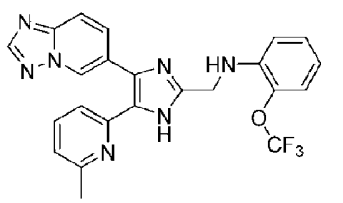
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
48		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (td, 1H, sobreposto, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,22 (br d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)	426,22
49		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,21 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,20 (br d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,76 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,75 (d, 1H, sobreposto, $J=1,6$ Hz), 6,67-6,64 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)	426,22
50		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,36 (br s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,78 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,20 (br d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,19 (d, 2H, sobreposto, $J=8,4$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,71 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 4,55 (s, 2H), 4,40 (br s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,53 (s, 3H)	426,22
51		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (br s, 1H), 8,96 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,78 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,25-7,18 (m, 2H), 7,15 (td, 1H, $J=7,8, 1,2$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,81 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,76 (td, 1H, $J=7,8, 1,6$ Hz), 4,85 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,61 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 2,52 (s, 3H)	466,18

TABELA 1 - continuação

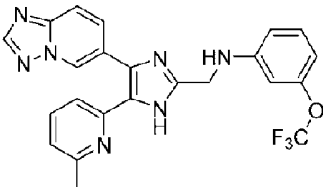
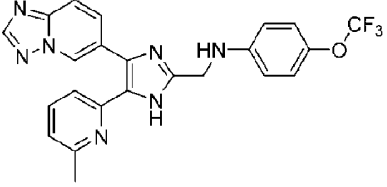
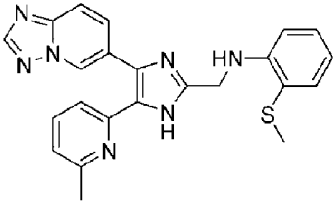
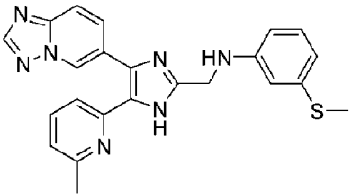
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
52		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,64-6,60 (m, 2H), 6,55 (br s, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,52 (s, 2H), 2,52 (s, 3H)	466,18
53		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,08 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,70 (m, 2H), 4,53 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)	466,18
54		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,34 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,72 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,35 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,12 (td, 1H, $J=7,8, 1,6$ Hz), 6,95 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,70 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,65 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 5,49 (br t, 1H, $J=4,8$ Hz), 4,55 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 2,33 (s, 3H), 2,32 (s, 3H)	428,18
55		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,06 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J=7,6, 2,0$ Hz), 6,54 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,42 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 4,47 (s, 2H), 4,42 (br s, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	428,19

TABELA 1 - continuação

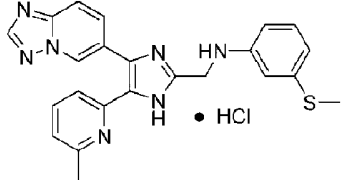
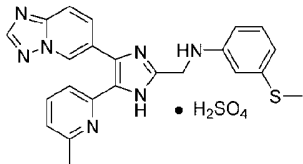
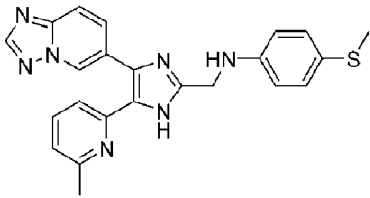
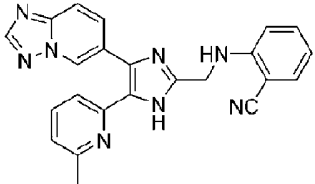
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
56		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,43 (br s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,62 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,55 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,51 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 4,68 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41 (s, 3H)	
57		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,40 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,98 (d, 1H, $J=9,6$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,6, 1,6$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,60 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,56 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,48 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 4,65 (s, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,40 (s, 3H)	
58		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,08 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,17 (m, 2H), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,60 (m, 2H), 4,46 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H)	428,18
59		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,40 (br d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,38 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,25 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$), 6,80 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,75 (td, 1H, $J=8,0, 0,8$ Hz), 5,32 (br t, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,62 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 2,41 (s, 3H)	407,19

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
60		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,55 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,02 (dt, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,96-6,92 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 2,62 (s, 3H)	407,19
61		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,47 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,66 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,87 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,63 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,33 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,16 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 7,11 (dd, 1H, $J=8,4, 1,6$ Hz), 7,06 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,79 (s, 2H), 2,53 (s, 3H)	
62		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,39 (br s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,87 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,45 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,44 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,34 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,10 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,07 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,04 (dd, 1H, sobreposto, $J=8,0, 2,0$ Hz), 4,70 (s, 2H), 2,60 (s, 3H)	
63		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,43 (m, 2H), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,68 (m, 2H), 5,12 (br s, 1H), 4,54 (d, 2H, $J=4,0$ Hz), 2,51 (s, 3H)	407,19

TABELA 1 - continuação

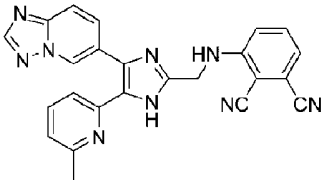
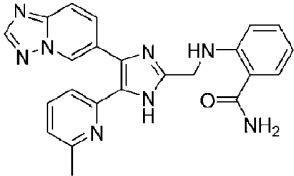
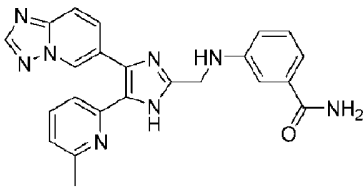
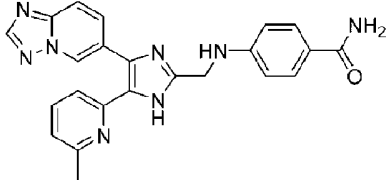
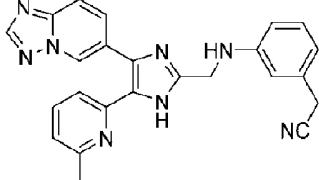
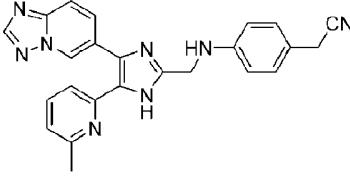
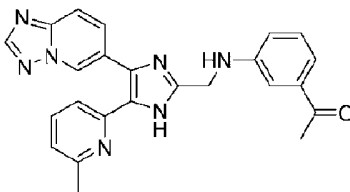
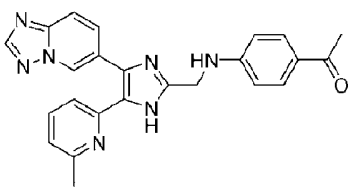
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
64		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,37 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,27 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J=8,8$ Hz), 7,01 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,98 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 5,94 (br t, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,66 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 2,30 (s, 3H)	432,19
65		(400 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,48 (br s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,41 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,37 (dd, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,29 (td, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,92 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 6,62 (td, 1H, $J=8,0, 1,0$ Hz), 6,25 (br s, 2H), 4,59 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 2,32 (s, 3H)	425,20
66		(400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,71 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,15 (dt, 1H, $J=7,6, 2,0$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J=8,4, 0,8$ Hz), 6,86 (ddd, 1H, $J=7,6, 2,0, 0,8$ Hz), 4,51 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)	425,20
67		(400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 9,03 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,67 (m, 2H), 7,55 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,26 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,71 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	425,20

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
68		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,76 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,76 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,69 (dd, 1H, $J=7,6$, 0,8 Hz), 6,62-6,40 (m, 2H), 4,53 (br s, 1H, sobreposto), 4,52 (br s, 2H, sobreposto), 3,65 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)	421,21
69		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,78 (br s, 1H), 8,94 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,76 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,11 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J=8,4$ Hz), 4,50 (br s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)	421,21
70		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,09 (br s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,23 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,19 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,8 Hz), 4,68 (br s, 1H), 4,52 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 2,53 (s, 3H), 2,47 (s, 3H)	424,21
71		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (t, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,81 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,54 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,70 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 4,63 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)	424,21
TABELA 1 - continuação			

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
72		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (br s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,39 (dt, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,32 (dd, 1H, $J=2,4, 1,6$ Hz), 7,22 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,19 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,81 (ddd, 1H, $J=8,0, 2,4, 0,8$ Hz), 4,49 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H)	440,20
73		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,52 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,81 (br d, 1H, $J=9,6$ Hz), 7,78 (br d, 1H, $J=9,6$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,68 (m, 2H), 4,90 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 4,58 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,85 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)H,	440,20
74		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,56 (br s, 1H), 9,58 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,00 (br d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,71 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,44 (br s, 1H), 7,16 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,15 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,03 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,81 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,61 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 5,65 (t, 1H, $J=6,0$ Hz), 4,45 (d, 2H, $J=6,0$ Hz), 2,47 (br s, 3H), 2,09 (s, 3H)	439,22
75		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,38 (br s, 1H), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,15 (br s, 1H), 7,09 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,69 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,41 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 4,50 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	439,22

TABELA 1 - continuação

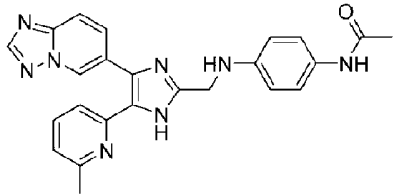
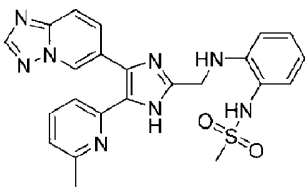
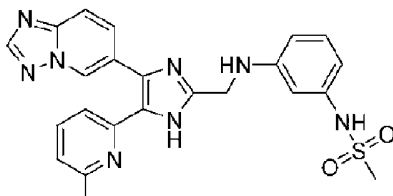
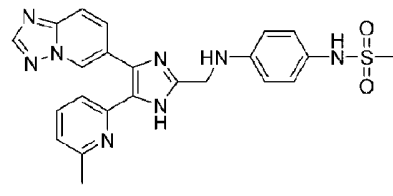
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
76		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,27 (m, 2H), 7,23 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,10 (br s, 1H), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,66 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	439,22
77		(400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,41 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,75 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,66 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,38 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,20 (dd, 1H, $J=7,8, 1,4$ Hz), 7,16 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,15 (td, 1H, sobreposto, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,71 (td, 1H, $J=8,0, 1,4$ Hz), 4,59 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,48 (s, 3H)	475,19
78		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,92 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,21 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,11 (t, 1H, sobreposto, $J=8,2$ Hz), 7,10 (br s, 1H, sobreposto), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,58 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,54 (ddd, 1H, $J=8,2, 2,0, 0,8$ Hz), 6,49 (ddd, 1H, $J=8,2, 2,0, 0,8$ Hz), 4,50 (s, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,51 (s, 3H)	475,19
79		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (br s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,09 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J=8,8$ Hz), 6,34 (br s, 1H), 4,52 (br s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,54 (s, 3H)	475,19

TABELA 1 - continuação

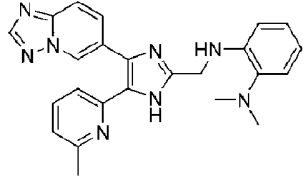
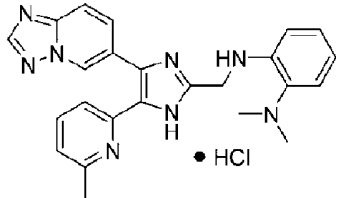
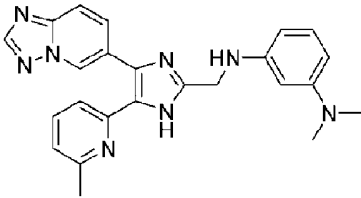
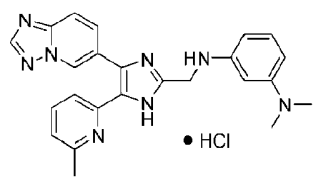
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
80		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 7,02 (td, 1H, sobreposto, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,00 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,78 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 4,58 (s, 2H), 2,73 (s, 6H), 2,50 (s, 3H)	425,20
81		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,47 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,87 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,59 (br d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,58 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,29 (t, 1H, $J=7,4$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J=7,4$ Hz), 4,81 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,56 (s, 3H)	
82		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,07 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,14 (br s, 2H), 4,55 (s, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)	425,21
83		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,48 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,64 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,86 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,62 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,17 (br s, 1H), 6,98 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,81 (br d, 1H, $J=8,4$ Hz), 4,78 (s, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

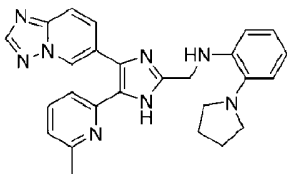
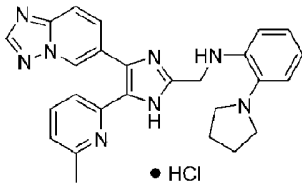
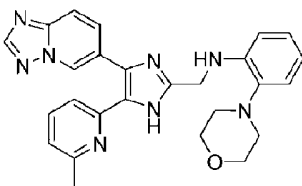
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
84		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,41 (br s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,76 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br s, 1H), 7,10 (dd, 1H, $J=7,6$, 1,2 Hz), 7,00 (td, 1H, sobreposto, $J=7,6$, 1,2 Hz), 6,99 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,77 (td, 1H, $J=7,6$, 1,2 Hz), 6,72 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,58 (s, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,98 (br s, 4H)	451,22
85		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,47 (dd, 1H, $J=2,0$, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,87 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2$, 2,0 Hz), 7,60 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,30 (td, 1H, $J=7,8$, 0,8 Hz), 7,02 (dd, 1H, $J=7,8$, 1,2 Hz), 6,88 (td, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 4,82 (s, 2H), 3,72 (br s, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,17 (m, 4H)	
86		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,48 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,09 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,6 Hz), 7,05 (td, 1H, sobreposto, $J=7,6$, 1,6 Hz), 7,02 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,80 (td, 1H, $J=7,6$, 1,2 Hz), 6,71 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 4,57 (s, 2H), 3,90 (br t, 4H, $J=4,6$ Hz), 2,96 (br t, 4H, $J=4,6$ Hz), 2,54 (s, 3H)	467,22

TABELA 1 - continuação

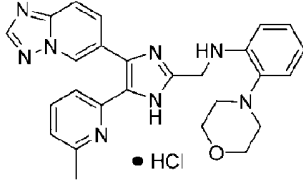
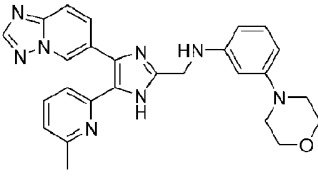
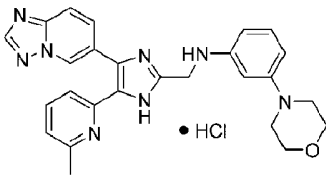
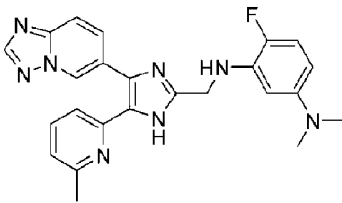
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
87		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,64 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,06 (dd, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 6,98 (td, 1H, $J=7,8, 1,2$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J=7,8, 1,2$ Hz), 6,70 (td, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 4,80 (s, 2H), 3,84 (br t, 4H, $J=4,4$ Hz), 2,89 (br t, 4H, $J=4,4$ Hz), 2,53 (s, 3H)	
88		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,48 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,24 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,12 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,39 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,34 (t, 1H, $J=2,0$ Hz), 6,29 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 4,56 (s, 2H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,15-3,12 (m, 4H), 2,56 (s, 3H)	467,23
89		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,64 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,17 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,86 (br s, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,59 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,76 (s, 2H), 3,92 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,52 (s, 3H)	
90		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,35 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,94 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,80-6,73 (m, 1H), 6,14 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 2,79 (s, 6H), 2,31 (s, 3H)	443,21

TABELA 1 - continuação

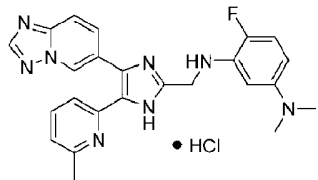
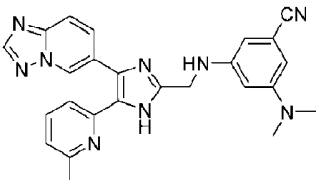
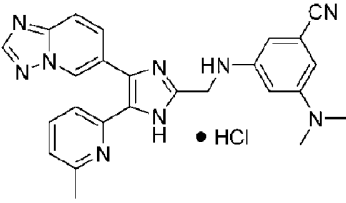
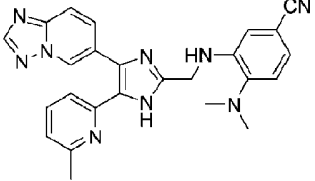
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
91		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,49 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,84 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (br s, 1H, sobreposto), 7,38 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,24 (pseudo t, 1H, $J=9,8$ Hz), 6,97 (br s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)	
92		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,49 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,38 (dd, 1H, $J=2,4, 1,2$ Hz), 6,30 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 6,18 (t, 1H, $J=2,2$ Hz), 4,53 (s, 2H), 2,92 (s, 6H), 2,56 (s, 3H)	450,21
93		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (dd, 1H, $J=2,0, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 2,0$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,47 (s, 2H), 6,37 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,55 (s, 3H)	
94		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,96 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,53 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,08-7,03 (m, 3H), 6,87 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 5,44 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,58 (s, 3H)	450,21

TABELA 1 - continuação

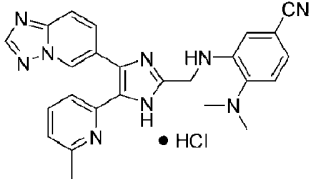
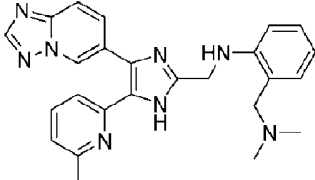
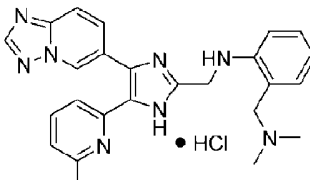
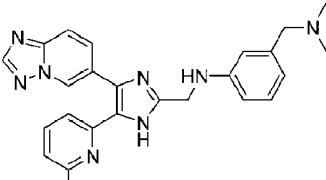
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
95		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,44 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,64 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,15 (dd, 2H, sobreposto, $J=7,6, 0,8$ Hz), 7,14 (d, 1H, sobreposto, $J=1,2$ Hz), 4,79 (s, 2H), 2,71 (s, 6H), 2,56 (s, 3H)	
96		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,57 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,21 (br s, 1H, sobreposto), 7,17 (td, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,72-6,66 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28 (s, 6H)	439,23
97		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,03 (br s, 1H), 9,48 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,64 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,33-7,27 (m, 2H), 6,95 (br s, 1H), 6,78-6,74 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,77 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)	
98		(400 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (br s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,74 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$), 7,27 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J=7,8$), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,90 (br s, 1H), 6,67 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,61 (dd, 1H, $J=8,0, 2,0$ Hz), 4,54 (s, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,30 (s, 6H)	439,23

TABELA 1 - continuação

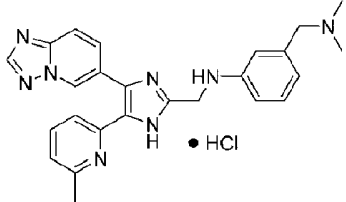
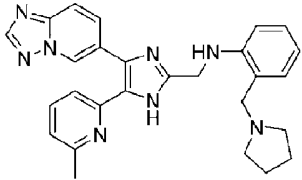
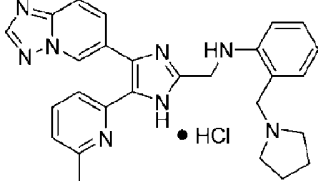
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
99		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,69 (br s, 1H), 9,48 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,61 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,21 (t, 1H, $J=8,2$ Hz), 7,09 (br s, 1H), 6,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=8,4, 2,2$ Hz), 6,82 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,76 (s, 2H), 4,16 (d, 1H, $J=4,8$ Hz), 2,66 (d, 6H, $J=4,4$ Hz), 2,51 (s, 3H)	
100		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,43 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,20 (br s, 1H, sobreposto), 7,15 (td, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,69 (pseudo t, 2H, $J=7,2$ Hz), 4,58 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,56 (br s, 4H), 2,50 (s, 3H), 1,80 (br s, 4H)	465,25
101		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (br s, 1H), 9,47 (t, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,65 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (br d, 2H, $J=7,6$ Hz), 7,27 (td, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,75 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,72 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,44 (br s, 2H), 3,17 (br s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,04 (br s, 2H), 1,94 (br s, 2H)	

TABELA 1 - continuação

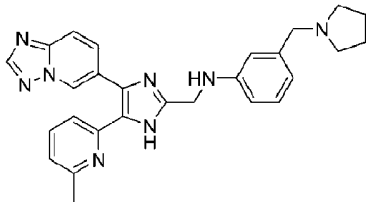
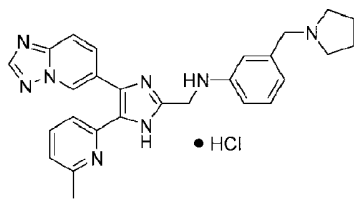
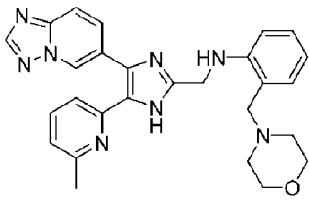
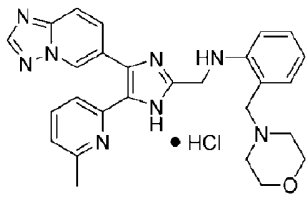
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
102		(400 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,73 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,28 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,11 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,95 (br s, 1H), 6,68 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,60 (dd, 1H, $J=8,0$, 2,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,61 (br s, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,78–1,75 (m, 4H)	465,25
103		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,93 (br s, 1H), 9,48 (dd, 1H, $J=1,2$, 1,6 Hz), 8,63 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,86–7,81 (m, 2H), 7,61 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,19 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,15 (br s, 1H), 6,86–6,81 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,22 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,29 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,92 (m, 2H), 1,82 (m, 2H)	
104		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,35 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,21 (br s, 1H, sobreposto), 7,19 (td, 1H, $J=7,6$, 1,6 Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=7,6$, 1,6 Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,73–6,68 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,71 (br s, 4H), 3,63 (s, 2H), 2,50 (br s, 7H)	481,25
105		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,83 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,60 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,38 (br d, 2H, $J=8,0$ Hz), 7,29 (td, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 6,75 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,74 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,93 (br s, 4H), 3,34 (br s, 4H), 2,53 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
106		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,78 (br s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,74 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br s, 1H), 7,13 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,79 (br s, 1H), 6,71 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 4,53 (s, 2H), 4,44 (br s, 1H), 3,66 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,44 (br s, 4H)	481,25
107		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 9,36 (dd, 1H, $J=1,8, 1,0$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,4, 1,0$ Hz), 7,87 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=9,4, 1,8$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 6,90 (br s, 1H), 6,86-6,82 (m, 2H), 4,68 (s, 2H Hz), 4,23 (s, 2H), 3,70 (br s, 4H), 3,22 (br s, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,58 (s, 3H)	
108		(400 MHz, CDCl_3) δ 9,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,72 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,32 (br s, 1H), 7,18 (br s, 1H), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,90 (dd, 1H, $J=11,2, 8,0$ Hz), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,59 (d, 2H, $J=6,4$ Hz), 3,54 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,34 (s, 6H)	457,22
109		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,73 (br s, 1H), 9,46 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,82 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (dd, 1H, sobreposto, $J=8,2, 2,0$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,18 (dd, 1H, $J=11,8, 8,2$ Hz), 6,82-6,78 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,17 (br s, 2H), 2,64 (d, 6H, $J=1,6$ Hz), 2,52 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

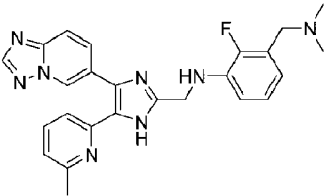
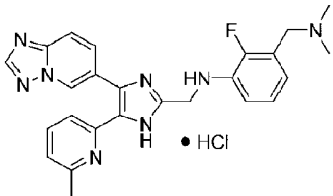
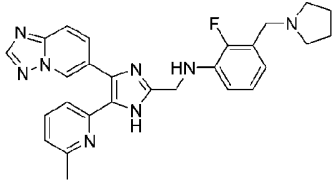
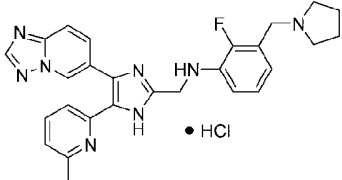
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
110		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,24 (br s, 1H), 6,99 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,95 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 6,76-6,70 (m, 2H), 4,73 (br s, 1H), 4,56 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,60 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,36 (s, 6H)	457,23
111		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,62 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,84 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,83 (d, 1H, sobreposto, $J=9,2$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,02 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,93 (pseudo t, 1H, $J=6,6$ Hz), 4,78 (s, 2H), 4,30 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 2,72 (d, 6H, $J=4,4$ Hz), 2,53 (s, 3H)	
112		(400 MHz, CDCl_3) δ 11,11 (br s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br s, 1H), 6,97 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,91 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,75 (td, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,65 (td, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 4,66 (br s, 1H), 4,51 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,66 (s, 2H), 2,59 (br s, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,81-1,75 (m, 4H)	483,24
113		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (br s, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,84 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,08 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,03-6,96 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,36 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,03-1,87 (m, 4H)	

TABELA 1 - continuação

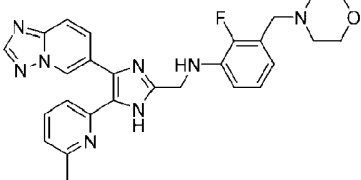
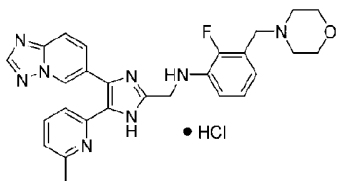
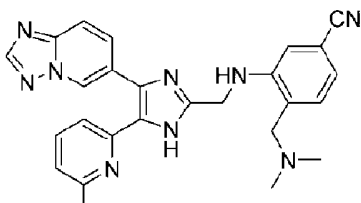
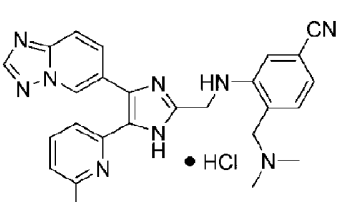
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
114		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 2,0$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,95 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,76 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,70 (td, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 4,67 (br s, 1H), 4,54 (d, 2H, $J=4,8$ Hz), 3,73 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 2,53 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H)	499,24
115		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,18 (br s, 1H), 9,46 (dd, 1H, $J=1,6, 1,2$ Hz), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,83 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,05-6,99 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,93 (br s, 2H), 3,81 (br t, 2H, $J=11,8$ Hz), 3,29 (br s, 2H), 3,13 (br s, 2H), 2,53 (s, 3H)	
116		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,86 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,98 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,93 (br s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,33 (s, 6H)	464,23
117		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,60 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,84 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,52 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,30 (br s, 1H), 7,19-7,17 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,55 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

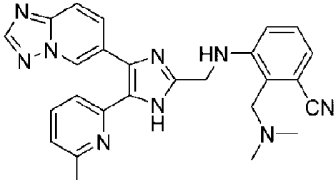
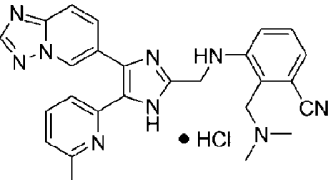
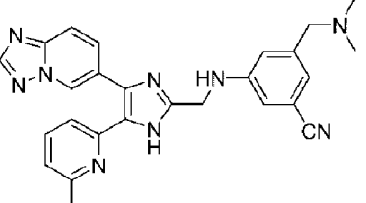
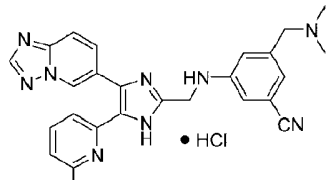
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
118		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (br s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,99 (dd, 1H, $J=9,2, 2,0$ Hz), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,72 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,52 (br s, 1H), 7,32 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,17-7,13 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,02 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 4,48 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,68 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,23 (s, 6H)	464,23
119		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,48 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,60 (s, 1H), 7,92 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,86 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,49 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J=8,0, 0,8$ Hz), 4,81 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 2,89 (s, 6H), 2,52 (s, 3H)	
120		(400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,49 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,28 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,15 (br s, 1H), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,94 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, $J=2,0, 1,2$ Hz), 4,86 (br s, 1H), 4,55 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,48 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,32 (s, 6H)	464,23
121		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,77 (br s, 1H), 9,46 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,60 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,84 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,55 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,36 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,35 (s, 1H, sobreposto), 7,23 (br s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,53 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

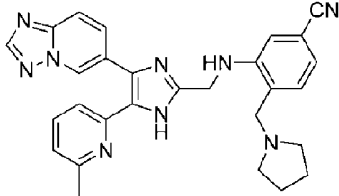
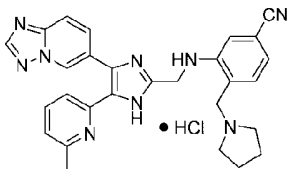
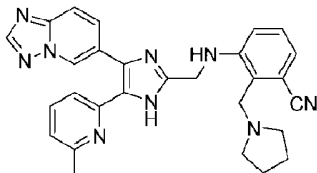
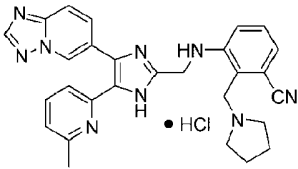
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
122		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,77 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,24 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J=7,6$, 1,6 Hz), 6,86 (br s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,54 (br s, 4H), 2,51 (s, 3H), 1,81 (br s, 4H)	490,25
123		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,47 (br s, 2H), 9,46 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,4 Hz), 7,86 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,60 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,59 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,32 (br s, 1H), 7,18 (dd, 1H, $J=7,6$, 1,6 Hz), 7,14 (d, 1H, $J=1,6$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,23 (br s, 4H), 2,55 (s, 3H), 1,99 (br s, 4H)	
124		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (br s, 1H), 9,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,98 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,71 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,51 (br s, 1H), 7,37 (t, 1H, $J=5,2$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,00 (dd, 1H, $J=8,0$, 1,2 Hz), 4,47 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 3,87 (s, 2H), 2,51 (br s, 4H), 2,47 (s, 3H), 1,74 (br s, 4H)	490,25
125		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 9,41 (dd, 1H, $J=1,6$, 0,8 Hz), 8,61 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,89 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,55 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,42 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J=7,6$, 0,8 Hz), 7,09 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,78 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,45 (br s, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,06 (br s, 4H)	

TABELA 1 - continuação

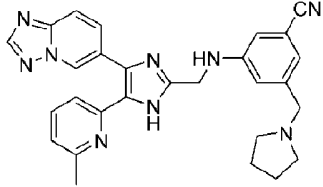
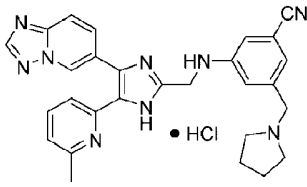
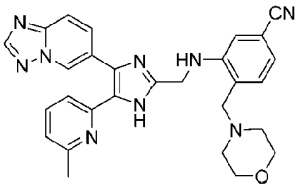
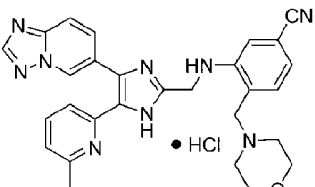
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
126		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,27 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,13 (br s, 1H), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,97 (br s, 1H), 6,81 (dd, 1H, $J=2,4, 1,2$ Hz), 4,81 (br s, 1H), 4,54 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,62 (s, 2H), 2,57 (br s, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,79 (br s, 4H)	490,25
127		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (br s, 1H), 9,45 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,60 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,83 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (br s, 1H), 7,36 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,26 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, $J=2,0, 1,6$ Hz), 4,72 (s, 2H), 4,29 (s, 2H), 3,02 (br s, 4H), 2,53 (s, 3H), 1,95 (br s, 2H), 1,84 (br s, 2H)	
128		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,49 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,29 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,03 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 6,93 (br s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,75 (br s, 4H, sobreposto), 3,72 (s, 2H, sobreposto), 2,55 (br s, 7H)	506,25
129		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,45 (d, 1H, $J=0,4$ Hz), 8,61 (s, 1H), 7,96 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,86 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,57 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,19 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H, sobreposto, $J=8,0, 1,2$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,91 (br s, 4H), 3,32 (br s, 4H), 2,55 (s, 3H)	

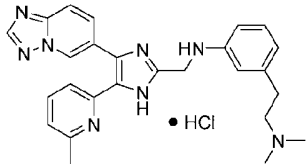
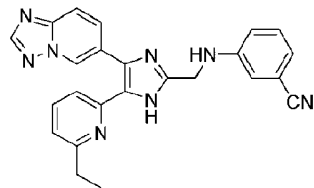
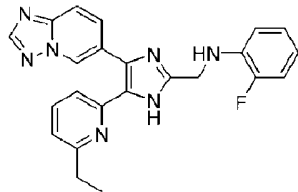
TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
130		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,70 (br s, 1H), 9,48 (br s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,71 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,44 (br s, 1H), 7,34 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,28 (t, 1H, $J=5,6$ Hz), 7,16 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J=8,4$ Hz), 7,03 (dd, 1H, $J=7,6, 1,2$ Hz), 4,49 (d, 2H, $J=5,6$ Hz), 3,76 (s, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (br s, 4H)	506,24
131		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,46 (d, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,60 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,84 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,60 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J=7,6, 0,8$ Hz), 7,08 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,82 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,95 (br t, 4H, $J=4,4$ Hz), 3,40 (br s, 4H), 2,53 (s, 3H)	
132		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,28 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,06 (br s, 1H, sobreposto), 7,04 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,01 (s, 1H), 6,84 (dd, 1H, $J=2,0, 1,2$ Hz), 4,79 (br s, 1H), 4,54 (d, 2H, $J=7,6$ Hz), 3,70 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47 (br s, 4H)	506,24
133		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,45 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,61 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,84 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,43 (br s, 1H), 7,37 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,28 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H, $J=2,2, 1,4$ Hz), 4,74 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,83 (br s, 4H), 3,81 (br s, 2H), 3,08 (br s, 2H), 2,54 (s, 3H)	

TABELA 1 - continuação

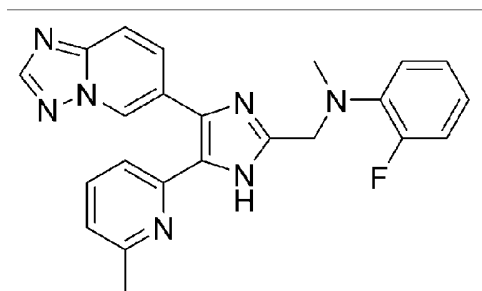
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
134		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,98 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,23 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,13 (td, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,72 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,71 (td, 1H, sobreposto, $J=8,0, 1,2$ Hz), 4,56 (s, 2H), 2,81 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,63 (t, 2H, $J=6,4$ Hz), 2,52 (s, 3H), 2,36 (s, 6H)	453,25
135		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$) δ 9,40 (dd, 1H, $J=1,8, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,86 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2, 1,8$ Hz), 7,48 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,41 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,17-7,12 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,32 (br t, 2H, $J=8,4$ Hz), 3,02 (br t, 2H, $J=8,4$ Hz), 2,90 (s, 6H), 2,58 (s, 3H)	
136		(400 MHz, CDCl_3) δ 9,08 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,68 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,47 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,34 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,04 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,99 (dd, 1H, $J=7,6, 0,4$ Hz), 6,66 (br s, 1H), 6,53-6,49 (m, 2H), 4,48 (s, 2H), 2,89-2,83 (m 4H), 2,56 (s, 6H), 2,48 (s, 3H)	453,25

TABELA 1 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
137		(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,47 (br s, 1H), 9,49 (t, 1H, $J=0,8$ Hz), 8,63 (s, 1H), 7,97 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,85 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,84 (t, 1H, sobreposto, $J=7,8$ Hz), 7,64 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,37 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,10 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,81 (br s, 1H), 6,66 (dd, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,75 (s, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,77 (d, 6H, $J=4,8$ Hz), 2,51 (s, 3H)	
138		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,40 (br s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,49 (d, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,24 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,06 (dt, 1H, sobreposto, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,05 (d, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,94-6,93 (m, 2H), 4,72 (t, 1H, $J=5,2$ Hz), 4,54 (d, 2H, $J=5,2$ Hz), 2,82 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,31 (t, 3H, $J=7,6$ Hz)	421,21
139		(400 MHz, CDCl_3) δ 10,37 (br s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,79 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,48 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,22 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,06-7,00 (m, 3H), 6,80 (td, 1H, $J=8,0, 1,2$ Hz), 6,76-6,70 (m, 1H), 4,62 (br s, 1H, sobreposto), 4,60 (s, 2H), 2,80 (q, 2H, $J=7,6$ Hz), 1,29 (t, 3H, $J=7,6$ Hz)	414,20

Exemplo Prático 5

Preparação 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 (Exemplo 140)

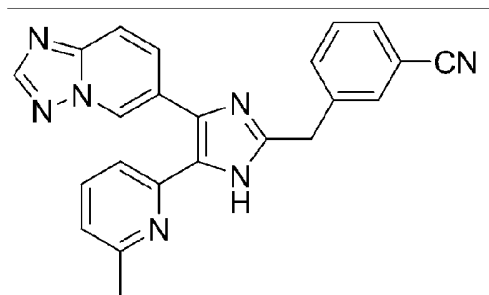


A uma solução agitada de 1-((1,2,4)triazolo(1,5-*a*)piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (0,20 g, 0,75 mmol) numa mistura de éter metil-*terc*-butílico (10 mL) e MeOH (8 mL) foram adicionados 2((2-fluorofenil)(metil)amino)acetaldeído (190 mg, 1,13 mmol) e NH₄OAc (0,15 g, 1,88 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente, durante 2 h. O pH da mistura foi ajustado para 8 com solução aquosa saturada de NaHCO₃. Após remoção do solvente, a mistura reaccional foi extraída com CHCl₃ (2×100 mL) e a solução de CHCl₃ foi lavada com água (20 mL) e solução salina concentrada (20 mL), seca sobre Na₂SO₄ anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluente, para dar o composto em epígrafe (90 mg, 32%) como um sólido amarelo pálido. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, *J*=9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, *J*=9,2, 1,2 Hz), 7,49 (t, 1H, *J*=7,8 Hz), 7,25 (br d, 1 H, *J*=7,6 Hz), 7,14–7,06 (m, 3H),

7,04 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00–6,94 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,58 (s, 3H); MS (ESI) m/z 414,20 (MH^+).

Exemplo Prático 6

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

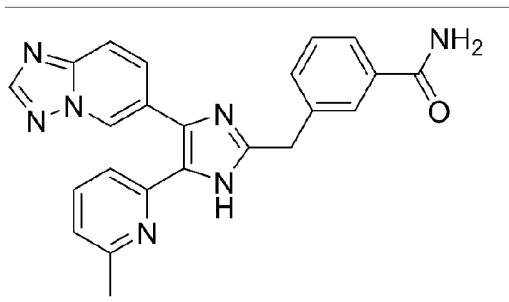


A uma solução agitada de 1-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridin-6-il)-2-(6-metilpiridin-2-il)etano-1,2-diona (4,00 g, 15,02 mmol) numa mistura de éter metil-*terc*-butílico (30 mL) e MeOH (30 mL) foram adicionados 3-(fomilmetil)benzonitrilo (preparado de acordo com o método descrito no documento WO 02/096875 A1) (6,54 g, 45,07 mmol) e NH_4OAc (11,58 g, 150,24 mmol) e a mistura foi agitada à temperatura ambiente durante 90 min. O pH da mistura foi ajustado para 8 com solução aquosa saturada de $NaHCO_3$. Após remoção do solvente, a mistura foi extraída com EtOAc (2×150 mL) e a solução de EtOAc foi lavada com água (50 mL) e solução salina concentrada (50 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel utilizando uma mistura de MeOH e CH_2Cl_2 (1:19 (v/v)) como eluente, para dar o composto em epígrafe (1.92 g, 33%) como um

sólido amarelo. RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,70 (br s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 1,8$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,69 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,56 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,47 (br s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,18 (s, 2H), 2,47 (s, 3H); MS (ESI) m/z 392,18 (MH^+).

Exemplo Prático 7

Preparação 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 (Exemplo 147)

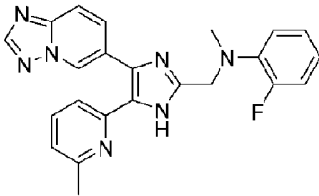
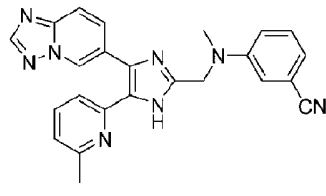
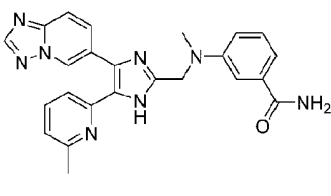
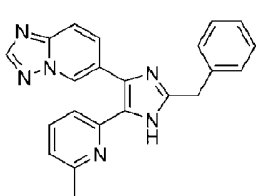


A uma solução agitada de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrilo (41 mg, 0,10 mmol) em EtOH (2 mL) foram adicionados H_2O_2 a 28% (13,9 mL, 0,11 mmol) e NaOH 1 N (0,39 mL, 0,39 mmol) à temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 60 °C, durante 1 h e, depois, a esta, foi adicionado HCl 1 N a 0 °C para ajustar o pH 7-8. Após remoção do solvente, o resíduo foi extraído com CH_2Cl_2 (2×15 mL). A solução de CH_2Cl_2 foi lavada com água (5 mL) e solução salina concentrada (5 mL), seca sobre Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura, sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado por MPLC em sílica gel

utilizando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:9 (v/v)) como eluente, para dar o composto em epígrafe (15 mg, 35%) como um sólido amarelo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, sobreposto, J=9,2, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1H, J=9,2 Hz), 7,56 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,44 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,26 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,98 (d, 1H, J=7,6 Hz), 6,60 (br s, 1H), 6,27 (br s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 410,19 (MH⁺).

Os compostos listados na Tabela 2 seguinte foram preparados de um modo semelhante aos descritos nos Exemplos Práticos 5-7 acima. Os dados de espectroscopia de massa destes compostos estão incluídos na Tabela 2.

[Tabela 2]

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
140		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,97 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,49 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,25 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,91 (s, 3 H), 2,58 (s, 3H)	414,20
141		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,48 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,08-7,05 (m, 3H), 7,02 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,67 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,50 (s, 3H)	421,20
142		(400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,86 (dd, 1H, $J=1,6$, 1,2 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,57 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,2 Hz), 7,43 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,24 (dd, 1H, $J=2,4$, 1,6 Hz), 7,14 (t, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,13 (d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,04 (ddd, 1H, $J=8,0$, 1,2, 0,8 Hz), 6,97 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,83 (ddd, 1 H, $J=8,0$, 2,4, 0,8 Hz), 4,54 (s, 2H), 2,99 (s, 3 H), 2,38 (s, 3H)	439,22
143		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (br s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (dd, 1H, $J=9,2$, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2$, 0,8 Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,40-7,28 (m, 5H), 7,20 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,21 (s, 2 H), 2,51 (s, 3H)	367,18
TABELA 2 - continuação			

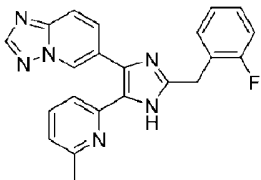
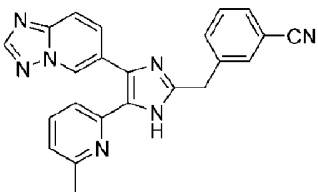
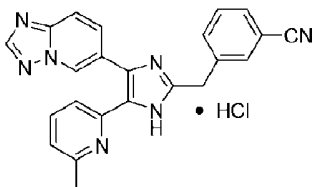
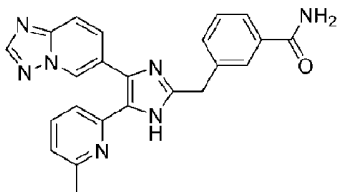
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
144		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,37 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,46 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,39 (td, 1H, $J=7,6, 1,6$ Hz), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,21 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,14 (td, 1H, sobreposto, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,10 (dd, 1H, $J=8,4, 1,2$ Hz), 7,02 (br d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,24 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	385,17
145		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,70 (br s, 1H), 9,53 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,96 (dd, 1H, $J=9,2, 1,8$ Hz), 7,84 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,82 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,74-7,71 (m, 2H), 7,69 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,56 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,47 (br s, 1H), 7,15 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,18 (s, 2H), 2,47 (s, 3 H)	392,18
146		(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,51 (dd, 1H, $J=1,6, 0,8$ Hz), 8,65 (s, 1H), 8,08 (br s, 1H), 7,97 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,95 (br d, sobreposto, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,87 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,85-7,79 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1H, sobreposto, $J=7,6, 1,2$ Hz), 7,61 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 7,36 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,55 (s, 2H), 2,50 (s, 3H)	
147		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (br s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, sobreposto, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J=9,2$ Hz), 7,56 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,44 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,26 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,21 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 6,60 (br s, 1H), 6,27 (br s, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,44 (s, 3H)	410,19

TABELA 2 - continuação

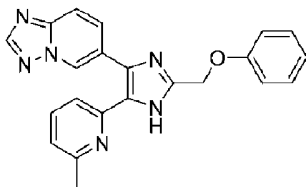
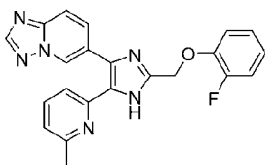
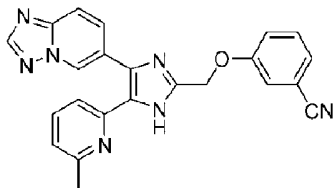
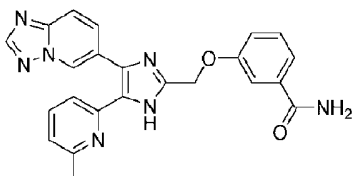
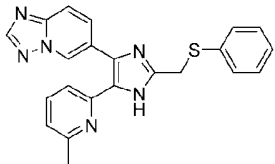
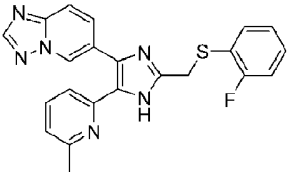
Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
148		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,94 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,77-7,72 (m, 2H), 7,51 (t, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,32-7,25 (m, 3 H), 7,06 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,00 (t, 1H, sobreposto, $J=7,6$ Hz), 6,97 (d, 2 H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 5,22 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)	383,17
149		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,95 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,38 (s, 1H), 7,80 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,77 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,56 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,31 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,19 (td, 1H, $J=8,0, 1,6$ Hz), 7,14-7,06 (m, 3H), 7,01-6,95 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 2,64 (s, 3H)	401,17
150		(400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,94 (dd, 1H, $J=1,6, 1,2$ Hz), 8,32 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,73 (dd, 1H, $J=9,2, 1,2$ Hz), 7,52 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,25 (br d, 1H, sobreposto, $J=8,0$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,23 (s, 2H), 2,55 (s, 3H)	408,17
151		(400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 8,94 (t, 1H, $J=1,6$ Hz), 8,31 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,70 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,51-7,47 (m, 2 H), 7,42 (ddd, 1H, $J=8,0, 2,4, 1,2$ Hz), 7,31 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,23 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 7,12 (ddd, 1H, $J=8,0, 2,4, 0,8$ Hz), 7,04 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 5,22 (s, 2H), 2,51 (s, 3H)	426,18
152		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,89 (t, 1H, $J=1,4$ Hz), 8,35 (s, 1H), 7,76-7,19 (m, 2 H), 7,45 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 7,39-7,36 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,01 (d, 1H, $J=7,6$ Hz), 4,26 (s, 2H), 2,49 (s, 3H)	399,15

TABELA 2 - continuação

Exemplo	Estrutura	RMN de ^1H (ppm)	MS (ESI) m/z (MH^+)
153		(400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (br s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,78 (dd, 1H, $J=9,2, 0,8$ Hz), 7,72 (dd, 1H, $J=9,2, 1,6$ Hz), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,25 (br d, 1H, $J=8,0$ Hz), 7,13-7,08 (m, 2 H), 7,06 (d, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,30 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H)	417,15

Dados Biológicos

A actividade biológica dos compostos da invenção pode ser avaliada utilizando os seguintes ensaios:

Ensaio Livre de Células para Avaliação da Inibição da Fosforilação da Cinase de ALK5

A proteína ALK5 foi expressa em células de insecto Sf9 como proteína de fusão GST recombinante humana utilizando o sistema de expressão de baculovírus. A proteína expressa foi purificada por cromatografia de afinidade utilizando GSH-agarose (Sigma-Aldrich). O ensaio de cinase foi realizado em FlashPlatesTM de 96 poços de Perkin Elmer (Boston, MA, EUA) num volume de reacção de 50 μL . O cocktail reaccional foi pipetado em quatro passos na seguinte ordem: 20 μL de tampão de ensaio (tampão padrão), 5 μL de solução de ATP em H_2O , 5 μL de cada composto de teste de fórmula (I) em DMSO a 10%, 10 μL de GSK3 (14-27) (200 ng)/10 μL de solução de ALK5 (1 ng) (pré-misturado). O cocktail reaccional continha 60 mM de HEPES- NaOH , pH 7,5, 3 mM de MgCl_2 , 3 mM de MnCl_2 , 3 μM de Na_3VO_4 , 1,2 mM de DTT, 50 $\mu\text{g/mL}$ de PEG₂₀₀₀₀, 1 μM de $[\gamma\text{-}^{33}\text{P}]\text{-ATP}$ (aproximadamente $2,5 \times 10^5$ cpm por poço), 200 ng/10 μL de GSK3

(14-27) e 1 ng/10 µL de ALK5. O cocktail reaccional foi incubado a 30 °C, durante 60 min. A reacção foi terminada com 50 µL de H₃PO₄ a 2% (v/v) e as placas foram aspiradas e lavadas duas vezes com 200 µL de NaCl a 0,9% (p/v). O ensaio foi realizado com um sistema robótico BeckmanCoulter Biomek 2000. A incorporação de ³³P_i (contagem de "cpm") foi determinada com um contador de cintilação em microplaca (Microbeta, Wallac).

Os compostos de fórmula (I) apresentaram, tipicamente, valores de IC₅₀ inferiores a 1 µM; alguns apresentaram valores de IC₅₀ inferiores a 0,1 µM; e alguns apresentaram mesmo valores de IC₅₀ inferiores a 10 nM, os quais são mostrados na tabela 3.

[Tabela 3]

Exemplo	IC ₅₀ (nm)	Exemplo	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
20	4,53	69	24,50

(Continuação)

Exemplo	IC₅₀ (nm)	Exemplo	IC₅₀ (nm)
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

Ensaio Livre de Células para Avaliação da Inibição da Fosforilação da Cinase de ALK4

A inibição da fosforilação da cinase de ALK4 através do teste dos compostos de fórmula (I) pode ser determinada de um

modo semelhante ao descrito anteriormente para a inibição de ALK5, excepto que é utilizado ALK4 marcado com GST (Invitrogen Corporation) e RBER-CHKtide em vez do ALK5 marcado com GST e GSK3 (14-27).

Os compostos de fórmula (I) apresentaram, tipicamente, valores de IC_{50} inferiores a 1 μM ; alguns apresentaram valores de IC_{50} inferiores a 0,1 μM ; e alguns apresentaram mesmo valores de IC_{50} inferiores a 10 nM.

Perfil de Selectividade da Cinase

Os ensaios de cinase foram realizados em FlashPlatesTM de 96 poços de Perkin Elmer num volume de reacção de 50 μL . O cocktail reaccional foi pipetado em quatro passos na seguinte ordem: 15 μL de solução de ATP em H_2O , 20 μL de tampão de ensaio (tampão padrão), 5 μL de Exemplo 2 em DMSO a 10%, 10 μL de mistura enzima/substrato em H_2O . O cocktail reaccional continha 70 mM de HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 mM de $MnCl_2$, 3 μM de Na_3VO_4 , 1,2 mM de DTT, 1 μM de $[\gamma-^{33}P]-ATP$ (aproximadamente 6×10^5 cpm por poço), proteína cinase (quantidades variáveis) e substrato (quantidades variáveis). Os cocktails reaccionais foram incubados, a 30 °C, durante 60 min. A reacção foi terminada com 50 μL de H_3PO_4 a 2% (v/v) e as placas foram aspiradas e lavadas duas vezes com 200 μL de NaCl a 0,9% (p/v). Todos os ensaios foram realizados com um sistema robótico BeckmanCoulter Biomek 2000/SL. A incorporação de $^{33}P_i$ (contagem de "cpm") foi determinada com um contador de cintilação em microplaca.

[Tabela 4]

proteína cinase	IC₅₀ (µm)	% de inibição a 10 µm	% de inibição a 1 µm
ALK5	0,00668		
ALK4	0,0173		
P38α	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
GSK3α		15	10
MEK1 wt		47	14
MET wt		12	-5
MST1		3	-7
PAK1		-3	-7
PDGFRα wt		91	53
PDGFRβ		87	47
PKA		18	-7
PKCα		4	-9
ROCK1		9	3
RPS6KA1		14	6
STK23		-1	-4

Ensaio para a Avaliação da Inibição Celular da Sinalização de TGF- β

Células estáveis HaCaT-3TP-Luc ou células estáveis 4T1-3TP-Luc que possuem o plasmídeo de expressão p3TP-Luc (neo) foram plaqueadas a $2,5 \times 10^4$ células/poço ou 5×10^5 células/poço numa placa de 96 poços, respectivamente. As células foram tratadas concomitantemente com TGF- β 1 (2 ng/mL) em FBS a 0,2% na presença ou ausência de cada composto de teste de fórmula (I) a, aproximadamente, 60-70% de confluência, durante 24 h, a 37 °C, em CO₂ a 5%. Os lisados celulares foram preparados utilizando Sistema de Ensaio de Luciferase (Promega) de acordo com a instrução do fabricante e a luminescência foi medida através de um luminómetro, Micro Lumat Plus (Berthold, Alemanha).

Os compostos de fórmula (I) apresentaram, tipicamente, valores de IC₅₀ inferiores a 1 μ M; alguns apresentaram valores de IC₅₀ inferiores a 0,1 μ M; e alguns apresentaram mesmo valores de IC₅₀ inferiores a 10 nM.

Ensaio de Imunofluorescência

Foram plaqueadas células MCF10A no vidro de protecção na placa de 6 poços a 2×10^5 células/poço. Após 12 h, quando as células se ligaram, o meio FBS a 10% foi alteado para meio FBS a 0,5%. Vinte e quatro horas depois, as células foram tratadas com TGF- β 1 (2 ng/mL) com ou sem o Exemplo 2 (1 μ M) durante 2 h. Depois, as células foram fixas com solução de formaldeído a 4% durante 30 min à temperatura ambiente e mitigados com solução de mitigação (50 mM de NH₄Cl em PBS) durante 15 min. Após serem lavadas três vezes com PBS, as células foram incubadas com

solução de bloqueio/permeabilização (BSA a 1% e Triton X-100 a 0,1% em PBS) durante 1 h à temperatura ambiente e incubadas com anticorpo anti-Smad2/3 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EUA), de um dia para o outro, a 4 °C. A fluorescência foi visualizada por IgG anti-rato de cabra conjugado a Cy3 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Bar Harbor, ME, EUA). Os núcleos dessas células foram corados com solução de DAPI. As células foram analisadas utilizando o sistema de microscopia confocal a laser LSM 510 META (Carl Zeiss, Alemanha).

O Exemplo 2 suprimiu a translocação nuclear de Smad2/3 induzida por TGF- β 1 em células MCF10A.

Ensaio de Cicatrização de Ferida

Foram plaqueadas células MCF10A a 2×10^5 células/poço numa placa de 6 poços. Quando cada poço foi ocupado por células em mais que 80% da área, o FBS a 10% foi alterado para FBS a 0,2%. Após 24 h, foi feita uma ferida através de uma ponta de pipeta plástica e, depois, as células foram tratadas com TGF- β 1 (2 ng/mL) com ou sem Exemplo 2 (1 μ M) durante 16 h. A alteração da área da ferida das 0 às 16 h foi calculada com base no programa Imagem J (National Institutes of Health, MD, EUA) com base em imagens de contraste de fase de células tiradas por microscópio.

O Exemplo 2 suprimiu a migração celular induzida por TGF- β 1 em células MCF10A.

Ensaio de Invasão em Matrigel

A superfície superior de *Transwells* (6,5 mm diâmetro, 8 µm de tamanho de poro; Corning, Lowell, MA, EUA) foi revestida com 20 µL de Matrigel diluída (BD Biosciences). Foram plaqueadas células 4T1 a 4×10^4 células/poço na câmara superior do *transwell* no meio livre de soro com ou sem TGF-β1 (2 ng/mL) na presença ou ausência de Exemplo 2. A câmara inferior foi cheia com FBS a 10% com TGF-β1 (2 ng/mL) na presença ou ausência de Exemplo 2. Após incubação durante 20 h, a 37 °C, em CO₂ a 5%, as células que permaneceram na superfície superior da membrana foram removidas com um cotonete e as células coradas com DAPI que permaneceram na superfície de fundo foram observadas utilizando microscopia de fluorescência. O número médio de células por campo de visão foi obtido a partir de 5 campos aleatórios.

O Exemplo 2 suprimiu a invasão celular induzida por TGF-β1 no ensaio de invasão em matrigel.

Estudo de Crescimento Celular

Foram plaqueadas células 4T1 ou células MCF10A numa placa de 96 poços a 5×10^3 células por poço. Após as células se ligarem, as células foram tratadas com Exemplo 2 dissolvido em DMSO em meio de soro a 0,2%. Após incubação durante quatro dias, a viabilidade celular foi determinada por ensaio de SRB.

O Exemplo 2 não mostrou efeito no crescimento celular de 4T1 e aumentou ligeiramente o crescimento celular de MCF10A sem significância, sugerindo, por este motivo, que o efeito

anti-metástático do Exemplo 2 não foi devido à inibição do crescimento tumoral primário.

Efeito anti-metástático no modelo de murganhos xenoenxertados BALB/c 4T1

Os murganhos fêmea BALB/c foram adquiridos de Orient Bio Inc. (Seoul, Coreia). Os animais foram mantidos numa sala com temperatura controlada (22 °C) e fornecidos com alimento e água *ad libitum*. As células 4T1 ($1,2 \times 10^4$ células) foram suspensas em PBS e implantadas na almofada de gordura mamária esquerda N° 4 de murganhos fêmea BALB/c com cinco a seis semanas de idade (dia 0). Na Experiência 1, o tratamento foi iniciado após a implantação do tumor (dia 0). O Exemplo 3 (13,6 ou 27,3 mg/kg) dissolvido em água foi administrado oralmente BID aos murganhos cinco dias consecutivos por semana durante quatro semanas. Na Experiência 2, o tratamento foi iniciado no dia 4. O Exemplo 2 (5, 10, 20 ou 40 mg/kg) dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial foi administrado oralmente aos murganhos cinco dias consecutivos por semana durante três semanas. Na Experiência 3, o tratamento foi iniciado no dia 4. O Exemplo 2 (5, 10, 20 ou 40 mg/kg) dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial foi administrado oralmente aos murganhos dia sim, dia não (três vezes por semana) durante 24 dias. Na Experiência 4, as células 4T1 (1×10^4 células) foram suspensas em PBS e implantadas na almofada de gordura mamária esquerda N° 4 de murganhos fêmea BALB/c com dez semanas de idade (dia 0). O tratamento foi iniciado no dia 10. O Exemplo 61 (43,6 mg/kg) dissolvido em solução salina foi administrado aos murganhos intraperitonealmente dia sim, dia não durante 2,5 semanas. Em todas as Experiências, os murganhos foram

sacrificados 24 a 72 h após a última dosagem e foi injectada imediatamente na traqueia solução de tinta-da-china a 15% (Hardy Diagnostics) em PBS. Os pulmões corados com tinta-da-china foram isolados e descolorados com solução de Feket (60% de etanol, 3% de formaldeído e 4% de ácido acético em PBS) durante, pelo menos, 20 min. O número de nódulos metastáticos foi contado na superfície do lobo esquerdo do pulmão e foi tirada uma fotografia do pulmão com câmara digital. O tamanho do tumor foi medido utilizando calibradores e o volume do tumor foi calculado utilizando a seguinte equação:

$$\text{Volume do tumor} = (0,5236) \times (\text{largura})^2 \times (\text{comprimento})$$

Os Exemplos 2, 3 e 61 reduziram significativamente o número de nódulos metastáticos no pulmão.

Na Experiência 3, foi realizada análise de transferência de Western para examinar o efeito do Exemplo 2 na fosforilação de Smad2 em tecidos tumorais. O tampão veículo (4 mM de HCl, 1 mg/mL de BSA) ou TGF- β 1 (50 ng/murganho) em tampão veículo foi administrado intravenosamente aos murganhos nas 2 h antes dos murganhos serem sacrificados. Os tecidos tumorais dos murganhos foram lisados em tampão RIPA [50 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 0,1% de dodecilsulfato de sódio, 0,5% de desoxicolato de sódio, 1% de NP-40, 1 mM de NaF, 1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de PMSF, um cocktail inibidor de protease (1 comprimido de cocktail inibidor de protease de Roche Diagnostics GmbH /10 mL) (Roche)] durante 20 min em gelo. Os lisados foram clareados por centrifugação a 13000 rpm, a 4 °C, durante 20 min. O teor em proteína dos sobrenadantes foi determinado utilizando kit de ensaio de proteína Micro-BCA (ácido bicinconínico) (Thermo Scientific). Os lisados contendo 20–50 μ g de proteína total foram separados por

electroforese em gel de poliacrilamida e, depois, transferidos electroforeticamente para membranas de transferência de difluoreto de polivinilideno (Millipore, Billerica, MA, EUA). As membranas foram bloqueadas com BSA a 5% (Sigma-Aldrich) em PBS contendo Tween-20 a 0,5% (PBST) durante 1 h e incubadas, de um dia para o outro, a 4 °C, com um dos seguintes anticorpos: anti-fosfo-Smad2 (Millipore), anti-Smad2/3 (BD Transduction Laboratories, NJ, EUA) ou anti- β -actina (Sigma-Aldrich) em PBST contendo BSA a 1%. As membranas foram lavadas três vezes com PBST e incubadas com anticorpo anti-rato de cabra conjugado a peroxidase de rábano (HRP) ou anti-coelho de cabra conjugado a peroxidase de rábano HRP (SantaCruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EUA) à temperatura ambiente, durante 1 h. Os anticorpos ligados foram detectados utilizando Western Blotting Luminol Reagent (SantaCruz Biotechnology). As intensidades das bandas foram analisadas utilizando um densitômetro LAS-3000 imager (FUJIFILM, Tóquio, Japão).

O Exemplo 2 suprimiu a fosforilação de Smad2 induzida por TGF- β 1 em tecidos tumorais.

Efeito anti-metástático no modelo de cancro da mama de murganhos MMTV/c-Neu

Os murganhos transgênicos fêmea MMTV/c-Neu foram adquiridos de Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, EUA). Os animais foram mantidos numa sala SPF com temperatura controlada (22 °C) e fornecidos com alimento e água *ad libitum*. Na Experiência 1, o Exemplo 61 (43,6 mg/kg) dissolvido em solução salina foi administrado intraperitonealmente a murganhos MMTV/c-Neu com trinta e duas semanas de idade dia sim, dia não, durante três

semanas. Na Experiência 2, o Exemplo 3 (43,6 mg/kg) dissolvido em solução salina foi administrado intraperitonealmente a murganhos MMTV/c-Neu com trinta e duas semanas de idade, dia sim, dia não, durante dez semanas. Os murganhos foram sacrificados nas 24 h após a última dosagem e os tecidos de tumor mamário e pulmão foram analisados por coloração de hematoxilina e eosina (H&E). Para analisar o nível de ARNm de β -caseína em tecidos de tumor mamário e pulmão, os ARN totais foram isolados desses tecidos utilizando o reagente TRIzol (Invitrogen Corporation) e kit RNeasy Mini (Qiagen), de acordo com a instrução do fabricante. Os ADNc foram sintetizados a partir de 2 μ g dos ARN totais utilizando um iniciador primário (Invitrogen Corporation) por RTase MMLV (Invitrogen Corporation), durante 1 h, a 37 °C e submetidas a amplificação por PCR utilizando a Taq polimerase (Promega) e os seguintes iniciadores específicos para gene: GAPDH de murganho (directa) 5'-ATG TGT CCG TCG TGG ATC TGA-3' e (inverso) 5'-TTG AAG TCG CAG GAG ACA ACC-3', β -caseína de murganho (directa) 5'-TCC CAC AAA ACA TCC AGC C-3' e (inversa) 5'-ACG GAA TGT TGT GGA GTG G-3'. O ADN amplificado foi analisado por electroforese em gel de agarose.

O Exemplo 61 reduziu significativamente o número de lesões metastáticas no pulmão. O nível significativo de ARNm de β -caseína (um marcador de diferenciação mamário) foi detectado no pulmão de murganhos MMTV/c-Neu. Os Exemplos 3 e 61 inibiram significativamente o nível de expressão de ARNm de β -caseína no pulmão, demonstrando o seu efeito anti-metástático.

A actividade de MMP-9 e MMP-2 no tumor mamário primário foi medida por zimografia em gelatina. Os tecidos tumorais dos murganhos (30 mg) foram lisados em 500 μ L de tampão RIPA (50 mM

de Tris, 150 mM de NaCl, 0,1% de dodecilsulfato de sódio, 0,5% de desoxicolato de sódio, 1% de NP-40, inibidor de protease sem EDTA) durante 10-20 min em gelo. Os lisados foram clarificados por centrifugação a 13000 rpm, a 4 °C, durante 10 min. O teor de proteína dos sobrenadantes foi determinado utilizando o kit de ensaio de proteína Micro-BCA (Thermo Scientific). As amostras de carga foram preparadas por adição de tampão de carga (0,5 M de Tris, pH 6,8, 50% de glicerol, 10% de SDS e 1% de solução azul de bromofenol) aos lisados contendo 15 µg de proteína total. As amostras de carga foram aquecidas a 60 °C durante 5 min e separadas por electroforese em 10% de gel de poliacrilamida contendo 0,2% de gelatina. O gel foi lavado duas vezes com tampão de lavagem [2,5% de Triton X100, 0,05 M de Tris-HCl, pH 7,5 e 0,1 M de NaCl] durante 30 min., à temperatura ambiente. Em seguida, o gel foi incubado em tampão de incubação [0,05 M de Tris-HCl, pH 7,5, 0,15 M de NaCl, 0,01 M de CaCl₂, 0,02% de NaN₃ e 1 µM de ZnCl₂], a 37 °C, durante 16-18 h, com agitação. O gel foi corado por solução de azul de Coomassie R250 a 0,5% contendo 5% de metanol e 10% de ácido acético durante 2-4 h à temperatura ambiente e descorada duas vezes com solução descorante (5% de metanol e 10% de ácido acético) durante 30 min., à temperatura ambiente. A imagem do gel foi obtida utilizando um densitômetro LAS-3000 imager (FUJIFILM) no modo *cybergreen*.

O Exemplo 3 inibiu significativamente a actividade de MMP-9 e MMP-2 no tumor mamário primário.

Efeito Anti-fibrótico no Modelo de Fibrose Hepática Ligada ao Ducto Biliar

Os ratos Sprague-Dawley (SD) machos com seis semanas de idade foram adquiridos de Orient Bio Inc. Na Experiência 1, os ratos SD pesando 180–200 g foram divididos aleatoriamente em cinco grupos experimentais: ratos de controlo supostamente operados (n=5), ratos supostamente operados tratados com Exemplo 3 (43,6 mg/kg, n=5), ratos com ducto biliar ligado (BDL) (n=10), ratos BDL tratados com 21,8 ou 43,6 mg/kg de Exemplo 3 (n=10). Na Experiência 2, os ratos SD pesando 180–200 g foram divididos aleatoriamente em cinco grupos experimentais: ratos de controlo supostamente operados (n=5), ratos BDL (n=10), ratos BDL tratados com 5, 10 ou 20 mg/kg de Exemplo 2 (n=10). Para o BDL, os animais foram anestesiados com zoletil (20 mg/kg) e xilazina (10 mg/kg) e o ducto biliar comum foi exposto e duplamente ligado utilizando fio de seda 3-0. A primeira laqueação foi colocada abaixo da junção do ducto hepático e a segunda foi colocada acima da entrada do ducto pancreático. O ducto biliar comum foi depois cortado entre as laqueações duplas. Nos ratos supostamente operados foi feita uma incisão no abdómen e, depois, fechados sem qualquer tratamento. O tratamento foi iniciado nas 2 h após o procedimento cirúrgico. O Exemplo 3 dissolvido em solução salina (Experiência 1) ou o Exemplo 2 dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial (Experiência 2) foi administrado oralmente aos ratos, três vezes por semana, durante quatro semanas, iniciado a partir da cirurgia de BDL. Os animais foram mantidos numa sala com temperatura controlada (a 21 °C) e fornecidos com alimento autoclavado e água. 48 H após a última dosagem, os animais foram mortos e o soro, baços e fígados foram removidos. Os fígados

foram divididos sagitalmente em diversas partes, congelados imediatamente em azoto líquido e mantidos a -70°C . Uma parte dos fígados foi imersa em formalina tamponada neutra a 10% para exames histopatológicos. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as directrizes institucionais da requerente. A actividade de alanina aminotransferase sérica (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) foi determinada utilizando um kit de ensaio de enzima espectrofotométrico (Asan Pharm. Co., Ltd., Hwaseong-si, Coreia), de acordo com a instrução do fabricante. Também foi utilizado um instrumento automatizado para ensaiar a bioquímica sérica geral. Os espécimes de fígado foram fixos em formalina tamponada neutra a 10% antes do processamento de rotina em blocos embebidos em parafina. Foram cortadas secções (5 μm de espessura) e coradas utilizando hematoxilina e eosina (H&E) e examinadas por microscopia óptica. Os tecidos hepáticos foram lisados em tampão RIPA [50 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0,1% de dodecilsulfato de sódio, 0,5% de desoxicolato de sódio, 1% de NP-40, 50 mM de NaF, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de PMSF, um cocktail inibidor de protease (1 comprimido de cocktail inibidor de protease de Roche Diagnostics GmbH /10 mL) (Roche)] durante 20 min em gelo. Os lisados foram clarificados por centrifugação a 13000 rpm, a 4°C , durante 20 min. O teor de proteína dos sobrenadantes foi determinado utilizando o kit de ensaio de proteína Micro-BCA (Thermo Scientific). Os lisados contendo 20–60 μg de proteína total foram separados por electroforese em 6–10% de dodecilsulfato de sódio – gel de poliacrilamida e, depois, transferidos para membranas de nitrocelulose (Whatman®, Alemanha) ou difloureto de polivinilideno (Millipore). As membranas foram bloqueadas com BSA a 5% (Sigma-Aldrich) ou solução de leite seco desnatado a 5% durante 1 h e incubadas, de um dia para o outro, a 4°C , com um dos seguintes anticorpos:

antifosfo-Smad3 de coelho (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EUA), anti- α -SMA de coelho (Millipore), anti-fibronectina de murganho, anti-vimentina de murgaho (BD Biosciences) ou anti- β -actina de rato (Sigma-Aldrich). As membranas foram lavadas três vezes com solução salina tamponada com Tris e incubadas com anticorpo anti-coelho de cabra conjugado a HRP ou anticorpo anti-rato de cabra conjugado a HRP (SantaCruz Biotechnology) à temperatura ambiente, durante 1 h. Os anticorpos ligados foram detectados utilizando um kit ECL (GE Healthcare, Princeton, NJ, EUA). As intensidades das bandas foram analisadas utilizando um densitômetro LAS-3000 imager (FUJIFILM).

Os ratos BDL apresentaram perda de peso corporal e aumento de peso de órgão (fígado e baço) em comparação com ratos de controlo supostamente operados. Os Exemplos 2 e 3 recuperaram a perda de peso corporal e diminuíram o peso de órgão (fígado e baço) em ratos BDL. Foi observado um aumento significativo nas ALT e AST séricas nos ratos BDL, quando comparado com animais supostamente operados. Os Exemplos 2 e 3 melhoraram as ALT e AST séricas em ratos BDL. Os Exemplos 3 inibiram a sinalização de Smad e suprimiram a α -SMA, fibronectina e vimentina em fígado de ratos BDL. Os Exemplos 2 suprimiram a α -SMA e fibronectina em fígado de ratos BDL. Os fígados de ratos apresentaram alterações histológicas caracterizadas por disrupção de arquitectura central $\pm$ central e formação de fibrose em ponte, em comparação com a de fígados de ratos normais. Os Exemplos 2 e 3 aboliram bastante a alteração histológica induzida por BDL.

[Tabela 5]

Grupos (mg/kg)		Peso Corporal (g)	Peso do Órgão			
			Fígado (g)	Baço (g)	Fígado/Corpo (%)	Baço/Corpo (%)
SIMU- LAÇÃO	Veículo	357±5,2	11,7±0,36	0,78±0,06	3,28±0,07	0,22±0,02
	Exemplo 3 (43,6)	354±12,2 ^{##}	11,8±0,71	0,81±0,04	3,34±0,12	0,23±0,01
BDL	Veículo	308±6,1 ^{**}	22,8±1,30 ^{**}	2,01±0,14 ^{**}	7,43±0,44 ^{**}	0,65±0,04 ^{**}
	Exemplo 3 (21,8)	340±9,6 [#]	16,4±0,72 ^{**,##}	1,30±0,07 ^{**}	4,85±0,26 ^{**,##}	0,39±0,03 ^{**,#} #
	Exemplo 3 (43,6)	335±8,4	16,1±0,57 ^{**,##}	1,19±0,09 ^{**}	4,84±0,26 ^{**,##}	0,36±0,03 ^{**,#} #

Os dados representam a média ± E.P. (n=5-8)

^{**}: $p < 0,01$ vs. SIMULAÇÃO. [#]: $p < 0,05$ vs. BDL. ^{##}: $p < 0,01$ vs. BDL.

[Tabela 6]

Grupos (mg/kg)		Peso Corporal (g)	Peso do Órgão			
			Fígado (g)	Baço (g)	Fígado/Corpo (%)	Baço/Corpo (%)
SIMU- LAÇÃO	Veículo	345±6,3	12,1±0,77	0,83±0,05	3,51±0,21	0,24±0,02
BDL	Veículo	315±16,1 [*]	20,3±2,45 ^{**}	2,54±0,29 ^{**}	6,39±0,51 ^{**}	0,80±0,05 ^{**}
	Exemplo 2 (5)	324±7,3	17,5±1,82	2,00±0,28 ^{**}	5,46±0,62	0,63±0,09 ^{**}
	Exemplo 2 (10)	312±10,4	15,8±1,88	1,57±0,12 [#]	5,08±0,60	0,51±0,05 [#]
	Exemplo 2 (20)	312±8,4 [*]	15,2±1,80	1,50±0,16 [#]	4,88±0,63	0,48±0,05 [#]

Os dados representam a média ± E.P. (n=5-8)

^{*}: $p < 0,05$ vs. SIMULAÇÃO. ^{**}: $p < 0,01$ vs. SIMULAÇÃO. [#]: $p < 0,05$ vs. BDL.

Efeito Anti-fibrótico no Modelo de Fibrose Pulmonar Induzida por Bleomicina

Os murganhos ICR machos com seis semanas de idade foram adquiridos de Orient Bio Inc. Os murganhos pesando 31–35 g foram divididos aleatoriamente em cinco grupos experimentais: murganhos de controlo supostamente operados (solução salina, n=6), murganhos tratados com bleomicina (BLM) (n=10), murganhos tratados com BLM com 5, 10 ou 20 mg/kg de Exemplo 2 (n=10). Para a indução de fibrose pulmonar, os murganhos foram anestesiados com zoletil (10 mg/kg) e xilazina (5 mg/kg) e foram administrados com BLM (administrada como sulfato de BLM, 1 mg/kg) (MBcell, Los Angeles, CA, EUA) dissolvida em 60 µL de solução salina um vez no dia 0 através de instilação intra-traqueal. O Exemplo 2 dissolvido em formulação de fluido gástrico artificial foi administrado oralmente aos murganhos cinco vezes por semana durante duas semanas, iniciado a partir do dia 7. Os animais foram mantidos num sala com temperatura controlada (a 21 °C) e fornecidos com alimento autoclavado e água. Três semanas após cirurgia, os animais foram mortos e os pulmões foram removidos. Os pulmões foram divididos sagitalmente em diversas partes, congelados imediatamente em azoto líquido e mantidos a -70 °C. Uma parte dos pulmões foi imersa em formalina tamponada neutra a 10% para exames histopatológicos. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as directrizes institucionais da requerente. Os espécimes de pulmão foram fixos em formalina tamponada neutra a 10% antes do processamento de rotina em blocos embebidos em parafina. Foram cortadas secções (5 µm de espessura), coradas utilizando hematoxilina e eosina (H&E) e examinadas por microscopia óptica. Os tecidos pulmonares foram lisados em tampão RIPA [50 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, 0,1% de

dodecilsulfato de sódio, 0,5% de desoxicolato de sódio, 1% de NP-40, 50 mM de NaF, 1 mM de Na_3VO_4 , 1 mM de PMSF, um cocktail inibidor de protease (1 comprimido de cocktail inibidor de protease de Roche Diagnostics GmbH /10 mL) (Roche)] durante 20 min em gelo. Os lisados foram clarificados por centrifugação a 13000 rpm, a 4 °C, durante 20 min. O teor de proteína dos sobrenadantes foi determinado utilizando o kit de ensaio de proteína Micro-BCA (Thermo Scientific). Os lisados contendo 20-50 µg de proteína total foram separados por electroforese em 6-10% de dodecilsulfato de sódio - gel de poliacrilamida e, depois, transferidos para nitrocelulose (Whatman®). As membranas foram bloqueadas com solução de leite seco desnatado a 5% durante 1 h e incubadas, de um dia para o outro, a 4 °C, com anti- α -SMA de coelho (Millipore) ou anti-fibronectina de murganho (BD Biosciences). As membranas foram lavadas três vezes com solução salina tamponada com Tris e incubada com anticorpo anti-coelho de cabra conjugado a HRP ou anticorpo anti-murganho de cabra conjugado a HRP (SantaCruz Biotechnology) à temperatura ambiente, durante 1 h. Os anticorpos ligados foram detectados utilizando um kit ECL (GE Healthcare). As intensidades das bandas foram analisadas utilizando um densitômetro LAS-3000 imager (FUJIFILM).

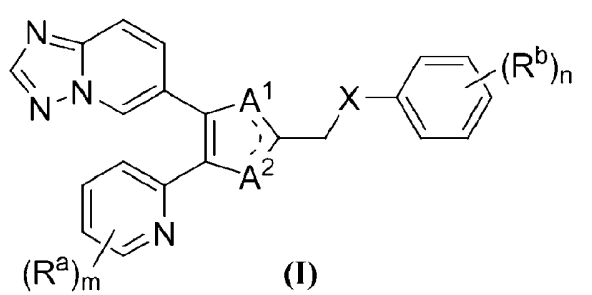
Os pulmões fibróticos induzidos por BLM apresentaram níveis elevados de α -SMA e fibronectina em comparação com os animais supostamente operados. O Exemplo 2 suprimiu α -SMA e fibronectina em pulmões fibróticos induzidos por BLM. Os tecidos pulmonares dos murganhos tratados com BLM apresentaram histologia típica, em que os septos intra-alveolares pulmonares se tornaram espessados e infiltrados por células inflamatórias com deposições de colagénio nos interstícios divulgados. O Exemplo 2

reduziu bastante as alterações histológicas induzidas por BLM em todos os níveis de dose testados.

Lisboa, 12 de Março de 2015

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I):



em que:

em que cada R^a é, independentemente, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , OH, -O-alquilo C_{1-6} , -O-haloalquilo C_{1-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , NH_2 , -NH-alquilo C_{1-6} , -NH-haloalquilo C_{1-6} , -NH-cicloalquilo C_{3-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -S-haloalquilo C_{1-6} , -S-cicloalquilo C_{3-6} , CN ou NO_2 ;

m é 0, 1, 2, 3, ou 4;

um de A^1 e A^2 é N e o outro é NR^1 , em que R^1 é H, OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ou cicloalquilo C_{3-6} ;

X é uma ligação, $-(CH_2)_p-$, $-NR^2-$, -O- ou -S-, em que p é 0 ou 1 e R^2 é H ou alquilo C_{1-3} ;

cada R^b é, independentemente, H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alcenilo C_{2-6} , alcinilo C_{2-6} , $-(CH_2)_q-OR^3$, $-(CH_2)_q-NR^3R^4$, $-(CH_2)_q-SR^3$, $-(CH_2)_q-NO_2$,

$-(CH_2)_q-CONHOH$, $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-COR^3$, $-(CH_2)_q-CO_2R^3$,
 $-(CH_2)_q-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-tetrazole$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$,
 $-(CH_2)_q-CH=CH-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CONR^3R^4$,
 $-(CH_2)_q-CH=CH-tetrazole$, $-(CH_2)_q-NHCOR^3$, $-(CH_2)_q-NHCO^2R^3$,
 $-(CH_2)_q-CONHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-NHSO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$,
 $-(CH_2)_q-C\equiv C-CO_2R^3$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-CONR^3R^4$, $-(CH_2)_q-C\equiv C-$
 $tetrazole$, $-(CH_2)_q-SOR^5$, $-(CH_2)_q-SO_2R^5$ ou $-(CH_2)_r-(OR^3)_2$, em
 que R^3 e R^4 são, independentemente, H, alquilo C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} ou cicloalquilo C_{3-6} ; ou considerados em
 conjunto com o átomo de azoto aos quais estes estão ligados
 formam um anel monocíclico, tais como imidazole,
 pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina e
 homopiperazina; R^5 é alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} ou
 cicloalquilo C_{3-6} ; q é 0, 1, 2, 3 ou 4; e r é 1, 2, 3 ou 4;
 n é 0, 1, 2, 3, 4 ou 5; ou um seu sal ou hidrato
 farmaceuticamente aceitável

2. Composto da reivindicação 1, o qual é seleccionado do grupo consistindo de:

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

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

$N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-$
 $metilpiridin-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-fluoroanilina;$

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-difluoroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-difluoroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-difluoroanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-cloroanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-dicloroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-dicloroanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-dicloroanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-bromoanilina;

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

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-metilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-dimetilanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-dimetilanilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-dimetilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-etilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-isopropilanilina;

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

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

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;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-etinilanilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-metoxianilina;

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

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2,3-dimetoxianilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,4-dimetoxianilina;

N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3,5-dimetoxianilina;

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

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

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

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

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

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;

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

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)ftalonitrilo;

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

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzamida;

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

2-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetoneitrilo;

2-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetoneitrilo;

1-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)etanona;

1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)etanona;

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzoato de metilo;

4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzoato de metilo;

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

N-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetamida;

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

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

N-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)metanossulfonamida;

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

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

N^1 -((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)- N^3, N^3 -dimetilbenzeno-1,3-diamina;

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 -dimetilbenzeno-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;

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;

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-((dimetulamino)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)-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;

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;

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)etilanilina);

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)etilanilina);

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;

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-benzil-5-(6-metilpiridin-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;

6-(2-(2-fluorobenzil)-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;

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)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;

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 e seus sais ou hidratos farmaceuticamente aceitáveis.

3. Composição farmacêutica compreendendo um ou mais compostos da reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável e um diluente ou veículo farmaceuticamente aceitável.
4. Composto da reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável ou composição da reivindicação 3, para utilização no tratamento de um humano que sofre de um estado, o qual é devido a uma sobre-expressão de TGF- β .
5. Composto da reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável ou composição da reivindicação 3, para utilização no tratamento, prevenção ou redução de metástase de células tumorais num humano.
6. Composto da reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável ou composição da reivindicação 3, para utilização no tratamento, prevenção ou redução de carcinomas mediados por uma sobre-expressão de TGF- β , em que o composto inibe uma via de sinalização de TGF- β em humanos.
7. Composto da reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal ou hidrato farmaceuticamente aceitável ou composição da

reivindicação 3, para utilização no tratamento, prevenção ou redução de lesões vasculares em humanos.

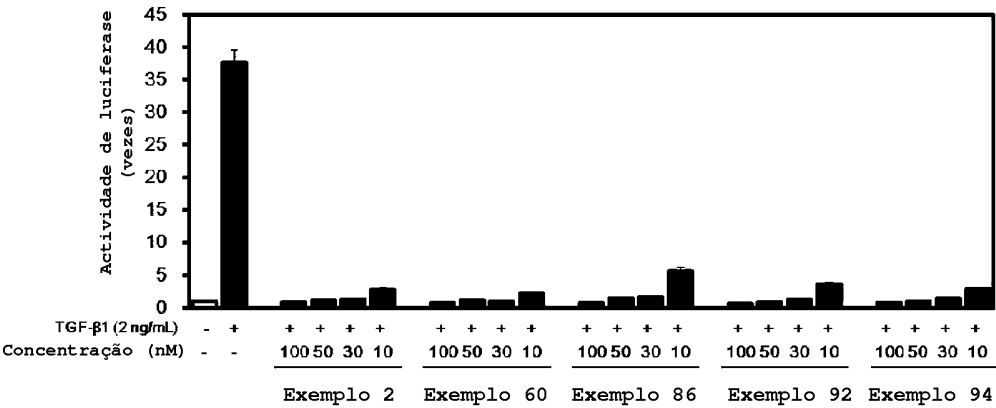
8. Composto da reivindicação 1 ou 2 ou um seu sal ou hidrato farmacologicamente aceitável ou composição da reivindicação 3, para utilização no tratamento, prevenção ou redução de uma doença em humanos, seleccionada do grupo consistindo de glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefrite lúpica, nefropatia induzida por hipertensão, fibrose intersticial renal, fibrose renal resultante de complicações de exposição a fármaco, nefropatia associada a VIH, nefropatia de transplante, fibrose hepática devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuível a infecções, hepatite induzida por álcool, distúrbios da árvore biliar, fibrose cística, fibrose pulmonar, doença pulmonar intersticial, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório do adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crónica, doença pulmonar devido a agentes infecciosos ou tóxicos, fibrose cardíaca pós-enfarte, insuficiência cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, miocardite, espessamento da camada íntima, estenose vascular, remodelação vascular induzida por hipertensão, hipertensão arterial pulmonar, reestenose coronária, reestenose periférica, reestenose carotídea, reestenose induzida por stent, aterosclerose, cicatrização ocular, cicatrização corneana, vitreoretinopatia proliferativa, glaucoma, pressão intra-ocular, formação de cicatrização excessiva ou hipertrófica ou quelóide na derme, ocorrendo durante a cicatrização de ferida resultante de feridas traumáticas ou cirúrgicas, adesão peritoneal e sub-dérmica, esclerodermia, fibrosclerose, esclerose sistémica progressiva, dermatomiosite,

polimiosite, artrite, osteoporose, úlceras, função neurológica deficiente, disfunção erétil masculina, doença de Peyronie, contractura de Dupuytren, doença de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrose induzida por radiação, trombose, crescimento de metástases tumorais, mieloma múltiplo, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma e carcinomas de pulmão, mama, cólon, rim, ovário, cérvix, fígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, pâncreas, próstata, cabeça e pescoço

Lisboa, 12 de Março de 2015

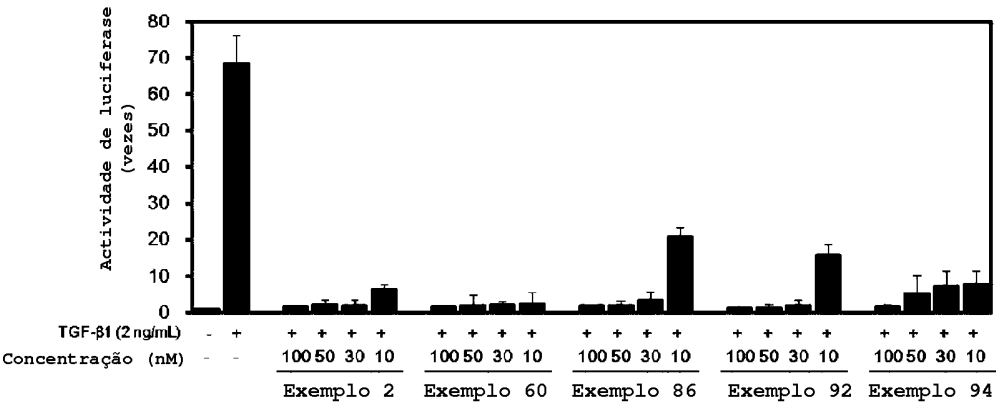
[Fig. 1]

Células HaCat-3TP-Luc

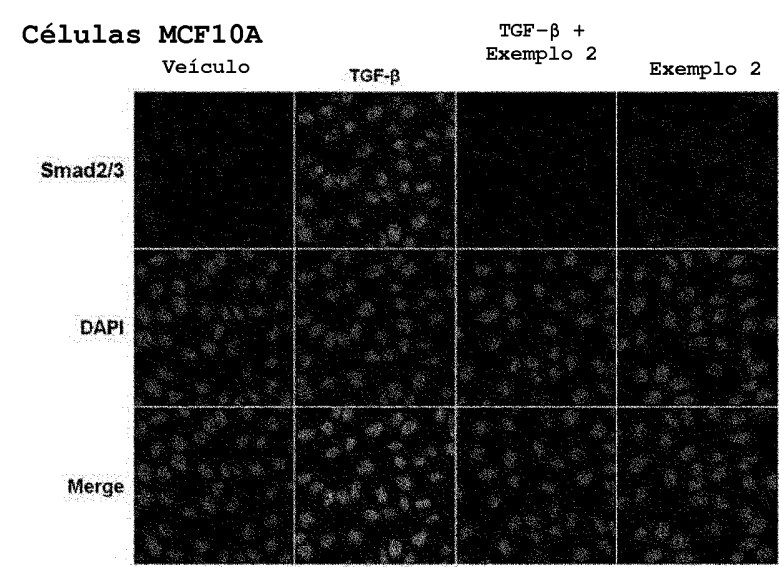


[Fig. 2]

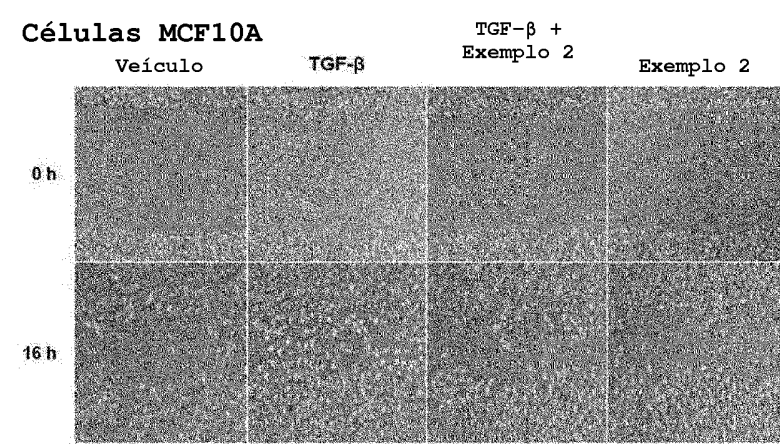
Células 4T1-3TP-Luc



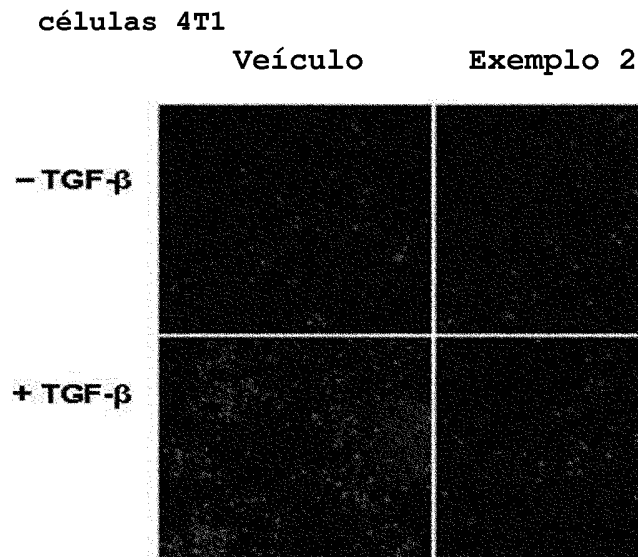
[Fig. 3]



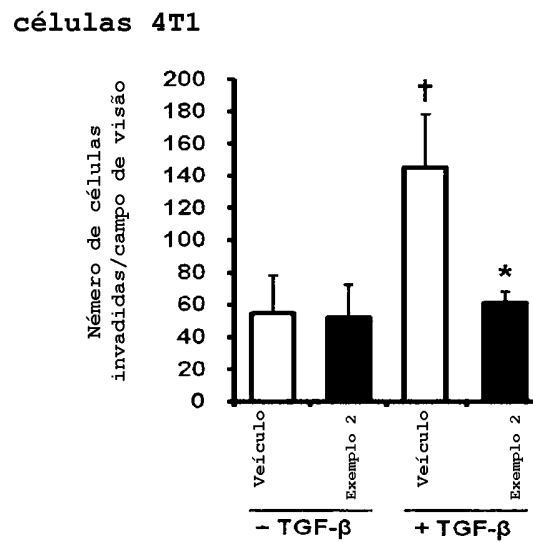
[Fig. 4]



[Fig. 5a]



[Fig. 5b]



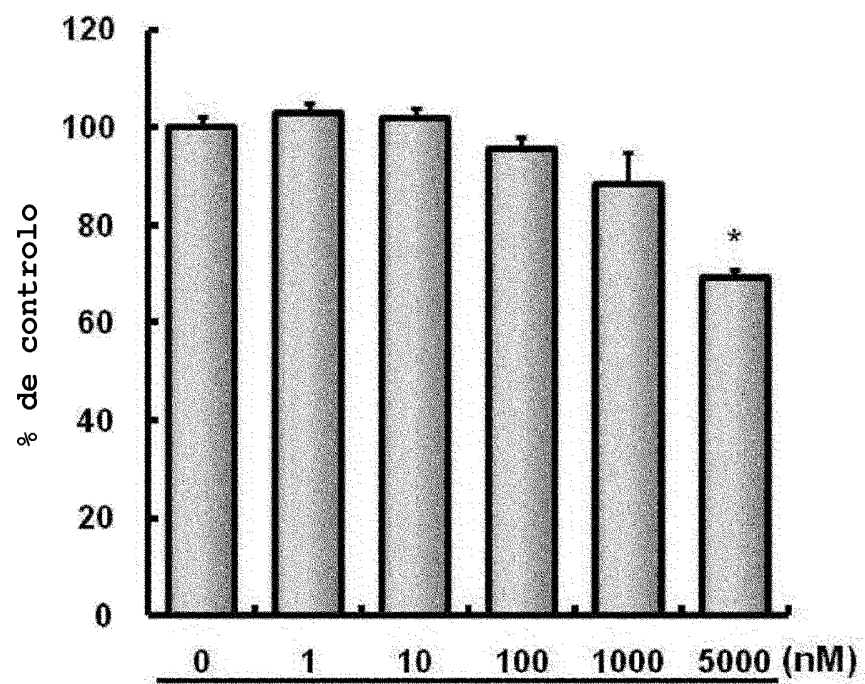
Os dados representam o número médio de células invadidas por campo de visão $\pm$ E.P. (n=3).

†: significativamente diferente do grupo veículo ($p < 0,05$).

*: significativamente diferente do grupo tratado com TGF- β ($p < 0,05$).

[Fig. 6]

células 4T1

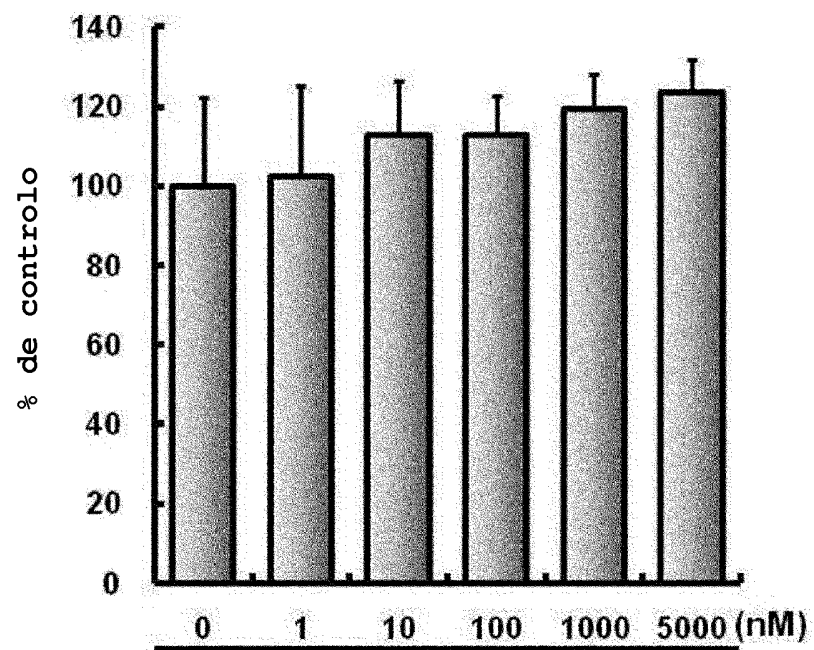


Exemplo 2

Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=4).

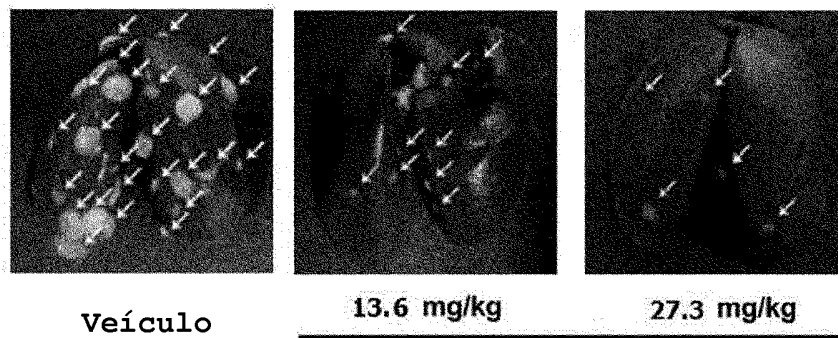
*: significativamente diferente do grupo de controlo ($p < 0,05$).

[Fig. 7]

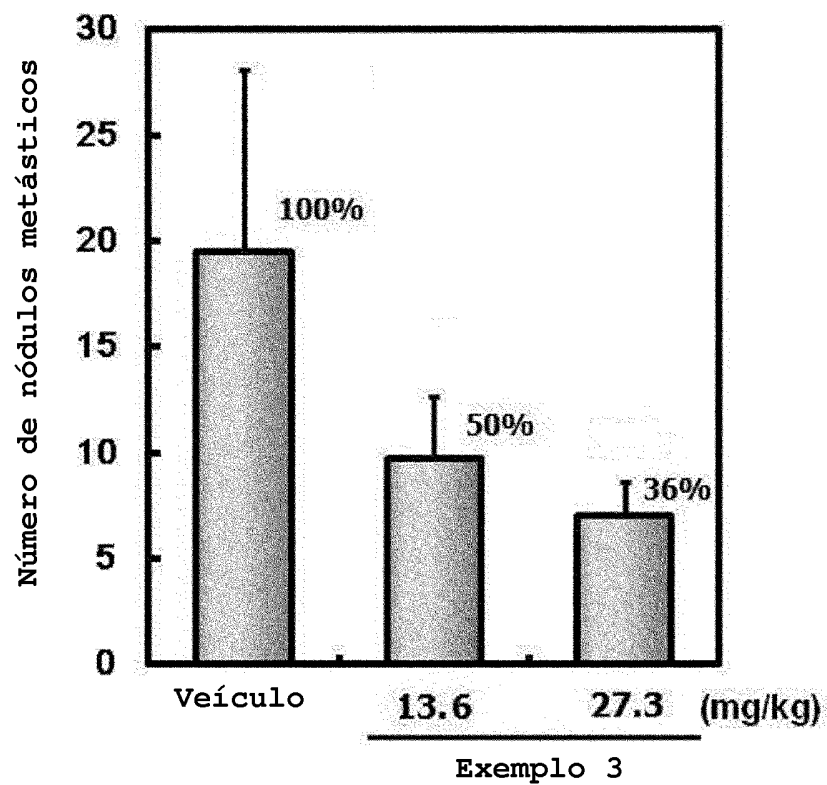
Células MCF10A**Exemplo 2**

Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=4).

[Fig. 8a]

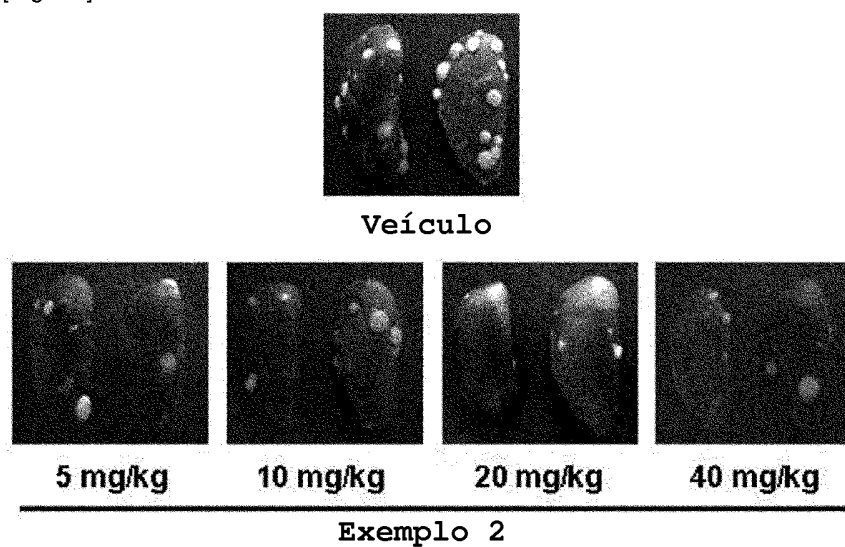
**Exemplo 3**

[Fig. 8b]

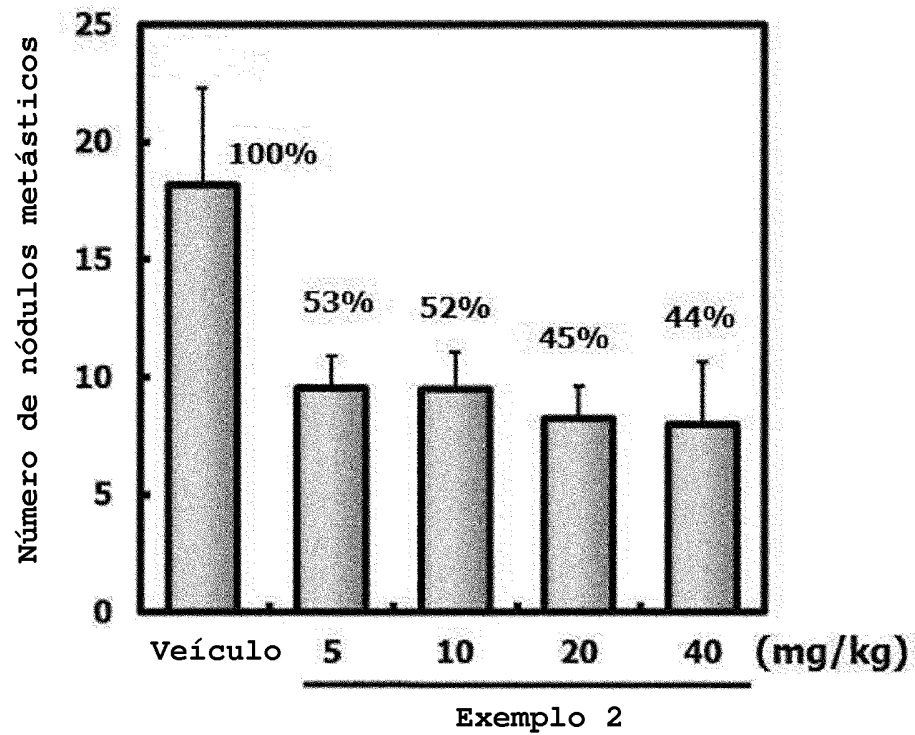


Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=8).

[Fig. 9a]

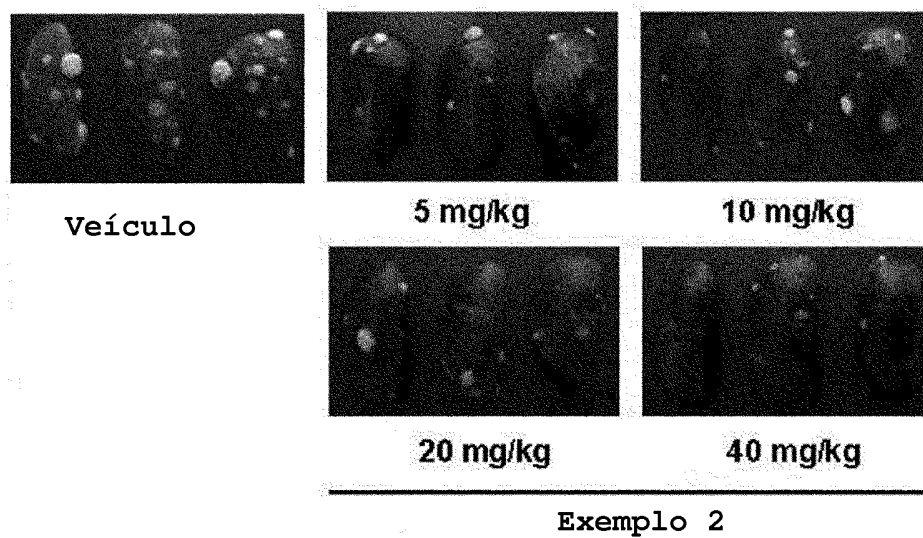


[Fig. 9b]

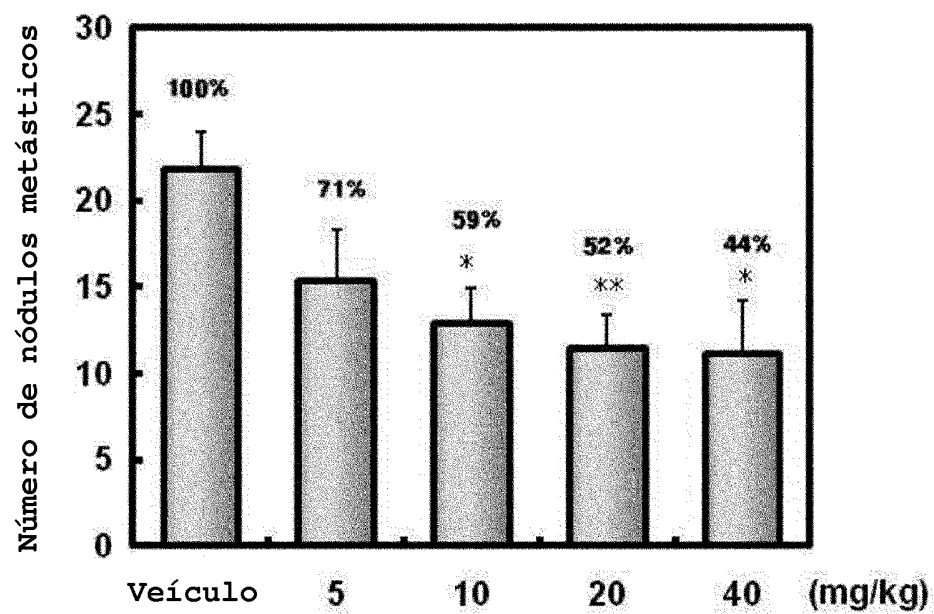


Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=7-10).

[Fig. 10a]



[Fig. 10b]

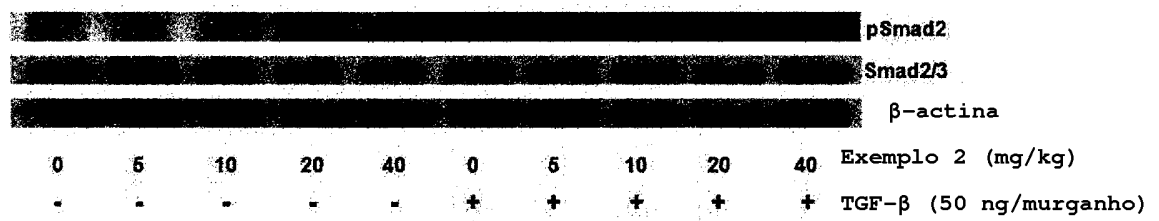
**Exemplo 2**

Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=9-10).

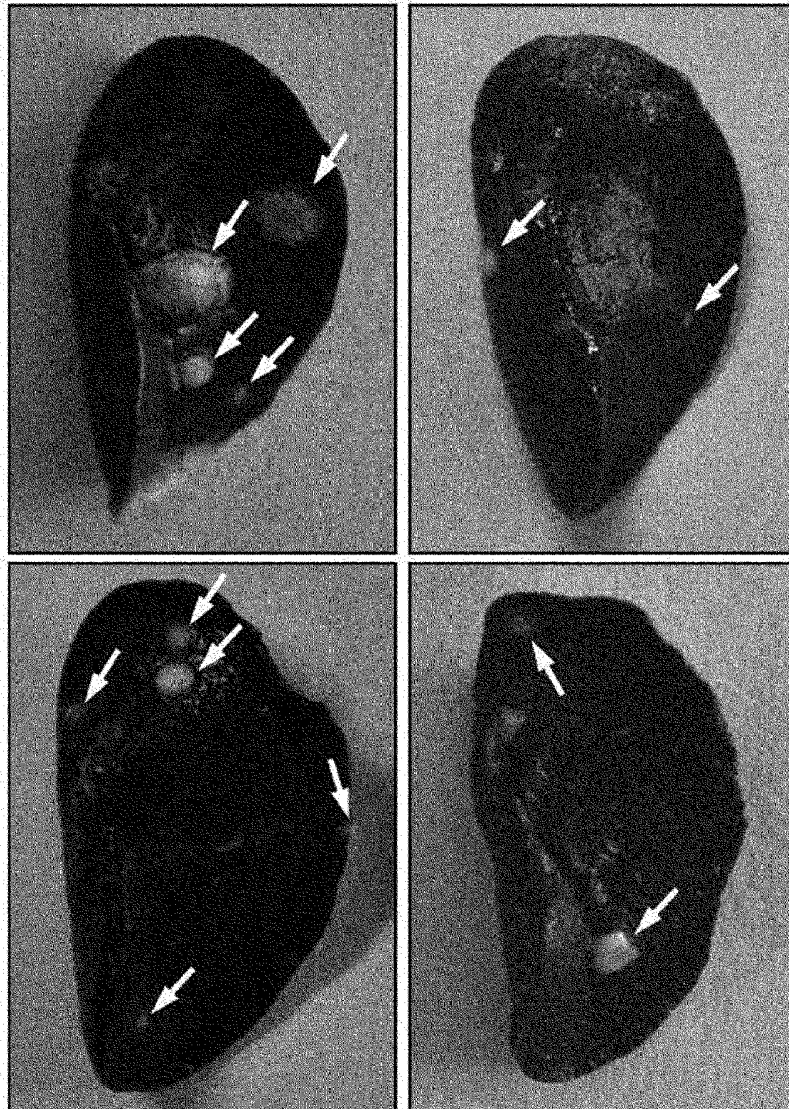
*: significativamente diferente do grupo veículo ($p < 0,05$).

**: significativamente diferente do grupo veículo ($p < 0,01$).

[Fig. 10c]



[Fig. 11a]

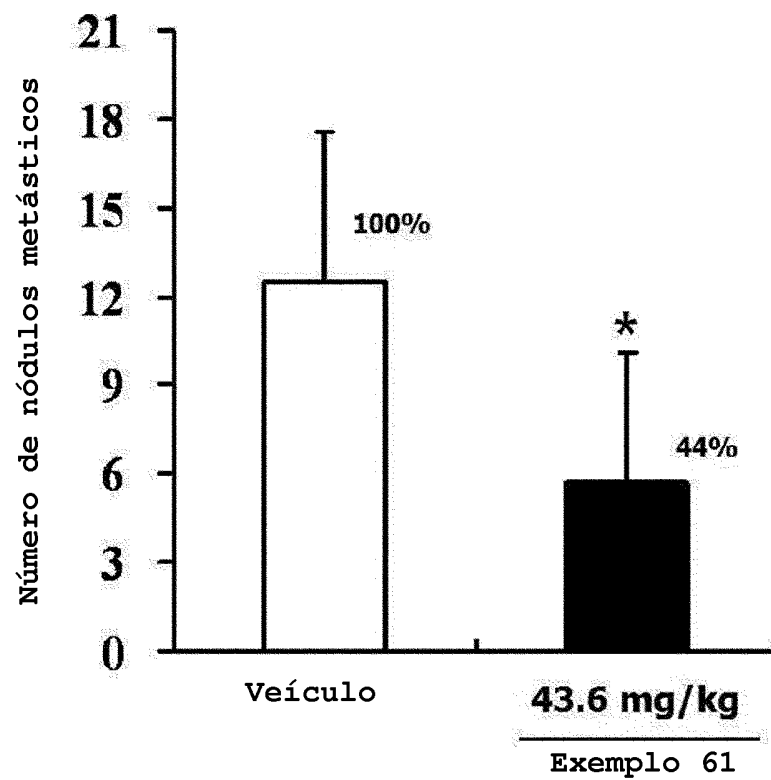


Veículo

43.6 mg/kg

Exemplo 61

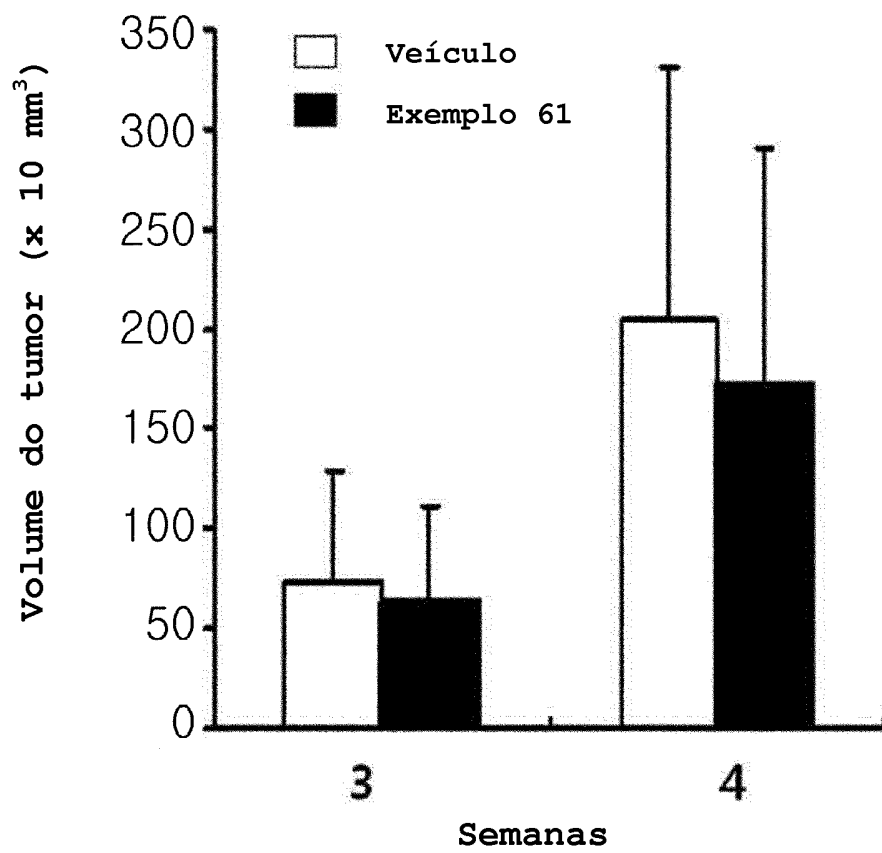
[Fig. 11b]



Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=8).

*: significativamente diferente do grupo veículo ($p < 0,05$).

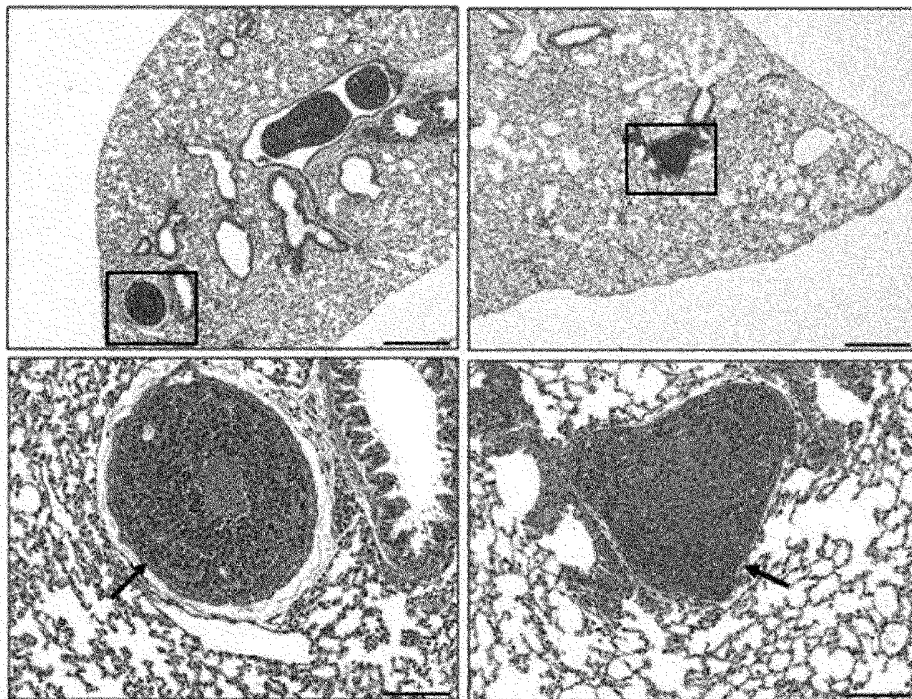
[Fig. 11c]



Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=6)

[Fig. 12a]

Coloração de H&E



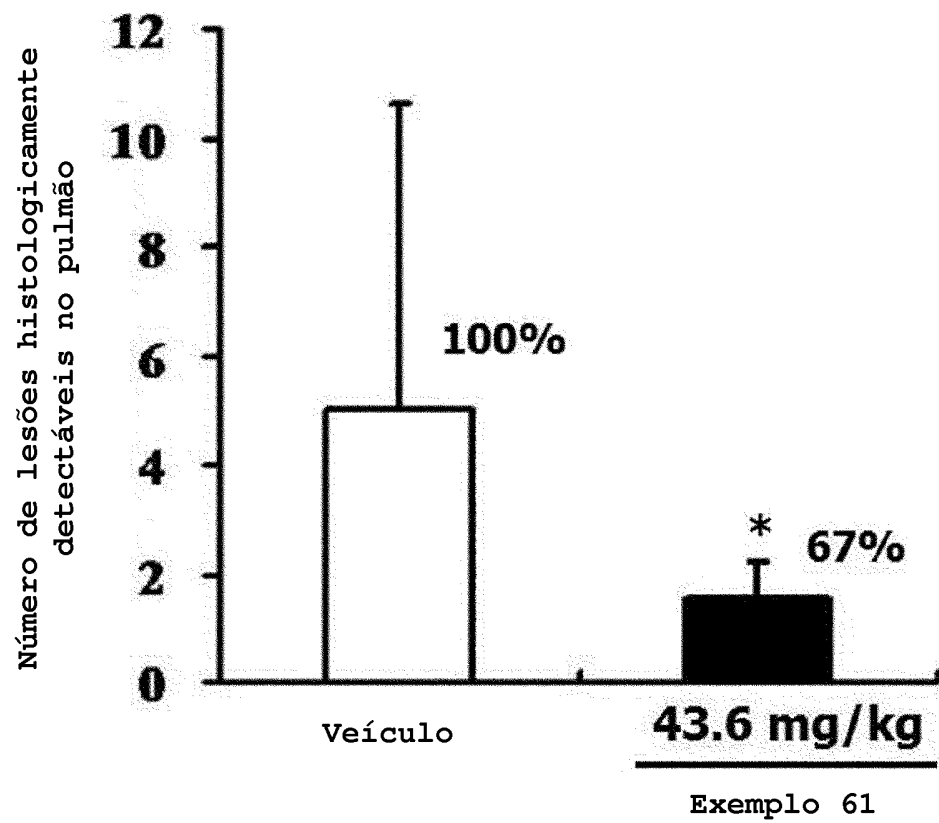
Veículo

43.6 mg/kg

Exemplo 61

As setas indicam lesões metásticas no pulmão

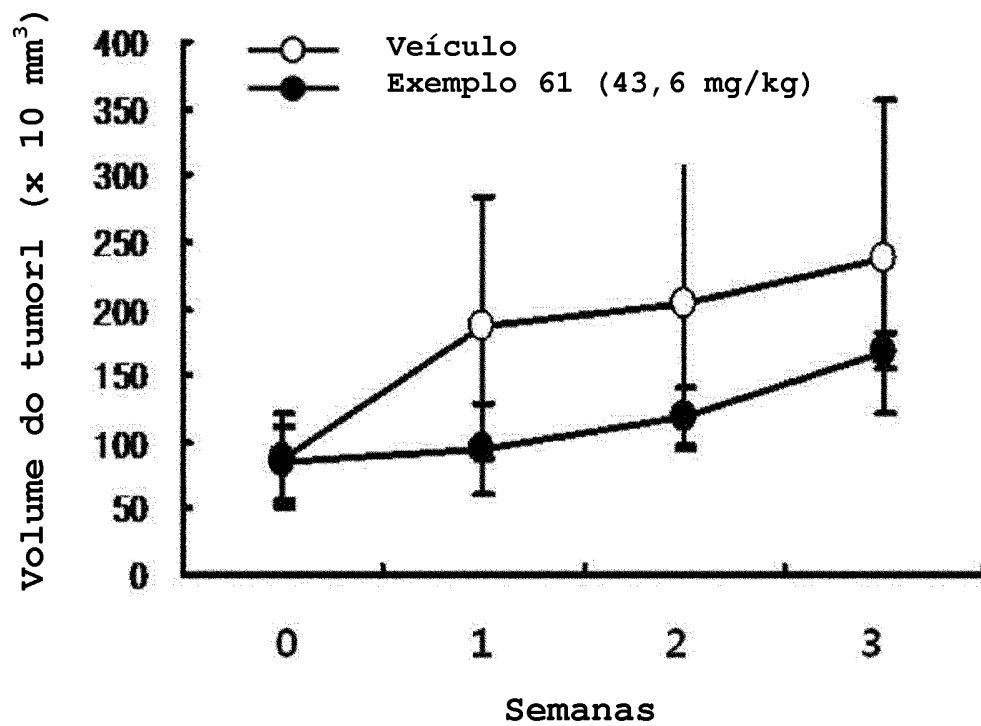
[Fig. 12b]



Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=3).

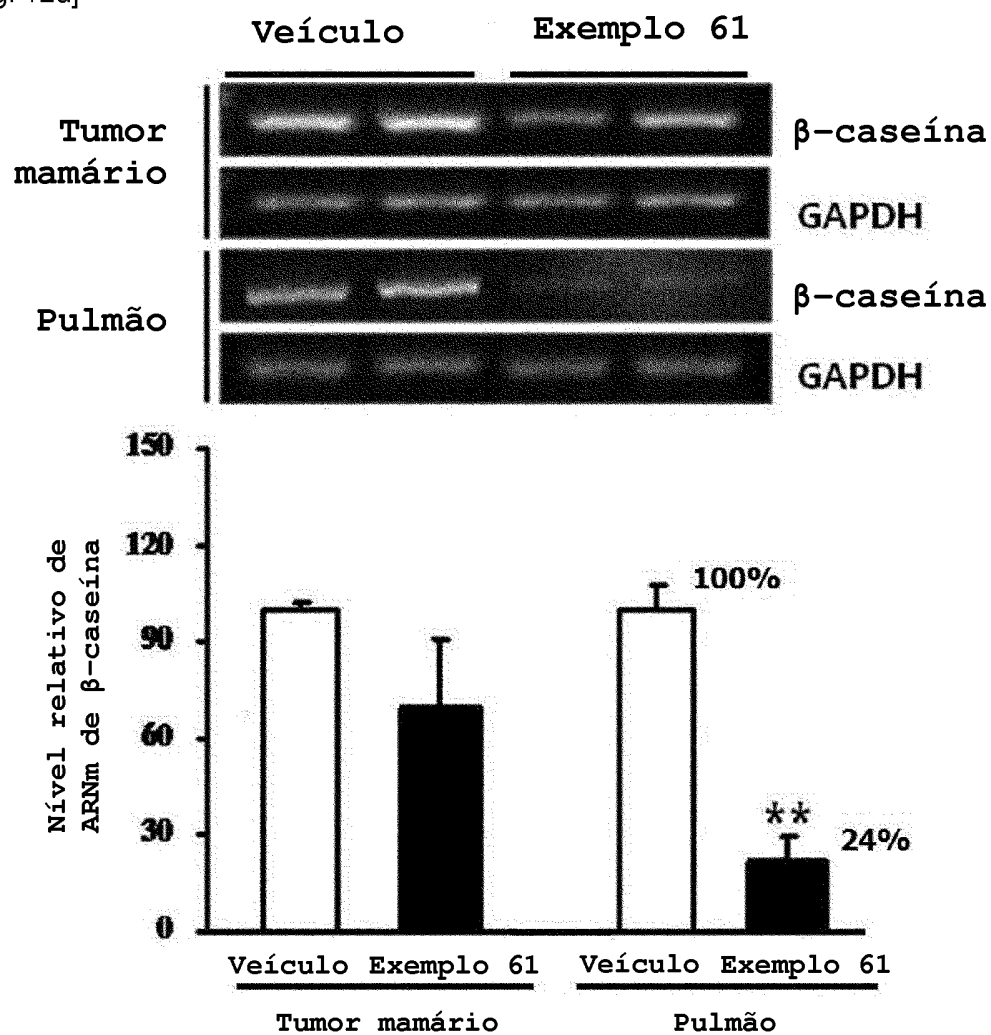
*: significativamente diferente do grupo veículo ($p < 0,05$).

[Fig. 12c]

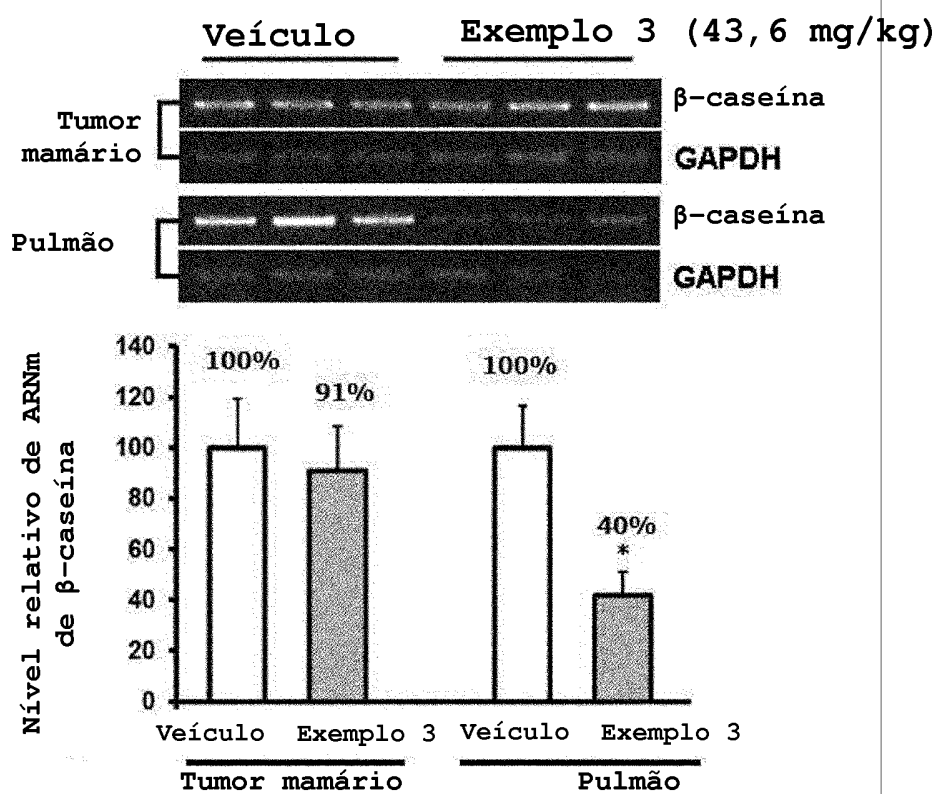


Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=3).

[Fig. 12d]



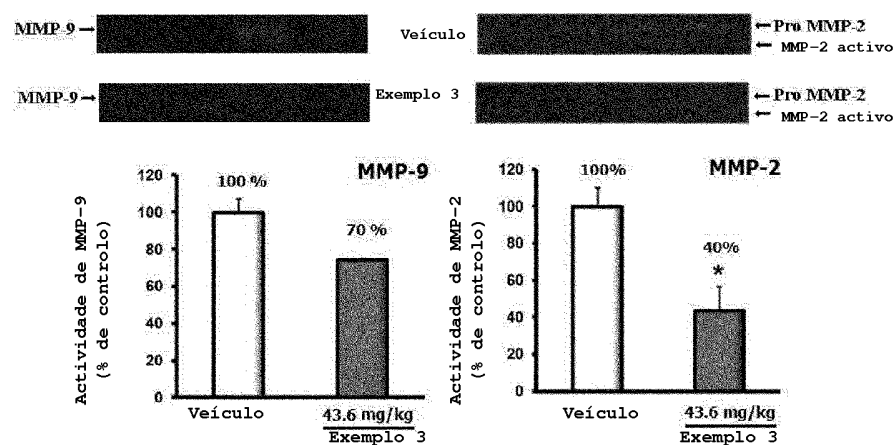
[Fig. 13a]



Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=7-10).

*: significativamente diferente do grupo veículo no pulmão ($p < 0,05$).

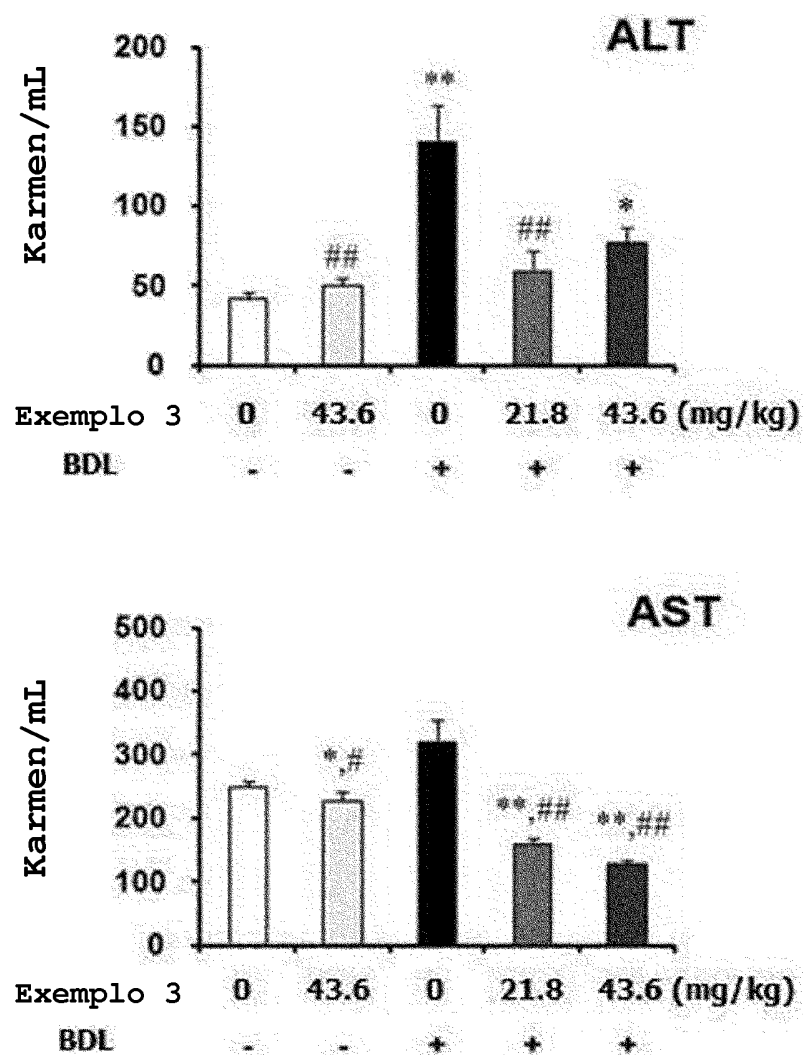
[Fig. 13b]



Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=5-10).

*: significativamente diferente do grupo veículo ($p < 0,05$).

[Fig. 14a]

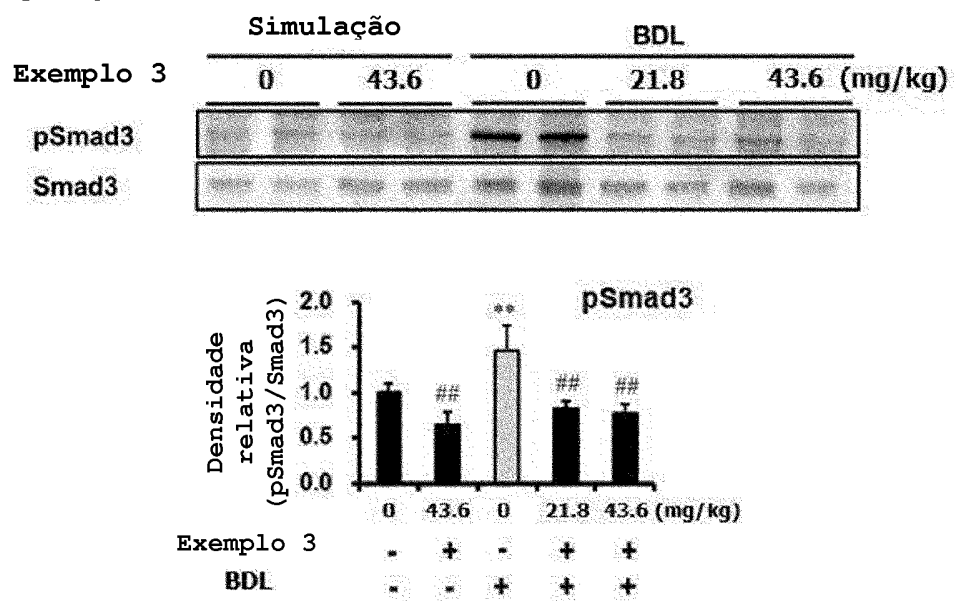


Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=5-8).

*: $p < 0,05$ vs. simulação. **: $p < 0,01$ vs. simulação

#: $p < 0,05$ vs. BDL. **: $p < 0,01$ vs. BDL

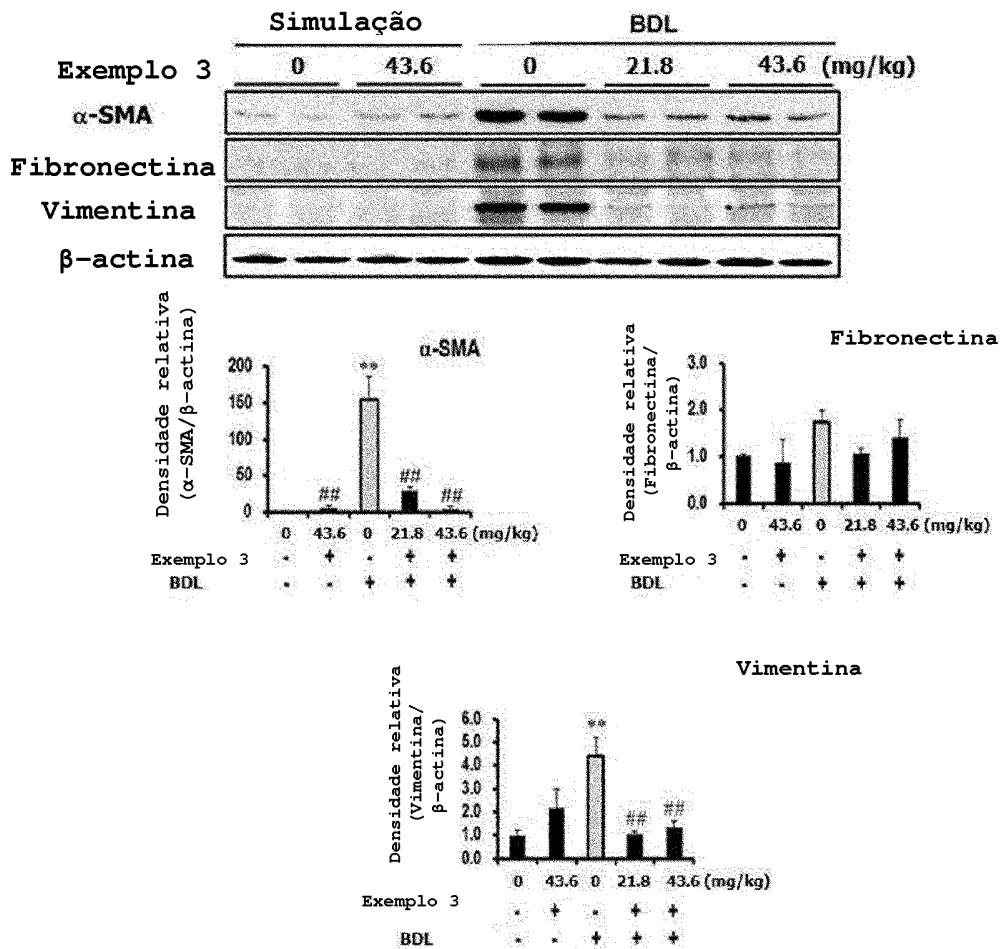
[Fig. 14b]



Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=5-8).

** : $p < 0,01$ vs. simulação. ## : $p < 0,01$ vs. BDL.

[Fig. 14c]



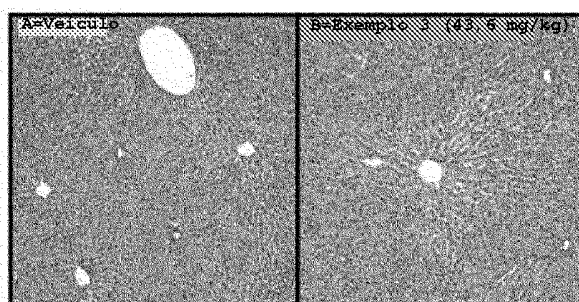
Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=5).

** : $p < 0,01$ vs. simulação. ## : $p < 0,01$ vs. BDL.

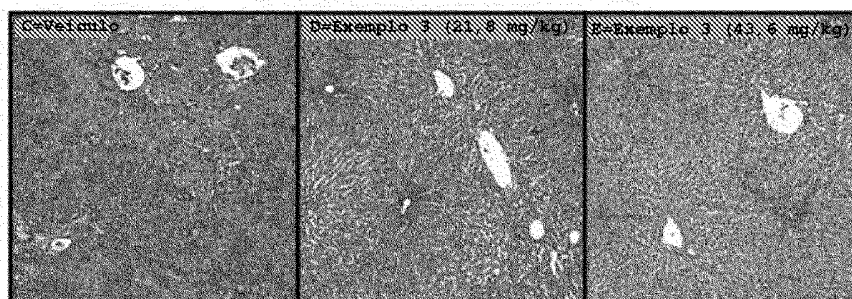
[Fig. 14d]

Coloração de H&E

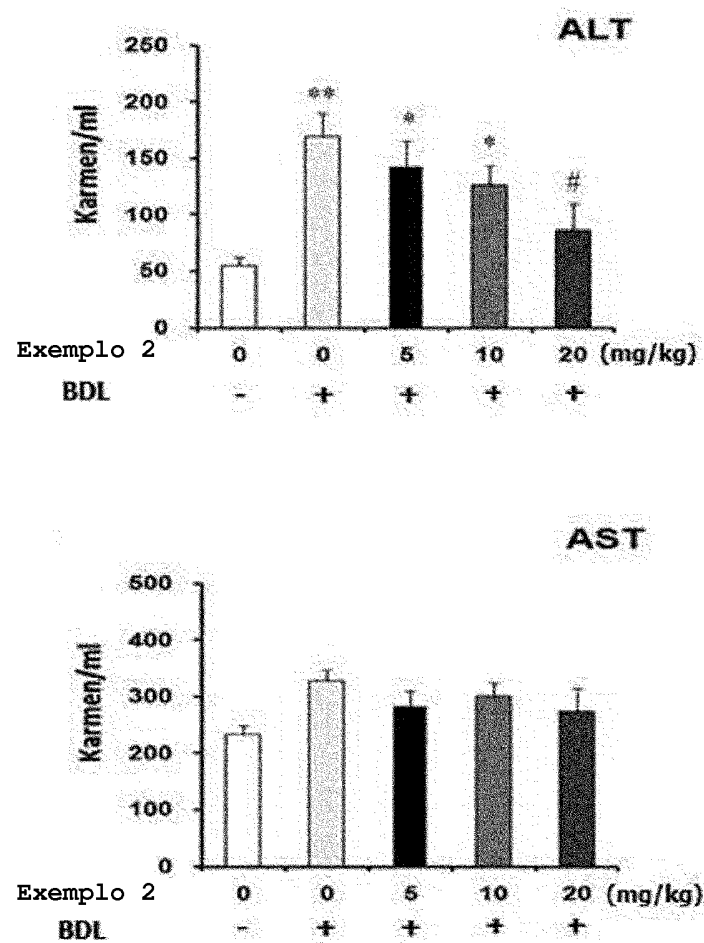
Simulação



BDL



[Fig. 15a]

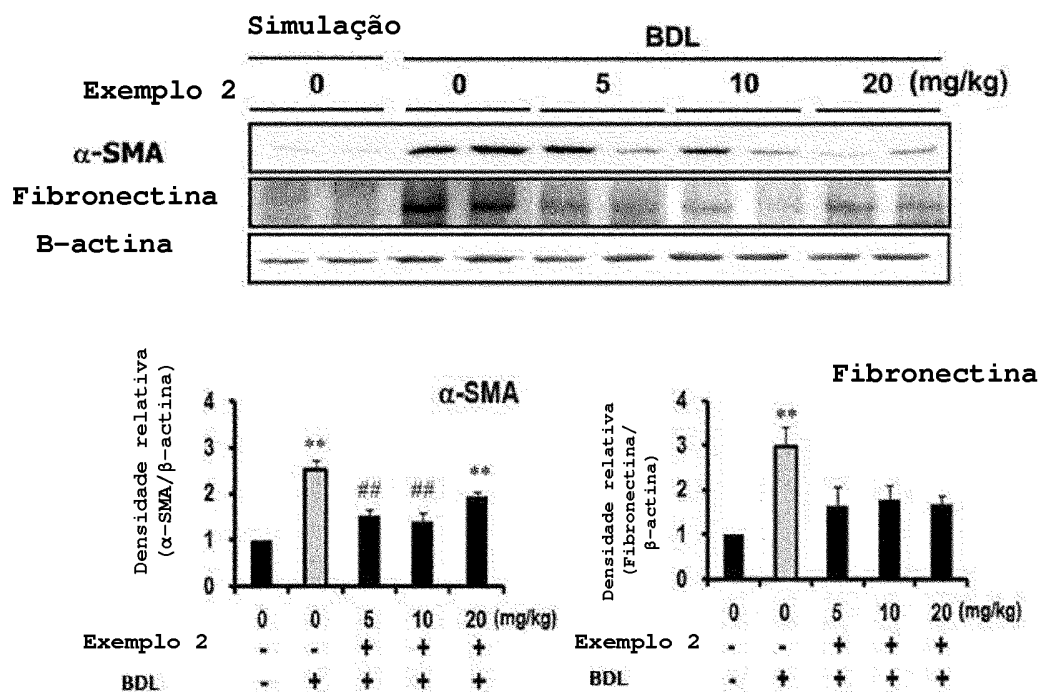


Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=5-8).

*: $p < 0,05$ vs. simulação. **: $p < 0,01$ vs. simulação.

#: $p < 0,05$ vs. BDL

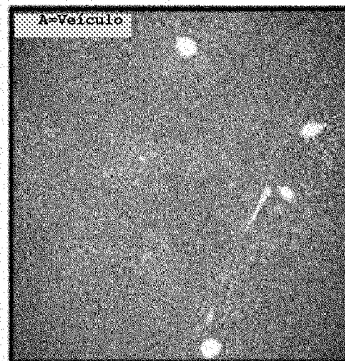
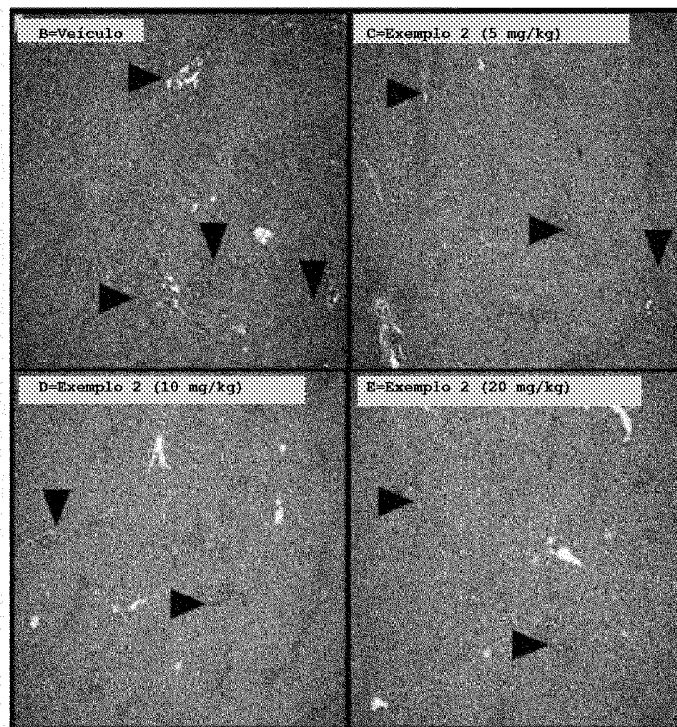
[Fig. 15b]



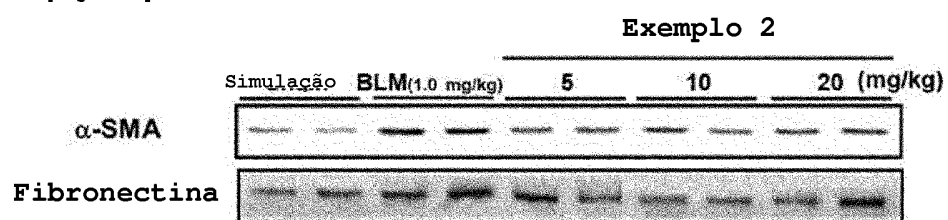
Os dados representam a média $\pm$ E.P. (n=5).

** : $p < 0,01$ vs. simulação. ## : $p < 0,01$ vs. BDL

[Fig. 15c]

Coloração de H&E**Simulação****BDL**

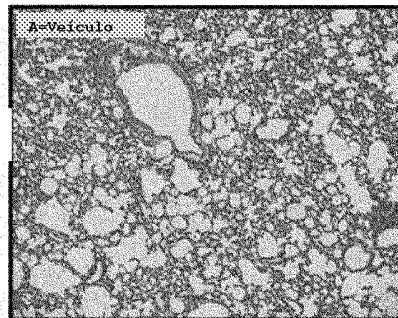
[Fig. 16a]



[Fig. 16b]

Coloração de H&E

Simulação



BLM

