



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

(11) PI 0418765-2 B1



(22) Data do Depósito: 09/11/2004

(45) Data de Concessão: 04/06/2019

(54) Título: COMPOSTO DA FÓRMULA (I) E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; A61K 31/4178.

(30) Prioridade Unionista: 21/04/2004 KR 10-2004-0027591.

(73) Titular(es): EWHA UNIVERSITY COLLABORATION FOUNDATION.

(72) Inventor(es): DAE-KEE KIM; YUNG-JUE BANG; HUN-TAEK KIM; IL-SANG CHO; MYOUNG-SOON PARK; YOUNG JAE AN; JOON HUN CHOI.

(86) Pedido PCT: PCT KR2004002891 de 09/11/2004

(87) Publicação PCT: WO 2005/103028 de 03/11/2005

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/10/2006

(57) Resumo: COMPOSTO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO DE INIBIR O TGF-225>, MÉTODO DE REDUZIR O ACÚMULO DE EXCESSO DE MATRIZ EXTRACELULAR, MÉTODO DE INIBIR METÁSTASE DE CÉLULAS TUMORAIS, MÉTODO DE TRATAR CARCINOMAS, MÉTODO DE TRATAR UMA DOENÇA, PRÓ-DROGA, MÉTODO DE INIBIR TROMBOSE. Esta invenção refere-se a imidazóis 2-piridil substituídos que são inibidores de transformação de crescimento fator-225> (TGF-225>) receptor tipo I (ALK5) e/ou o receptor ativina tipo I (ALK4), através de métodos de seu preparo e seu uso na medicina, especificamente no tratamento e prevenção de um estágio de doença mediado por esses receptores.

COMPOSTO DA FÓRMULA (I) E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA**Campo Técnico da Invenção**

Esta invenção refere-se aos imidazóis substituídos por 2-piridil os quais são inibidores do fator transformador do crescimento β (TGF- β) do tipo I receptor (ALK5) e/ou o receptor do tipo I activin (ALK4), métodos para sua preparação e sua utilização na medicina, especificamente no tratamento e prevenção de um estado de doença mediado por esses receptores.

Antecedentes da Invenção

TGF- β denota uma família de proteínas, TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3, as quais são modulares pleiotrópicos de proliferação e diferenciação celular, cura de ferimentos, produção extracelular de matriz e imunossupressão. Outros membros desta superfamília incluem activins, inibins, proteínas ósseas morfogenéticas, fatores de crescimento e diferenciação e substância inibidora Müllerian.

TGF- β 1 converte sinais através de duas quinases altamente conservados de serina/treonina de transmembrana única, o tipo I (ALK5) e receptores do tipo II TGF- β . Na oligomerização induzida por ligandes, os resíduos de serina/treonina dos hiperfosforilatos receptores do tipo II na região do ALK5, que leva à ativação da ALK5 criando um local de união para proteínas Smad. A ALK5 ativada por sua vez fosforilatos Smad2 e Smad3 proteínas no Terminal-C SSXS-motif daí causando sua dissociação do receptor e complexo heteromérico na formação com Smad4. Os complexos Smad4 translocam-se para o núcleo, juntam-se com os co-fatores específicos de união DNA e co-modulares para finalmente ativar a transcrição de componentes de matriz extracelular e inibidores de matriz de proteases degradantes.

Activins transforma os sinais de uma maneira similar ao

TGF- β . Activins liga-se à serina/terreonina quinase, ao receptor tipo II do activin (ActRIIB), e aos resíduos de hiperfosforilatos de serina/terreonina do receptor do tipo II ativado na região GS do ALK4. O ALK4 ativado por sua vez fosforila o Smad2 e o Smad3. A conseqüente formação de um complexo hetero-Smad com o Smad4 resulta na regulação induzida por activin da transcrição dos genes.

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

As condições hiperglicêmicas aumentam o TGF- β mRNA e a síntese de proteínas em ambas células de túbulo proximais de murino e células mesangiais humanas (ex. Wahab, N. A. et al., *Biochem. J.* 316:985-992 (1996); Rocco, M. V. et al., *Kidney Int.* 41: 107-114 (1992)). Os pacientes diabéticos com doença renal prematura mostram acúmulo crescente de TGF- β mRNA e proteína dentro do glomérulo (ex. Yoshioka, K. et al., *Lab. Invest.* 68: 154-163 (1993)). Em rins com fibrose intersticial renal crônica, as marcas são membranas de base tubular espessadas e uma seção intersticial expandida, com fibrose intersticial caracterizada por um aumento nos colágenos I, III, V, VII, e fibronectina (ex. Eddy, A. A., *J. Am. Soc. Nephrol.* 7: 2495-2508 (1996)).

A expressão do gene TGF- β e a produção de proteína são aumentadas em uma variedade de modelos de animais de fibrose pulmonar incluindo a bleomicina, sílica, asbestos e radiação (ex. 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 aumento coincidente na expressão de genes de colágeno e proteína TGF- β 1 em fatias de tecidos adjacentes de fibrose pulmonar idiopática é observado na doença fibrótica pulmonar humana (ex., Broekelmann, T. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:6642-6646 (1991)). O aumento na produção de TGF- β tem sido documentado em pacientes com sarcoidose, pneumoconiose, asbestose e fibrose induzida por radiação (ex., 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 os receptores solúveis em TGF- β poderiam parcialmente inibir a fibrose em modelos de roedores de fibrose pulmonar induzida por bleomicina (ex., Giri, S. N. et al., *Thorax* 48: 959-966 (1993); Wang, Q. et al., *Thorax* 54: 805-812 (1999)). A fumaça do tabaco tem sido implicada como um dos mais importantes fatores que podem causar doenças nas pequenas vias aéreas seguidas de doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD) (ex., Wright, J. M. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 240-262 (1992)). A COPD é uma desordem lentamente progressiva e irreversível caracterizada pela anormalidade funcional da obstrução das vias aéreas. Concluiu-se por hipótese que o TGF- β esteve envolvido na reformatação das vias aéreas encontrada nas desordens inflamatórias crônicas das vias aéreas tais como a COPD (ex., 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 de matriz extracelular na fibrose hepática. A produção da matriz extracelular por células estreladas hepáticas ativadas é marcadamente aumentada através da ação do TGF- β 1 (ex., Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996); Pietrangelo, A., *Semin. Liver Dis.* 16:13-30 (1996)). Os camundongos transgênicos que superexpressam o TGF- β 1 na fibrose hepática desenvolvida no fígado como também as patologias extrahepáticas tais como fibrose renal (ex., Sanderson, N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92:2572-2576

(1995)).

O TGF- β 1 e seus receptores são superexpressados nos vasos sanguíneos danificados e nas lesões vasculares fibroproliferativas levando a superprodução da matriz extracelular. (ex. 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 cicatrizes e aperfeiçoam a citoarquitetura da neoderme em ratos (ex. Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)), aperfeiçoam a cura das feridas corneas em coelhos (ex., Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17:736-747 (1998)), e aceleram a cura das feridas em úlceras gástricas em ratos (ex. Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)).

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

O transplante de órgãos é complicado em muitos casos devido à rejeição crônica e para alguns órgãos tais como o rim, é onde vemos a forma principal de perda de tecido transplantado. Em pacientes humanos, a rejeição crônica dos transplantes de pulmão e de rim é associada com a expressão aumentada TGF- β dentro do tecido (ex., 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 é implicado em adesões peritoneais (ex., Saed, G. M. et al., *Wound Repair Regeneration* 7: 504-510 (1999)). As adesões peritoniais e subdermais poderiam ser evitadas por inibidores de ALK5 e/ou ALK4.

As células tumorais e as células estromais dentro dos tumores em estágios avançados de vários cânceres geralmente superexpressam o TGF- β . Isto leva à estimulação da angiogênese e da motilidade das células, da supressão do

sistema imunológico, e da interação aumentada das células tumorais com a matriz extracelular (ex., Hojo, M. et al., *Nature* 397: 530-534 (1999)). Conseqüentemente, as células tumorais tornam-se mais invasivas e metastatizam 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 inibidor-1 (PAI-1) ativador plasminogênio é o inibidor fisiológico principal de ambos ativador plasminogênio do tipo tecido e do ativador plasminogênio do tipo uroquinase. Níveis elevados de PAI-1 são associados com trombose e doença vascular, sugerindo que o PAI-1 alto de plasma pode promover um estado hipercoagulável pela disrupção do equilíbrio natural entre a fibrinólise e a coagulação (ex., Vaughan, D. E., *J. Invest. Med.* 46: 370-376 (1998)). É sabido que o TGF- β estimula a expressão do PAI-1 (ex., Dennler, S. et al., *EMBO J.* 17: 3091-3100 (1998)). Conseqüentemente, a inibição da produção do PAI-1 com um inibidor do TGF- β sinalizando um caminho poderia produzir uma nova terapia fibrinolítica.

A sinalização e a superexpressão do Activin estão ligadas a desordens patológicas que envolvem o acúmulo da matriz extracelular e a fibrose (ex., 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 (ex., Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25:60-68 (2001), caquexia ou fraqueza (Matzuk, M. M. et al., *Proc. Natl. Acd. 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 (ex., 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 (ex., Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767 (2002)). Os estudos mostraram que o TGF- β e a activin podem atuar sinergisticamente para induzir a produção da matriz extracelular (ex, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114:550-558 (1998)).

Portanto, torna-se evidente que a inibição do ALK5 e/ou ALK4 fosforilação do Smad2 e Smad3 pelos compostos preferidos desta invenção poderiam tratar e evitar desordens envolvendo estes caminhos de sinalização.

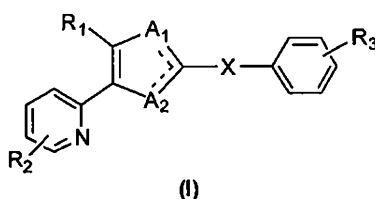
WO 00/61576 e US 2003/0149277 A1 divulgam os derivados de triarilimidazol e seu uso como inibidores de ALK5. WO 01/62756 A1 divulga os derivados de piridinilimidazol e seu uso como inibidores de ALK5. WO 02/055077 A1 divulga o uso dos derivados de imidazolila cíclica de acetal como inibidores de ALK5. E, também, WO 03/087304 A2 divulga os heteroarilas trissubstituídos e seu uso como inibidores de ALK5 e/ou ALK4 .

Descrição Detalhada das Modalidades Preferidas

Surpreendentemente, foi agora descoberto que uma classe de imidazóis substituídos por 2-piridil funciona como potentes e seletivos inibidores de ALK5 e/ou ALK4 e portanto, tem utilidade no tratamento e prevenção de vários estados doentes mediados pelo ALK5 e/ou ALK4, tais como a glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefrite de lupus, nefropatia induzida por hipertensão, fibrose intersticial renal, fibrose renal resultante de complicações por exposição à drogas, nefropatia associada ao HIV, necropatia de transplante, fibrose do fígado devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuível a infecções, hepatite induzida por álcool, desordens da árvore biliar, fibrose pulmonar, dano pulmonar agudo, síndrome de esgotamento respiratório

adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença pulmonar devido a infecções ou agentes tóxicos, fibrose cardíaca pós-infarto, falha cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, miocardite, estenose vascular, restenose, aterosclerose, cicatriz ocular, cicatriz córnea, vitroreinopatia proliferativa, cicatriz excessiva ou hipertrófica ou formação de quelóide na derme ocorrendo durante cura de ferimento resultante de trauma ou ferimentos cirúrgicos, adesão peritoneal e subdermal, esclerodrmia, fibroesclerose, esclerose sistêmica progressiva, dermatomiosite, polimiosite, artrite, osteoprose, úlceras, função neurológica impeditiva, disfunção erétil masculina, mal de Alzheimer, síndrome de Raynaud cânceres fibróticos, crescimento de metástase tumoral, fibrose induzida por radiação, e trombose.

Em uma modalidade da presente invenção, é propiciado um composto da fórmula (I) ou um sal farmaceuticamente aceitável daquele:



Em que R_1 é nafitila, antracenila, ou fenila opcionalmente substituído por substituintes selecionados de halo, OH, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6} alquila 1, C_{1-6} halo alquila, $-O-(CH_2)_n-Ph$, $-S-(CH_2)_n-Ph$, ciano, fenilal, e CO_2R , caracterizado pelo fato que R é H ou C_{1-6} alquila, e n é 0, 1, 2, ou 3; ou R_1 é fenila ou piridilo fundido com um anel cíclico aromático ou não-aromático de 5-7 membros em que o dito anel cíclico opcionalmente contém até três heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S, e o fenila ou piridilo fundidos podem ser ainda opcionalmente substuídos por halo, OH, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila 1, C_{1-6} alquila, C_{1-6} halo alquila, ciano, fenila ou =O;

R_2 é H, OH, $-O-C_{1-6}$ alquila, $-S-C_{1-6}$ alquila, C_{1-6}

alquila, fenila, C₁₋₆halo alquila, NH₂, NH(CH₂)_n-Ph, NH-C₁₋₆ alquila, halo, CN, NO₂, CONHR ou SO₂NHR, em que R é H ou C₁₋₆alquila, e n é 0, 1, 2, ou 3;

R é H, C₁₋₆alquila, C₃₋₇ciclo alquila, -(CH₂)_p-NO₂, -
 5 (CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CHO, -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂H, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_q-(OR₆)₂, -(CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CN, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂H, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-CONHSO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ ou -
 10 (CH₂)_p-CH=CH-tetrazol;

R₄ e R₅ são independentemente H ou C₁₋₆ alquila;

R₆ é C₁₋₆ alquila;

p é 0, 1, 2, 3, ou 4;

q é 1, 2, 3, ou 4;

15 X é C₁₋₁₀alquilenos, C₂₋₁₀alquenilenos, ou C₂₋₁₀ alquenilenos;
 um de A₁ e A₂ é N e o outro é NR₇; e

R₇ é H, OH, C₁₋₆alquila, ou C₃₋₇cicloalquila.

Conforme usado aqui, a cadeia dupla indicada pelas
 linhas pontilhadas da fórmula (I), representa as formas em
 20 anel tautoméricas possíveis dos compostos dentro do âmbito da
 invenção, a cadeia dupla sendo o nitrogênio não-substituído.

Preferivelmente, R₁ é opcionalmente substituído por
 naftila ou fenila. Mais preferivelmente, o R₁ é fenila
 opcionalmente substituída por substituintes selecionados do
 25 halo, OH, -O-C₁₋₆alquila, -S-C₁₋₆ alquila, e fenila; ou R₁ é
 fenila fundido com um anel aromático ou não-aromático de 5-7
 membros onde o dito anel cíclico opcionalmente contém até
 dois heteroátomos, independentemente selecionados de N, O e S,
 e o fenila ou piridilo fundido por ser ainda opcionalmente
 30 substituído por halo, OH, -O-C₁₋₆alquila, -S-C₁₋₆ alquila, C₁₋₆
 alquila, C₁₋₆halo alquila ou =O. Por exemplo, R₁ representa
 benzo[1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobzeno[1,4]dioxinilo,
 benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo,
 benzo[1,2,5]tiadiazolilo, quinoxalinilo, dihidrobenzofuranilo,
 35 benzimidazolilo, C₁₋₆benzimidazolilo, [1,2,4]triazol[1,5-
 α]piridilo, benzo[1,4]oxazinilo-3-um, benzoxazolilo-2-um ou

benzo[1,4]oxazinilo.

Preferivelmente, R_2 é diferente de H. Quando R_2 é diferente de H, é preferivelmente posicionado orto ao nitrogênio do anel piridilo. R_2 é preferivelmente C_{1-4} alquila.

5 Preferivelmente, R_3 é $-(CH_2)_p-CONHOH$, $-(CH_2)_p-CN$, $-(CH_2)_p-CO_2H$, $-(CH_2)_p-CONR_4R_5$, ou $-(CH_2)_p$ -tetrazol.

Preferivelmente, R_4 e R_5 são independentemente H ou C_{1-3} alquila.

Preferivelmente, p é 0, 1, ou 2.

10 Preferivelmente, X é C_{1-6} alquilenos.

Preferivelmente, um de A_1 e A_2 é N e o outro é NR_7 , onde R_7 é H.

Compostos específicos da invenção que podem ser mencionados incluem os seguintes sais farmacologicamente
15 aceitáveis daqueles:

4-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-ilo)-5-(6-metilopiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)metilo)benzonitrilo;

4-((4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilolpiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metilo)benzamida;

20 3-((4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilolpiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lol)metilo)benzonitrilo;

3-((4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilolpiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)metilo)benzamida;

25 4-(2-(4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilolpiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)etilo)benzonitrilo;

4-(2-(4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilolpiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;

4-(3-(4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilopiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)propilo)benzonitrilo;

30 4-(3-(4-(benzo[1,3]dioxoli-5-lo)-5-(6-metilopiridini-2-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)propilo)benzamida;

4-((5-(6-metilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)metilo)benzamida;

35 4-((5-(6-etilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-1(3)*H*-imidazoli-2-lo)metilo)benzamida;

4-((5-(6-*n*-propilopiridini-2-lol)-4-(quinoxalini-6-lo)-

- 1(3)H- imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
4-((5-(6-isopropilapiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3)H- imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
4-((5-(6-n-butilpiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 5 1(3)H- imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
3-((5-(6-metilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3)H- imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
3-((5-(6-metilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3)H-imidazoli-2-lo)metilo)benzamida;
3-((5-(6-etilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 10 1(3)H- imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
3-((5-(6-n-propilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3)H- imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
3-((5-(6-isopropilalpiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-
- 15 lo)-1(3)H-imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
3-((5-(6-n-butilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3) H-imidazoli-2-lo) metilo)benzamida;
4-(2-(5-(6-metilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
4-(2-(5-(6-etilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 20 1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
4-(2-(5-(6-n-propilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-
- 10 lo)-1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
4-(2-(5-(6-isopropilapiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-
- 25 lo)-1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
4-(2-(5-(6-n-butilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
3-(2-(5-(6-metilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
3-(2-(5-(6-etilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-
- 30 1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
3-(2-(5-(6-n-propilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-
- 10 lo)-1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
3-(2-(5-(6-isopropilapiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-
- 35 lo)-1(3) H-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida;
3-(2-(5-(6-n-butilopiridini-2-lo)-4-(quinoxalini-6-lo)-

11/54

1(3) *H*-imidazoli-2-lo)etilo)benzamida.

Os compostos da presente invenção normalmente são pequenas moléculas orgânicas (moléculas pequenas não-péptidas), geralmente menores do que cerca de 1.000 dáltons em tamanho. Moléculas não-péptidas preferidas possuem pesos moleculares menores que cerca de 750 dáltons, mais preferivelmente menores do que 500 dáltons, e ainda mais preferivelmente menores do que cerca de 300 dáltons.

Os compostos da fórmula (I) podem também ser fornecidos na forma de uma "pró-droga" que é projetada para liberar composto da fórmula (I) quando administrada a um sujeito. Os projetos formados com pró-drogas são bem conhecidos na arte, e dependem de substituintes contidos no composto da fórmula (I). Por exemplo, um substituinte contendo hidróxila poderia ser acoplado a um condutor que deixa o composto biologicamente inativo até que ele seja removido por enzimas endógenas ou, por exemplo, por enzimas direcionadas a um receptor particular ou local no sujeito.

Um composto da fórmula (I) que é ácido in natura (ex., contendo um grupo de carbóxima ou de hidróxila fenólico) pode formar um sal aceitável farmacologicamente tal como um sódio, potássio, cálcio ou sal dourado. Também, dentro do âmbito da invenção estão os sais formados com aminas aceitáveis farmacologicamente tais como amônia, aminas de alquila, hidróxialquilaminas, e *N*-metilloglicamina. Um composto da fórmula (I) pode ser tratado com um ácido para formar sais com adição de ácido. Exemplos de tais ácidos incluem ácido clorídrico, ácido hidrobromico, ácido hidroiodico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfônico, ácido fosfórico, ácido *p*-bromofenilsulfônico, ácido carbônico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benóico, ácido oxálico, ácido malônico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido acético, e outros ácidos minerais e orgânicos bem conhecidos para aqueles habilitados na arte. Os sais com adição de ácido podem ser preparados pelo tratamento de um composto da fórmula (I) em sua forma de base livre com

12/54

uma quantidade suficiente de um ácido (ex. ácido clorídrico) para produzir um sal com adição de ácido (ex. um sal hidrocloreto). Um sal com adição de ácido pode ser convertido de volta para uma forma de base livre pelo tratamento do sal com uma solução de base aquosa diluída adequadamente (ex. hidróxido de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de potássio, ou amônia).

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

Compostos da fórmula (I) podem conter um ou mais centros assimétricos e assim podem existir como enantiômeros ou diastereômeros. Deve ser entendido que a invenção inclui ambas misturas e isômeros de compostos individuais separados da fórmula (I). Além disso, certos compostos da fórmula (I) que contêm grupos de alquênila podem existir como cis- ou trans-isômeros. Em tal caso, a invenção inclui ambas misturas e isômeros individuais separados.

Os compostos da fórmula (I) podem também existir nas formas tautoméricas e a invenção inclui ambas misturas e tautômeros individuais separados daqueles.

Também fazem parte da invenção derivados radiorrotulados de compostos da fórmula (I) que são adequados para estudos biológicos.

Como usados aqui, o termo grupo "alquila" refere-se a um grupo de hidrocarbonetos alifáticos saturados contendo 1-10 (ex., 1-6 ou 1-4) átomos de carbono. Um grupo alquila pode ser reto ou ramificado. Exemplos de um grupo alquila inclui, mas não está limitado a, metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, sec-butila, tert-butila, n-pentila, n-heptila, e 2-etilohexila. Um grupo alquila pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes tais

como alcóxi, cicloalcóxi, amino, nitro, carbóxi, ciano, halo, hidróxi, sulfo, ou mercapto.

Conforme usado aqui, o termo grupo "alquilenos" refere-se a um grupo de hidrocarbonetos alifáticos saturados contendo 1-10 (ex., 1-6 ou 1-4) átomos de carbono. Um grupo de alquilenos pode ser reto ou ramificado. Exemplos de grupo de alquilenos, incluem, mas não são limitados a, metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, sec-butileno, *tert*-butileno, *n*-pentileno, *n*-heptileno, e 2-etilohexileno. Um grupo de alquilenos pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes tais como alcóxi, cicloalcóxi, amino, nitro, carbóxi, ciano, halo, hidróxi, sulfo, ou mercapto.

Conforme usado aqui, o grupo "alquinilenos" refere-se a um grupo de carbonos alifáticos que contém 2-10 (ex., 2-6 ou 2-4) átomos de carbono e pelo menos uma cadeia dupla. Similarmente a um grupo de alquilenos, um grupo de alquenilenos pode ser reto ou ramificado. Exemplos de um grupo de alquenilenos inclui, mas não está limitado a, alileno, isoprenileno, 2-butenileno, e 2-hexenileno. Um grupo de alquenilenos pode ser opcionalmente substituído por um ou mais tais como alcóxi, cicloalquilóxi, heterocicloalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, aralquiloxi, heteroarilalcóxi, amino, nitro, carbóxi, ciano, halo, hidróxi, sulfo, mercapto, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alquilsolfonilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralquilcarbonilamino, uréia, tiuréia, sulfamoilo, sulfamida, alcóxicarbonilo, ou alquilcarboniloxi.

Conforme usado aqui, o termo grupo "alquilnilenos" refere-se a um grupo de carbonos alifáticos que contém 2-10 (ex., 2-6 ou 2-4) átomos de carbono e possui pelo menos uma cadeia tripla. Um grupo de alquinilenos pode ser reto ou ramificado. Exemplos de um grupo de alquinilenos inclui, mas

não é limitado a, propargileno e butilnileno. Um grupo de alquinilenos pode ser opcionalmente substituído por um ou mais substituintes tais como alcóxi, cicloalquilóxi, heterocicloalquilóxi, arilóxi, heteroarilóxi, aralquilóxi, heteroarilalcóxi, amino, nitro, carbóxi, ciano, halo, hidróxi, sulfo, mercapto, alquilsulfanilo, alquilsulfinilo, alkylsulfonyl, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, cicloalquilcarbonilamino, cicloalquilalquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, aralquilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heterocicloalquilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino, heteroaralkilcarbonilamino, uréia, tiuréia, sulfamoilol, sulfamida, alcóxicarbonilo, ou alquilcarboniloxi.

Conforme usado aqui, o termo grupo "cicloalquila" refere-se a um anel carbocíclico alifático de 3-10 (ex., 4-8) átomos de carbono. Exemplos de grupos de cicloalquilas incluem ciclopropila, ciclopentila, ciclohexila, cicloheptila, adamantilo, norbornilol, cubilol, octahidroindenilo, decaidronaftilo; biciclo[3.2.1]octilol, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.3.1]nonila, e biciclo[3.2.3]nonilol.

Conforme usado aqui, o termo grupo "alcóxi" refere-se a um grupo alquila-O onde "alquila" foi definido previamente.

Conforme usado aqui, o termo "haloalquila" refere-se a um grupo alquila contendo um ou mais átomos de halogênio. Exemplos de grupos de haloalquilas incluem fluorometilo, clometilo, bromometilol, e trifluorometilo.

Conforme usado aqui, o termo grupo de "halogênios" ou "halo" refere-se a flúor, cloro, bromo ou iodo.

Conforme usado aqui, o termo "inibidor de ALK5 e/ou ALK4" refere-se a um composto, diferente de Smads inibidores, ex., Smad6 e Smad7, que seletivamente inibem os receptores ALK5 e/ou ALK4 preferencialmente sobre receptores p38 ou tipo II.

Conforme usado aqui, o termo "estado de doença mediada por ALK5- e/ou ALK4-" refere-se a qualquer estado de doença que é mediado (ou modulado) por ALK5 e/ou ALK4, for exemplo,

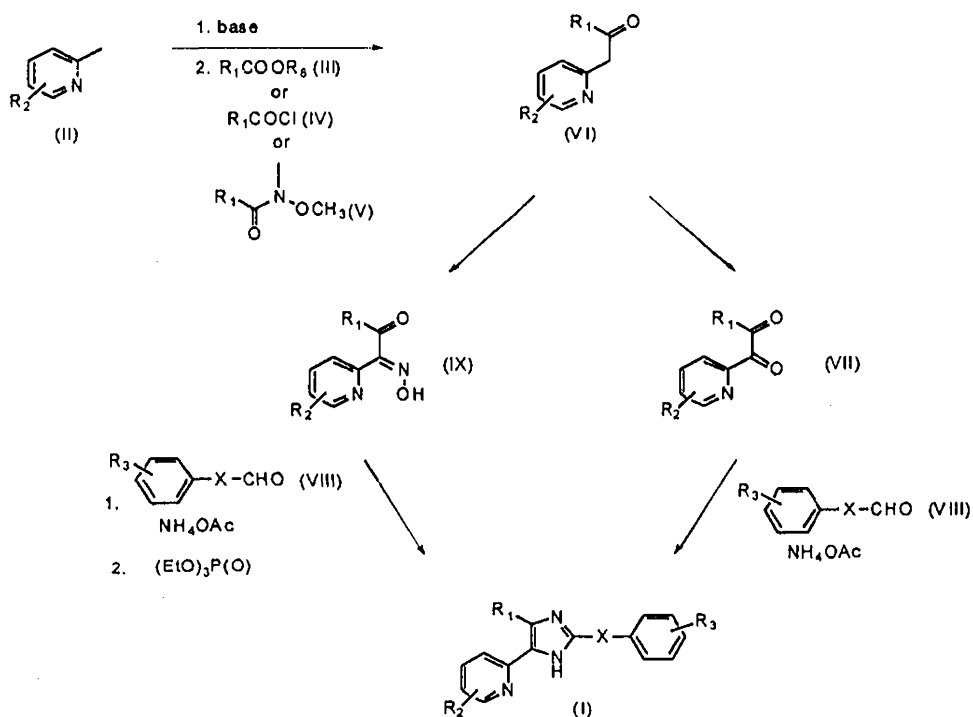
15/54

uma doença que é modulada pela inibição da fosforilação de Smad2 e Smad3 no TGF- β e/ou caminhos sinalizadores de activin.

Conforme usado aqui, o termo "úlceras" é usado para incluir, mas não está limitado a, úlceras diabéticas, úlceras crônicas, úlceras gástricas, e úlceras duodenais.

Compostos da fórmula (I) podem ser preparados por inúmeros métodos conhecidos de materiais de iniciação comercialmente disponíveis ou conhecidos. Se os materiais de iniciação estão indisponíveis a partir de uma fonte comercial, eles podem ser preparados por procedimentos conhecidos na arte.

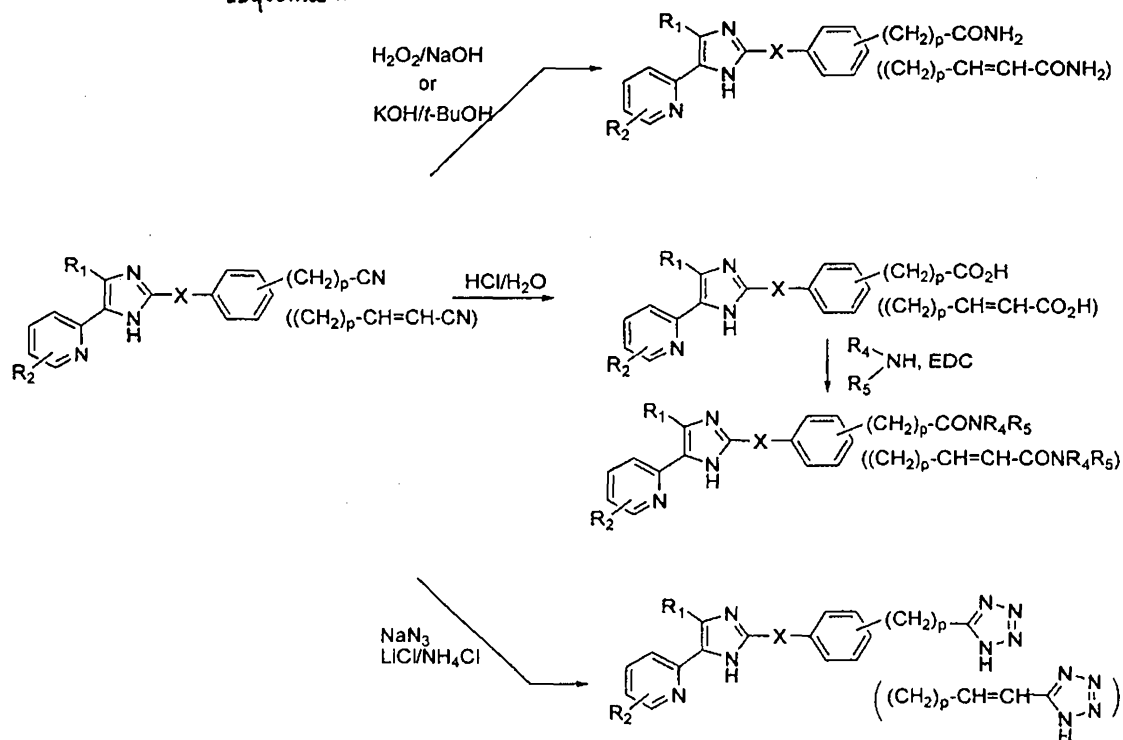
Esquema 1



Em um método, compostos da fórmula (I) onde A_1 é N e A_2 é NH, ou A_1 é NH e A_2 é N são preparados de acordo com o Esquema 1. Especificamente, opcionalmente 2-metilopiridina (II) substituído é desprotonado por uma base tal como LDA ou
5 LiHMDS antes de reagir com $R_1\text{COOR}_8$ (III) onde R_8 é C_{1-6} alquila, $R_1\text{COCl}$ (IV), ou R_1 -substituído ácido carboxílico metoxi-metilo-amida (V) para formar uma cetona (VI). The metoxi-metilo-amida (V) pode ser preparado pela reação de um ácido cloreto correspondente (IV) com *N,O*-dimetilohidróxilamina
10 hidrocloreto. A cetona (VI) pode ser oxidizada para uma bicetona (VII) com HBr em DMSO. Esta bicetona (VII) pode ser então condensada com um aldeído substituído apropriadamente (VIII) ou derivado de aldeído protegido na presença de acetato de amônio para produzir um composto da fórmula (I).
15 R_1 , R_2 , R_3 , e X foram definidos como acima. O aldeído (VIII) pode ser preparado de acordo com os métodos delineados em WO 02/096875 A1 and *Liquid Crystals* 10:273-287 (1991). Alternativamente, a cetona (VI) pode ser tratada com nitreto de sódio em HCl ou ácido acético para comportar um α -ceto-oxima (IX), que pode ser então condensado com um aldeído
20 apropriadamente substituído (VIII) ou derivado de aldeído protegido na presença de acetato de amônio para propiciar o *N*-hidroximidazoles. O tratamento deste com trietilfofeto comporta um composto da fórmula (I).
25 Em um outro método, quando o R_3 em compostos da fórmula (I) é $-(\text{CH}_2)_p\text{-CN}$ ou $-(\text{CH}_2)_p\text{-CH=CH-CN}$, ele pode ser ainda funcionalizado para formar um composto da fórmula (I) conforme ilustrado no Esquema 2. R_1 , R_2 , X e P foram definidos conforme acima e R_4 e R_5 são independentemente H ou
30 C_{1-6} alquila.

17/54

Esquema 2



Os compostos resultantes desta invenção representados pela fórmula (I)-(IX) podem ser separados e purificados pelos métodos convencionais apropriados tais como cromatografia e
 5 recristalização em coluna.

Os compostos da invenção podem ser administrados por qualquer via adequada, por exemplo via oral, bucal, sublingual, retal, vaginal, nasal, tópica ou parenteral (incluindo administração intravenosa, intramuscular,
 10 subcutânea e intracoronária).

As formulações tópicas da presente invenção podem ser apresentadas como, por exemplo, ungüentos, cremes, ou loções, ungüentos oculares e gotas administradas por via ocular ou auricular, bandagens impregnadas e aerossóis, e podem conter
 15 aditivos convencionais apropriados tais como preservativos, solventes para auxiliar a penetração da droga e emolientes em ungüentos e cremes.

As formulações podem também conter condutores convencionais, compatíveis, tais como bases de creme ou
 20 ungüento e etanol ou álcool oléico para loções. Tais condutores podem estar presentes a partir de cerca de 1% até

cerca de 98% da formulação. Mais freqüentemente, eles formarão até cerca de 80% da formulação.

Para administração ao homem no tratamento curativo ou profilático das desordens identificadas acima, as dosagens
5 bucais ou sublinguais de um composto a fórmula (I) geralmente estarão na faixa de desde 50-5000 mg diariamente para um paciente adulto médio (70 kg). Assim para um paciente adulto típico, os tabletes ou cápsulas individuais contêm desde 25-500 mg de composto ativo, em um veículo ou condutor
10 farmacêuticamente aceitável adequado, para administração em doses únicas ou múltiplas, uma vez ou várias vezes ao dia. As dosagens para administração parenteral estarão normalmente na faixa de 25-250 mg por dose única conforme exigido. Na prática, o médico determinará o regime de dosagem real que
15 será o mais adequado para um paciente individual e isto variará com a idade, peso e resposta do paciente em particular. As dosagens acima são exemplificativas do caso médio, mas poderá haver situações individuais nas quais as faixas de dosagem mais altas ou mais baixas podem ser
20 justificadas, e tais estão dentro do âmbito desta invenção.

Para uso humano, um composto da fórmula (I) pode administrado sozinho, mas será geralmente administrado em
mistura com adição de um condutor farmacêutico selecionado com relação à via pretendida de administração e à prática
25 farmacêutica padrão. Por exemplo, o composto pode ser administrado oralmente, via bucal ou sublingual, na forma de tablete contendo excipientes tais como amido ou lactose, ou em cápsulas ou óvulos quer sozinhos ou em mistura com excipientes, ou na forma de elixires ou suspensões contendo
30 agentes de sabor ou de cor. Tais preparações líquidas podem ser preparadas com aditivos aceitáveis farmacêuticamente tais como agente suspensor (ex. metilcelulose, um glicerídeo semi-sintético tal como o witepsol ou misturas de glicerídeos tais como uma mistura de óleo de semente de damasco e ésteres de
35 PEG-6 ou misturas de PEG-8 e glicerídeos caprílicos/cápricos). Um composto pode também ser injetado parentalmente,

19/54

por exemplo, por via intravenosa, intramuscular, subcutânea ou intracoronariana. Para administração parenteral, o composto é melhor usado na forma de uma solução aquosa estéril que pode conter outras substâncias, por exemplo, sais
5 ou monossacarídeos, tais como manitol ou glicose, para tornar a solução isotônica com o sangue.

Assim, a invenção propicia um outro aspecto da composição farmacêutica compreendendo um composto da fórmula (I), ou um sal ou solvato aceitável farmacêuticamente daquele,
10 em conjunto com um diluente ou condutor farmacêuticamente aceitável para aquele.

A invenção também propicia um composto da fórmula (I), ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável daquele, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer dessas
15 substâncias, para uso em terapia.

A invenção ainda propicia o uso de um composto da fórmula (I), ou um sal ou solvato farmacêuticamente aceitável daquele, ou uma composição farmacêutica contendo qualquer dessas substâncias, para a fabricação de um medicamento para
20 o tratamento de uma doença, mediada por receptores de ALK5 e/ou ALK4 em mamíferos.

Os estados mediados por ALK5- e/ou ALK4- incluem, mas não estão limitados a, glomerulonefrite, nefropatia diabética, nefrite de lupus, nefropatia induzida por hipertensão,
25 fibrose intersticial renal, fibrose renal resultante de complicações de exposição a drogas, nefropatia associada ao HIV, necropatia de transplante, fibrose do fígado devido a todas as etiologias, disfunção hepática atribuível a infecções, hepatite induzida por álcool, desordens da árvore
30 biliar, fibrose pulmonar, dano pulmonar agudo, síndrome do esgotamento respiratório adulto, fibrose pulmonar idiopática, doença pulmonar obstrutiva crônica, fibrose pulmonar devido a infecções ou agentes tóxicos, fibrose cardíaca pós-infarto, falha cardíaca congestiva, cardiomiopatia dilatada, micardite,
35 estenose vascular, restenose, aterosclerose, cicatriz ocular, cicatriz córnea, vitreoretinopatia proliferativa, cicatriz ou

formação de quelóide excessiva ou hipertrófica na derme ocorrendo durante cura de ferimento resultante de trauma ou ferimentos cirúrgicos, peritoniais e adesão dérmica, escleroderma, fibroesclerose, esclerose sistêmica progressiva, dermatomiosites, polimiosites, artrite, osteoporose, úlceras, 5 unção neurológica impeditiva, disfunção erétil masculina, mal de Alzheimer, síndrome de Raynaud, cânceres fibróticos, crescimento de metástase tumoral, fibrose induzida por radiação e trombose.

10 A invenção ainda propicia um método de inibição de caminhos de sinalização de TGF- β e/ou activin em mamíferos, por exemplo, inibindo a fosforilação do Smad2 ou Smad3 por ALK5 e/ou ALK4.

15 A invenção ainda propicia um método de redução do acúmulo de matriz extracelular de excesso em mamíferos pela inibição dos caminhos de sinalização do TGF- β e/ou activin, por exemplo, inibindo a fosforilação do Smad2 ou Smad3 por ALK5 e/ou ALK4.

20 A invenção ainda propicia um método de inibição da metástase de células tumorais em mamíferos pela inibição do caminho de sinalização do TGF- β .

25 A invenção ainda fornece um método de tratamento de carcinomas mediados por uma superexpressão do TGF- β em mamíferos pela inibição do caminho de sinalização do TGF- β .

Breve Descrição dos Desenhos

Os aspectos e outras características acima mencionados da presente invenção serão explicados na descrição seguinte, tomada em conjunto com os desenhos anexos, nos quais:

30 A figura 1 mostra o efeito dos Exemplos 6, 9, 10, 13, e 31 na atividade reportadora do TGF- β 1-induzido SBE-Luc nas células HepG2,

A figura 2 mostra o efeito do Exemplo 41 na atividade reportadora do TGF- β 1-induzido SBE-Luc nas células HepG2.

35 A figura 3 mostra o efeito do Exemplo 41 na atividade reportadora do TGF- β 1-induzido 3TP-Lux nas células HepG2 ,

A figura 4 mostra o efeito do Exemplo 41 na atividade

reportadora do TGF- β 1-induzido PAI-1 promotor-Luc nas células HepG2,

A figura 5 mostra o efeito do Exemplo 41 na expressão de PAI-1 induzido TGF- β 1 em queratinócitos HaCaT humanos,

5 A figura 6 mostra o efeito do Exemplo 41 de fosforilação em Smad2 e Smad3 induzidos por TGF- β 1 em fibroblastos dérmicos humanos,

As figuras 7A e 7B mostram o efeito do Exemplo 41 em fibrose hepática em ratos com ligação do canal biliar,

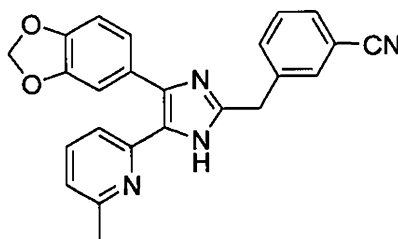
10 A tabela 1 mostra as estruturas e ^1H NMR e dados espectrais MS dos Exemplos 1 - 61, e

A figura 8 mostra o efeito do Exemplo 41 nas atividades das proteinoquinas in vitro.

Exemplos

15 A atual invenção é demonstrada também nos seguintes exemplos, que não devem ser tomados como escopo limite da invenção descrita nas reivindicações. Nos exemplos, espectros de massa de ionização por eletro-pulverização (ESI-MS) foram obtidos em um espectrômetro de massa Q-Tof2 (Micromass, 20 Manchester, UK).

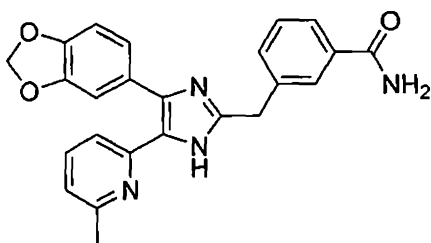
Exemplo Prático 1: Preparação de 3-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila (Exemplo 5)



25 A uma solução agitada de 1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona (50 mg, 0.19 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 01/62756 A1) em AcOH (3 mL) foram acrescentados 3-30 (formilmetil)benzonitrila (28 mg, 0.19 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 02/096875 A1) e NH_4OAc (86

mg, 1.11 mmol), e a mistura foi aquecida a 120°C por 3h. O pH da mistura da reação esfriada foi ajustado para um pH 7-8 a 0°C com 28 % NH₄OH, e a mistura da reação foi extraída com CH₂Cl₂ (10 mL). A solução CH₂Cl₂ foi lavada com água (5 mL) e salmoura (5 mL), secada (Na₂SO₄ anídrico), filtrado, e evaporado para obter secura sob pressão. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluente para obter 26 mg (36 %) de 3-((4-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila como sólido. MS (ESI) *m/z* 395.13 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H).

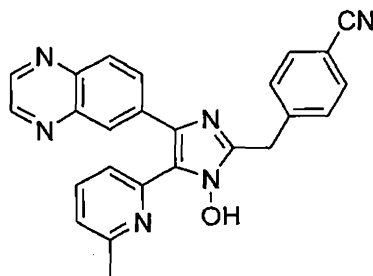
Exemplo Prático 2: Preparação de 3-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida (Exemplo 6)



A uma solução agitada de 3-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila (70 mg, 0.17 mmol) em EtOH (4 mL) a temperatura ambiente foi adicionado 30 % de H₂O₂ (0.59 mmol) e uma solução 6 N NaOH (0.04 mmol). A mistura foi aquecida a 50-60°C e agitada por 3 h, e a ela foi acrescentada uma solução de 1 N HCl para ajustar ao pH 7-8 a 0°C. O solvente etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂ (30 mL). A solução CH₂Cl₂ foi lavada com (15 mL) de água e (15 mL) de salmoura, secada (Na₂SO₄ anídrico), filtrada e evaporada até secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado através de MPLC em sílica-

gel usando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:9 (v/v)) como eluente para obter 23 mg (33 %) de 3-((4-benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida como sólido. MS (ESI) *m/z* 413.11 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 7.01 (sobrepota, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 6.02 (br s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H).

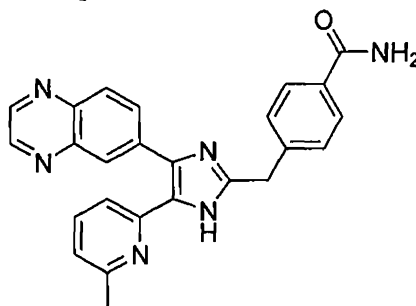
Exemplo prático 3: Preparação de 4-((1(3)-hidróxi-5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila (Exemplo 30)



A uma solução agitada de 1-(6-metilpiridina-2-il)-2-(quinoxalina-6-il)etano-1,2-diona 1-oxime (67 mg, 0.23 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 01/62756 A1) em éter metil *tert*-butil (2.5 mL) foi acrescentado 4-(formilmetil)benzonitrila (101 mg, 0.69 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 02/096875 A1) e NH₄OAc (89 mg, 1.15 mmol) dissolvida em MeOH (1.2 mL), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O pH da mistura da reação foi ajustado ao pH 7-8 a 0°C com uma solução saturada de NaHCO₃. A reação da mistura foi dividida entre CH₂Cl₂ (40 mL) e água (40 mL). A camada aquosa foi repetidamente extraída com CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). A solução combinada CH₂Cl₂ foi seca (Na₂SO₄ anídrico), filtrada, e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando uma mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:30, e depois 1:19 (v/v)) como eluente para obter 38 mg (40 %) de 4-((1(3)-hidróxi-5-(6-metilpiridina-2-il)-4-

(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila como sólido. MS (ESI) m/z 419.23 (MH^+). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.52 (t, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.61 (s, 3 H).

Exemplo prático 4: Preparação de 4-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida (Exemplo 31)

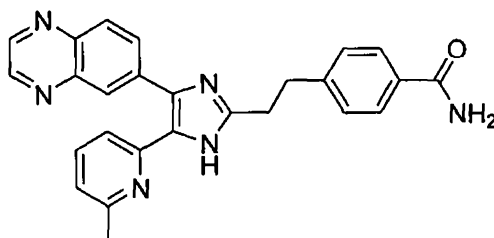


10 A uma solução agitada de 4-((1(3)-hidróxi-5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila (264 mg, 0.631 mmol) em uma mistura de EtOH (16 mL) e DMSO (4 mL) a temperatura ambiente foi acrescentado 30% H_2O_2 (6.62 mmol) e uma solução de 6 N NaOH
15 (0.47 mmol). A mistura foi aquecida a 50-60°C e agitada durante a noite e a ela foi acrescentada uma solução de 1 N HCl para ajustar o pH a 7-8 em 0°C. O solvente etanol foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi dividido entre CH_2Cl_2 (30 mL) e H_2O (50 mL). A camada aquosa foi saturada com
20 NaCl e extraída com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). A solução combinada CH_2Cl_2 foi lavada com (30 mL) de salmoura, secada (Na_2SO_4 anídrico), filtrada, e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em DMF (20 mL) anídrico e tratado com trietil fosfito (2.39 mmol). A mistura foi
25 aquecida a 110°C por 3 dias, resfriada à temperatura ambiente, e evaporada para secagem sob pressão reduzida. A mistura da reação foi dividida entre CH_2Cl_2 (30 mL) e água (50 mL), e a camada aquosa foi extraída com CH_2Cl_2 (2 x 30 mL). A solução combinada CH_2Cl_2 foi lavada com uma solução (40 mL) saturada

25/54

de NaHCO_3 e salmoura (50 mL), secada (Na_2SO_4 anídrico), filtrada, e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando a mistura de MeOH e CH_2Cl_2 (1:9, e depois 1:5 (v/v)) como eluente para obter 96 mg (36 %) de 4-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida como sólido. MS (ESI) m/z 421.14 (MH^+). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 12.01 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.15 (dd, 2 H), 7.55 (d, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 5.83 (br s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H).

Exemplo prático 5: Preparação de 4-(2-(5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)etil)benzamida (Exemplo 48)



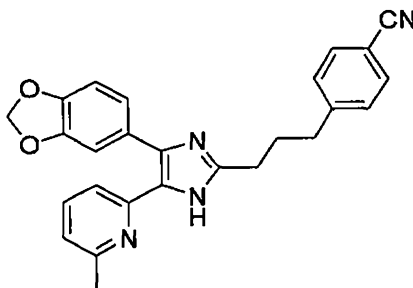
A uma solução agitada de 4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)benzonitrila (1.50 g, 7.34 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em Kelly, S. M., *Liquid Crystals* 10: 273-287 (1991)) in MeOH (50 mL) a temperatura ambiente foi acrescentada 30% de uma solução H_2O_2 (25.70 mmol) e 6 N NaOH (7.34 mmol). A mistura foi aquecida a 50-60°C e agitada por 2 h, e a ela foi adicionada uma solução 1 N HCl para ajustar ao pH 7-8 a 0°C. O solvente MeOH foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo foi extraído com CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). A solução CH_2Cl_2 foi lavada com salmoura (30 mL), secada (Na_2SO_4 anídrico), filtrada, e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando a mistura de MeOH e CH_2Cl_2 (1:19, depois a 1:9 (v/v)) como eluente para obter 1.58 g (97%) de 4-(2-(1,3-dioxolan-2-

il)etil)benzamida como sólido. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (dd, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 6.01 (br s, 1 H), 5.71 (br s, 1 H), 4.89 (t, 1 H), 3.99 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 2.80 (m, 2 H), 1.99 (m, 2 H).

5 A uma solução agitada de 4-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etil)benzamida (0.50 g, 2.26 mmol) em THF (22 mL) foi acrescentada uma solução de 1 N HCl (20 mL) a temperatura ambiente. A mistura foi aquecida a 80-90°C por 1 h e resfriada à temperatura ambiente. Após saturação com NaCl, a mistura da
10 reação foi extraída repetidamente com CHCl_3 (5 x 20 mL). A solução combinada CHCl_3 foi seca (Na_2SO_4 anídrico), filtrada, e evaporada sob pressão reduzida para obter 0.40 g (98 %) de 4-(2-formiletil) benzamida como sólido que foi usado no próximo passo sem mais purificação. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ
15 9.82 (t, 1 H), 7.74 (m, 2 H), 7.27 (m, 2 H), 6.14 (br s, 1 H), 6.03 (br s, 1 H), 3.01 (m, 2 H), 2.81 (m, 2 H).

A uma solução agitada de 1-(6-metilpiridina-2-il)-2-(quinoxalina-6-il)etano-1,2-diona (1.05 g, 3.79 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 02/055077
20 A1) em uma mistura de éter metil *tert*-butil (35 mL) e MeOH (25 mL) foi acrescentada 4-(2-formiletil)benzamida (1.00 g, 5.69 mmol) e NH_4OAc (1.46 g, 18.95 mmol), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente durante a noite. O pH da mistura da reação foi ajustado ao pH 7-8 a 0°C com uma solução
25 saturada de NaHCO_3 . Após remoção do solvente, a mistura da reação foi extraída com CH_2Cl_2 (3 x 25 mL), e a solução CH_2Cl_2 foi secada (Na_2SO_4 anídrico), filtrada e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando a mistura de MeOH e CH_2Cl_2 (1:19, e
30 depois 1:9 (v/v)) como eluente para obter 1.08 g (66 %) de 4-(2-(5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3H)-imidazol-2-il)etilbenzamida como sólido. MS (ESI) m/z 435.19. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.09 (d, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.58 (br s, 1 H), 6.09 (br s, 1 H),
35 3.06 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H).

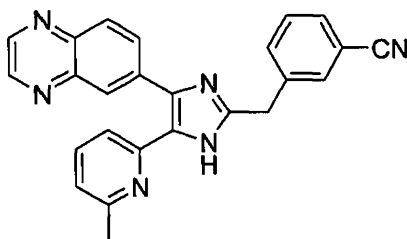
Exemplo prático 6: Preparação de 4-(3-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)propil)benzonitrila (Exemplo 13)



- 5 A uma solução agitada de 1-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona (230 mg, 0.86 mmol) em AcOH (8 mL) foi acrescentada 4-(3-formilpropil)benzonitrila (156 mg, 0.90 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em Kelly, S. M., *Liquid Crystals* 10: 273-287 (1991))
- 10 e NH₄OAc (396 mg, 5.14 mmol), e a mistura foi aquecida a 120°C por 3 h. O pH da mistura de reação resfriada foi ajustada ao pH 7-8 a 0°C com 28% NH₄OH, e a mistura da reação foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 30 mL). A solução combinada CH₂Cl₂ foi secada (Na₂SO₄ anídrico), filtrada, e evaporada para secagem sob
- 15 pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando a mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:30, depois a 1:19 (v/v)) como eluente para obter 130 mg (36 %) de 4-(3-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)propil)benzonitrila como sólido. MS (ESI) *m/z* 423.14. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.63 (br s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.10-7.04 (m, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 2.74 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H).

Exemplo prático 7: Preparação de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila (Exemplo 40)

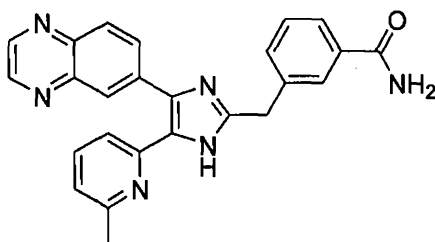
28/54



5

A uma solução de 1-(6-metilpiridina-2-il)-2-(quinoxalina-6-il)etano-1,2-diona (40.0 g, 144.26 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 02/055077 A1) em uma mistura de éter metil *tert*-butil (350 mL) e MeOH (350 mL) foi acrescentada 3-(formilmetil)benzonitrila (23.03 g, 158.69 mmol) (preparada de acordo com o método descrito em WO 02/096875 A1) em éter metil *tert*-butil (350 mL) e NH₄OAc (111.00 g, 1.44 mol) em MeOH (350 mL), e a mistura foi agitada a 45 °C durante uma noite. O pH da reação da mistura foi ajustado ao pH 7-8 a 0 °C com uma solução saturada de NaHCO₃. Após remoção do solvente, a reação da mistura foi extraída com CH₂Cl₂ (3 × 800 mL), e a solução CH₂Cl₂ foi seca (Na₂SO₄ anídrico), filtrada e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando a mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:19, e depois 1:9 (v/v)) como eluente para obter 28.98 g (50%, composto cru) de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila como sólido. MS (ESI) *m/z* 403.14 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.46 (m, 3 H), 7.37 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H).

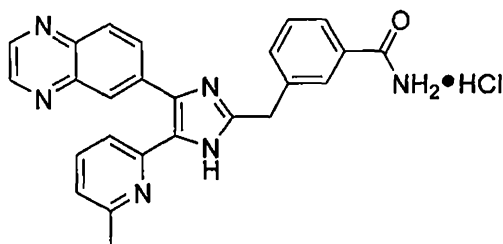
Exemplo prático 8: Preparação de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida (Exemplo 41)



5

A uma solução agitada de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila (28.98 g, 72.58 mmol) em EtOH (250 mL) foi acrescentada 30% H₂O₂ (4.85 mL, 39.92 mmol) e 1 N NaOH (250 mL). A mistura foi aquecida a 40 °C por 30 min e então, 30% H₂O₂ (4.85 mL, 39.92 mmol) foi acrescentado a ela. Após 30 min, foi adicionado à reação da mistura 1 N HCl a 0 °C para ajustar ao pH 7-8. Após remoção do solvente, o resíduo foi extraído repetidamente com CH₂Cl₂ (3 × 450 mL). A solução combinada CH₂Cl₂ foi secada (Na₂SO₄ anídrico), filtrada, e evaporada para secagem sob pressão reduzida. O resíduo foi purificado com MPLC em sílica-gel usando a mistura de MeOH e CH₂Cl₂ (1:9, e depois 1:5 (v/v)) como eluente para obter 18.49 g (61%) de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida como sólido. MS (ESI) *m/z* 421.23 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (s, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.96 (d, 1 H), 6.83 (br s, 1 H), 6.30 (br s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H).

Exemplo prático 9: Preparação de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida hidrocloreto (Exemplo 58)

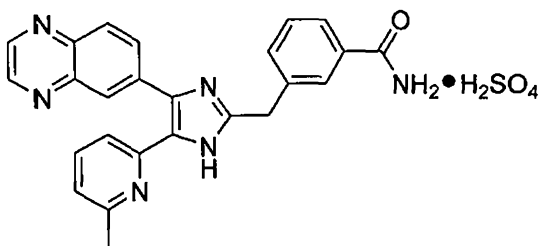


3-((5-(6-Metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

30/54

1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida (5.0 g, 11.89 mmol) foi dissolvida em CH₂Cl₂ (40 mL) seco, filtrada através de um filtro de vidro, e lavada com CH₂Cl₂ (20 mL) seco. A solução CH₂Cl₂ foi resfriada a 0 °C e a ela, foi adicionado 1.0 M HCl in Et₂O (18 mL, 18 mmol). A reação da mistura foi agitada a temperatura ambiente por 15 min, evaporada até secar sob pressão reduzida, e secada durante a noite através de P₂O₅ para obter 5.25 g (97%) de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)hidrocloreto de benzamida com um pó amarelo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (s, 2 H), 8.48 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H).

Exemplo prático 10: Preparação de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)sulfato de benzamida (Exemplo 59)



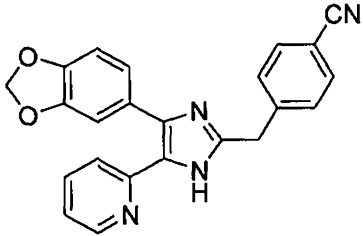
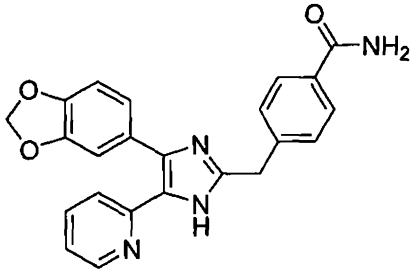
A uma solução agitada de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil)benzamida (50 mg, 0.12 mmol) em CH₂Cl₂ (2 mL) seco foi acrescentado 10 % de H₂SO₄ in EtOH (80 µL, 0.14 mmol), e a mistura foi agitada a temperatura ambiente por 15 min. A reação da mistura foi adicionada MeOH (1 mL) e então vertida em Et₂O (15 mL) anidro. O sólido precipitado foi coletado por filtração e secado durante a noite através de P₂O₅ para obter 54 mg (88%) de 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3)*H*-imidazol-2-il)metil) sulfato de benzamida como um pó amarelo pálido.

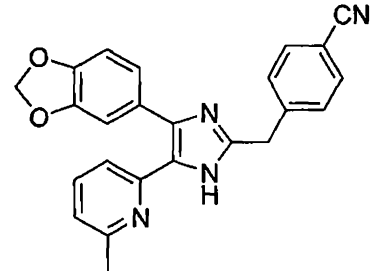
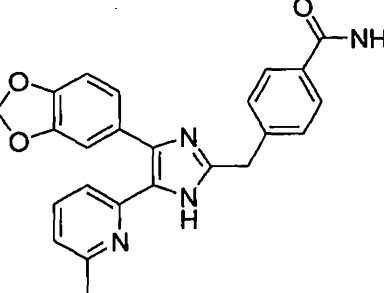
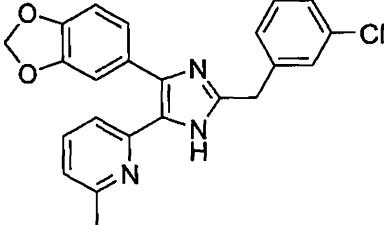
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.03 (s, 2 H), 8.41 (d, 1 H),

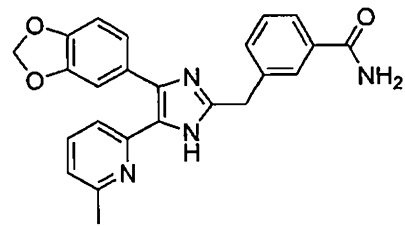
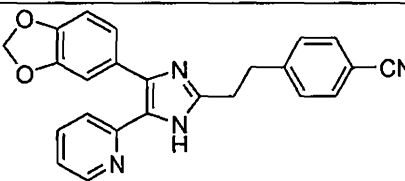
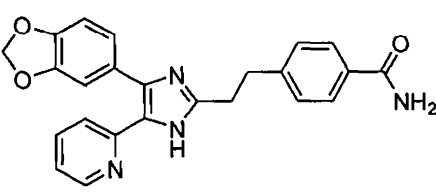
8.22 (d, 1 H), 8.01 - 7.88 (m, 3 H), 7.83 (m, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.44 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H).

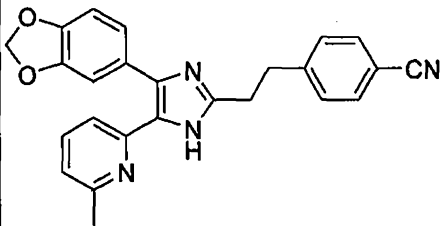
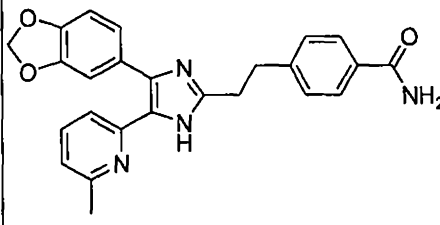
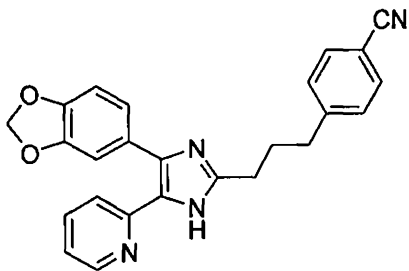
Os compostos listados na tabela 1 que segue foram preparados de forma análoga às descritas nos Exemplos práticos 1-10 acima. Os dados de espectroscopia de massa desses compostos estão incluídos na tabela 1.

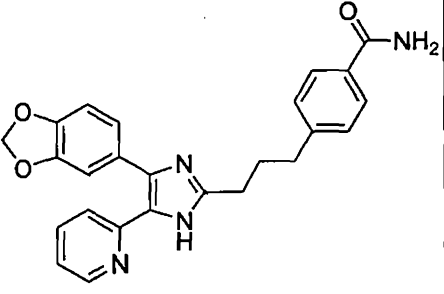
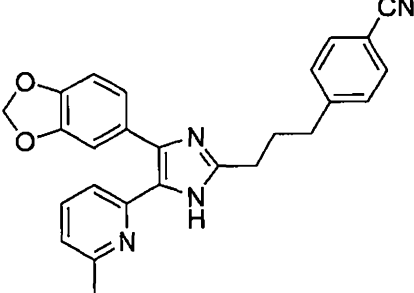
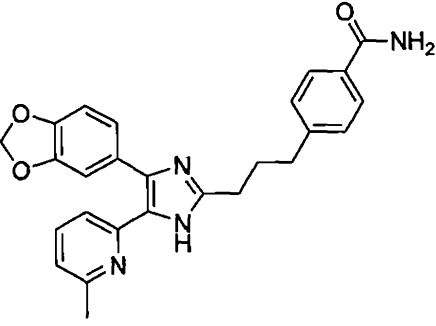
Tabela 1

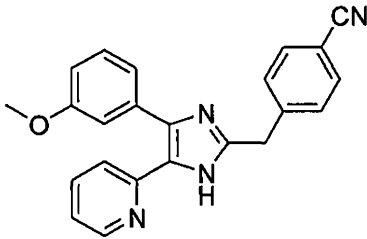
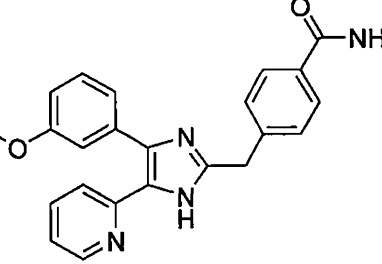
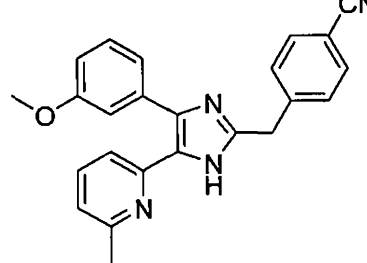
Ex.	Estrutura	^1H NMR	MS (ESI) m/z (MH^+)
1		(400 MHz, CDCl_3) δ 11.20 (br s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.44 (d, 2 H), 7.27 (d, 2 H), 7.08-7.02 (m, 3 H), 6.82 (d, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H)	381.11
2		(400 MHz, CDCl_3) δ 11.70 (br s, 1 H), 8.33 (d, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.47 (d, 2 H), 7.14 (d, 2 H), 7.08-7.00 (m, 3 H), 6.80 (d, 1 H), 6.38 (br s, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 5.90 (br s, 1H), 4.06 (s, 2 H)	399.12

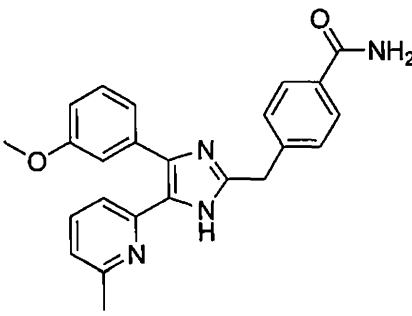
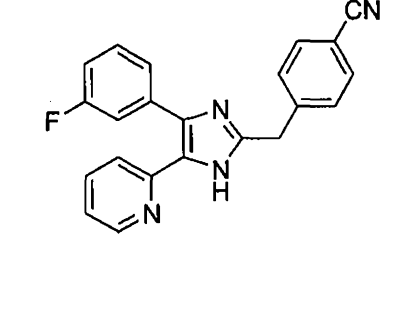
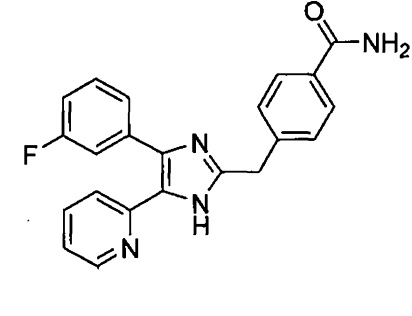
3		(400 MHz, CDCl₃) δ 11.40 (br s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.44 (sobreposto, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.25 (d, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 7.07 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H)	395.13
4		(400 MHz, CDCl₃) δ 11.70 (br s, 1 H), 7.45 (d, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.27 (d, 1 H), 7.10 (d, 2 H), 7.06 (sobreposto, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.87 (d, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 6.39 (br s, 1 H), 5.95 (s, 2 H), 5.78 (br s, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H)	413.11
5		(400 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (s, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.40 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.32 - 7.26 (m, 2 H), 7.09-7.04 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.96 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H)	395.13

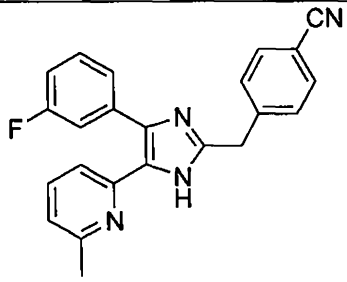
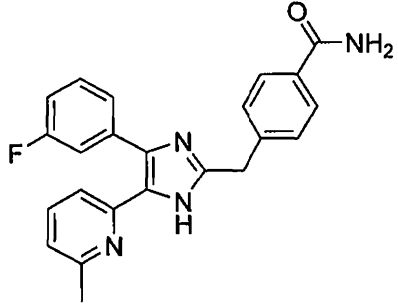
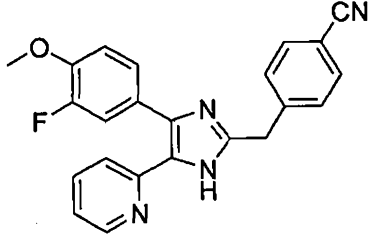
6		(400 MHz, CDCl ₃) δ 7.59 (s, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.37 (dd, 1 H), 7.24 (m, 2 H), 7.15 (t, 1 H), 7.01 (sobrepuesto, 1 H), 7.00 (s, 1 H), 6.88 (d, 1 H), 6.75 (d, 1 H), 6.70 (br s, 1 H), 6.02 (br s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 4.00 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H)	413.11
7		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.22 (br s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.58 (dd, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.13–7.03 (m, 3 H), 6.86 (d, 2 H), 6.01 (s, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 3.07 (m, 2 H)	395.12
8		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.51 (m, 1 H), 7.80 (d, 2 H), 7.70 (ddd, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.23 (m, 1 H), 6.92 (dd, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.83 (d, 1 H), 5.97 (s, 2 H), 3.15 (m, 2 H), 3.09 (m, 2 H)	413.15

9		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.53 (br s, 1 H), 7.56 (d, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.31 (d, sobrepuesto, 1 H) 7.29 (d, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.04 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.84 (d, 1 H), 6.00 (s, 2 H), 3.13 (m, 2 H), 3.05 (m, 2 H), 2.48 (s, 3 H)	409.13
10		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.85 (br s, 1 H) 7.66 (d, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 7.07 (d, sobrepuesto, 1 H), 7.05 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.37 (br s, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 5.69 (br s, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H)	427.10
11		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.50 (br s, 1 H), 8.47 (d, 1 H), 7.57-7.47 (m, 4 H), 7.25 (d, 2 H), 7.10-7.03 (m, 3 H), 6.84 (d, 1 H), 5.99 (s, 2 H), 2.76 (m, 4 H), 2.10 (m, 2 H)	409.13

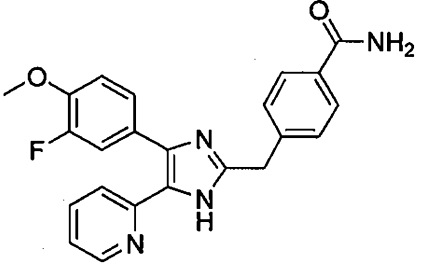
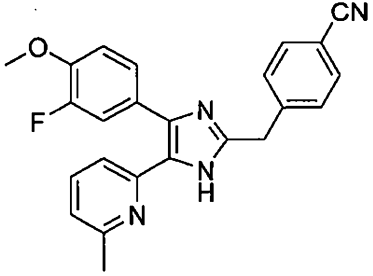
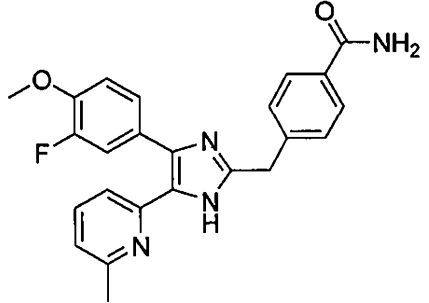
12		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.68 (br s, 1 H) 8.47 (d, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.54–7.45 (m, 2 H), 7.21 (d, 2 H), 7.10–7.00 (m, 3 H), 6.83 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 2.75 (m, 4 H), 2.11 (m, 2 H)	427.12
13		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.63 (br s, 1 H), 7.51 (d, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.24 (d, 2 H), 7.10–7.04 (m, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 2.74 (m, 4 H), 2.47 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H)	423.14
14		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.60 (br s, 1 H) 7.68 (d, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.30 (d, 1 H), 7.20 (d, 2 H), 7.10–7.05 (m, 2 H), 6.92 (d, 1 H), 6.82 (d, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 5.98 (s, 2 H), 5.75 (br s, 1 H), 2.73 (m, 4 H), 2.49 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H)	441.12

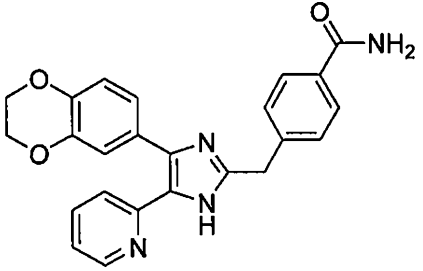
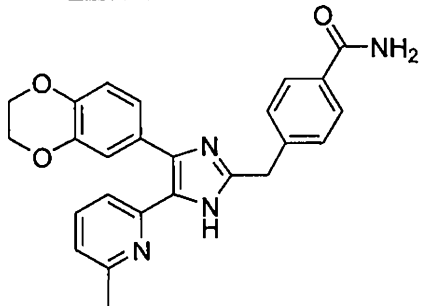
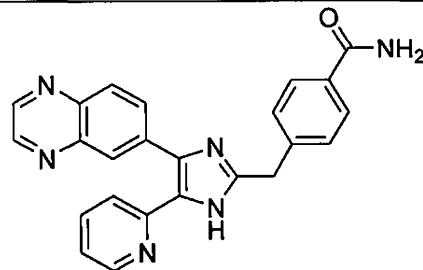
15		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.07 (br s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 7.56–7.49 (m, 4 H), 7.35 (d, 2 H), 7.33 (sobrepuesto, 1 H), 7.23–7.17 (m, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 6.93 (m, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.83 (s, 3 H)	367.10
16		(400 MHz, CDCl ₃) δ 12.28 (br s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 7.57–7.49 (m, 2 H), 7.45 (d, 2 H), 7.29 (m, 1 H), 7.22–7.17 (m, 2 H), 7.11 (d, 2 H), 7.07 (m, 1 H), 6.89 (m, 1 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.22 (br s, 1 H), 4.07 (s, 2 H), 3.78 (s, 3 H)	385.08
17		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.10 (br s, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.30–7.18 (m, 4 H), 7.16–7.09 (m, 2 H), 6.89–6.81 (m, 2 H), 4.07 (s, 2 H), 3.74 (s, 3 H), 2.30 (s, 3 H)	381.08

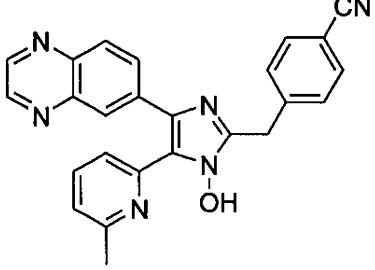
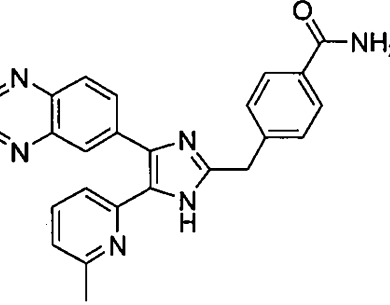
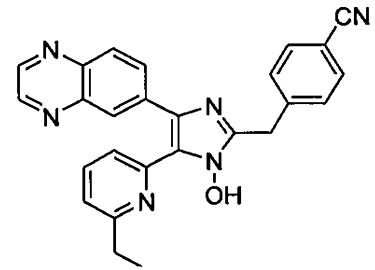
18		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.80 (d, 2 H), 7.51 (m, 1 H), 7.41 (d, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 7.10–7.01 (m, 3 H), 6.85 (d, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.73 (s, 3 H), 2.50 (s, 3 H)	399.11
19		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.54 (br s, 1 H), 8.45 (d, 1 H), 7.58 (d, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.44–7.38 (m, 3 H), 7.38–7.33 (m, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 4.21 (s, 2 H)	355.10
20		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.92 (br s, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.54 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.40–7.34 (m, 2 H), 7.30 (d, 2 H), 7.12–7.03 (m, 2 H), 6.15 (br s, 1 H), 5.82 (br s, 1 H), 4.19 (s, 2 H)	373.11

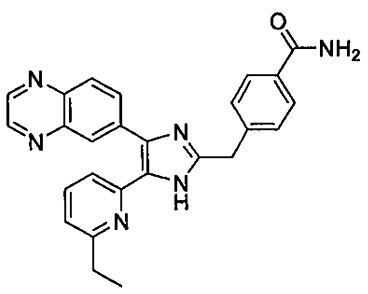
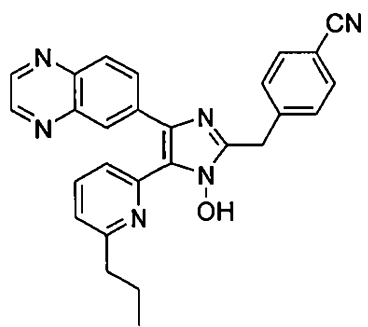
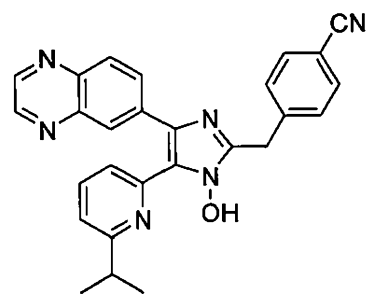
21		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.27 (br s, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.46–7.40 (sobreposto, 2 H), 7.42 (d, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.97 (d, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 2.48 (s, 3 H)	369.11
22		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (br s, 1 H), 7.63 (d, 2 H), 7.46–7.40 (m, 2 H), 7.40–7.32 (m, 2 H), 7.29 (sobreposto, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.16 (br s, 1 H), 5.71 (br s, 1 H), 4.16 (s, 2 H), 2.40 (s, 3 H)	387.19
23		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (br s, 1 H), 8.44 (d, 1 H), 7.57 (d, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.39 (d, 2 H), 7.36 (sobreposto, 2 H), 7.09 (dd, 1 H), 7.01 (t, 1 H), 4.19 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H)	385.13

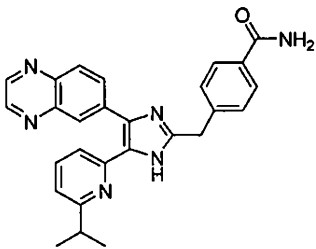
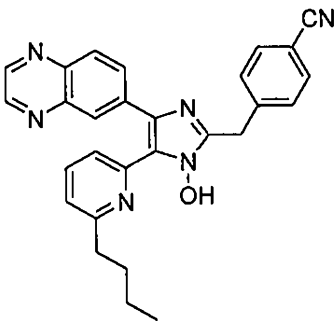
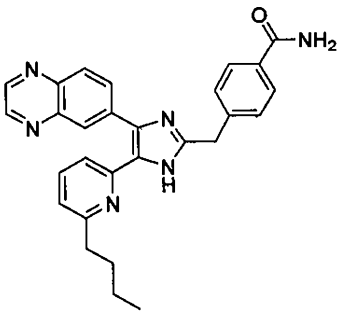
39/54

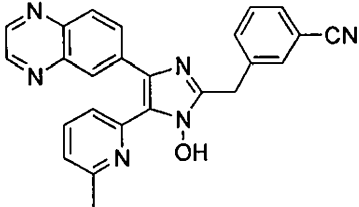
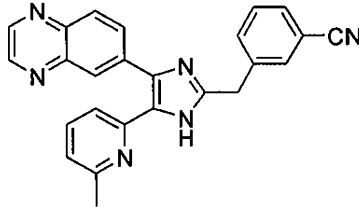
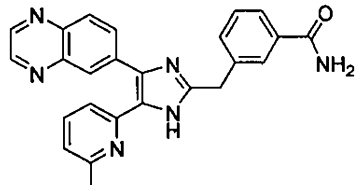
24		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.94 (br s, 1 H), 8.40 (d, 1 H), 7.62 (d, 2 H), 7.53 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.41–7.35 (m, 2 H), 7.29 (d, 2 H), 7.08 (m, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.18 (br s, 1 H), 5.84 (br s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H)	403.18
25		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (br s, 1 H), 7.59 (d, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.47–7.34 (sobrepuesto, 3 H), 7.29 (d, 1 H), 7.00 (t, 1 H), 6.95 (d, 1 H), 4.20 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H), 2.47 (s, 3 H)	399.15
26		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.97 (br s, 1 H), 7.61 (d, 2 H), 7.45–7.34 (m, 3 H), 7.30–7.24 (m, 3 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 4.14 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 2.39 (s, 3 H)	417.15

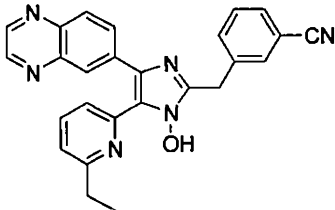
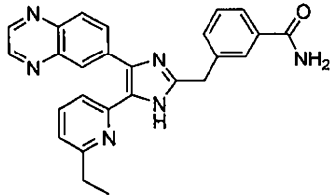
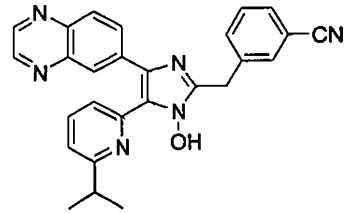
27		(400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.36 (d, 2 H), 7.15 (d, 1 H), 7.10 (dd, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.12 (br s, 1 H), 5.59 (br s, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 4.20 (s, 2 H)	413.13
28		(400 MHz, CDCl₃) δ 10.80 (br s, 1 H), 7.64 (d, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.29 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.11 (d, 1 H), 6.90 (d, 1 H), 6.89 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.55 (br s, 1 H), 4.29 (m, 4 H), 4.14 (s, 2 H), 2.38 (s, 3 H)	427.19
29		(400 MHz, CDCl₃) δ 11.52 (br s, 1 H), 8.85 (s, 2 H), 8.41 (d, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.16 (s, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.52 (m, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 6.34 (br s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 4.23 (s, 2 H)	407.13

30		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.56 (m, 2 H), 7.52 (t, 1 H), 7.36 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.61 (s, 3 H)	419.23
31		(400 MHz, CDCl ₃) δ 12.01 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.15 (dd, 2 H), 7.55 (d, 2 H), 7.42 (dd, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.21 (d, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.62 (br s, 1 H), 5.83 (br s, 1 H), 4.13 (s, 2 H), 2.29 (s, 3 H)	421.14
32		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 2.90 (q, 2 H), 1.38 (t, 3 H)	433.18
33		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.62 (br s, 1 H),	435.19

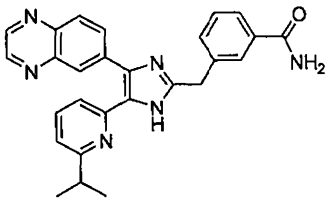
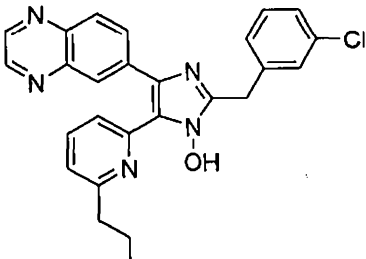
		8.83 (s, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15 (dd, 2 H), 7.59 (d, 2 H), 7.45 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.26 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.45 (br s, 1 H), 5.83 (br s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.65 (q, 2 H), 1.09 (t, 3 H)	
34		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.54 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 2.83 (t, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.02 (t, 3 H)	447.19
35		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.55 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.09 (d, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 3.13 (heptet, 1 H), 1.38 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)	447.22

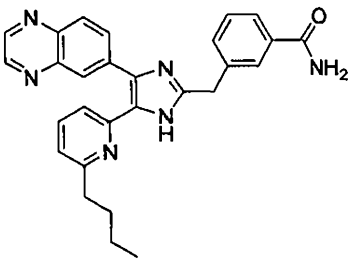
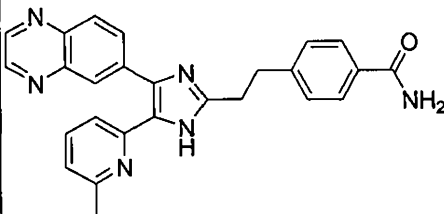
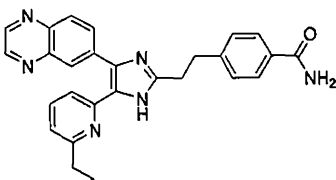
36		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.33 (br s, 1 H), 8.84 (m, 2 H), 8.42 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.76 (m, 2 H), 7.44 (m, 3 H), 7.33 (d, 1 H), 7.01 (d, 1 H), 6.10 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 3.01 (heptet, 1 H), 1.27 (s, 3 H), 1.25 (s, 3 H)	449.23
37		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.06 (dd, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.57 (m, 2 H), 7.53 (t, 1 H), 7.36 (dd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 4.31 (s, 2 H), 2.85 (t, 3 H), 1.76 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)	461.20
38		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.47 (br s, 1 H), 8.84 (s, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.16 (m, 2 H), 7.61 (d, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.28 (d, 2 H), 6.97 (d, 1 H), 6.35 (br s, 1 H), 5.68 (br s, 1 H), 4.19 (s, 2 H),	463.24

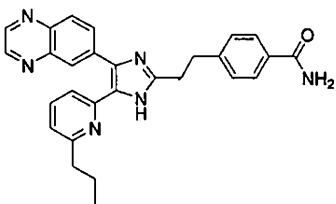
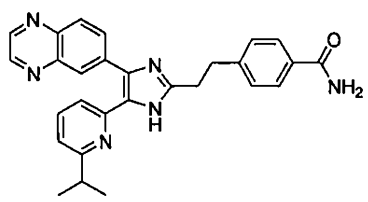
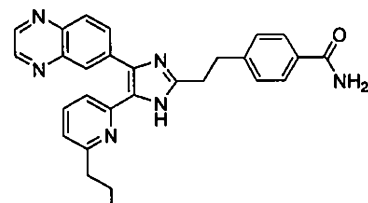
		2.64 (t, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.24 (m, 2H), 0.81 (t, 3 H)	
39		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.53 (m, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.43 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 2.63 (s, 3 H)	419.20
40		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (m, 2 H), 8.39 (s, 1 H), 8.15 (s, 2 H), 7.56 (s, 1 H), 7.46 (m, 3 H), 7.37 (d, 1 H), 7.32 (t, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.37 (s, 3 H).	403.14
41		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.29 (d, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 6.96 (d, 1H), 6.83 (br s, 1 H), 6.30 (br s, 1 H),	421.23

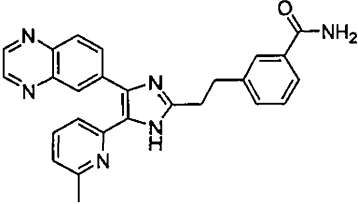
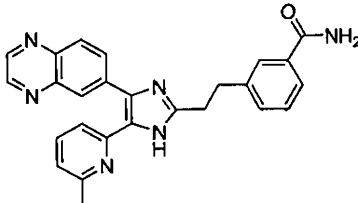
		4.13 (s, 2 H), 2.36 (s, 3 H)	
42		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 2.90 (q, 2 H), 1.38 (t, 3 H)	433.24
43		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.13 (d, 2 H), 7.85 (s, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.57 (m, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.34 (br d, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.28 (s, 2 H), 2.80 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H)	435.22
44		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.86 (m, 2 H), 8.36 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.08 (dd, 1 H), 7.76 (m, 1 H), 7.71 (m, 1 H), 7.54 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.38 (dd, 1	447.22

46/54

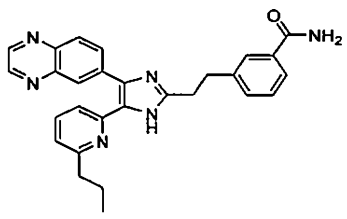
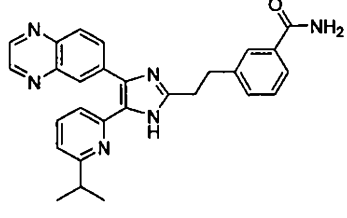
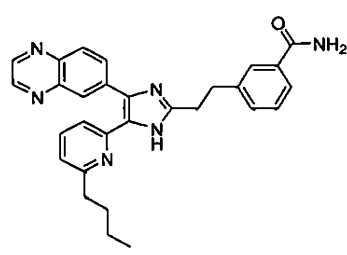
		H), 7.10 (dd, 1 H), 4.30 (s, 2 H), 3.14 (heptet, 1 H), 1.39 (s, 3 H), 1.37 (s, 3 H)	
45		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.81 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.71 (s, 1 H), 7.65 (m, 1 H), 7.50 (d, 1 H), 7.46 (t, 2 H), 7.36 (t, 1 H), 7.35 (sobreposto, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.37 (br s, 1 H), 5.70 (br s, 1 H), 4.22 (s, 2 H), 2.99 (heptet, 1 H), 1.24 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H)	449.25
46		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.85 (m, 2 H), 8.35 (d, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.07 (dd, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.70 (m, 1 H), 7.53 (m, 2 H), 7.42 (t, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 4.29 (s, 2 H), 2.85 (t, 2 H), 1.76 (m, 2 H), 1.43 (m, 2 H), 0.98 (t, 3 H)	461.27

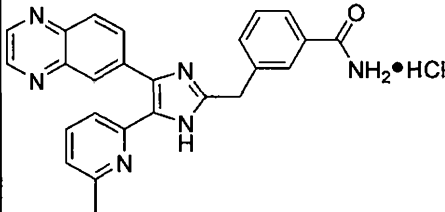
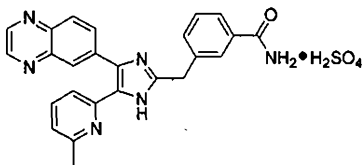
47		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.83 (m, 2 H), 8.41 (s, 1 H), 8.13 (s, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.70 (d, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.32 (br d, 1 H), 6.98 (d, 1 H), 6.20 (br s, 1 H), 5.60 (br s, 1 H), 4.27 (s, 2 H), 2.77 (t, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H), 0.93 (t, 3 H)	463.25
48		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.09 (d, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.32 (d, 1 H), 7.17 (d, 2 H), 6.99 (d, 1 H), 6.58 (br s, 1 H), 6.09 (br s, 1 H), 3.06 (s, 4 H), 2.45 (s, 3 H)	435.19
49		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.40 (br s, 1 H), 8.82 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.64 (d, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.35 (br d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.90 (br s, 1 H), 3.08 (s, 4 H)	449.20

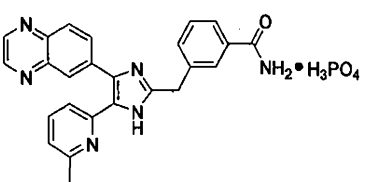
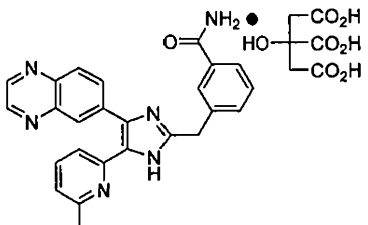
		H), 2.74 (q, 2 H), 1.19 (t, 3 H)	
50		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.40 (br s, 1 H), 8.82 (m, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.63 (d, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.36 (br d, 1 H), 7.19 (d, 2 H), 6.99 (dd, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.67 (t, 3 H), 1.61 (m, 2 H), 0.87 (t, 3 H)	463.22
51		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10.75 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.38 (s, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 7.70 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.34 (br s, 1 H), 7.27 (d, 2 H), 7.02 (d, 1 H), 6.33 (br s, 1 H), 5.85 (br s, 1 H), 3.14 (m, 4 H), 3.00 (heptet, 1 H) 1.26 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H)	463.21
52		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.55 (br s, 1 H), 8.83 (m, 2 H), 8.36 (s, 1 H), 8.11 (m, 2 H), 7.62 (d, 2	477.23

		H), 7.46 (t, 1 H), 7.36 (br d, 1 H), 7.18 (d, 2 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 5.80 (br s, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.69 (t, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.27 (m, 2 H), 0.82 (t, 3 H)	
53		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (m, 2 H), 8.35 (s, 1 H), 8.08 (s, 2 H), 7.62 (m, 2 H), 7.43 (t, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 6.99 (d, 1 H), 6.63 (br s, 1 H), 6.10 (br s, 1 H), 3.08 (m, 4 H), 2.46 (s, 3 H)	435.20
54		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.80 (s, 2 H), 8.34 (t, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.59 (m, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.33 (d, 1 H), 7.23 (t, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 6.80 (br s, 1 H), 6.25 (br s, 1 H), 3.06 (m, 2 H), 3.01 (m, 2 H), 2.71 (q, 2 H), 1.16 (t, 3 H)	449.26
55		(400 MHz, CDCl ₃) δ	463.24

50/54

		8.80 (s, 2 H), 8.33 (t, 1 H), 8.06 (s, 2 H), 7.58 (m, 2 H), 7.46 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 7.21 (t, 1 H), 7.00 (dd, 1 H), 6.85 (br s, 1 H), 6.33 (br s, 1 H), 3.05 (m, 2 H), 2.98 (m, 2 H), 2.65 (t, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 0.84 (t, 3 H)	
56		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.82 (s, 2 H), 8.37 (s, 1 H), 8.10 (m, 2 H), 7.69 (t, 1 H), 7.62 (m, 1 H), 7.46 (t, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.02 (dd, 1 H), 6.50 (br s, 1 H), 6.00 (br s, 1 H), 3.13 (s, 4 H), 3.00 (heptet, 1 H), 1.25 (s, 3 H), 1.24 (s, 3 H)	463.26
57		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8.79 (s, 2 H), 8.32 (t, 1 H), 8.05 (m, 2 H), 7.56 (m, 1 H), 7.52 (s, 1 H), 7.47 (t, 1 H), 7.34 (d, 1 H), 7.23 (sobrepuesto, 1 H), 7.19 (t, 1 H), 7.00	477.30

		(dd, 1 H), 6.90 (br s, 1 H), 6.23 (br s, 1 H), 3.04 (m, 2 H), 2.94 (m, 2 H), 2.66 (t, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.23 (m, 2 H), 0.78 (t, 3 H)	
58		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 2 H), 8.48 (d, 1 H), 8.19 (d, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.74 (m, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.45 (br s, 1 H), 7.38 (d, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 2.54 (s, 3 H).	
59		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s, 2 H), 8.41 (d, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 8.01 - 7.88 (m, 3 H), 7.83 (m, 1 H), 7.79 (t, 1 H), 7.62 (d, 1 H), 7.49 (t, 1 H), 7.44 (br s, 1 H), 7.39 (d, 1 H), 7.35 (d, 1 H), 4.45 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H).	
60		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (m, 2 H),	

		8.41 (s, 1 H), 8.17 (dd, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.98 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.46 (br s, 1 H), 7.42 (t, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.18 (s, 2 H), 2.47 (s, 3 H).	
61		(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.90 (m, 2 H), 8.40 (s, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.97 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.75 (d, 1 H), 7.67 (t, 1 H), 7.55 (d, 1 H), 7.46 (br s, 1 H), 7.41 (t, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 7.16 (d, 1 H), 4.35 (br s, 1 H), 4.17 (s, 2 H), 2.70 (dd, 4 H, citrato), 2.46 (s, 3 H)	

Dados Biológicos

A atividade biológica dos compostos da invenção pode ser avaliada usando os seguintes ensaios:

5 Ensaio de Célula livre para Avaliação da Inibição de Forforilação de ALK5 Quinase de Smad3

O ALK5 (T204D) constitutivamente ativo, cauda His, e a proteína plena Smad3 foram expressos em células de insetos usando o sistema de expressão baculovírus Invitrogen BacNBlue.

As proteínas expressas foram purificadas com uma coluna de resina Qiagen Ni-NTA. A proteína purificada 200 ng smad3 foi misturada a um buffer de revestimento de 100 μ L de 0.1 M bicarbonato de sódio e revestida em Flash-Plates através de pipetagem. As placas foram cobertas e incubadas a 4°C por 16 horas. Então as placas foram lavadas 3 vezes com 200 μ L de buffer de revestimento e permitidas a formarem blocos em 1% BSA em PBS a temperatura ambiente por 1 hora. A proteína 100 ng purificada ALK5 foi misturada a 100 μ L de buffer de reação contendo 20 mM Tris-HCl (pH 7.4), 5 mM MgCl₂, 1 mM CaCl₂, 1 mM DTT, 1 μ M ATP e 2 μ Ci γ -³²p-ATP, e 1 μ L de cada composto de teste de fórmula (I) preparado em solução 100% em diferentes concentrações. O ensaio foi então iniciado com a adição da mistura da reação ALK5 a Placas Flash recobertas de Smad3, seguida por incubação a 30°C por 3 horas. Após a incubação, o buffer de ensaio foi removido e lavado 3 vezes em solução de 200 μ L de 10 mM de pirofosfato de sódio. Então, as Placas Flash foram secadas ao ar e contadas em um Packard TopCount.

Os valores de compostos de fórmula (I) tipicamente apresentados foram de valores IC₅₀ de menos de 10 μ M; alguns apresentaram valores IC₅₀ menores que 1 μ M; e alguns até apresentaram valores IC₅₀ menores que 50 nM.

Ensaio de Célula livre para Avaliação da Inibição de Fosforilação de ALK4 Quinase de Smad3

A inibição da fosforilação ALK4 quinase de Smad3 por compostos de teste de fórmula (II) pode ser determinada de forma similar à descrita acima para a inibição de ALK5 exceto que um ALK4 His-tagged é usado no lugar de um ALK5 constitutivamente ativo His-tagged.

Compostos de fórmula (II) tipicamente apresentaram valores IC₅₀ menores que 10 μ M; alguns apresentaram valores IC₅₀ menores que 1 μ M.

Ensaio para Avaliação de Inibição Celular de Sinalização TGF- β

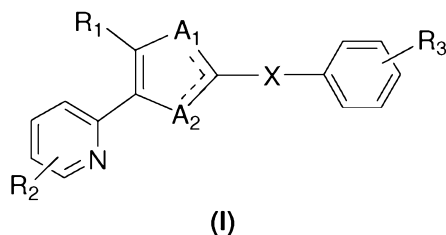
A atividade biológica dos compostos de fórmula (II) foi

determinada pela medição de sua capacidade de inibir a atividade de relator do elemento de ligação Smad induzido TGF- β 11 (SBE-Luc) e PAI-1-luciferase (p3TP-Lux) em células HepG2. As células HepG2 foram transfectadas de forma transiente ou com a construção relator SBE-Luc ou com a construção relator p3TP-Lux criada em um meio DMEM contendo 10% FBS de penicilina 100 U/mL, de estreptomicina, 100 μ g/mL, 2 mM de L-glutamina, piruvato de sódio 1 mM, e aminoácidos não-essenciais. As células transfectadas foram então plaqueadas em uma concentração de 2.5×10^4 células/poço em 96 placas poço e deixadas sem alimentação por 3-6 horas em um meio com 0.5% FBS a 37°C em uma incubadora com 5% CO₂. As células foram então estimuladas com 5 ng/mL TGF- β 1 ligante no meio sem alimento contendo 1% de DMSO quer na presença ou na ausência de uma fórmula de composto de teste (□) e incubadas a 37°C em uma incubadora com 5% CO₂ por 24 horas. O meio foi lavado, a atividade da luciferase em lisados de célula for determinada usando um sistema de ensaio luciferase (Promega).

Compostos da fórmula (□) apresentaram tipicamente valores IC₅₀ menores que 10 μ M; alguns apresentaram valores IC₅₀ menores que 1 μ M; e alguns até apresentaram valores IC₅₀ menores que 50 nM.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto da fórmula (I):



caracterizado pelo fato de que R_1 é naftil, antracenil, ou fenil opcionalmente substituído por substitutos selecionados de um grupo consistindo em halo, OH, -O-alquil C_{1-6} , -S-alquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , -O-(CH₂)_n-Ph, -S-(CH₂)_n-Ph, ciano, fenil, e CO₂R, em que R é H ou alquil C_{1-6} , e n é 0, 1, 2, ou 3; ou R_1 é fenil ou piridil fundido com um anel cíclico aromático ou não-aromático de 5-7 membros, em que o referido anel cíclico contém opcionalmente até três heteroátomos, selecionados independentemente do grupo consistindo em N, O e S, e o fenil ou piridil fundidos são adicionalmente opcionalmente substituídos por halo, OH, -O-alquil C_{1-6} , -S-alquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} , haloalquil C_{1-6} , ciano, fenil ou =O;

R_2 é H, OH, -O-alquil C_{1-6} , -S-alquil C_{1-6} , alquil C_{1-6} , fenil, haloalquil C_{1-6} , NH₂, NH(CH₂)_n-Ph, NH-alquil C_{1-6} , halo, CN, NO₂, CONHR ou SO₂NHR, em que R é H ou alquil C_{1-6} , e n é 0, 1, 2, ou 3;

R_3 é H, alquil C_{1-6} , cicloalquil C_{3-7} , -(CH₂)_p-NO₂, -(CH₂)_p-NR₄R₅, -(CH₂)_p-CHO, -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂H, -(CH₂)_p-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-tetrazol, -(CH₂)_p-COR₄, -(CH₂)_q-(OR₆)₂, -(CH₂)_p-OR₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CN, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂H, -(CH₂)_p-CH=CH-CO₂R₄, -(CH₂)_p-CH=CH-CONR₄R₅, -(CH₂)_p-NHCOR₄, -(CH₂)_p-NHCO₂R₄, -(CH₂)_p-CONHSO₂R₄, -(CH₂)_p-NHSO₂R₄ ou -(CH₂)_p-CH=CH-tetrazol;

R_4 e R_5 são independentemente H ou alquil C_{1-6} ;

R_6 é alquil C_{1-6} ;

p é 0, 1, 2, 3, ou 4;

q é 1, 2, 3, ou 4;

X é alquilenos C₁₋₃;

um dos A₁ e A₂ é N e o outro é NR₇; e

R₇ é H, OH, alquil C₁₋₆, ou cicloalquil C₃₋₇.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
 5 **caracterizado** pelo fato de que R₁ é fenil opcionalmente
 substituído por substitutos selecionados do grupo consistindo
 em halo, OH, -O-alquil C₁₋₆, -S-alquil C₁₋₆, e fenil; ou R₁ é
 fenil fundido com um anel cíclico aromático ou não-aromático
 de 5-7 membros, em que o referido anel cíclico opcionalmente
 10 contém até dois heteroátomos, selecionados independentemente
 do grupo consistindo em N, O e S, e o fenil ou piridil
 fundidos são substituídos adicionalmente, opcionalmente, por
 halo, OH, -O-alquil C₁₋₆, -S-alquil C₁₋₆, alquil C₁₋₆,
 haloalquil C₁₋₆ ou =O;

15 R₂ é diferente de H e é posicionado perpendicular ao
 nitrogênio da cadeia piridil;

R₃ é -(CH₂)_p-CONHOH, -(CH₂)_p-CN, -(CH₂)_p-CO₂H, -(CH₂)_p-
 CONR₄R₅, ou -(CH₂)_p-tetrazol;

R₄ e R₅ são independentemente H ou alquil C₁₋₃;

20 p é 0, 1, ou 2;

X é alquilenos C₁₋₃; e

um de A₁ e A₂ é N e o outro é NR₇, onde R₇ é H.

3. Composto, de acordo com a reivindicação 1,
caracterizado pelo fato de ser selecionado do grupo
 25 consistindo em:

4-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-
 1(3)H-imidazol-2-il)metil)benzonitrila;

4-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-
 1(3)H-imidazol-2-il)metil)benzamida;

30 3-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-
 1(3)H-imidazol-2-il)metil)benzonitrila;

3-((4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-
 1(3)H-imidazol-2-il)metil)benzamida;

35 4-(2-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-
 il)-1(3)H-imidazol-2-il)etil)benzonitrila;

4-(2-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-

il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;
 4-(3-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)propil)benzonitrila;
 4-(3-(4-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)propil)benzamida;
 5 4-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 4-((5-(6-etilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 10 4-((5-(6-*n*-propilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 4-((5-(6-isopropilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 4-((5-(6-*n*-butilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 15 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrila;
 3-((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 20 3-((5-(6-etilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 3-((5-(6-*n*-propilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 3-((5-(6-isopropilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 25 3-((5-(6-*n*-butilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)metil)benzamida;
 4-(2-(5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;
 30 4-(2-(5-(6-etilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;
 4-(2-(5-(6-*n*-propilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;
 4-(2-(5-(6-isopropilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-1(3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;
 35 4-(2-(5-(6-*n*-butilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

1 (3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;

3-(2-(5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

1 (3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;

3-(2-(5-(6-etilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

5 1 (3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;

3-(2-(5-(6-*n*-propilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

1 (3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida;

3-(2-(5-(6-isopropilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

1 (3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida; e

10 3-(2-(5-(6-*n*-butilpiridin-2-il)-4-(quinoxalina-6-il)-

1 (3) *H*-imidazol-2-il)etil)benzamida.

4. Composição farmacêutica, **caracterizada** pelo fato de compreender um composto da fórmula (I), conforme definido na reivindicação 1.

15 5. Composto, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que R₂ é alquil C₁₋₄.

Figura 1

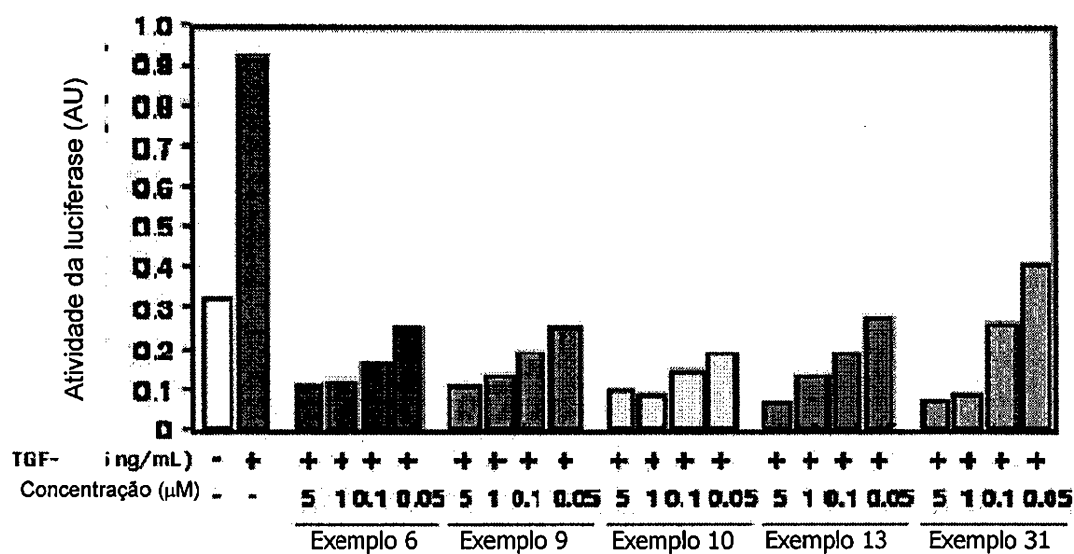


Figura 2

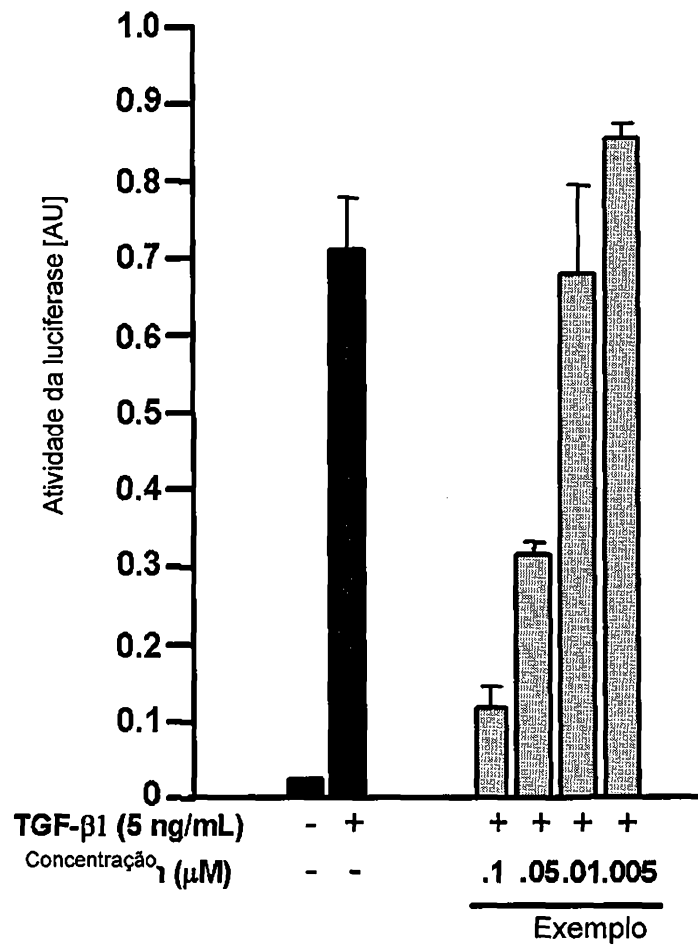


Figura 3

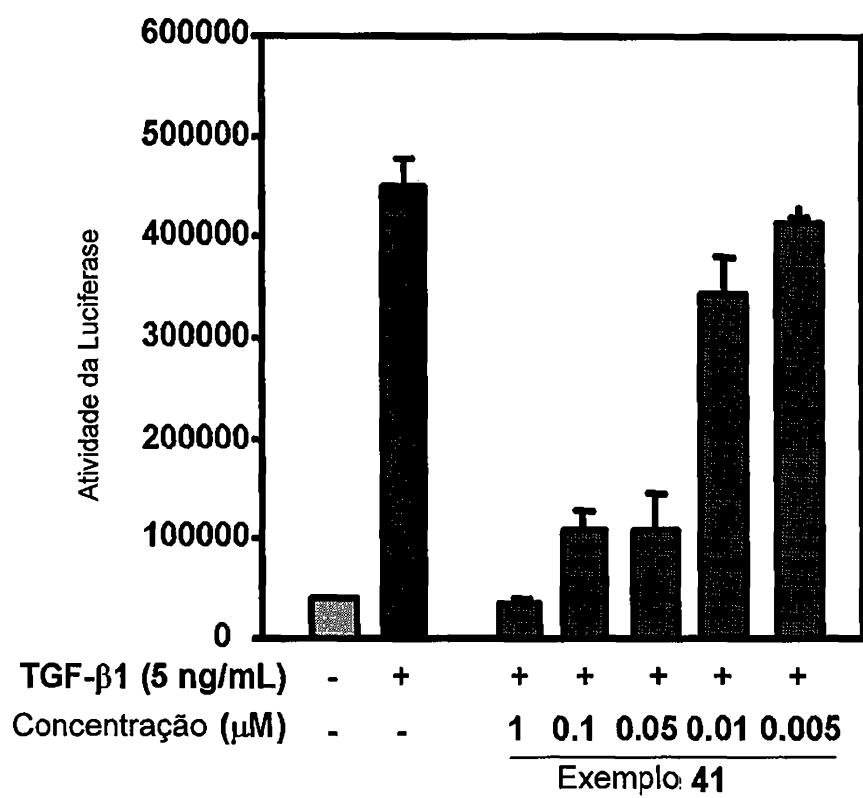


Figura 4

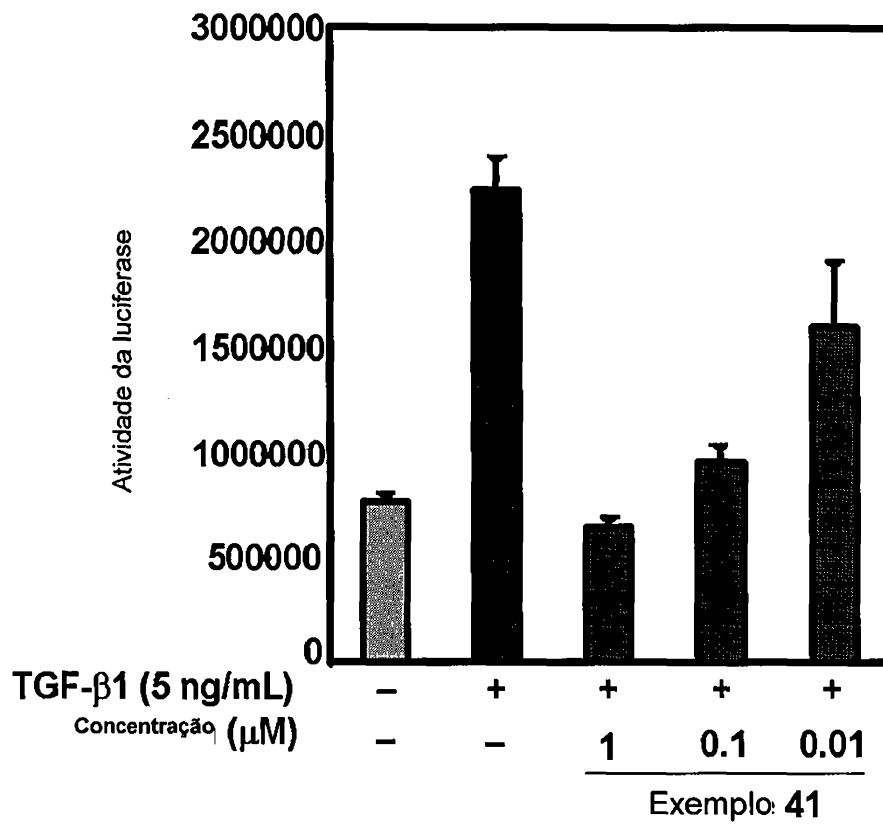


Figura 5

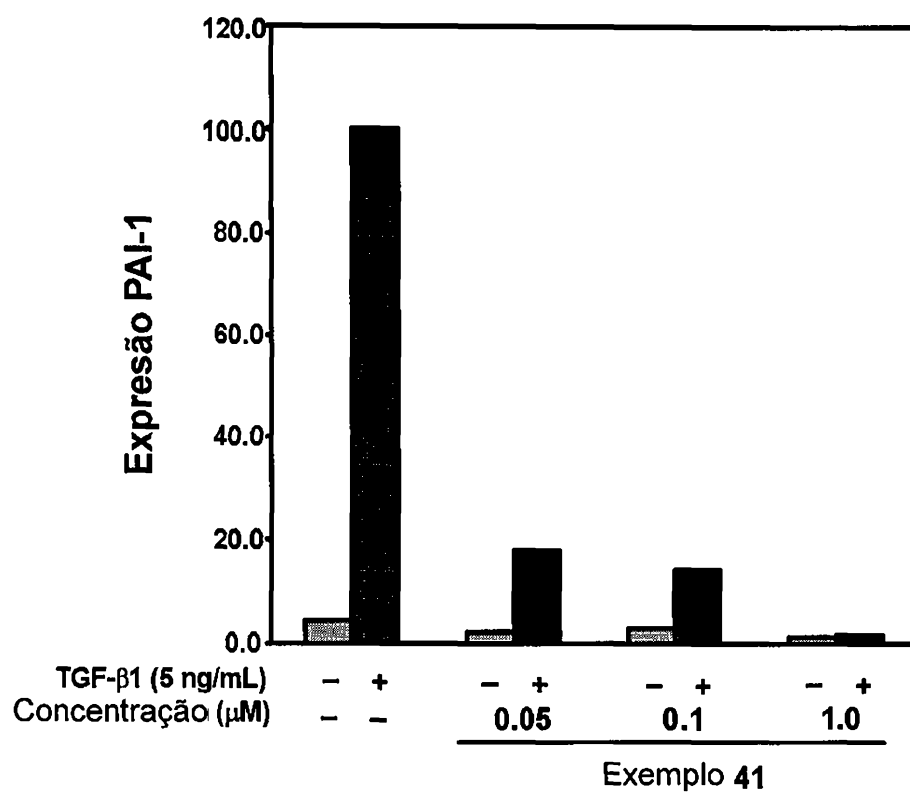


Figura 6

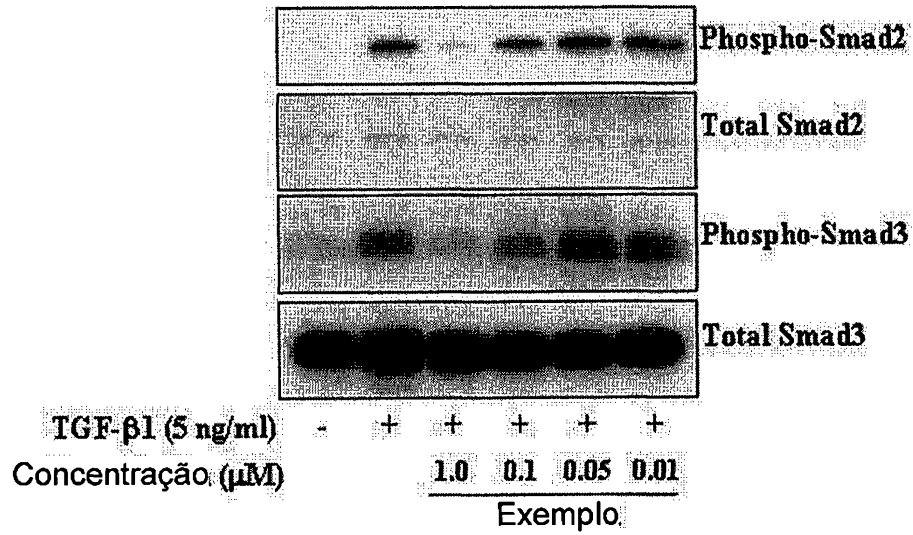
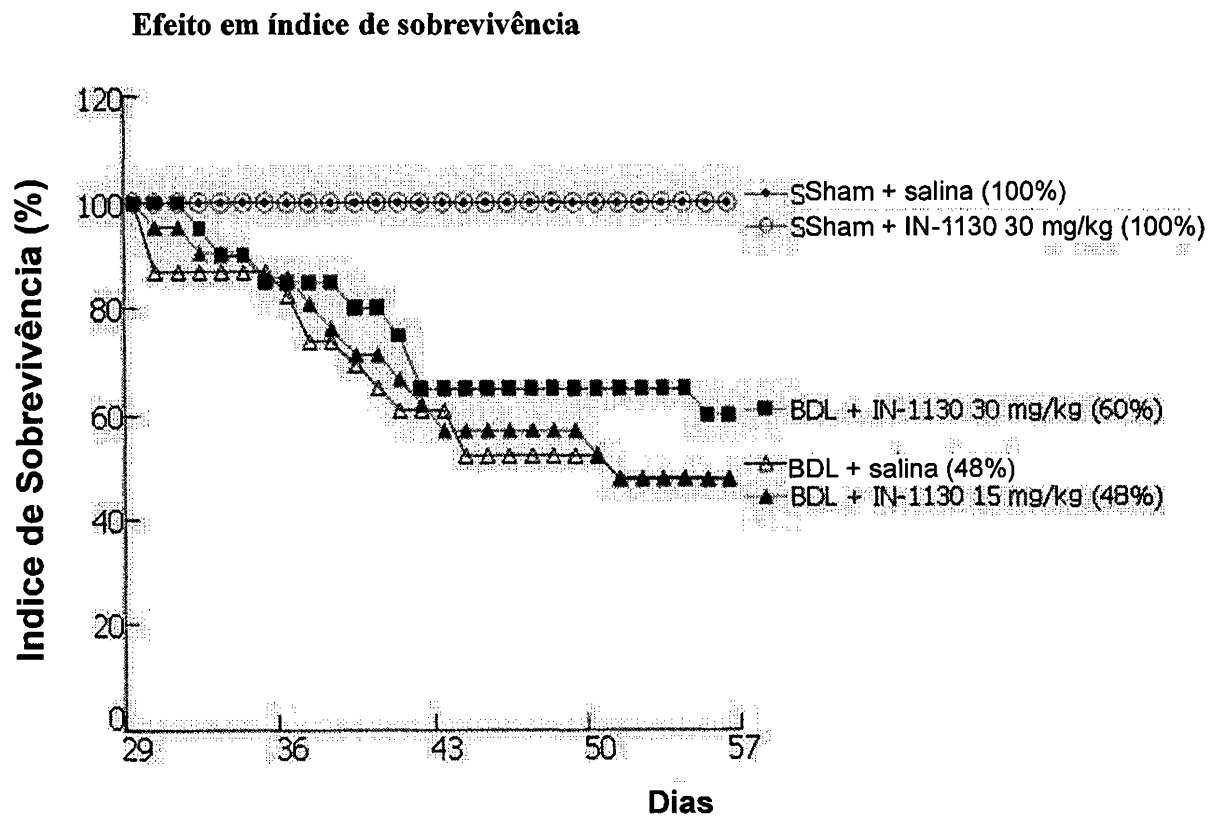


Figura 7A



Fibrose hepática induzida em ratos pela ligação do canal biliar (BDL) por 4 semanas, e em seguida foi administrada a medicação oralmente a ratos BDL três vezes por semana durante 4 semanas.

Figura 7B

Alteração histológica de corte do fígado

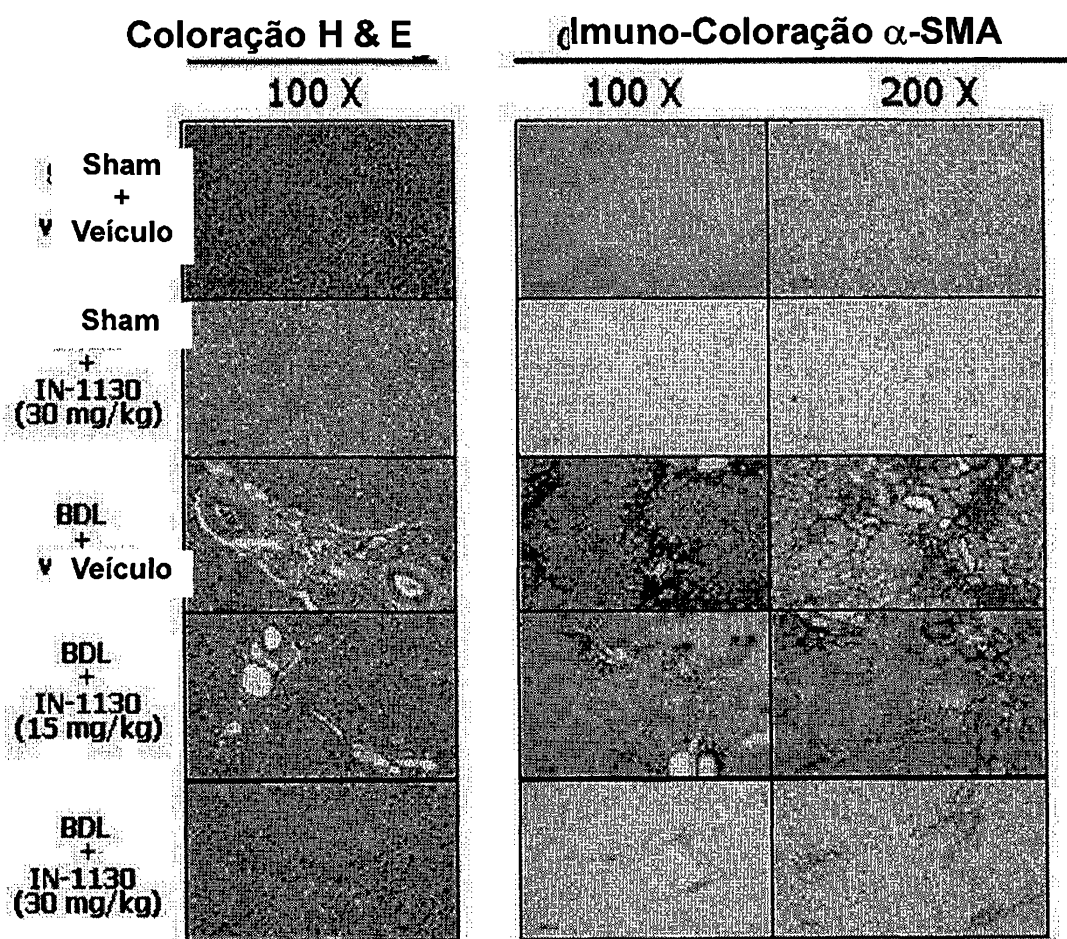


Figura 8

Tabela 2

Proteinoquinase	IC ₅₀ (μM)	% inibição em 10 μM	% inibição em 1 μM
ALK5	0.0053		
Ca ²⁺ /Calmodulina-Dep. II		1	
Cdk1/Ciclina B		-3	
Cdk2/Ciclina A		6	
Cdk5/p35		-2	
CHK1		10	
CHK2		18	
Receptor EGF		2	
ERK1		51	
GSK-3β		21	
Receptor HER2		11	
IKK-1		2	
IKK-2		1	
Receptor insulina		15	
JNK1α1		11	
JNK2α2		81	40
Lck		17	
Lyn A		37	
Lyn A		42	
MEK1		66	4
p38α		76	25
p38β		48	
p38δ		-19	
p38γ		15	

p70 ^{56k}		-3	
PKD1		3	
PKA, não-seletivo		27	
PKB α /Akt1		17	
PKC α		-6	
PKC β 1		10	
PKC β 2		-2	
PKC δ		3	
PKC ϵ		1	
PKC γ		3	
PKC η		-6	
PKC μ		64	31
PKC ζ		-9	
pp60 ^{C-SRC}		-3	