

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 876**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA LIMITADA

T7

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2011** **PCT/KR2011/004631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.01.2012** **WO12002680**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011** **E 11801087 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras limitación: **29.03.2017** **EP 2588479**

54 Título: **Imidazoles 2-piridil sustituidos como inhibidores terapéuticos de ALK5 y/o ALK4**

30 Prioridad:

29.06.2010 US 826338

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

25.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 535 876 T7

DESCRIPCIÓN

Imidazoles 2-piridil sustituidos como inhibidores terapéuticos de ALK5 y/o ALK4

La presente invención se relaciona con imidazoles 2-piridil sustituidos que son inhibidores del receptor del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) tipo 1 (ALK5) y/o del receptor de activina tipo I (ALK4), procedimientos para su preparación y uso en medicina, específicamente en el tratamiento y la prevención de una enfermedad mediada por estos receptores.

Antecedentes

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

La TGF- β 1 transduce señales a través de dos serina/treonina quinasas transmembranas únicas altamente conservadas, los receptores de TGF- β tipos I (ALK5) y II. Con la oligomerización inducida por ligandos, el receptor tipo II hiperfosforila los residuos de serina/treonina en la región GS de ALK5, que deriva en la activación de ALK5 creando un sitio de unión para las proteínas Smad. A su vez, el ALK5 activado fosforila las proteínas Smad2 y Smad 3 en el motivo SSXS C-terminal causando su disociación del receptor y la formación del complejo heterómero con Smad4. Los complejos Smad se translocan al núcleo, se unen a co-factores y co-moduladores de unión al ADN específicos para activar finalmente la transcripción de los componentes de la matriz extracelular e inhibidores de proteasas degradadoras de la matriz.

Las activinas transducen señales de manera similar a TGF- β . Las activinas se unen a la serina/treonina quinasa, al receptor tipo III de la activina (ActRIIB) y el receptor tipo II activado hiperfosforila los residuos de serina y treonina en la región GS de ALK4. ALK4 activado fosforila Smad2 y Smad3. La formación posterior de un complejo hetero-Smad con Smad 4 resulta en la regulación inducida por activina de la transcripción genética.

Varios estudios experimentales con animales demuestran una asociación entre la expresión glomerular de TGF- β y la fibrosis, incluso el modelo en ratas con Thy-1 de glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulonefritis anti-GBM en conejos y el modelo en ratas con nefrectomía 5/6 de la glomerulosclerosis segmentaria y focal, como ha sido analizado últimamente (por ejemplo, Bitzer, M. et al., *Kidney Blood Press. Res.* 21: 1-12 (1998)). El anticuerpo neutralizador de TGF- β mejora la histología glomerular en el modelo de nefritis Thy-1 (por ejemplo Border, W. A. et al., *Nature* 346: 371-374 (1990)).

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

La expresión genética de TGF- β y la producción de proteínas aumentan en una variedad de modelos animales con fibrosis pulmonar que incluye bleomicina, sílice, amianto y radiación (por ejemplo, Phan, S. H. y 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)). Se observa aumento coincidente de la proteína TGF- β 1 y la expresión genética del colágeno en tejidos adyacentes a partir de la fibrosis pulmonar idiopática en la fibrosis pulmonar humana (por ejemplo, Broekelmann, T. J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 6642-6646 (1991)). Se ha documentado una mayor producción de TGF- β en pacientes con sarcoidosis, neumoconiosis, asbestosis y fibrosis inducida por la radicación (por ejemplo, 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)). Los anticuerpos anti-TGF- β y los receptores solubles en TGF- β podrían parcialmente inhibir la fibrosis en modelos de roedores con fibrosis pulmonar inducida por bleomicina (por ejemplo, Giri, S. N. et al., *Thorax* 48: 959-966 (1993); Wang, Q. et al., *Thorax* 54: 805-812 (1999)). Se ha sostenido que el tabaquismo es uno de los factores más importantes que pueden causar una leve enfermedad en las vías respiratorias seguida por una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (por ejemplo, Wright, J. M. et al., *Am. Rev. Respir. Dis.* 146: 240-262 (1992)). La EPOC es un trastorno irreversible y lentamente progresivo caracterizado por la anomalía funcional de la obstrucción de las vías respiratorias. Se ha desarrollado la hipótesis que TGF- β está involucrado en la remodelación de las vías respiratorias ante trastornos inflamatorios crónicos de las vías respiratorias en trastornos como la EPOC (por ejemplo, Takizawa, H. *Int. J. Mol. Med.* 1: 367-378 (1998); Ning, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101: 14895-14900 (2004)).

Las células estrelladas hepáticas (HSC) son la fuente principal de proteínas de matriz extracelular en la fibrosis hepática. La producción de la matriz extracelular mediante las células estrelladas hepáticas aumenta notoriamente a través de la acción de TGF- β 1 (por ejemplo, Friedman, S. L., *Prog. Liver Dis.* 14: 101-130 (1996); Pietrangelo,

A., *Semin. Liver Dis.* 16: 13-30 (1996)). Los ratones transgénicos que sobreexpresan TGF- β 1 en el hígado desarrollan fibrosis hepática así como patologías extrahepáticas como fibrosis renal (por ejemplo, Sanderson, N. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92: 2572-2576 (1995)).

5 TGF- β 1 y sus receptores se sobreexpresan en vasos sanguíneos dañados y en lesiones vasculares fibroproliferativas que derivan en la sobreproducción de una matriz celular (por ejemplo, Saltis, J. et al., *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 23: 193-200 (1996); McCaffrey, T. A. et al., *J. Clin. Invest.* 96: 2667-2675 (1995)).

10 Los anticuerpos anti-TGF- β reducen la formación de cicatrices y mejoran la citoarquitectura de la neodermis en ratas (por ejemplo, Shah, M., *J. Cell. Sci.* 108: 985-1002 (1995)), mejoran la curación de las heridas córneas en conejos (por ejemplo, Moller-Pedersen, T., *Curr. Eye Res.* 17: 736-747 (1998)), y aceleran la curación de heridas por úlceras gástricas en ratas (por ejemplo, Ernst, H., *Gut* 39: 172-175 (1996)).

La fibrosis por radiación es una secuela frecuente de la sobreexposición terapéutica o accidental a la radiación en tejidos humanos normales. TGF- β 1 juega un rol central en el inicio, desarrollo y constancia de la fibrosis por radiación como se ha analizado recientemente (por ejemplo, Martin, M. et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 47: 277-290 (2000)).

15 El trasplante de órganos es complicado en muchas ocasiones a raíz del rechazo crónico y para algunos órganos como el riñón, constituye una de las formas principales de pérdida del injerto. En pacientes humanos, el rechazo crónico de trasplantes de pulmón y riñón está asociado con una mayor expresión de TGF- β en el tejido (por ejemplo, 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)).

20 TGF- β está implicado en las adherencias peritoneales (por ejemplo, Saed, G. M. et al., *Wound Repair Regen.* 7: 504-510 (1999)). Las adhesiones fibrosas peritoneal y subdérmica pueden evitarse gracias a los inhibidores de ALK5 y/o ALK4.

25 Los niveles de TGF- β 2 aumentan en casi la mitad de los ojos con glaucoma primario de ángulo abierto (POAG) y en la mayoría de los ojos con glaucoma juvenil en el humor acuoso de los ojos (por ejemplo, Picht, G. et al., *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 239: 199-207 (2001)). Se informa que tanto las isoformas TGF- β 1 como TGF- β 2 aumentan la producción de la matriz extracelular en los fibroblastos de cápsula de Tenon cultivados derivados de pacientes con glaucoma en pseudoexfoliación y POAG (por ejemplo, Kottler, U. B. et al., *Exp. Eye Res.* 80: 121-134 (2005)). La patente de Estados Unidos 2007/0142376 A1 divulga un tratamiento de glaucoma y control de presión intraocular utilizando agentes moduladores de ALK5, y un inhibidor de ALK5 reduce el nivel de fibronectina en segmentos anteriores humanos perfundidos tratados con TGF- β 2 y los niveles de fibronectina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) y péptido C del procolágeno tipo I en cultivos celulares de la red trabecular tratados con TGF- β 2.

35 Las células tumorales y las células estromales en los tumores en etapas avanzadas de cáncer generalmente sobreexpresan TGF- β . Esto deriva en la estimulación de la angiogénesis y la motilidad celular, la supresión del sistema inmune y mayor interacción de células tumorales con la matriz extracelular (por ejemplo, Hojo, M. et al., *Nature* 397: 530-534 (1999)). En consecuencia, las células tumorales se vuelven más invasivas y causan metástasis en órganos distantes (por ejemplo, Maehara, Y. et al., *J. Clin. Oncol.* 17: 607-614 (1999); Picon, A. et al., *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 7: 497-504 (1998)).

40 PAI-1 es el inhibidor fisiológico principal del activador tisular del plasminógeno y del activador del plasminógeno tipo uroquinasa. Los niveles altos de PAI-1 están asociados con la trombosis y la enfermedad vascular, lo que sugiere que PAI-1 plasmático alto puede promover un estado hipercoagulable por la interrupción del equilibrio natural entre la fibrinólisis y la coagulación (por ejemplo, Vaughan, D. E., *J. Invest. Med.* 46: 370-376 (1998)). Se sabe que TGF- β estimula la expresión de PAI-1 (por ejemplo, Dennler, S. et al., *EMBO J.* 17: 3091-3100 (1998)). En este sentido, la inhibición de la producción de PAI-1 con un inhibidor de la vía de señalización de TGF- β podría producir una terapia fibrinolítica nueva.

45 La señalización y sobreexpresión de la activina están ligadas a trastornos patológicos que incluyen una acumulación de la matriz extracelular y fibrosis (por ejemplo, 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)), respuestas inflamatorias (p.ej., Rosendahl, A. et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25: 60-68 (2001)), caquexia o debilidad (Matzuk, M. M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 8817-8821 (1994); Coerver, K. A. et al., *Mol. Endocrinol.* 10: 534-543 (1996); Cipriano, S. C. et al., *Endocrinology* 141: 2319-2327 (2000)), enfermedades o respuestas patológicas en el sistema nervioso central (por ejemplo, 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 hipertensión (por ejemplo, Dahly, A. J. et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 283: R757-767

(2002)). Los estudios han demostrado que TGF- β y activina pueden actuar de manera sinérgica para inducir la producción de matriz extracelular (por ejemplo, Sugiyama, M. et al., *Gastroenterology* 114: 550-558 (1998)).

Por lo tanto, resulta evidente que la inhibición de la fosforilación ALK5 y/o ALK4 de Smad2 y Smad3 mediante compuestos preferidos de la presente invención podría tratar y evitar trastornos que involucren estas vías de señalización.

Las patentes WO 00/61576 y US 2003/0149277 A1 divulgan derivados de triarilimidazol y sus usos como inhibidores de ALK5. La patente WO 01/62756 A1 divulga derivados de piridinilimidazol y sus usos como inhibidores de ALK5. La patente WO 02/055077 A1 divulga el uso de derivados de acetales cíclicos de imidazolilo como inhibidores de ALK5. La patente WO 03/087304 A2 divulga heteroarilos trisustituidos y sus usos como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. Las patentes WO 2005/103028 A1 y US 7,407,958 B2 divulgan imidazoles 2-piridil sustituidos como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. Especialmente, uno de los compuestos representativos reivindicado en las patentes WO 2005/103028 A1 y US 7,407,958 B2, IN-1130, demuestra su uso en varios modelos de animales como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. IN-1130 suprime efectivamente la fibrosis renal inducida por la obstrucción uretral unilateral (UUO), en ratas (Moon, J.-A. et al., *Kidney Int.* 70: 1234-1243 (2006)), mitiga la encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) en ratones SBE-luc y GFAP-luc inmunizados con MOG₃₅₋₅₅ (Luo, J. et al., *J. Clin. Invest.* 117: 3306-3315 (2007)), disminuye la fibrosis tunical y corrige la curvatura del pene en ratas (Ryu, J.-K. et al., *J. Sex. Med.* 6: 1284-1296 (2009)), y reduce notoriamente el volumen tumoral con mayor respuesta inmune en ratones tratados con la línea celular murina del cáncer de próstata Tramp C2 (Lee, G. T. et al., *J. Urol.* 180: 2660-2667 (2008)). Además la patente de Estados Unidos 2008/0319012 A1 divulga imidazoles 2-piridil sustituidos como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. Especialmente, uno de los compuestos representativos reivindicados en la patente de Estados Unidos 2008/0319012 A1, IN-1233, demuestra su uso en varios modelos de animales como inhibidores de ALK5 y/o ALK4. IN-1233 evita efectivamente el desarrollo y la progresión de la hipertensión arterial pulmonar en el modelo de rata expuesta a monocrotalina a través de la inhibición de la señalización de TGF- β (Long, L. et al., *Circulation* 119: 566-576 (2009)) y evita también la formación de tejido de granulación después de la colocación de un stent metálico en un modelo uretral de rata (Kim, J. H. et al., *Radiology* 255: 75-82 (2010)). Kim, D. et al. han sintetizado una serie de 4-(6-alkilpiridina-2-il)-5-(quinoxalin-6-il)imidazoles bencenosulfonamida sustituidos y los han evaluado para verificar su actividad inhibidora de ALK5 en ensayos de luciferasa reportera con base celular. Algunos han demostrado una inhibición de más de un 90% pero actividad MAP quinasa p38a inhibida solo en un bajo grado (Kim, D. et al., *Eur. J. Med. Chem.* 44(2): 568-576(2009)). La patente WO 2004/026859 se refiere a compuestos de imidazol como inhibidores de la vía de señalización del factor de crecimiento transformante y su uso en el tratamiento de estados de enfermedad, que incluyen cáncer y enfermedades fibróticas. Los imidazoles tienen un anillo C3-C20 mono-, bi- o policíclico saturado, insaturado o aromático como sustituyente que contiene opcionalmente heteroátomos y puede ser opcionalmente sustituido. Kim, Y. W. et al investigaron la farmacocinética y el metabolismo del inhibidor 3((5-(6-metilpiridina-2-il)-4-(quinoxalin-6-il)-1H-imidazol-2-il)metil)benzamida de ALK5 y concluyeron que esta sustancia tiene el potencial de servir como fármaco oral antifibrótico (Kim, Y. W. et al., *Xenobiotica* 38(3): 325-339(2008)). WO 2009/150547 se refiere al uso de imidazoles 2-piridil sustituidos que tienen residuos de naftilo, antracenilo o fenilo en el tratamiento de enfermedades mediadas por inhibidores de ALK4 o ALK5 o ambos.

Sumario de la invención

Solución del problema

Sorprendentemente, se ha descubierto que una clase de imidazoles 2-piridil sustituidos funcionan como inhibidores potentes y selectivos de ALK5 y/o ALK4 y por ende, tienen utilidad en el tratamiento, prevención y reducción de varias enfermedades mediadas por ALK5 y/o ALK4 como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones de exposición al fármaco, nefropatía asociada al VIH, nefropatía por trasplante, fibrosis hepática por etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del sistema hepatobiliar, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar por agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca post-infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, engrosamiento intimal, estenosis vascular, remodelación vascular inducida por hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, restenosis coronaria, restenosis periférica, restenosis de la carótida, restenosis inducida por stent, arteriosclerosis, cicatrización córneas, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma, presión intraocular, cicatriz excesiva hipertrófica o formación queloide en la dermis a raíz de la curación de una herida resultante de trauma o heridas quirúrgicas, adhesión subdérmica y peritoneal, escleroderma, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil, enfermedad de Peyronie, contractura de Dupuytren, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrosis inducida por radiación, trombosis, metástasis tumoral, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma, y carcinomas de pulmón, de pecho, de colon, riñón, ovario, cérvix, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza y cuello.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos y otras características mencionadas de la presente invención serán explicadas a continuación, junto con los dibujos que acompañan donde:

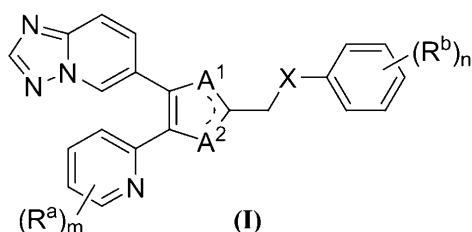
- 5 La Figura 1 muestra el efecto de los Ejemplos 2, 60, 86, 92 y 94 en la actividad de 3TP-Luc reportero inducido por TGF- β 1 en células HaCaT-3TP-Luc.
- La Figura 2 muestra el efecto de los Ejemplos 2, 60, 86, 92, y 94 en la actividad de 3TP-Luc reportero inducido por TGF- β 1 en células 4T1-3TP-Luc.
- La Figura 3 muestra el efecto del Ejemplo 2 en la translocación nuclear de Smad2/3 inducida por TGF- β 1 en células MCF10A.
- 10 La Figura 4 muestra el efecto del Ejemplo 2 en la migración celular inducida por TGF- β 1 en células MCF10A.
- Las Figuras 5a y 5b muestran el efecto del Ejemplo 2 en la invasión celular inducida por TGF- β 1 en células 4T1.
- (5a). Las células teñidas con DAPI que permanecen en el fondo. (5b). Promedio de células por vista obtenida de 5 campos aleatorios
- La Figura 6 muestra el efecto del Ejemplo 2 en el crecimiento celular de las células 4T1.
- 15 La Figura 7 muestra el efecto del Ejemplo 2 en el crecimiento celular de las células MCF10A.
- Las Figuras 8a y 8b muestran el efecto del Ejemplo 3 en metástasis del tumor de pecho hacia el pulmón en ratones BALB/c4T1 xenoinjertados. El Ejemplo 3 (13,6 o 27,3 mg/kg) disuelto en agua (vehículo) fue suministrado a ratones por vía oral dos veces por día (BID) durante cinco días consecutivos por semana durante cuatro semanas (8a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos (flechas blancas). (8b). Número de
- 20 nódulos metastásicos en toda la superficie del pulmón.
- Las Figuras 9a y 9b muestran el efecto del Ejemplo 2 en la metástasis del tumor de pecho hacia el pulmón en ratones BALB/c4T1 xenoinjertados. El Ejemplo 2 (5, 10, 20 o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (vehículo) fue suministrado a ratones por vía oral durante cinco días consecutivos por semana durante tres semanas (9a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos (9b). Número de
- 25 nódulos metastásicos en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón.
- Las Figuras 10a, 10b y 10c muestran el efecto del Ejemplo 2 en la metástasis del tumor de pecho hacia el pulmón en ratones BALB/c4T1 xenoinjertados. El Ejemplo 2 (5, 10, 20 o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (vehículo) fue suministrado a ratones por vía oral cada dos días (tres veces por semana) durante 24 días. (10a). Las manchas blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos. (10b). Número de nódulos
- 30 metastásicos en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón (10c). Efecto de la fosforilación de Smad2 inducida por TGF- β 1 en tejidos tumorales.
- Las Figuras 11a, 11b, y 11c muestran el efecto del Ejemplo 61 en la metástasis del tumor de pecho hacia el pulmón en ratones BALB/c 4T1 xenoinjertados. El Ejemplo 61 (43,6 mg/kg) disuelto en salina (vehículo) fue suministrado a ratones por vía intraperitoneal cada dos días (tres veces por semana) durante 2,5 semanas (11a). Las manchas
- 35 blancas en la superficie del pulmón indican nódulos metastásicos (11b). Número de nódulos metastásicos en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón. (11c). Volumen del tumor principal.
- Las Figuras 12a, 12b, 12c y 12d muestran el efecto del Ejemplo 61 en la metástasis del tumor de pecho hacia el pulmón en ratones MMTV/c-Neu. Los ratones MMTV/c-Neu con tumor fueron tratados por vía intraperitoneal con el Ejemplo 61 (43,6 mg/kg) cada dos días durante tres semanas. (12a). Tinción hematoxilina y eosina (H&E) del tumor
- 40 mamario y de los tejidos pulmonares. (12b). Número de lesiones metastásicas histológicamente detectables en el pulmón (12c). Volumen del tumor mamario. (12d). Nivel de ARNm- β -caseína.
- Las Figuras 13a y 13b muestran el efecto del Ejemplo 3 en la metástasis del tumor de pecho hacia el pulmón en ratones MMTV/c-Neu. Los ratones MMTV/c-Neu con tumor fueron tratados por vía intraperitoneal con el Ejemplo 3 (43,6 mg/kg) cada dos días durante diez semanas. (13a). Nivel de ARNm- β -caseína. (13b). Actividad de MMP-9 y
- 45 MMP-2 en el tumor mamario primario.
- Las Figuras 14a, 14b, 14c y 14d muestran el efecto del Ejemplo 3 en la fibrosis hepática ligada al conducto biliar en ratas. El Ejemplo 3 (21,8 o 43,6 mg/kg) disuelto en salina (vehículo) fue administrado a las ratas por vía oral tres veces por semana durante cuatro semanas a partir de la cirugía BDL. (14a). La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica y asparato aminotransferasa (AST). (14b). El nivel de la proteína pSmad3 en el
- 50 hígado. (14c). Nivel de α -SMA, fibronectina y vimentinas en el hígado. (14d). Tinción hematoxilina y eosina (H&E) de tejidos hepáticos.

5

10

10

15



20

25

30

40

40

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

Preferentemente, X es $-NR^2-$, donde R^2 es H.

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

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

10 Preferentemente, n es 1, 2, o 3.

Los compuestos específicos de la invención que pueden mencionarse incluyen los siguientes y las sales farmacéuticamente aceptables de estos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- [illegible]

- N*-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)fenil)metanosulfonamida;
*N*¹-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-*N*²,*N*²-dimetilbenceno-1,2-diamina;
*N*¹-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-*N*³,*N*³-dimetilbenceno-1,3-diamina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)anilina;
5 *N*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-morfolinoanilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-morfolinoanilina;
*N*³-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-4-fluoro-*N*¹,*N*¹-dimetilbenceno-1,3-diamina;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-(dimetilamino)benzonitrilo;
10 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-((dimetilamino)metil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
15 *N*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(morfolinometil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-(morfolinometil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-5-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina;
20 *N*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-3-(morfolinometil)anilina;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo;
25 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-2-((dimetilamino)metil)benzonitrilo;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-((dimetilamino)metil)benzonitrilo;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo;
30 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo;
35 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-(morfolinometil)benzonitrilo;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-2-(morfolinometil)benzonitrilo;
3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-5-(morfolinometil)benzonitrilo;
40 *N*-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-(2-(dimetilamino)etil)anilina;
N-(4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-(2-(dimetilamino)etil)anilina;

3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;
N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoroanilina;
N-((4-([1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-*N*-metilanilina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)benzonitrilo;
 5 3-((4-([1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)benzamida;
 6-(5-(6-metilpiridina-2-il)-2-(fenoximetil)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazol [1,5-a]piridina;
 6-(2-((2-fluorofenoxi)metil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 3-((4-([1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazol [1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metoxi)benzamida;
 10 6-(5-(6-metilpiridina-2-il)-2-(feniltiometil)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-((2-fluorofeniltio)metil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina.

Los compuestos de la presente invención son típicamente moléculas orgánicas pequeñas (moléculas pequeñas no peptídicas), generalmente de un tamaño menor a aproximadamente 1.000 daltons. Las moléculas pequeñas no peptídicas preferidas tienen pesos moleculares menores a aproximadamente 750 daltons, más preferentemente, menos de aproximadamente 500 daltons.

Los compuestos de fórmula (I) pueden suministrarse en la forma de un "profármaco" que está diseñado para liberar el compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo. Los diseños del profármaco formado son conocidos en la técnica y dependen de los sustituyentes incluidos en el compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, un sustituyente que contiene hidroxilo puede acoplarse a un vehículo que hace que el compuesto permanezca biológicamente inactivo hasta su liberación por parte de las enzimas endógenas o, por ejemplo, mediante enzimas dirigidas a un receptor o ubicación particular en el individuo.

Un compuesto de fórmula (I) que es ácido por naturaleza (por ejemplo, que tiene un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico) puede formar una sal farmacéuticamente aceptable como sodio, potasio, calcio y sales de oro. Además, en el alcance de la invención existen sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, y *N*-metilglucamina. Un compuesto de fórmula (I) puede ser tratado con un ácido para formar sales de adición ácida. Los ejemplos de dichos ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido *p*-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido acético, y otros ácidos minerales y orgánicos conocidos por los entendidos en la técnica. Las sales de adición ácida pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (I) en su forma de base libre con una cantidad suficiente de un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) para producir una sal de adición ácida (por ejemplo, una sal clorhídrica). La sal de adición ácida puede convertirse nuevamente en su forma de base libre tratando la sal con una solución básica acuosa diluible (por ejemplo, hidróxido de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, o amoníaco).

Algunos de los compuestos de la invención pueden cristalizarse o recristalizarse a partir de disolventes como disolventes acuosos u orgánicos. En dichos casos, se pueden formar solvatos. Esta invención incluye, dentro de su alcance, solvatos estequiométricos, que incluyen hidratos así como compuestos que contienen diferentes cantidades de agua que pueden producirse mediante procesos como liofilización.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros asimétricos y por ende pueden existir como enantiómeros o diastereómeros. Se entiende que la invención incluye ambas mezclas e isómeros individuales independientes de compuestos de fórmula (I). Además, algunos compuestos de fórmula (I) que contienen grupos alqueno pueden existir como isómeros *cis* o *trans*. En cada caso, la invención incluye ambas mezclas e isómeros individuales independientes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas tautómeras y la invención incluye ambas mezclas y tautómeros individuales independientes de estas.

En la invención también se incluyen derivados radioetiquetados de compuestos de fórmula (I) que son adecuados para estudios biológicos.

Como se utiliza en la presente, el término grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado que contiene entre 1 y 6 átomos. Un grupo alquilo puede ser recto o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquilo incluyen, a modo no taxativo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *n*-pentilo, y

n-hexilo. Un grupo alquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como alcoxi, cicloalquilo, amina, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo o mercapto.

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

- 5 Como se utiliza en la presente, el término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que contiene uno o más átomos halógenos. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen fluorometilo, clorometilo, bromometilo y trifluorometilo.

Como se utiliza en la presente, el término grupo “halo” se refiere a un flúor, cloro, bromo o yodo.

- 10 Como se utiliza en la presente, el término “alqueno” se refiere a un grupo carbono alifático que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y al menos un enlace doble. Como un grupo alquilo, un grupo alqueno puede ser recto o ramificado. Los ejemplos de un grupo alqueno incluyen, a modo no taxativo, vinilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo y 2-hexenilo. Un grupo alqueno puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como alcoxi, cicloalcoxi, amina, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo o mercapto.

- 15 Como se utiliza en la presente, el término grupo “alquino” se refiere a un grupo carbono alifático que contiene entre 2 y 6 átomos de carbono y tiene al menos un enlace triple. Un grupo alquino puede ser recto o ramificado. Los ejemplos de un grupo alquino incluyen, a modo no taxativo, etinilo, propargilo, y butinilo. Un grupo alquino puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes como alcoxi, cicloalcoxi, amina, nitro, carboxi, ciano, halo, hidroxilo, sulfo o mercapto.

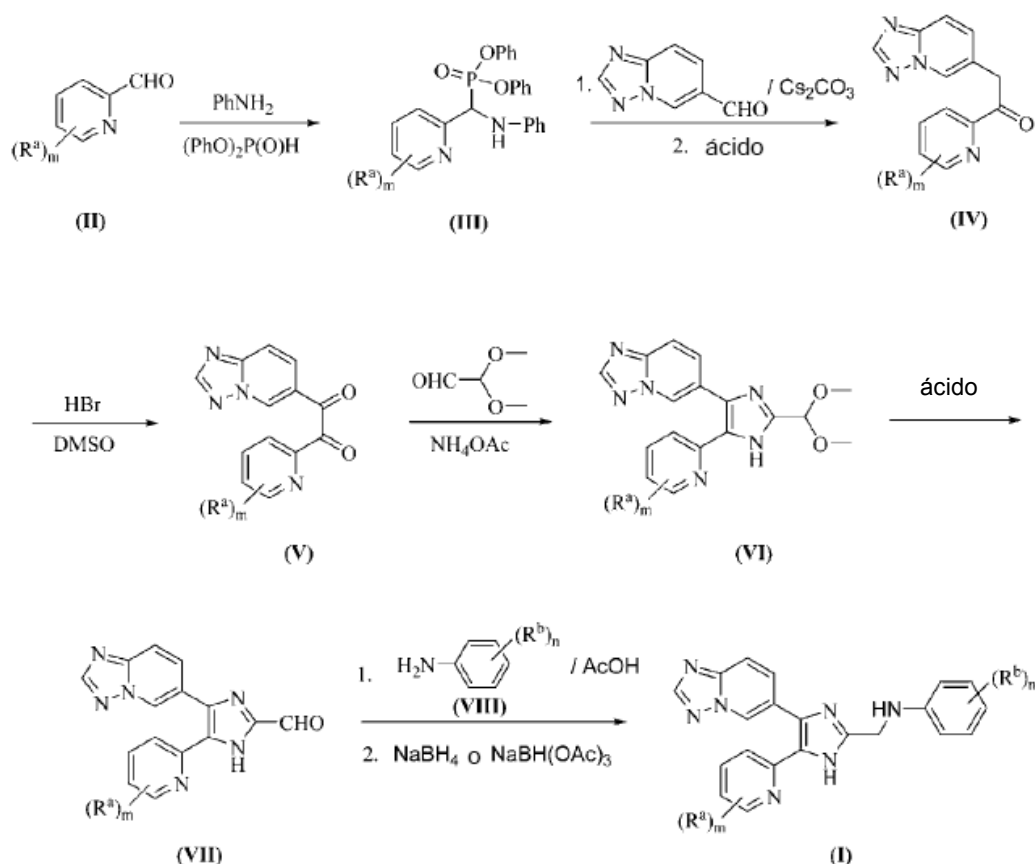
- 20 Como se utiliza en la presente el término “inhibidor de ALK5 y/o ALK4” se refiere a un compuesto, diferente a Smads inhibitorios, por ejemplo, Smad6 y Smad7, que inhiben selectivamente los receptores de ALK5 y/o ALK4 preferentemente sobre los receptores p38 o tipo II.

Como se utiliza en la presente, el término “enfermedad mediada por ALK5 y/o ALK4” se refiere a una enfermedad que es mediada (o modulada) por ALK4 y/o ALK5, por ejemplo, una enfermedad que es modulada por la inhibición de la fosforilación de Smad2 y Smad3 en las vías de señalización de TGF- β y/o activina.

- 25 Como se utiliza en la presente, el término “úlceras” se utiliza para incluir, a modo no taxativo, úlceras diabéticas, úlceras crónicas, úlceras gástricas, y úlceras del duodeno.

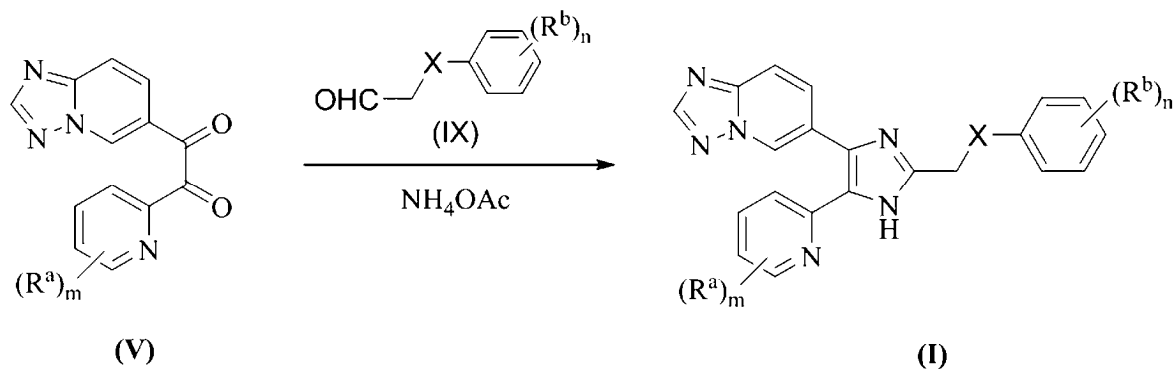
Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante un número de procedimientos conocidos de materiales de inicio comercialmente disponibles o conocidos. Si los materiales de inicio no están disponibles de una fuente comercial, pueden prepararse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Esquema 1



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

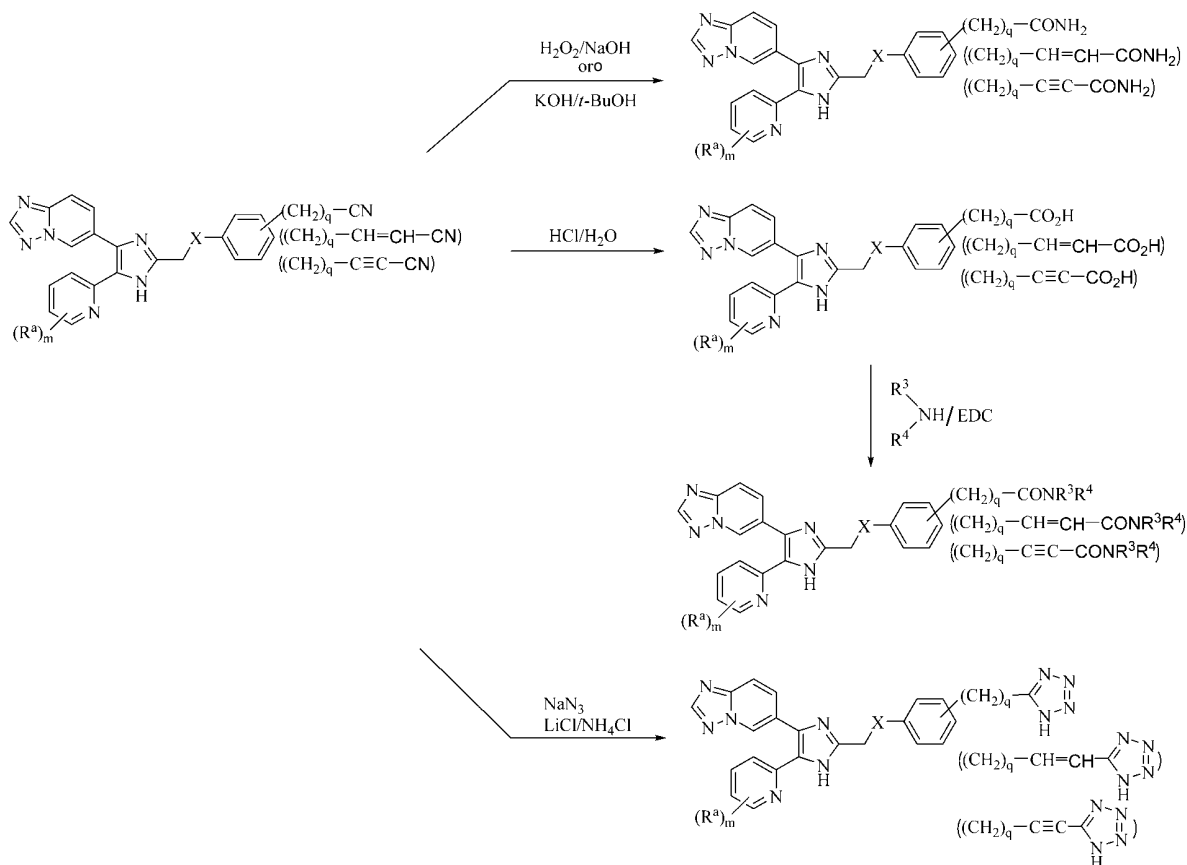
Esquema 2



En otro procedimiento, los compuestos de fórmula (I) donde A^1 es N y A^2 es NH, o A^1 es NH y A^2 es N, y X es —NR²—, —O—, o —S—, donde R² es alquilo C₁₋₃, se preparan de conformidad con el Esquema 2. La dicetona (**V**)

puede condensarse con un aldehído sustituido con R^b (IX) en presencia de un acetato de amonio para producir un compuesto de fórmula (I). R^a , R^b , m, y n han sido definidos anteriormente.

Esquema 3



- 5 Alternativamente, cuando los compuestos R^b de fórmula (I) son $-(CH_2)_q-CN$, $-(CH_2)_q-CH=CH-CN$, o $-(CH_2)_q-C\equiv C-CN$, se pueden funcionalizar para formar un compuesto de fórmula (I) como se describe en el Esquema 3. R^a , R^3 , R^4 , X, m, y q han sido definidos anteriormente.

Los compuestos resultantes de esta invención representados por la fórmula (I)-(X) pueden separarse y purificarse mediante procedimientos convencionales adecuados como una cromatografía de columna y recristalización.

- 10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, por vía oral, bucal, sub-lingual, rectal, vaginal, nasal, tópica o parenteral (que incluye la vía intravenosa, intramuscular, subcutánea e intracoronaria).

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

- 15 Las formulaciones también pueden contener vehículos convencionales compatibles como bases de crema o ungüento y etanol o alcohol oleico para lociones. Dichos vehículos pueden estar presentes entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 98% de la formulación. Más frecuentemente, se formarán hasta aproximadamente un 80% de la formulación.

Para la administración a una persona en tratamiento curativo o profiláctico de los trastornos identificados anteriormente, las dosis bucales, orales o sub-linguales de un compuesto de fórmula (I) oscilarán generalmente entre 50 y 5000 mg por día para un paciente adulto promedio (70 kg). Por lo tanto, para un paciente adulto típico, los comprimidos o cápsulas individuales contienen entre 25 y 500 mg de compuesto activo, en un vehículo o portador farmacéuticamente aceptable, para la administración en dosis únicas o múltiples, una vez o varias veces por día. Las dosis para la administración parenteral oscilarán generalmente entre 25 y 250 mg por dosis única según fuere requerido. En la práctica, el médico determinará el régimen de dosificación real que será el más adecuado para un paciente individual y variará con la edad, el peso y la respuesta de dicho paciente particular. Las dosis anteriormente

- 25

mencionadas son ejemplos del caso promedio pero pueden existir circunstancias individuales que ameriten intervalos de dosificación mayores o menores, y dichos intervalos se encuentran dentro del alcance de la invención.

Para uso humano, se puede administrar un compuesto de fórmula (I) solo pero generalmente se administrará en mezcla con un vehículo farmacéutico respecto de la vía de administración pretendida y de la práctica farmacéutica estándar. Por ejemplo, el compuesto puede administrarse por vía oral, bucal, sublingual, en la forma de comprimidos que contienen excipientes como almidón o lactosa o en cápsulas u óvulos solos o en una mezcla con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes saborizantes o colorantes. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables como un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, glicérido semi-sintético, como witepsol o mezclas de glicéridos como una mezcla de aceite de albaricoque y ésteres de PEG-6 o mezclas de PEG-8 y glicéridos caprílicos/cápricos). Un compuesto también puede inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, el compuesto se utiliza mejor en la forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos como manitol o glucosa, para producir la solución isotónica con sangre.

Por lo tanto, la invención proporciona en otro aspecto una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de esta, junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o una composición farmacéutica que contiene entidad, para uso en terapia.

La invención trata el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, o una composición farmacéutica que contiene entidad, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad, mediada por receptores de ALK5 y/o ALK4 en mamíferos.

Las enfermedades mediadas por ALK5 y/o ALK4 incluyen, a modo no taxativo, glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intestinal renal, fibrosis renal resultante de complicaciones por exposición a fármacos, nefropatía asociada con el VIH, nefropatía por trasplante, fibrosis hepática por etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del sistema hepatobiliar, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar por agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca post-infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, engrosamiento intimal, estenosis vascular, remodelación vascular inducida por hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, restenosis coronaria, restenosis periférica, restenosis carotídea, restenosis inducida por stent, arteriosclerosis, cicatrización ocular, cicatrización córnea, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma, presión intraocular, formación de cicatriz excesiva o hipertrófica o formación queloide en la dermis a raíz de una curación de heridas resultantes de trauma o heridas quirúrgicas, adhesión peritoneal y sub-dérmica, escleroderma, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil, enfermedad de Peyronie, contractura de Dupuytren, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrosis inducida por radiación, trombosis, metástasis tumoral, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma, y carcinomas de pulmón, de pecho, de colon, de riñón, de ovario, de cuello uterino, del tracto biliar, del tracto gastrointestinal, del páncreas, de la próstata, de la cabeza y del cuello.

La invención proporciona además un procedimiento para inhibir las vías de señalización de TGF- β y/o activina en seres humanos, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de Smad2 o Smad3 mediante ALK5 y/o ALK4.

La invención proporciona un procedimiento para reducir la acumulación de matriz celular excesiva en seres humanos mediante la inhibición de las vías de señalización de TGF- β y/o activina, por ejemplo, inhibiendo la fosforilación de Smad2 o Smad3 mediante ALK5 y/o ALK4.

La invención proporciona además un uso para tratar, prevenir o reducir la metástasis de células tumorales en seres humanos mediante la inhibición de la vía de señalización de TGF- β .

La invención proporciona un uso para tratar, prevenir o reducir carcinomas mediados por una sobreexpresión de TGF- β en seres humanos mediante la inhibición de la vía de señalización de TGF- β .

La invención proporciona un uso para tratar, prevenir, o reducir las lesiones vasculares en seres humanos mediante la inhibición de la vía de señalización de TGF- β .

La presente invención se ilustra en los siguientes Ejemplos, que no deberían limitar el alcance de la invención descrita en las reivindicaciones. En los Ejemplos, los espectros de masas por ionización por electrospray (ESI-MS) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Q-T of2 (Micromass, Manchester, Reino Unido).

Ejemplos

Ejemplo preparativo 1

Preparación de (6-metilpiridina-2-il)(fenilamino)metilfosfonato de difenilo (compuesto de fórmula (III), en el cual Ra = CH₃)

- 5 Una mezcla de 6-metilpiridina-2-carboxaldehído (2,12 g, 17,50 mmol), anilina (1,63 g, 17,50 mmol), fosfito de difenilo (4,92 g, 21,00 mmol) y octahidrato de cloruro de zirconilo (0,56 g, 1,75 mmol) se agitó a temperatura ambiente 1 h. La mezcla de reacción se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL), y la solución CH₂Cl₂ se lavó con agua (2 × 20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,96 g, 92%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,51 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,38 (dd, 1 H, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,27-7,22 (m, 4 H), 7,19-7,15 (m, 2 H), 7,14-7,07 (m, 4 H), 7,05-7,02 (m, 3 H), 6,80-6,74 (m, 3 H), 5,53 (pseudo t, 1 H, J = 7,4 Hz), 5,36 (dd, 1 H, J = 21,0, 8,2 Hz), 2,54 (s, 3 H).

Ejemplo preparativo 2

- 15 Preparación de (6-etilpiridina-2-il)(fenilamino)metilfosfonato de difenilo (compuesto de fórmula (III), en el cual Ra = CH₂CH₃)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 1 utilizando 6-etilpiridina-2-carboxaldehído en lugar de 6-metilpiridina-2-carboxaldehído. Rendimiento: 81%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,38 (dd, 1 H, J = 7,6, 2,0 Hz), 7,26-7,09 (m, 8 H), 7,07-7,00 (m, 5 H), 5,59 (pseudo t, 1 H, J = 7,0 Hz), 5,34 (dd, 1 H, J = 20,8, 8,0 Hz), 2,82 (q, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,28 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo preparativo 3

Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridina-2-il)etanona (compuesto de fórmula (IV), en el cual Ra = CH₃)

- 25 A una solución agitada de [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina-6-carbaldehído (2,50 g, 17,01 mmol) (que se preparó de conformidad con el procedimiento que se describe en WO 03/087304 A2) y (6-metilpiridina-2-il)(fenilamino)metilfosfonato de difenilo (7,32 g, 17,01 mmol) en una mezcla de THF (40 mL) y *i*-PrOH (10 mL) se agregó Cs₂CO₃ (7,20 g, 22,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una solución de HCl 3N (25 mL) se agregó por goteo a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 h. Esta se diluyó con metil éter de terc-butilo (40 mL) y se extrajo con HCl 1 N (2 × 35 mL). Los extractos acuosos se neutralizaron con KOH 50% hasta que se alcanzó un pH de 7-8. Los precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, y se secaron sobre P₂O₅ al vacío para proporcionar el compuesto del título (3,41 g, 80%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (d, 1 H, J = 0,8 Hz), 8,31 (s, 1 H), 7,88 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,73 (t, 1 H, superpuesto, J = 7,6 Hz), 7,71 (dd, 1 H, superpuesto, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,37 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 4,62 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H).

Ejemplo preparativo 4

- 35 Preparación de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-etilpiridina-2-il)etanona (compuesto de fórmula (IV) en el cual Ra = CH₂CH₃)

- 40 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 3 utilizando (6-etilpiridina-2-il)(fenilamino)metilfosfonato de difenilo en lugar de (6-metilpiridina-2-il)(fenilamino)metilfosfonato de difenilo. Rendimiento: 78%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,61 (dd, 1 H, J = 1,6, 0,8 Hz), 8,29 (s, 1 H), 7,88 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,74 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,70 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,54 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,37 (dd, 1 H, J = 7,6, 0,8 Hz), 4,62 (s, 2 H), 2,93 (q, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,39 (t, 3 H, J = 7,6 Hz).

Ejemplo preparativo 5

Preparación de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona (compuesto de fórmula (V), en el cual Ra = CH₃)

- 45 A una suspensión agitada de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridina-2-il)etanona (6,20 g, 24,57 mmol) en DMSO (48 mL) se agregó por goteo HBr (48 % p en agua, 5,96 g, 12,4 mL) a 0°C, y la mezcla se calentó a 60-70°C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se vertió en agua helada (20 mL), y se basificó hasta un pH de 10 con K₂CO₃ sólido. La mezcla se extrajo con CHCl₃ (2 × 250 mL), y la fase orgánica se lavó con agua (2 × 100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,02 g, 92%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,11 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,2 Hz), 8,47 (s, 1 H), 8,14 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 8,04 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,88 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,84 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,42 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 2,49 (s, 3 H).

Ejemplo preparativo 6

Preparación de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-etilpiridina-2-il)etano-1,2-diona (compuesto de fórmula (V), en el cual $R_a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 5 utilizando 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-etilpiridina-2-il)etanona en lugar de 2-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-1-(6-metilpiridina-2-il)etanona. Rendimiento: 79%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,11 (dd, 1 H, $J = 1,6, 0,8$ Hz), 8,42 (s, 1 H), 8,08 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,98 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,83 (dd, 1 H, superpuesto, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,82 (t, 1 H, superpuesto, $J = 7,6$ Hz), 7,38 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 2,71 (q, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 1,08 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz).

10 Ejemplo preparativo 7

Preparación de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (compuesto de fórmula (VI), en el cual $R_a = \text{CH}_3$)

Una solución agitada de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona (6,00 g, 22,49 mmol) en metil éter de terc-butilo (120 mL) se trató con glicoxal acetal dimetilo (solución 60 % p en agua, 7,8 mL, 44,98 mmol). Se agregó NH_4OAc (4,33 g, 56,2 mmol) en MeOH (60 mL) a esta, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la reacción se ajustó a 8 con solución de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrajo con CHCl_3 (2 $\times$ 150 mL), y la solución CHCl_3 se lavó con agua (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el compuesto del título (6,13 g, 78%) como una espuma amarilla clara. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,54 (br s, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,47 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,04 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 5,57 (s, 1 H), 3,48 (s, 6 H), 2,58 (s, 3 H).

Ejemplo preparativo 8

Preparación de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (compuesto de fórmula (VI), en el cual $R_a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 7 utilizando 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-etilpiridina-2-il)etano-1,2-diona en lugar de 1-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona. Rendimiento: 68%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10,67 (br s, 1 H), 8,97 (br s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,50 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,25 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,05 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 5,56 (s, 1 H), 3,46 (s, 6 H), 2,83 (q, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 1,31 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo preparativo 9

Preparación de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído (compuesto de fórmula (VII), en el cual $R_a = \text{CH}_3$)

6-(2-(Dimetoximetil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina (6,00 g, 17,12 mmol) se disolvió en HCl 1 N (120 mL), y la mezcla se calentó a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 0°C, y se neutralizó con solución de NaHCO_3 acuoso saturado. La mezcla se extrajo con MeOH 10% en CHCl_3 (3 $\times$ 200 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (4,69 g, 90%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,82 (s, 1 H), 9,01 (br s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 7,85 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,82 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,55 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,33 (br s, 1 H), 7,16 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 2,60 (s, 3 H).

Ejemplo preparativo 10

Preparación de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-carbaldehído (compuesto de fórmula (VII), en el cual $R_a = \text{CH}_2\text{CH}_3$)

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 9 utilizando 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina en lugar de 6-(2-(dimetoximetil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina. Rendimiento: 99%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d 6) δ 9,86 (t, 1 H, $J = 1,2$ Hz), 9,59 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,21 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,82 (br d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,73 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,69 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,08 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 2,71 (q, 2 H, $J = 7,6$ Hz), 1,16 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz).

Ejemplo preparativo 11

Preparación de 3-amino-5-(dimetilamino)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde $R_b = 3$ -ciano-5-dimetilamino). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 2 etapas.

Se agregaron 3-Bromo-*N,N*-dimetil-5-nitroanilina (1,73 g, 7,06 mmol) (que se preparó de conformidad con el procedimiento que se describe en J. Org. Chem. 60: 5091-5103 (2003)), piridina (24 mL), y CuCN (1,26 g, 2,14 mmol) a un tubo seco sellado. La mezcla se calentó a 220°C, agitándose durante 3,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 100°C, se vertió en un matraz que contenía una mezcla de amoníaco acuoso (100 mL) y agua (100 mL), y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La solución de EtOAc se lavó con solución de amoníaco diluida (100 mL), agua (100 mL) y salmuera (100 mL) sucesivamente, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo (0,44 g, 33%) como un sólido anaranjado. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,74 (dd, 1 H, *J* = 2,0, 1,2 Hz), 7,65 (t, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 7,11 (dd, 1 H, *J* = 2,4, 1,2 Hz), 3,10 (s, 6 H).

El compuesto nitro anterior, 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo (0,42 g, 2,22 mmol) en metanol (80 mL) se hidrogenó en presencia de Pd/C 10% (0,04 g) bajo una atmósfera de gas de hidrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través una almohadilla de Celite, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,29 g, 80%) como un líquido viscoso marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,35 (dd, 1 H, *J* = 2,4, 1,6 Hz), 6,28 (dd, 1 H, *J* = 2,0, 1,6 Hz), 6,14 (t, 1 H, *J* = 2,2 Hz), 3,76 (br s, 2 H), 2,92 (s, 6 H).

Ejemplo preparativo 12

Preparación de 3-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-(dimetilamino)metil-2-fluoro). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 3 etapas comenzando con comercialmente disponible 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno.

Una solución agitada de 2-fluoro-1-metil-3-nitrobenceno (15,80 g, 101,94 mmol) y *N*-bromosuccinimida (18,14 g, 101,94 mmol) en CCl₄ (400 mL) se trató con peróxido de benzoilo (0,37 g, 1,52 mmol). La mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante la noche y posteriormente se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se filtró nuevamente. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (8,11 g, 34%) como un sólido blancuzco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (m, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,30 (td, 1 H, *J* = 8,4, 1,6 Hz), 4,55 (d, 2 H, *J* = 1,6 Hz).

A una mezcla agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (0,70 g, 2,99 mmol) e hidrocloreuro de dimetilamina (0,48 g, 5,98 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se agregó por goteo trietilamina (0,91 g, 8,97 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL). La solución de EtOAc se lavó con agua (20 mL), se secó sobre anhidro Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,45 g, 76%) como un líquido viscoso amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,04-7,99 (m, 1 H), 7,78-7,73 (m, 1 H), 7,37 (td, 1 H, *J* = 8,0, 1,0 Hz), 3,64 (d, 2 H, *J* = 2,0 Hz), 2,29 (d, 6 H, *J* = 0,8 Hz).

Una mezcla del compuesto nitro anterior, 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina (0,45 g, 1,93 mmol), hierro en polvo (1,35 g, 2,41 mmol), HCl 2 N (1 mL), y etanol (5 mL) se calentó a temperatura de reflujo, agitándose durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través una almohadilla de Celite. El filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (10 mL) y se basificó con sólido K₂CO₃ hasta un pH de 10. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), y la solución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,35 g, 91%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,88 (td, 1 H, *J* = 7,8, 1,0 Hz), 6,72-6,67 (m, 2 H), 3,71 (br s, 2 H), 3,47 (d, 2 H, *J* = 1,6 Hz), 2,27 (s, 6 H).

Ejemplo preparativo 13

Preparación de 2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetilo))

A una solución agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenceno (2,00 g, 8,54 mmol) y pirrolidina (0,91 g, 12,82 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agregó trietilamina (1,72 g, 17,08 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 30 mL). La solución de EtOAc se lavó con salmuera (20 mL), se secó sobre anhidro Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 1-(2-fluoro-3-nitrobencil)pirrolidina (1,20 g, 63%) como un aceite viscoso. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8,02-7,97

(m, 1 H), 7,81-7,76 (m, 1 H), 7,36 (td, 1 H, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 3,81 (d, 1 H, $J = 2,0$ Hz), 2,62-2,58 (m, 4 H), 1,84-1,80 (m, 4 H).

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 12 utilizando 1-(2-fluoro-3-nitrobenzil)pirrolidina en lugar de 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina. Rendimiento: 80%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,87 (td, 1 H, $J = 8,0, 0,8$ Hz), 6,77 (td, 1 H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 6,68-6,64 (m, 1 H), 3,67 (d, 2 H, $J = 1,6$ Hz), 2,60-2,57 (m, 4 H), 1,82-1,78 (m, 4 H).

Ejemplo preparativo 14

Preparación de 2-fluoro-3-(morfolinometil)anilina (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 2-fluoro-3-(morfolinometilo))

- 10 Una solución agitada de 1-(bromometil)-2-fluoro-3-nitrobenzoceno (2,50 g, 10,6 mmol) y morfolina (2,78 g, 32,0 mmol) en tolueno (24 mL) se calentó a temperatura de reflujo durante 2,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y posteriormente se lavó con NaOH 1N (2 × 20 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 25 mL), y la solución combinada de tolueno y los extractos EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una
15 mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)morfolina (1,95 g, 89%) como un sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,02-7,97 (m, 1 H), 7,83-7,78 (m, 1 H), 7,36 (td, 1 H, $J = 8,0, 1,0$ Hz), 3,70-3,67 (m, 6 H), 2,51 (br t, 4 H, $J = 4,6$ Hz).

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 12 utilizando (4-(2-fluoro-3-nitrobenzil)morfolina) en lugar de 1-(2-fluoro-3-nitrofenil)-*N,N*-dimetilmetanamina. Rendimiento: 90%; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 6,87 (td, 1 H, $J = 8,0, 0,8$ Hz), 6,77 (td, 1 H, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 6,68-6,64 (m, 1 H), 3,68 (br t, 4 H, $J = 4,8$ Hz), 3,55 (d, 2 H, $J = 1,6$ Hz), 2,49 (br t, 4 H, $J = 4,8$ Hz).

Ejemplo preparativo 15

Preparación de 3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 5-ciano-2-(dimetilamino)metilo)

- 25 A una mezcla agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (5,00 g, 20,74 mmol) (que se preparó de conformidad con el procedimiento que se describe en WO 07/024945 A1) e hidrocloreto de dimetilamina (2,03 g, 24,89 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL) se agregó trietilamina (6,30 g, 62,23 mmol) por goteo a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 100 mL). La solución de CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro,
30 se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzoceno (3,58 g, 84%) como un sólido anaranjado. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,15 (br s, 1 H), 7,92 (br s, 1 H), 7,85 (br d, 1 H, $J = 7,2$ Hz), 3,80 (s, 2 H), 2,27 (s, 6 H).

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 4-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 91%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,02 (dd, 1 H, $J = 7,6, 0,4$ Hz), 6,91 (dd, 1 H, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 6,84 (d, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 5,05 (br s, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 2,18 (s, 6 H).

Ejemplo preparativo 16

- 40 Preparación de 3-amino-2-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-ciano-2-(dimetilamino)metilo)

- 45 A una mezcla agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 4,56 mmol) (que se preparó de conformidad con el procedimiento que se describe en Tetrahedron 40: 1863-1868 (1984)) e hidrocloreto de dimetilamina (0,74 g, 9,13 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó trietilamina (1,85 g, 18,25 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una
mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 2-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzonitrilo (0,75 g, 80%) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,93 (br d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,85 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,4$ Hz), 7,55 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 3,94 (s, 2 H), 2,24 (s, 6 H).

- 50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 2-((dimetilamino)metil)-3-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 93%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,00 (dd, 1 H, $J = 7,6, 0,8$ Hz), 6,83 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 5,06 (br s, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 2,29 (s, 6 H).

Ejemplo preparativo 17

Preparación de 3-amino-5-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-ciano-5-(dimetilamino)metilo)

- 5 A una mezcla agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1,50 g, 6,22 mmol) (que se preparó de conformidad con el procedimiento que se describe en J. Org. Chem. 55: 1040-1043 (1990)) e hidrocloreuro de dimetilamina (1,01 g, 12,44 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agregó trietilamina (1,88 g, 18,66 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una
- 10 mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-((dimetilamino)metil)-5-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 87%) como un líquido viscoso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,45 (s, 1 H), 8,40 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 8,01 (s, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,30 (s, 6 H).

- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 3-((dimetilamino)metil)-5-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 98%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,96 (m, 1 H), 6,88 (br d, 1 H, J = 0,8 Hz), 6,80 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 3,86 (br s, 2 H), 3,34 (s, 2 H), 2,24 (s, 6 H).
- 15

Ejemplo preparativo 18

Preparación de 3-amino-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 5-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetilo))

- 20 A una solución agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (5,12 g, 21,57 mmol) y pirrolidina (1,84 g, 25,88 mmol) en CH₂Cl₂ (72 mL) se agregó trietilamina (6,54 g, 64,71 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 100 mL). La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de
- 25 EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (2,24 g, 45%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,16 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 7,94 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,83 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 3,99 (s, 2 H), 2,54 (br s, 4 H), 1,79 (m, 4 H).

- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 3-nitro-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 91%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,91 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,84 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 5,08 (br s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,47 (br s, 4 H), 1,78 (br s, 4 H).
- 30

Ejemplo preparativo 19

Preparación de 3-amino-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-ciano-2-(pirrolidin-1-ilmetil))

- 35 A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 4,56 mmol) y pirrolidina (0,65 g, 9,13 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agregó trietilamina (1,85 g, 18,25 mmol) por goteo a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). La solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de
- 40 EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (0,96 g, 91%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,83 (dd, 1 H, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,52 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,14 (s, 2 H), 2,52 (br s, 4 H), 1,72 (br s, 4 H).

- El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 3-nitro-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 93%; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,13 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,99 (dd, 1 H, J = 7,8, 1,2 Hz), 6,82 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 5,11 (br s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 2,58 (br s, 4 H), 1,81 (br s, 4 H).
- 45

Ejemplo preparativo 20

Preparación de 3-amino-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-ciano-5-(pirrolidin-1-ilmetil))

- 50 A una solución agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1,50 g, 6,22 mmol) y pirrolidina (0,53 g, 7,46 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se agregó trietilamina (1,88 g, 18,68 mmol) por goteo a 0°C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre anhidro Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice

utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-nitro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo (1,30 g, 90%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (br s, 1 H), 8,39 (br t, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 8,02 (br s, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 2,56 (br s, 4 H), 1,84 (br s, 4 H).

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 3-nitro-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 85%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6,99 (pseudo t, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 6,94 (pseudo t, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 6,79 (dd, 1 H, $J = 2,4, 1,6$ Hz), 3,87 (br s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,54 (m, 4 H), 1,81 (m, 4 H).

Ejemplo preparativo 21

- 10 Preparación de 3-amino-4-(morfolinometil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 5-ciano-2-(morfolinometilo))

15 A una solución agitada de 4-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (7,12 g, 29,55 mmol) y morfolina (3,09 g, 35,45 mmol) en CH_2Cl_2 (98 mL) se agregó trietilamina (8,97 g, 88,64 mmol) por goteo a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (40 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 mL). La solución de CH_2Cl_2 se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 4-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo (5,84 g, 80%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,12 (s, 1 H), 7,83 (br s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,67 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz), 2,45 (t, 4 H, $J = 4,6$ Hz).

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 4-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 78%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,05 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,92 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 6,86 (d, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 5,02 (br s, 2 H), 3,68 (br t, 4 H, $J = 4,0$ Hz), 3,53 (s, 2 H), 2,41 (br s, 4 H).

Ejemplo preparativo 22

- 25 Preparación de 3-amino-2-(morfolinometil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-ciano-2-(morfolinometilo))

30 A una solución agitada de 2-(bromometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,10 g, 4,56 mmol) y morfolina (0,80 g, 9,13 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó trietilamina (1,85 g, 18,25 mmol) por goteo a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×50 mL). La solución CH_2Cl_2 se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 2-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo (1,02 g, 90%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (br d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,84 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,2$ Hz), 7,56 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 3,99 (s, 2 H), 3,60 (br t, 4 H, $J = 4,4$ Hz), 2,46 (br s, 4 H).

- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 2-(morfolinometil)-3-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 82%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,15 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,83 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 5,00 (br s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,69 (br s, 4 H), 2,50 (br s, 4 H).

Ejemplo preparativo 23

- 40 Preparación de 3-amino-5-(morfolinometil)benzonitrilo (compuesto de fórmula (VIII) donde Rb = 3-ciano-5-(morfolinometilo))

45 A una solución agitada de 3-(bromometil)-5-nitrobenzonitrilo (1,50 g, 6,22 mmol) y morfolina (0,65 g, 7,46 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se agregó trietilamina (1,88 g, 18,66 mmol) por goteo a 0°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y posteriormente se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3×50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-(morfolinometil)-5-nitrobenzonitrilo (0,87 g, 85%) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (br s, 1 H), 8,41 (br s, 1 H), 8,01 (br s, 1 H), 3,74 (br t, 4 H, $J = 4,4$ Hz), 3,64 (s, 2 H), 2,48 (br t, 4 H, $J = 4,4$ Hz).

- 50 El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo preparativo 11 utilizando 3-(morfolinometil)-5-nitrobenzonitrilo en lugar de 3-(dimetilamino)-5-nitrobenzonitrilo. Rendimiento: 85%; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,00 (br t, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 6,93 (br s, 1 H), 6,81 (dd, 1 H, $J = 2,4, 1,6$ Hz), 3,88 (br s, 2 H), 3,74 (br t, 4 H, $J = 4,6$ Hz), 3,44 (s, 2 H), 2,47 (br s, 4 H).

Ejemplo preparativo 24

Preparación de 2-(2-fluorofenoxi)acetaldehído (compuesto de fórmula (IX) donde Rb = 2-fluoro, X = O). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 2 etapas.

5 Una mezcla agitada de 2-fluorofenol (1,00 g, 8,92 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (1,75 g, 8,92 mmol), y K_2CO_3 (1,47 g, 10,7 mmol) en DMF anhidro (10 mL) se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada fría (15 mL) y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). La solución de EtOAc se lavó con agua (25 mL) y salmuera (25 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 1-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluorobenceno (1,65 g, 81%) como un líquido viscoso. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,09-6,96 (m, 3 H), 6,93-6,87 (m, 1 H), 4,85 (t, 1 H, $J = 5,2$ Hz), 4,07 (d, 2 H, $J = 5,2$ Hz), 3,82-3,74 (m, 2 H), 3,69-3,61 (m, 2 H), 1,24 (t, 6 H, $J = 7,0$ Hz).

10 A una solución agitada de 1-(2,2-dietoxietoxi)-2-fluorobenceno (1,65 g, 7,23 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (50 mL) y agua (40 mL) a 0°C se agregó HCl conc. (17,6 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con EtOAc (2 × 200 mL). La solución de EtOAc se secó sobre anhidro Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,78 g, 71%) como un líquido viscoso. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,87 (s, 1 H), 7,12 (ddd, 1 H, $J = 11,4, 8,2, 1,6$ Hz), 7,08-7,04 (m, 1 H), 7,01-6,95 (m, 1 H), 6,91 (td, 1 H, $J = 8,2, 1,6$ Hz), 4,63 (s, 2 H).

20 Ejemplo preparativo 25

Preparación de 2-(2-fluorofeniltio)acetaldehído (compuesto de fórmula (IX) donde Rb = 2-fluoro, X = S). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 2 etapas.

25 Una mezcla de 2-fluorothiofenol (1,00 g, 7,80 mmol), bromoacetaldehído dietilacetal (1,41 mL, 9,36 mmol), y Cs_2CO_3 (3,05 g, 9,36 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se agitó bajo N_2 a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través un embudo sinterizado, y el filtrado se diluyó con agua (20 mL). La mezcla acuosa se extrajo con Et_2O (3 × 100 mL), y la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar (2,2-dietoxietil)(2-fluorofenil)sulfano (1,81 g, 95%) como un líquido viscoso. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,46-7,41 (m, 1 H), 7,24-7,18 (m, 1 H), 7,09-7,02 (m, 1 H), 4,64 (t, 1 H, $J = 5,6$ Hz), 3,69-3,61 (m, 2 H), 3,56-3,49 (m, 2 H), 3,10 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 1,17 (t, 6 H, $J = 7,2$ Hz).

30 A una solución agitada de (2,2-dietoxietil)(2-fluorofenil)sulfano (1,00 g, 4,09 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (30 mL) y agua (25 mL) a 0°C se agregó HCl conc. (9 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ saturado, y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 50 mL). La fase orgánica se lavó con agua (50 mL), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,59 g, 85%) como un líquido viscoso, que se utilizó inmediatamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,56 (td, 1 H, $J = 3,2, 1,2$ Hz), 7,42-7,38 (m, 1 H), 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,12-7,06 (m, 2 H), 3,58 (d, 2 H, $J = 3,2$ Hz).

Ejemplo preparativo 26

40 Preparación de 3-(metil(2-oxoetil)amino)benzonitrilo (compuesto de fórmula (IX) donde Rb = 3-ciano, X = NMe). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 3 etapas comenzando con 3-aminobenzonitrilo comercialmente disponible.

45 A una solución agitada de 3-aminobenzonitrilo (2,50 g, 21,10 mmol) en DMSO anhidro (30 mL) a 0°C se agregó en porciones NaH (0,61 g, 25,39 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min y posteriormente se trató con bromoacetaldehído dietilacetal (4,20 g, 21,10 mmol). Después de 2 h, se agregó lentamente NH_4Cl acuoso saturado (20 mL) a 0°C, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 × 50 mL). La solución de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-(2,2-dietoxietilamino)benzonitrilo (0,86 g, 17%) como un aceite anaranjado claro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,22 (td, 1 H, $J = 7,8, 0,6$ Hz), 6,97 (m, 1 H), 6,84-6,81 (m, 2 H), 4,67 (t, 1 H, $J = 5,4$ Hz), 3,77-3,69 (m, 2 H), 3,61-3,53 (m, 2 H), 3,24 (d, 2 H, $J = 5,6$ Hz), 1,24 (t, 6 H, $J = 7,0$ Hz).

50 A una solución agitada de 3-(2,2-dietoxietilamino)benzonitrilo (0,84 g, 3,59 mmol) en DMF anhidro (5 mL) a 0°C se agregó en porciones NaH (0,10 g, 4,30 mmol). Después de 20 min, se agregó MeI (0,61 g, 4,30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y a esto se agregó por goteo solución de NH_4Cl acuosa (10 mL). La mezcla acuosa se extrajo con $CHCl_3$ (2 × 30 mL), y la fase orgánica se secó sobre anhidro Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar 3-((2,2-dietoxietil)(metil)amino)benzonitrilo (0,65 g, 73%) como un líquido viscoso. ^1H NMR (400 MHz,

CDCl₃): δ 7,28-7,24 (m, 1 H), 6,96-6,93 (m, 3 H), 4,60(t, 1 H, *J* = 5,2 Hz), 3,76-3,69 (m, 2 H), 3,55-3,47 (m, 2 H), 3,46 (d, 2 H, *J* = 5,2 Hz), 3,02 (s, 3 H), 1,20 (t, 6 H, *J* = 7,0 Hz).

A una solución agitada de 3-((2,2-dietoxietil)(metil)amino)benzonitrilo (0,65 g, 2,61 mmol) en anhídrido dioxano (6 mL) a 0°C se agregó por goteo HCl 1 N (4,30 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con NaHCO₃ acuoso solución, y se extrajo con CHCl₃ (2 × 30 mL). La solución CHCl₃ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,24 g, 52%) como un líquido viscoso, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,74 (t, 1 H, *J* = 0,8 Hz), 7,29 (ddd, 1 H, *J* = 8,8, 7,4, 0,8 Hz), 7,02 (ddd, 1 H, *J* = 7,4, 0,8, 1,2 Hz), 6,86 (dd, 1 H, *J* = 2,4, 1,2 Hz), 6,82 (ddd, 1 H, *J* = 8,8, 2,4, 1,2 Hz) 4,14 (d, 2 H, *J* = 0,8 Hz), 3,10 (s, 3 H).

Ejemplo preparativo 27

Preparación de 2-((2-fluorofenil)(metil)amino)acetaldehído (compuesto de fórmula (IX) donde Rb = 2-fluoro, X = NMe). Este compuesto se preparó mediante las siguientes 3 etapas comenzando con 2-fluoroanilina comercialmente disponible.

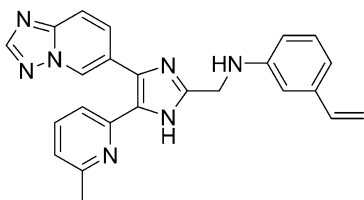
A una mezcla agitada de 2-fluoroanilina (2,00 g, 17,90 mmol), bromoacetaldehído dimetilacetal (3,25 mL, 21,40 mmol), y Cs₂CO₃ (11,70 g, 35,80 mmol) en DMF anhídrido (10 mL) se calentó hasta 120°C durante la noche. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se extrajo con Et₂O (2 × 150 mL). La solución de Et₂O se lavó con agua (4 × 50 mL) y salmuera (2 × 50 mL), se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de EtOAc y hexano como eluyente para proporcionar *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoroanilina (2,00 g, 49%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7,03-6,95 (m, 2 H), 6,82-6,77 (m, 1 H), 6,71-6,65 (m, 1 H), 4,72 (t, 1 H, *J* = 5,6 Hz), 3,78-3,71 (m, 2 H), 3,62-3,54 (m, 2 H), 3,29 (d, 2 H, *J* = 5,6 Hz), 1,26-1,22 (m, 6 H).

A una solución agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoroanilina (1,00 g, 4,40 mmol) en DMF anhídrido (10 mL) a 0°C se agregó NaH (0,16 g, 6,60 mmol) en porciones. Después de 30 min, se agregó MeI (0,5 mL, 8,80 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL), y la solución de EtOAc se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre anhídrido Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoro-*N*-metilanilina (0,41 g, 38%) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,05-6,96 (m, 3 H), 6,83-6,81 (m, 1 H), 4,69 (t, 1 H, *J* = 5,2 Hz), 3,72-3,64 (m, 2 H), 3,55-3,49 (m, 2 H), 3,33 (dd, 2 H, *J* = 5,2, 1,2 Hz), 2,97 (s, 3 H), 1,19-1,53 (m, 6 H).

A una solución agitada de *N*-(2,2-dietoxietil)-2-fluoro-*N*-metilanilina (0,40 g, 1,60 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) a 0°C se agregó por goteo HCl 2,5 N (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se neutralizó con NaHCO₃ saturado solución, y se extrajo con CHCl₃ (2 × 50 mL). La solución de CHCl₃ se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,27 g, 98%) como un aceite incoloro, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,80 (dd, 1 H, *J* = 2,4, 1,2 Hz), 7,07-6,89 (m, 4 H), 3,91 (dd, 2 H, *J* = 1,8, 0,8 Hz), 2,97 (s, 3 H).

Ejemplo de práctica 1

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

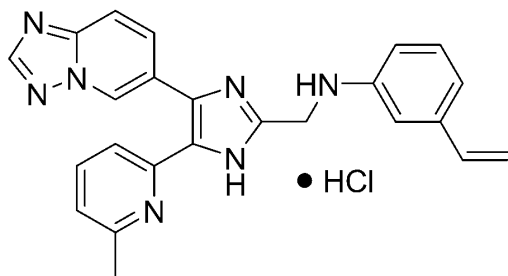


A una solución agitada de 4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (4,00 g, 13,14 mmol) en 1,2-dicloroetano (240 mL) se agregaron 3-vinilanilina (2,36 g, 19,71 mmol) y AcOH (0,79 g, 13,14 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó NaBH(OAc)₃ (5,56 g, 26,20 mmol). La mezcla se agitó a 40°C durante la noche, y posteriormente el pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 a 0°C con solución 10% de K₂CO₃. La mezcla de reacción se extrajo con MeOH 5% en CHCl₃ (2 × 200 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (2,89 g, 63%) como un sólido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,59 (br s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H, *J* = 9,2 Hz), 7,77 (d, 1 H, *J* = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 7,20 (br d, 1 H, superpuesto, *J* = 7,6 Hz), 7,15 (t, 1 H, superpuesto, *J* = 7,8 Hz), 7,00 (d, 1

H, $J = 8,0$ Hz), 6,86 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,75 (t, 1 H, $J = 2,0$ Hz), 6,63 (dd, 1 H, superpuesto, $J = 17,6, 10,8$ Hz), 6,61 (dd, 1 H, superpuesto, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 5,69 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1 H, $J = 10,8, 0,8$ Hz), 4,55 (s, 2 H), 4,39 (br s, 1 H), 2,51 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 408,21 (MH^+).

Ejemplo de práctica 2

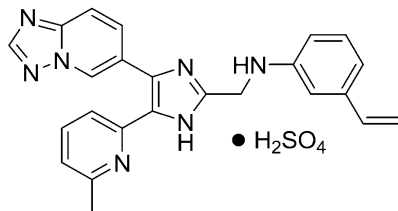
- 5 Preparación de hidrocloreto de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (Ejemplo 38)



- Una suspensión agitada de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (1,00 g, 2,45 mmol) en $CHCl_3$ anhidro (12 mL) se calentó a $50^\circ C$ para proporcionar una transparente solución. La solución de $CHCl_3$ se enfrió a $0^\circ C$ y se agregó HCl 1,0 M en Et_2O (7,36 mL, 7,36 mmol). Después de 5 min, los precipitados se filtraron bajo N_2 y se secaron bien sobre P_2O_5 al vacío para proporcionar el compuesto del título (1,07 g, 98%) como un polvo amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,49 (dd, 1 H, $J = 1,6, 0,8$ Hz), 8,65 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,86 (dd, 1 H, superpuesto, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,85 (t, 1 H, superpuesto, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,12 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (t, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 6,79 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,71 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 6,64 (dd, 1 H, $J = 17,6, 11,2$ Hz), 5,80 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,20 (dd, 1 H, $J = 11,2, 0,8$ Hz), 4,79 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H).

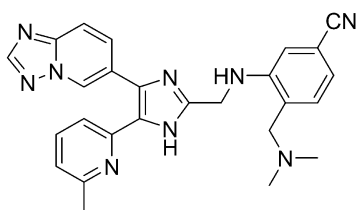
Ejemplo de práctica 3

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



- A una suspensión agitada de *N*-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)-3-vinilanilina (100 mg, 0,25 mmol) en EtOH anhidro (2 mL) a $0^\circ C$ se agregó H_2SO_4 10% en EtOH anhidro (0,20 mL, 0,37 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O anhidro (8 mL) y se agitó durante 10 min adicionales. Los precipitados se filtraron bajo N_2 , se lavaron con Et_2O anhidro (4×4 mL), y se secaron bien sobre P_2O_5 al vacío para proporcionar el compuesto del título (79 mg, 64%) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,40 (dd, 1 H, $J = 1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,43 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,80 (br s, 1 H), 6,79 (d, 1 H, superpuesto, $J = 7,6$ Hz), 6,64 (dd, 1 H, superpuesto, $J = 17,6, 11,2$ Hz), 6,63 (dd, 1 H, superpuesto, $J = 7,6, 2,0$ Hz), 5,74 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1 H, $J = 11,2, 0,8$ Hz), 4,68 (s, 2 H), 2,58 (s, 3 H).

Ejemplo de práctica 4



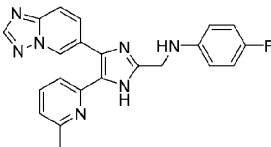
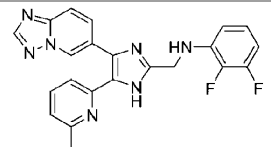
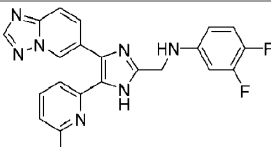
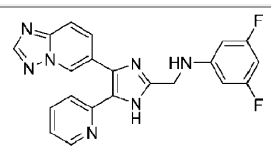
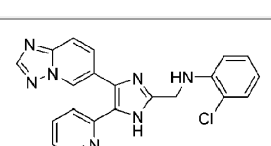
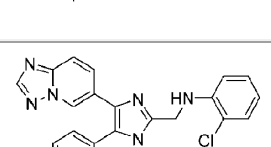
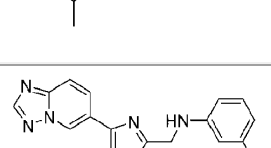
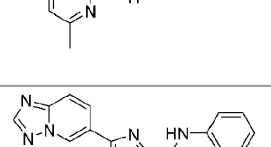
Preparación de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metilamino)-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (Ejemplo 116)

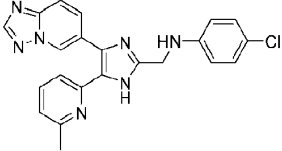
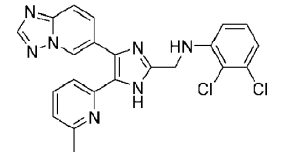
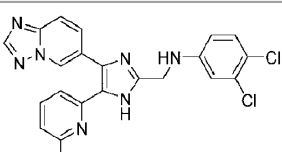
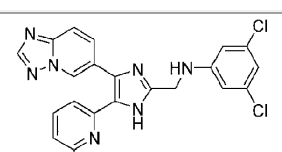
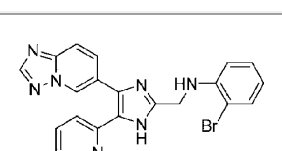
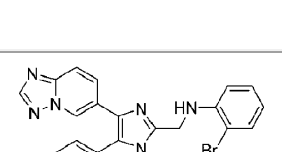
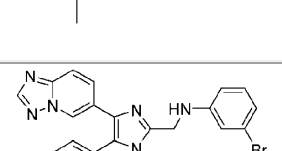
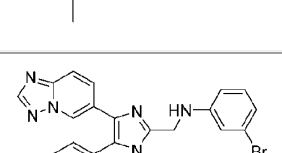
A una solución agitada de 4-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-carbaldehído (0,50 g, 1,64 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se agregaron 3-amino-4-((dimetilamino)metil)benzonitrilo (0,43 g, 2,46 mmol) y AcOH (0,20 g, 3,29 mmol), y la mezcla se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en MeOH anhidro (30 mL). A una solución metanólica a 0°C se agregó NaBH₄ (0,25 g, 6,57 mmol), y posteriormente la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h adicionales. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a 7-8 a 0°C con 1 N HCl, y se eliminó el MeOH bajo presión reducida. La mezcla acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 50 mL), y la solución de CH₂Cl₂ se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (0,60 g, 79%) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1 H, *J* = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, *J* = 9,2, 0,8 Hz), 7,47 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,23 (br d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,09 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 6,98 (dd, 1 H, *J* = 7,6, 1,6 Hz), 6,93 (br s, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,33 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 464,23 (MH⁺).

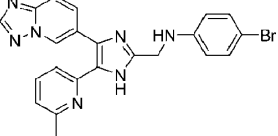
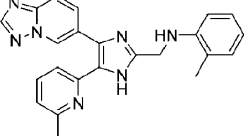
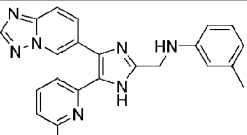
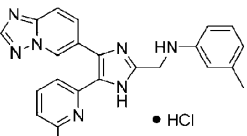
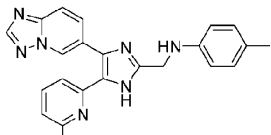
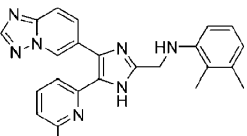
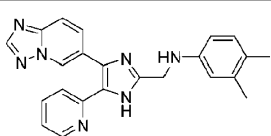
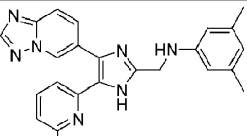
Los compuestos que se enumeran en la siguiente Tabla 1 se prepararon de manera análoga a los que se describen en los Ejemplos de Práctica 1-4 anteriores. Los datos de espectroscopía de masa de estos compuestos se incluyen en la Tabla 1.

TABLA 1

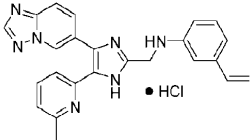
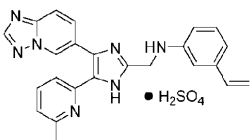
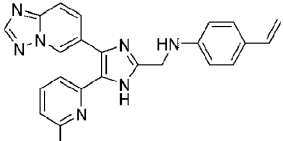
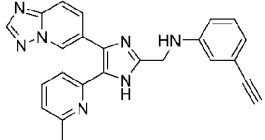
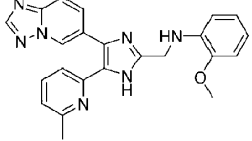
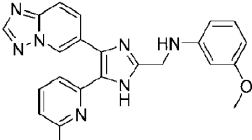
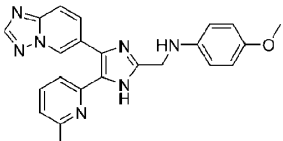
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) <i>m/z</i> (MH ⁺)
1		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,43 (s ancho, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,25-7,19 (m, 3 H), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,80 (tt, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,74-6,72 (m, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H)	382,19
2		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,34 (s ancho, 1 H), 8,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,35 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,97-6,90 (m, 2 H), 6,94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,72 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 6,69-6,63 (m, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H),	400,18
3		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,44 (d, 1 H, <i>J</i> = 0,8 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,83 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,53 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,10 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 12,0, 8,0, 1,2 Hz), 7,01 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,88 (br t, 1 H, <i>J</i> = 8,6 Hz), 6,70-6,64 (m, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H)	
4		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,0, 0,8 Hz), 8,64 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Hz), 7,42 (pseudo t, 2 H, <i>J</i> = 7,4 Hz), 7,11 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 12,0, 8,0, 1,2 Hz), 7,02 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,82 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,71-6,65 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 2,59 (s, 3 H)	
5		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,4 Hz), 8,36 (s, 1 H), 7,79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,13-7,07 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,47-6,41 (m, 2 H), 6,37 (dt, 1 H, <i>J</i> = 8,8, 2,4 Hz), 4,49 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H)	400,19

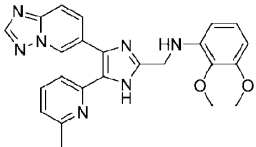
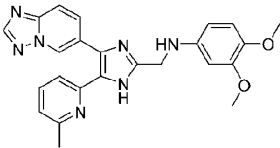
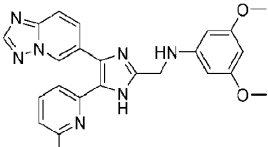
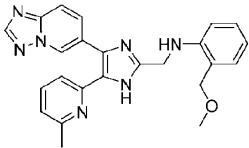
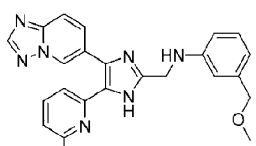
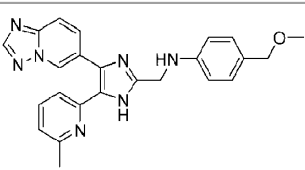
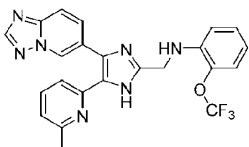
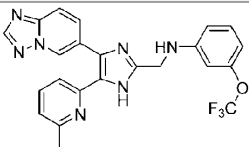
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
6		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,23 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,92-6,88 (m, 2 H), 6,65-6,62 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H)	400,19
7		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s ancho, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,4 Hz), 6,94-6,88 (m, 1 H), 6,60-6,51 (m, 2 H), 4,71 (s ancho, 1 H), 4,58 (d, 2 H, <i>J</i> = 3,6 Hz), 2,51 (s, 3 H)	418,18
8		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,4 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,04-6,95 (m, 1 H), 6,52 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 12,4, 6,8, 2,8 Hz), 6,42-6,37 (m, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	418,18
9		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,24-6,19 (m, 3 H), 4,71 (s ancho, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	418,18
10		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,0 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,29 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 7,23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,14 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 7,01 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,4 Hz), 6,75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,8, 1,4 Hz), 6,72 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 5,01 (s ancho, 1 H), 4,60 (s ancho, 2 H), 2,50 (s, 3 H)	416,16
11		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,43 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,82 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Hz), 7,49 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,32 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz), 7,17 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 6,87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 6,69 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz), 6,15 (s ancho, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	
12		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,10 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,75 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,0, 0,8 Hz), 6,69 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,57 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,4, 0,8 Hz), 4,51 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H)	416,16
13		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,15 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,80 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,2 Hz), 6,71-6,65 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H)	

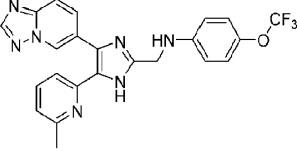
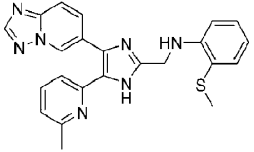
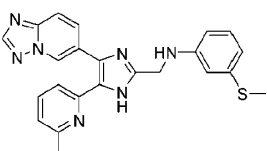
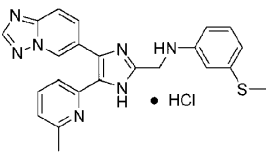
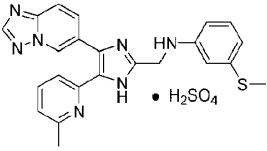
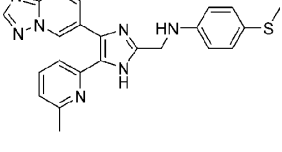
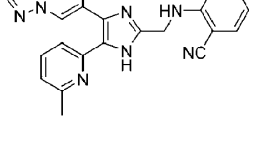
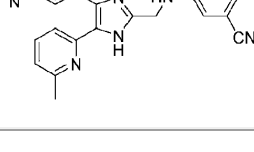
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
14		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,4 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,4 Hz), 7,78 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,16 (m, 2 H), 7,02 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,65 (m, 2 H), 4,51 (s, 2H), 2,54 (s, 3H)	416,16
15		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,02 (s ancho, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,03 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,85 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 6,63 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 5,15 (t, 1 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,57 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 2,43 (s, 3 H)	450,12
16		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,20 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,77 (d, 1 H, <i>J</i> = 2,8 Hz), 6,53 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,8, 2,8 Hz), 4,47 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H)	450,12
17		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8,90 (s, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,64 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,16 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,57 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 6,51 (d, 2 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 4,36 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H)	450,12
18		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,94 (s ancho, 1 H), 8,97 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,43 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 7,21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,16 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 6,63 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 4,99 (t, 1 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,57 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 2,44 (s, 3 H)	460,11
19		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,43 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,83 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,50 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,21 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 6,87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,63 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,04 (br s 1 H), 4,78 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	
20		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (s ancho, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 7,75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,44 (br t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,12 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,97 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,82-6,78 (m, 2 H), 6,58 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,2, 2,4, 0,8 Hz), 4,41 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H)	460,11
21		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,44 (d, 1 H, <i>J</i> = 0,8 Hz), 8,61 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,83 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,50 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,08 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,79 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 2,0, 0,8 Hz), 6,71 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 2,0, 0,8 Hz), 4,63 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	

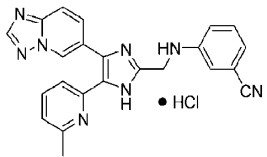
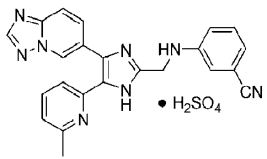
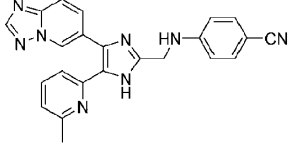
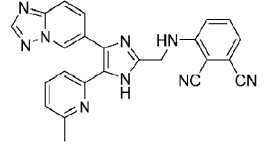
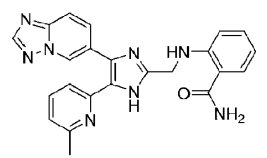
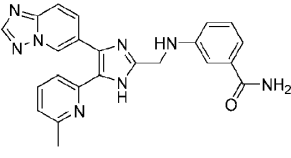
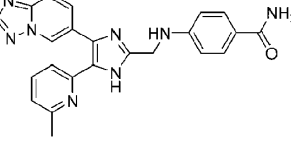
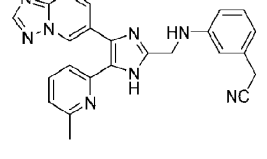
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
22		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s ancho, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,82-7,77 (m, 2 H), 7,46 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,29 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,61 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,44 (s ancho, 1 H), 2,54 (s, 3 H)	460,11
23		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,23 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,14 (t, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,12 (d, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,76 (td, 1 H, J = 7,6, 0,8 Hz), 6,69 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,61 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	396,21
24		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,11 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,63 (dt, 1 H, J = 7,6, 0,8 Hz), 6,57-6,53 (m, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)	396,21
25		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45 (dd, 1 H, J = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,83 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,81 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,02 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 6,60 (s, 1 H), 6,54 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz), 6,49 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,69 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H)	
26		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (t, 1 H, J = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,03 (m, 2 H), 7,02 (d, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 6,65 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H)	396,21
27		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,03 (t, 1 H, solapado, J = 7,8 Hz), 7,02 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 6,69 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,58 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,59 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 2,17 (s, 3 H)	410,23
28		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,22 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,57 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,50 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,4 Hz), 4,53 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H)	410,23
29		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,2 Hz), 8,36 (s, 1 H), 7,79 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,44 (s ancho, 1 H), 6,31 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,21 (s, 6 H)	410,23

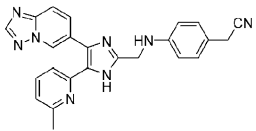
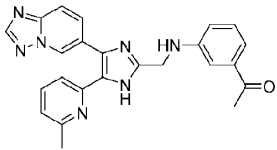
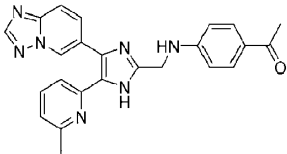
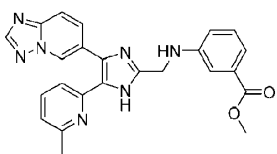
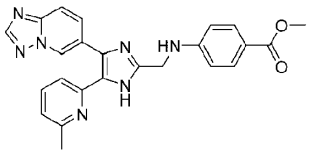
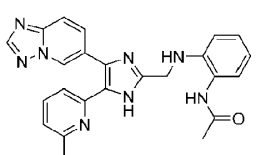
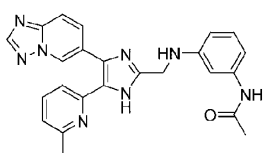
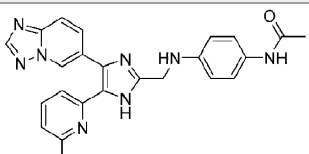
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
30		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,16-7,11 (m, 2 H), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,80 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 4,60 (s, 2 H), 2,60 (q, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,52 (s, 3 H), 1,32 (t, 3 H, <i>J</i> = 7,6 Hz)	410,23
31		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (d, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,14 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,66 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 6,58 (d, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,55 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 2,0 Hz), 4,55 (s, 2 H), 2,58 (q, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 2,53 (s, 3 H), 1,21 (t, 3 H, <i>J</i> = 7,6 Hz)	410,23
32		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,83 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,05 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,64 (d, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 6,57-6,52 (m, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,50 (q, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 1,14 (t, 3 H, <i>J</i> = 7,6 Hz)	
33		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,21 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 7,12 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,83 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,58 (s, 2 H), 3,00 (heptet, 1 H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,50 (s, 3 H), 1,31 (d, 6 H, <i>J</i> = 6,8 Hz)	424,24
34		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,4, 0,8 Hz), 8,35 (s, 1 H), 7,79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,4 Hz), 7,73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,21 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 0,4 Hz), 6,67 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,57 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,50 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,4, 0,8 Hz), 4,51 (s, 2 H), 2,80 (heptet, 1 H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,47 (s, 3 H), 1,20 (d, 6 H, <i>J</i> = 6,8 Hz)	424,24
35		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,36 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,06 (m, 2 H), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,64 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 2,80 (heptet, 1 H, <i>J</i> = 6,8 Hz), 2,48 (s, 3 H), 1,19 (d, 6 H, <i>J</i> = 6,8 Hz)	424,24
36		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s ancho, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,28 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 7,22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,15 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,79 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 17,2, 11,2 Hz), 6,78 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 6,68 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,2, 1,0 Hz), 5,62 (dd, 1 H, <i>J</i> = 17,2, 1,4 Hz), 5,34 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11,2, 1,4 Hz), 4,53 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H)	408,21
37		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,59 (s ancho, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,20 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,15 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,86 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,75 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,63 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 17,6,	408,21

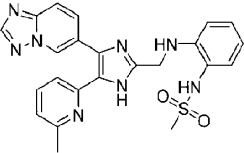
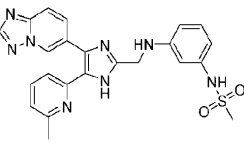
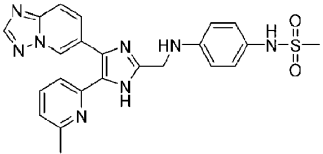
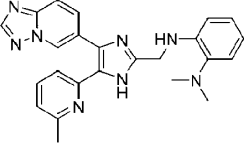
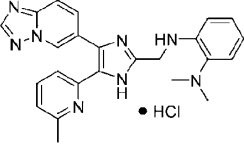
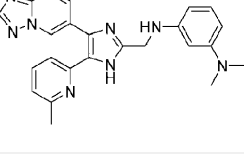
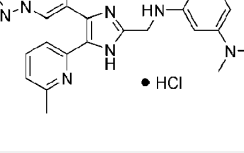
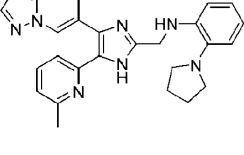
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
		10,8 Hz), 6,61 (dd, 1 H, solapado, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 5,69 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1 H, $J = 10,8, 0,8$ Hz), 4,55 (s, 2 H), 4,39 (s ancho, 1 H), 2,51 (s, 3 H)	
38		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,49 (dd, 1 H, $J = 1,6, 0,8$ Hz), 8,65 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,86 (dd, 1 H, solapado, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,85 (t, 1 H, solapado, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,38 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,12 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (t, 1 H, $J = 1,6$ Hz), 6,79 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,71 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 6,64 (dd, 1 H, $J = 17,6, 11,2$ Hz), 5,80 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,20 (dd, 1 H, $J = 11,2, 0,8$ Hz), 4,79 (s, 2H), 2,51 (s, 3 H)	
39		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,40 (dd, 1 H, $J = 1,6, 0,8$ Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,84 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,43 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,80 (s ancho, 1 H), 6,79 (d, 1 H, solapado, $J = 7,6$ Hz), 6,64 (dd, 1 H, solapado, $J = 17,6, 11,2$ Hz), 6,63 (dd, 1 H, solapado, $J = 7,6, 2,0$ Hz), 5,74 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,21 (dd, 1 H, $J = 11,2, 0,8$ Hz), 4,68 (s, 2 H), 2,58 (s, 3 H)	
40		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,39 (s ancho, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,28 (m, 2 H), 7,22 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,69 (m, 2 H), 6,61 (dd, 1 H, $J = 17,6, 10,8$ Hz), 5,55 (dd, 1 H, $J = 17,6, 0,8$ Hz), 5,05 (dd, 1 H, $J = 10,8, 0,8$ Hz), 4,56, (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H)	408,21
41		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, $J = 1,2$ Hz), 8,35 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,2$ Hz), 7,72 (d, 1 H, $J = 9,2$ Hz), 7,46 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,07 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 6,99 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,86 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,73 (s ancho, 1 H), 6,61 (br d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 4,45 (s, 2 H), 2,98 (s, 1H), 2,42 (s, 3 H)	406,18
42		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,98 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,78 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,22 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,00 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,87 (td, 1 H, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 6,84 (dd, 1 H, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 6,77 (td, 1 H, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 6,69 (dd, 1 H, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 4,58 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)	412,21
43		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,76 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,22 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,11 (t, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 6,36-6,31 (m, 2 H), 6,27 (t, 1 H, $J = 2,4$ Hz), 4,52 (s, 2 H), 3,75 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H)	412,21
44		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, $J = 9,2, 1,6$ Hz), 7,77 (dd, 1 H, $J = 9,2, 0,8$ Hz), 7,45 (t, 1 H, $J = 7,8$ Hz), 7,22 (br d, 1 H, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (br d, 1 H, $J = 8,0$ Hz), 6,80 (m, 2 H), 6,70 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)	412,21

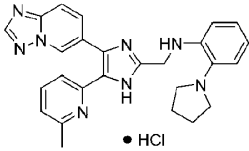
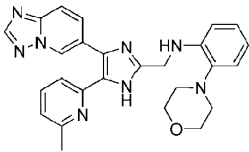
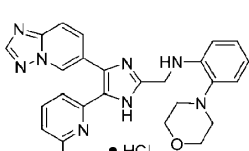
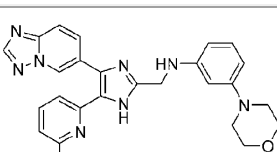
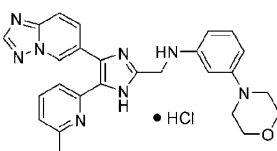
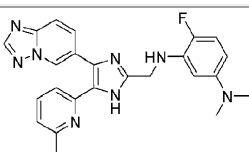
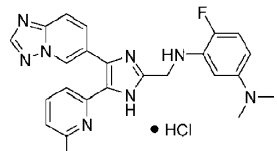
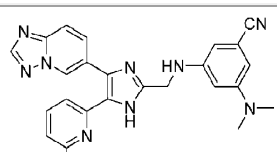
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
45		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s ancho, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,72 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,42 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,20 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,96 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,88 (td, 1 H, J = 8,2, 0,4 Hz), 6,36 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 6,34 (d, 1 H, solapado, J = 8,2 Hz), 4,52 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H)	442,22
46		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (dd, 1 H, J = 1,6, 0,8 Hz), 8,34 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,72 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,44 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,21 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,71 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 6,30 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 6,19 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,4 Hz), 4,46 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H)	442,22
47		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,43 (s ancho, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,77 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,20 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 5,96 (t, 1 H, J = 2,0 Hz), 5,92 (d, 2 H, J = 2,0 Hz), 4,52 (d, 2 H, J = 2,8 Hz), 4,41 (s ancho, 1 H), 3,75 (s, 6 H), 2,54 (s, 3 H)	442,22
48		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,23 (td, 1 H, solapado, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,22 (br d, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,77-6,73 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)	426,22
49		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,21 (t, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,20 (br d, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,76 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 6,75 (d, 1 H, solapado, J = 1,6 Hz), 6,67-6,64 (m, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H)	426,22
50		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,36 (s ancho, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (br d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,78 (br d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,20 (br d, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,19 (d, 2 H, solapado, J = 8,4 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,71 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,55 (s, 2 H), 4,40 (s ancho, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,34 (s, 3 H), 2,53 (s, 3 H)	426,22
51		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,42 (s ancho, 1 H), 8,96 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,78 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,25-7,18 (m, 2 H), 7,15 (td, 1 H, J = 7,8, 1,2 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,81 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,76 (td, 1 H, J = 7,8, 1,6 Hz), 4,85 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 4,61 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 2,52 (s, 3 H)	466,18
52		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,23 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,19 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,64-6,60 (m, 2 H), 6,55 (s ancho, 1 H), 4,62 (s ancho, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H)	466,18

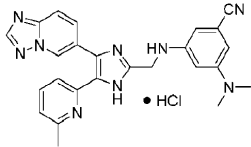
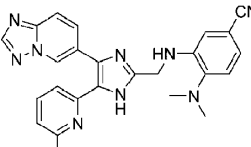
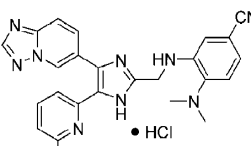
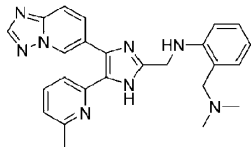
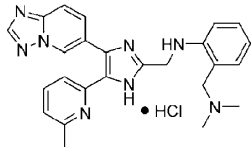
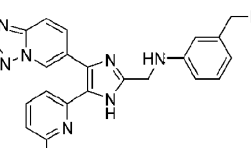
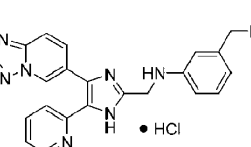
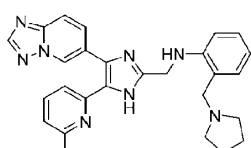
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
53		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,08 (m, 2 H), 7,02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,70 (m, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H)	466,18
54		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,34 (s ancho, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,83 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,72 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,35 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 7,21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,12 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,6 Hz), 6,95 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,70 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,65 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 5,49 (br t, 1 H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 4,55 (d, 2 H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 2,33 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H)	428,18
55		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,06 (s ancho, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,07 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,64 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 2,0 Hz), 6,54 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 6,42 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 4,47 (s, 2 H), 4,42 (s ancho, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H)	428,19
56		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,43 (s ancho, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,51 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,62 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,55 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,51 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 4,68 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H)	
57		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,98 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,6 Hz), 7,84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,6, 1,6 Hz), 7,43 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,08 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,60 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,56 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 4,65 (s, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H)	
58		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,08 (s ancho, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,17 (m, 2 H), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,60 (m, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H)	428,18
59		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,98 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,40 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,38 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6), 6,80 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,75 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 0,8 Hz), 5,32 (br t, 1 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,62 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 2,41 (s, 3 H)	407,19
60		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,55 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,25 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,08 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,02 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,96-6,92 (m, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 2,62 (s, 3 H)	407,19

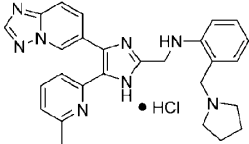
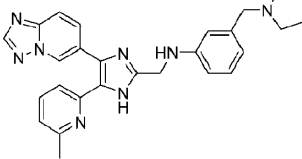
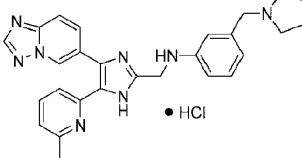
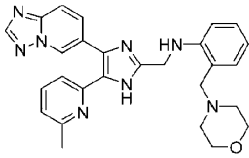
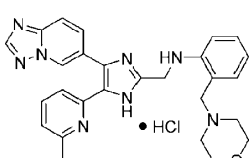
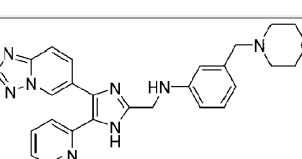
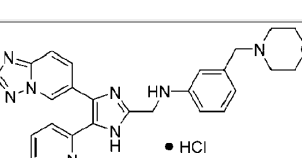
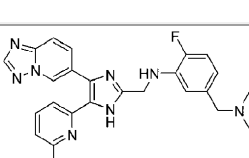
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
61		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,47 (d, 1 H, <i>J</i> = 0,8 Hz), 8,66 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,87 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,63 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,33 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,16 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 7,11 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 7,06 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,79 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H)	
62		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,39 (s ancho, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,45 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,44 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,34 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,10 (d, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 7,07 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,04 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 4,70 (s, 2 H), 2,60 (s, 3 H)	
63		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,79 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,43 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,68 (m, 2 H), 5,12 (s ancho, 1 H), 4,54 (d, 2 H, <i>J</i> = 4,0 Hz), 2,51 (s, 3 H)	407,19
64		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s ancho, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,50 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,37 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,01 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 5,94 (br t, 1 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 4,66 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 2,30 (s, 3 H)	432,19
65		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,48 (s ancho, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,41 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,37 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 7,29 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 1,2 Hz), 7,21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,92 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,83 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,62 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,0 Hz), 6,25 (s ancho, 2 H), 4,59 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 2,32 (s, 3 H)	425,20
66		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,06 (s ancho, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,83 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,71 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,59-7,55 (m, 2 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 7,15 (dt, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 2,0 Hz), 7,10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,4, 0,8 Hz), 6,86 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 2,0, 0,8 Hz), 4,51 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H)	425,20
67		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 9,03 (s ancho, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,67 (m, 2 H), 7,55 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,26 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,71 (m, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H)	425,20
68		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,76 (s ancho, 1 H), 8,94 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,76 (br d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,20-7,15 (m, 1 H), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,69 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 6,62-6,40 (m, 2 H), 4,53 (s ancho, 1 H, solapado), 4,52 (s ancho, 2 H, solapado), 3,65 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H)	421,21

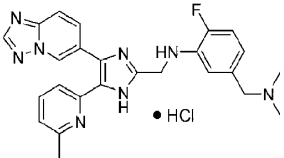
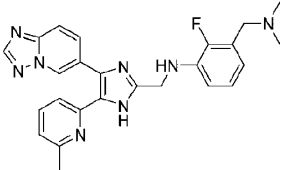
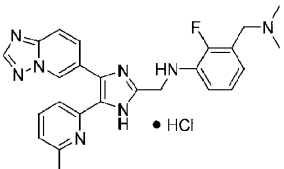
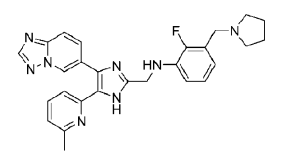
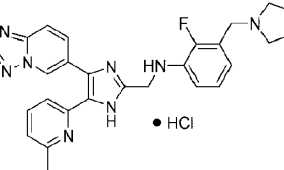
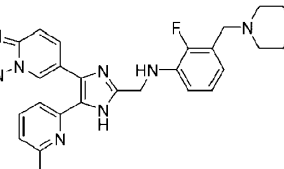
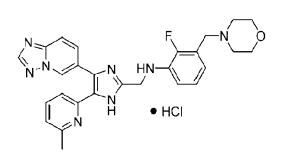
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
69		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,78 (s ancho, 1 H), 8,94 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,76 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,11 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,67 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,50 (s ancho, 3 H), 3,61 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H)	421,21
70		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,09 (s ancho, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,79 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,74 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,44 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,26-7,24 (m, 1 H), 7,23 (t, 1 H, solapado, J = 7,8 Hz), 7,19 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,86 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,8 Hz), 4,68 (s ancho, 1 H), 4,52 (d, 2 H, J = 5,2 Hz), 2,53 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H)	424,21
71		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (t, 1 H, J = 1,4 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,79-7,76 (m, 2 H), 7,54 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,30 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,70 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,63 (s, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H)	424,21
72		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s ancho, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,72 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,44 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,39 (dt, 1 H, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,32 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,22 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,19 (t, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,81 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,4, 0,8 Hz), 4,49 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H)	440,20
73		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,52 (s ancho, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,89 (m, 2 H), 7,81 (br d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,78 (br d, 1 H, J = 9,6 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,02 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,68 (m, 2 H), 4,90 (t, 1 H, J = 5,6 Hz), 4,58 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,85 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H)	440,20
74		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,56 (s ancho, 1 H), 9,58 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 8,00 (br d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,82 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,71 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,44 (s ancho, 1 H), 7,16 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,15 (d, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,03 (td, 1 H, J = 7,6, 1,2 Hz), 6,81 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,61 (td, 1 H, J = 7,6, 1,2 Hz), 5,65 (t, 1 H, J = 6,0 Hz), 4,45 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,47 (s ancho, 3 H), 2,09 (s, 3 H)	439,22
75		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,97 (s ancho, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,79 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,38 (s ancho, 1 H), 7,24 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,15 (s ancho, 1 H), 7,09 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,69 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,41 (dd, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 4,50 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H)	439,22
76		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,96 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,27 (m, 2 H), 7,23 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,10 (s ancho, 1 H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,66 (m, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,13 (s, 3 H)	439,22

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
77		(400 MHz, CD ₃ OD) δ 9,18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,41 (s, 1 H), 7,87 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,75 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,66 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,38 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,20 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,4 Hz), 7,16 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,15 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 6,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,71 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,4 Hz), 4,59 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H)	475,19
78		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,92 (s ancho, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,21 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,11 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,10 (s ancho, 1 H, solapado), 7,01 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,58 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,54 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,2, 2,0, 0,8 Hz), 6,49 (ddd, 1 H, <i>J</i> = 8,2, 2,0, 0,8 Hz), 4,50 (s, 2 H), 2,94 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H)	475,19
79		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (s ancho, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,22 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,09 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,67 (d, 2 H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,34 (s ancho, 1 H), 4,52 (s ancho, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H)	475,19
80		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 7,02 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 7,00 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,78 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,72 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,58 (s, 2 H), 2,73 (s, 6 H), 2,50 (s, 3 H)	425,20
81		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,59 (br d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,58 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,29 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,4 Hz), 6,99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 6,89 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,4 Hz), 4,81 (s, 2 H), 3,10 (s, 6 H), 2,56 (s, 3 H)	
82		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,07 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,14 (s ancho, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H)	425,21
83		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,64 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,86 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,62 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,28 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,17 (s ancho, 1 H), 6,98 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,81 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 4,78 (s, 2 H), 3,09 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H)	
84		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,41 (s ancho, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (s ancho, 1 H), 7,10 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 7,00 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,99 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,77 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,72 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 4,58 (s, 2 H), 3,12 (s ancho, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 1,98 (s ancho, 4 H)	451,22

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
85		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,0, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Hz), 7,60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,30 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 0,8 Hz), 7,02 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz), 6,88 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,82 (s, 2 H), 3,72 (s ancho, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 2,17 (m, 4 H)	
86		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,09 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 7,05 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 7,02 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,80 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,71 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,57 (s, 2 H), 3,90 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4,6 Hz), 2,96 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4,6 Hz), 2,54 (s, 3 H)	467,22
87		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,64 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,06 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 6,98 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz), 6,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,8, 1,2 Hz), 6,70 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 4,80 (s, 2 H), 3,84 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4,4 Hz), 2,89 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4,4 Hz), 2,53 (s, 3 H)	
88		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,82-7,76 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,12 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,39 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 6,34 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,29 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 4,56 (s, 2 H), 3,85-3,82 (m, 4 H), 3,15-3,12 (m, 4 H), 2,56 (s, 3 H)	467,23
89		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,47 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,64 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,17 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,86 (s ancho, 1 H), 6,76 (s ancho, 1 H), 6,59 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,76 (s, 2 H), 3,92 (s ancho, 4 H), 3,34 (s ancho, 4 H), 2,52 (s, 3 H)	
90		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,35 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,70 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,21 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,94 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,80-6,73 (m, 1 H), 6,14 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,00-5,95 (m, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 2,79 (s, 6 H), 2,31 (s, 3 H)	443,21
91		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,49 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,39 (s ancho, 1 H, solapado), 7,38 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,24 (pseudot, 1 H, <i>J</i> = 9,8 Hz), 6,97 (s ancho, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,10 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H)	
92		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,25 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,38 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,4, 1,2 Hz), 6,30 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 6,18 (t, 1 H, <i>J</i> = 2,2 Hz), 4,53 (s, 2 H), 2,92 (s, 6 H), 2,56 (s, 3 H)	450,21

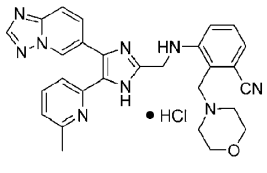
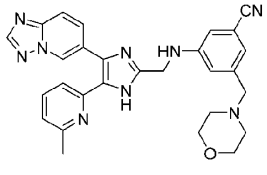
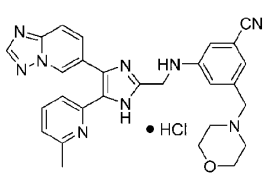
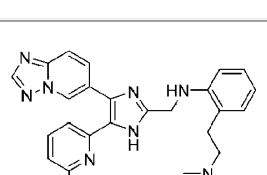
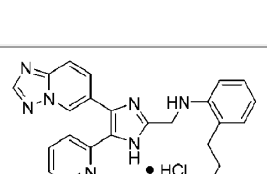
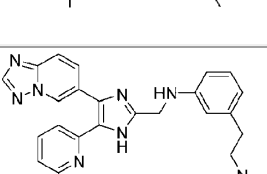
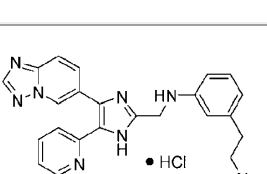
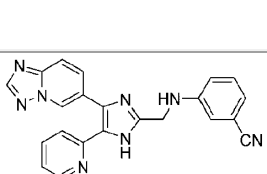
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
93		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,44 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,0, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Hz), 7,55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,40 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,47 (s, 2 H), 6,37 (s ancho, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 2,90 (s, 6 H), 2,55 (s, 3 H)	
94		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,96 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,53 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,31 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,08-7,03 (m, 3 H), 6,87 (d, 1 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 5,44 (s ancho, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 2,74 (s, 6 H), 2,58 (s, 3 H)	450,21
95		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,44 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,64 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,51 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,15 (dd, 2 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 7,14 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 1,2 Hz), 4,79 (s, 2 H), 2,71 (s, 6 H), 2,56 (s, 3 H)	
96		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,57 (s ancho, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,21 (s ancho, 1 H, solapado), 7,17 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 7,01 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 6,98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,72-6,66 (m, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,28 (s, 6 H)	439,23
97		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,03 (s ancho, 1 H), 9,48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,87-7,82 (m, 2 H), 7,64 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,38 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,33-7,27 (m, 2 H), 6,95 (s ancho, 1 H), 6,78-6,74 (m, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 4,43 (s, 2H), 2,77 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H)	
98		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,02 (s ancho, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,74 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,90 (s ancho, 1 H), 6,67 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,61 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 4,54 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 2,30 (s, 6 H)	439,23
99		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,69 (s ancho, 1 H), 9,48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,61 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,21 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,09 (s ancho, 1 H), 6,85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,4, 2,2 Hz), 6,82 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 4,76 (s, 2 H), 4,16 (d, 1 H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 2,66 (d, 6 H, <i>J</i> = 4,4 Hz), 2,51 (s, 3 H)	
100		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,40 (s ancho, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,75 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,43 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,20 (s ancho, 1 H, solapado), 7,15 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 7,04 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,98 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,69 (pseudo t, 2 H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 4,58 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,56 (s ancho, 4 H), 2,50 (s, 3 H), 1,80 (s ancho, 4 H)	465,25

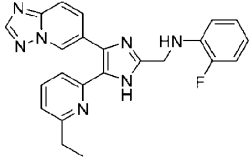
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
101		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,29 (s ancho, 1 H), 9,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 0,8 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,87-7,83 (m, 2 H), 7,65 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,38 (br d, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,27 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,75 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,72 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,82 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,44 (s ancho, 2 H), 3,17 (s ancho, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,04 (s ancho, 2 H), 1,94 (s ancho, 2 H)	
102		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,04 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,11 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,95 (s ancho, 1 H), 6,68 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,60 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 2,0 Hz), 4,54 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,61 (s ancho, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 1,78-1,75 (m, 4 H)	465,25
103		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,93 (s ancho, 1 H), 9,48 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,2, 1,6 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,86-7,81 (m, 2 H), 7,61 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,19 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,15 (s ancho, 1 H), 6,86-6,81 (m, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 4,22 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,29 (m, 2 H), 3,00 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,92 (m, 2 H), 1,82 (m, 2 H)	
104		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,35 (s ancho, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,21 (s ancho, 1 H, solapado), 7,19 (td, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 7,04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,73-6,68 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,71 (s ancho, 4 H), 3,63 (s, 2 H), 2,50 (s ancho, 7 H)	481,25
105		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,46 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,83 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,38 (br d, 2 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,29 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,75 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,74 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 4,82 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 3,93 (s ancho, 4 H), 3,34 (s ancho, 4 H), 2,53 (s, 3 H)	
106		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,78 (s ancho, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,74 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (s ancho, 1 H), 7,13 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,79 (s ancho, 1 H), 6,71 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,59 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 4,53 (s, 2 H), 4,44 (s ancho, 1 H), 3,66 (m, 4 H), 3,45 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 2,44 (s ancho, 4 H)	481,25
107		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9,36 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,8, 1,0 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,4, 1,0 Hz), 7,87 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,4, 1,8 Hz), 7,48 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,42 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,28 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,90 (s ancho, 1 H), 6,86-6,82 (m, 2 H), 4,68 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,70 (s ancho, 4 H), 3,22 (s ancho, 2 H), 3,14 (s ancho, 2 H), 2,58 (s, 3 H)	
108		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,06 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,72 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,32 (s ancho, 1 H), 7,18 (s ancho, 1 H), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,90 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11,2, 8,0 Hz), 6,55-6,51 (m, 1 H), 4,78 (s ancho, 1 H), 4,59 (d, 2 H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,54 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H),	457,22

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
		2,34 (s, 6 H)	
109		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,73 (s ancho, 1 H), 9,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 1,2 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,82 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,2, 2,0 Hz), 7,36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,18 (dd, 1 H, <i>J</i> = 11,8, 8,2 Hz), 6,82-6,78 (m, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,17 (s ancho, 2 H), 2,64 (d, 6 H, <i>J</i> = 1,6 Hz), 2,52 (s, 3 H)	
110		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,24 (s ancho, 1 H), 6,99 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,95 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,76-6,70 (m, 2 H), 4,73 (s ancho, 1 H), 4,56 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,60 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H)	457,23
111		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,62 (s ancho, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,83 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,10 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,02 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,93 (pseudo t, 1 H, <i>J</i> = 6,6 Hz), 4,78 (s, 2 H), 4,30 (d, 2 H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 2,72 (d, 6 H, <i>J</i> = 4,4 Hz), 2,53 (s, 3 H)	
112		(400 MHz, CDCl ₃) δ 11,11 (s ancho, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,44 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (s ancho, 1 H), 6,97 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,91 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,75 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,65 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,66 (s ancho, 1 H), 4,51 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,66 (s, 2 H), 2,59 (s ancho, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,81-1,75 (m, 4 H)	483,24
113		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,84 (s ancho, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 7,95 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,84 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,08 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,03-6,96 (m, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 4,36 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 3,39 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,03-1,87 (m, 4 H)	
114		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Hz), 7,76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,00 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,95 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,76 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,70 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 4,67 (s ancho, 1 H), 4,54 (d, 2 H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 3,73 (m, 4 H), 3,59 (s, 2 H), 2,53 (s ancho, 4 H), 2,47 (s, 3 H)	499,24
115		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,18 (s ancho, 1 H), 9,46 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 1,2 Hz), 8,62 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,83 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,10 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,05-6,99 (m, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,93 (s ancho, 2 H), 3,81 (br t, 2 H, <i>J</i> = 11,8 Hz), 3,29 (s ancho, 2 H), 3,13 (s ancho, 2 H), 2,53 (s, 3 H)	

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
116		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,86 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,47 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,23 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,98 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,93 (s ancho, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,33 (s, 6 H)	464,23
117		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,45 (dd, 1 H, J = 1,6, 0,8 Hz), 8,60 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,84 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,57 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,52 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,30 (s ancho, 1 H), 7,19-7,17 (m, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 2,78 (s, 6 H), 2,55 (s, 3 H)	
118		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s ancho, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,99 (dd, 1 H, J = 9,2, 2,0 Hz), 7,83 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,72 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,52 (s ancho, 1 H), 7,32 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,17-7,13 (m, 2 H), 7,07 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,02 (dd, 1 H, J = 7,6, 0,8 Hz), 4,48 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,68 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,23 (s, 6 H)	464,23
119		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,48 (t, 1 H, J = 1,2 Hz), 8,60 (s, 1 H), 7,92 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,86 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,85 (t, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,64 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,49 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,37 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,24 (dd, 1 H, J = 7,6, 0,8 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 8,0, 0,8 Hz), 4,81 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 2,89 (s, 6 H), 2,52 (s, 3 H)	
120		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,01 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,49 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,28 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,15 (s ancho, 1 H), 7,03 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,94 (s, 1 H), 6,82 (dd, 1 H, J = 2,0, 1,2 Hz), 4,86 (s ancho, 1 H), 4,55 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,48 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,32 (s, 6 H)	464,23
121		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,77 (s ancho, 1 H), 9,46 (dd, 1 H, J = 1,6, 0,8 Hz), 8,60 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,84 (t, 1 H, solapado, J = 7,8 Hz), 7,55 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,36 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,35 (s, 1 H, solapado), 7,23 (s ancho, 2 H), 4,71 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 2,67 (s, 6 H), 2,53 (s, 3 H)	
122		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,40 (s ancho, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,24 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,09 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,00 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 6,86 (s ancho, 1 H), 4,55 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,54 (s ancho, 4 H), 2,51 (s, 3 H), 1,81 (s ancho, 4 H)	490,25
123		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,47 (s ancho, 2 H), 9,46 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,4 Hz), 7,86 (t, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,60 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,59 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,32 (s ancho, 1 H), 7,18 (dd, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,14 (d, 1 H, J = 1,6 Hz), 4,82 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 3,23 (s ancho, 4 H), 2,55 (s, 3 H), 1,99 (s ancho, 4 H)	

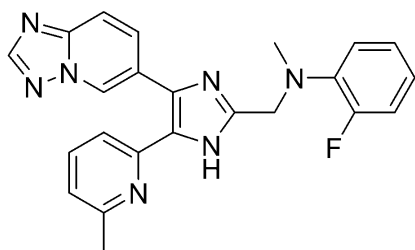
Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
124		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,71 (s ancho, 1 H), 9,52 (s, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,98 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,83 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,51 (s ancho, 1 H), 7,37 (t, 1 H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 7,31 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,16 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,05 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,00 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,47 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 3,87 (s, 2 H), 2,51 (s ancho, 4 H), 2,47 (s, 3 H), 1,74 (s ancho, 4 H)	490,25
125		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9,41 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,61 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,89 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,55 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,50 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,42 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,25 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 7,09 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,78 (s, 2 H), 4,64 (s, 2 H), 3,45 (s ancho, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 2,06 (s ancho, 4 H)	
126		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,99 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,27 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,13 (s ancho, 1 H), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,97 (s ancho, 1 H), 6,81 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,4, 1,2 Hz), 4,81 (s ancho, 1 H), 4,54 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,62 (s, 2 H), 2,57 (s ancho, 4 H), 2,54 (s, 3 H), 1,79 (s ancho, 4 H)	490,25
127		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,96 (br s 1 H), 9,45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,60 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,83 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,54 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,39 (s ancho, 1 H), 7,36 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,26 (s, 1 H), 7,21 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,0, 1,6 Hz), 4,72 (s, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 3,02 (s ancho, 4 H), 2,53 (s, 3 H), 1,95 (s ancho, 2 H), 1,84 (s ancho, 2 H)	
128		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,79 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,29 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,12 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,03 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,6 Hz), 6,93 (s ancho, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,75 (s ancho, 4 H, solapado), 3,72 (s, 2 H, solapado), 2,55 (s ancho, 7 H)	506,25
129		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,45 (d, 1 H, <i>J</i> = 0,4 Hz), 8,61 (s, 1 H), 7,96 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,86 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,60 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,57 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,19 (s, 1 H), 7,17 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,82 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,91 (s ancho, 4 H), 3,32 (s ancho, 4 H), 2,55 (s, 3 H)	
130		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,70 (s ancho, 1 H), 9,48 (s ancho, 1 H), 8,50 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,84 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,71 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,44 (s ancho, 1 H), 7,34 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,28 (t, 1 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 7,16 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,07 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,03 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 4,49 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,6 Hz), 3,76 (s, 2 H), 3,58 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,41 (s ancho, 4 H)	506,24

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
131		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,46 (d, 1 H, <i>J</i> = 0,8 Hz), 8,60 (s, 1 H), 7,94 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,60 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,22 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,8 Hz), 7,08 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 4,82 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,95 (br t, 4 H, <i>J</i> = 4,4 Hz), 3,40 (s ancho, 4 H), 2,53 (s, 3 H)	
132		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,28 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,06 (s ancho, 1 H, solapado), 7,04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,01 (s, 1 H), 6,84 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,0, 1,2 Hz), 4,79 (s ancho, 1 H), 4,54 (d, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 3,70 (m, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,47 (s ancho, 4 H)	506,24
133		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,45 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,6, 0,8 Hz), 8,61 (s, 1 H), 7,95 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,84 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,54 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,43 (s ancho, 1 H), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,28 (s, 1 H), 7,23 (dd, 1 H, <i>J</i> = 2,2, 1,4 Hz), 4,74 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,83 (s ancho, 4 H), 3,81 (s ancho, 2 H), 3,08 (s ancho, 2 H), 2,54 (s, 3 H)	
134		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,98 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,76 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,45 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,23 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,13 (td, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 7,04 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 6,99 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,72 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,71 (td, 1 H, solapado, <i>J</i> = 8,0, 1,2 Hz), 4,56 (s, 2 H), 2,81 (t, 2 H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 2,63 (t, 2 H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 2,52 (s, 3 H), 2,36 (s, 6 H)	453,25
135		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ /D ₂ O) δ 9,40 (dd, 1 H, <i>J</i> = 1,8, 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,86 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,8 Hz), 7,48 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,41 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,17-7,12 (m, 2 H), 6,75-6,71 (m, 2 H), 4,73 (s, 2 H), 3,32 (br t, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 3,02 (br t, 2 H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 2,90 (s, 6 H), 2,58 (s, 3 H)	
136		(400 MHz, CDCl ₃) δ 9,08 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,68 (d, 1 H, <i>J</i> = 9,2 Hz), 7,47 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,34 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,04 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,99 (dd, 1 H, <i>J</i> = 7,6, 0,4 Hz), 6,66 (s ancho, 1 H), 6,53-6,49 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 2,89-2,83 (m 4 H), 2,56 (s, 6 H), 2,48 (s, 3 H)	453,25
137		(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,47 (s ancho, 1 H), 9,49 (t, 1 H, <i>J</i> = 0,8 Hz), 8,63 (s, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,85 (dd, 1 H, solapado, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,84 (t, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,64 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,37 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,10 (t, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 6,81 (s ancho, 1 H), 6,66 (dd, 1 H, <i>J</i> = 8,0, 1,6 Hz), 6,58 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 4,75 (s, 2 H), 3,30-3,25 (m, 2 H), 2,94-2,89 (m, 2 H), 2,77 (d, 6 H, <i>J</i> = 4,8 Hz), 2,51 (s, 3 H)	
138		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,40 (s ancho, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,83 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,80 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 0,8 Hz), 7,49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,06 (dt, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz), 7,05 (d, 1 H, solapado, <i>J</i> = 7,6 Hz), 6,94-6,93 (m, 2 H), 4,72 (t, 1 H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 4,54 (d, 2 H, <i>J</i> = 5,2 Hz), 2,82 (q, 2 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 1,31 (t, 3 H)	421,21

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI) m/z (MH ⁺)
		H, J = 7,6 Hz)	
139		(400 MHz, CDCl ₃) δ 10,37 (s ancho, 1 H), 8,96 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,84 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,79 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,48 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,06-7,00 (m, 3 H), 6,80 (td, 1 H, J = 8,0, 1,2 Hz), 6,76-6,70 (m, 1 H), 4,62 (s ancho, 1 H, solapado), 4,60 (s, 2 H), 2,80 (q, 2 H, J = 7,6 Hz), 1,29 (t, 3 H, J = 7,6 Hz)	414,20

Ejemplo de práctica 5

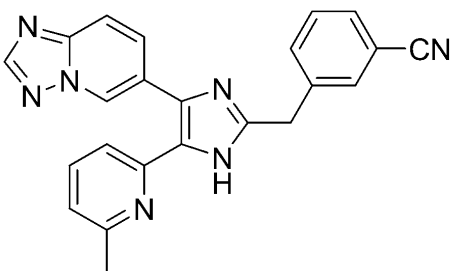
Preparación de N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-N-metilanilina (Ejemplo 140)



A una solución agitada de 1-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridin-6-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona 1(0,20 g, 0,75 mmol) en una mezcla de metil éter de terc-butilo (10 mL) y MeOH (8 mL) se agregaron 2-((2-fluorofenil)(metil)amino)acetaldehído (190 mg, 1,13 mmol) y NH₄OAc (0,15 g, 1,88 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con solución de NaHCO₃ acuoso saturado. Después de eliminar el solvente, la mezcla de reacción se extrajo con CHCl₃ (2 × 100 mL), y la solución de CHCl₃ se lavó con agua (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (90 mg, 32%) como un sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,97 (br s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,49 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,25 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,14—7,06 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,00—6,94 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 414,20 (MH⁺).

Ejemplo de práctica 6

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

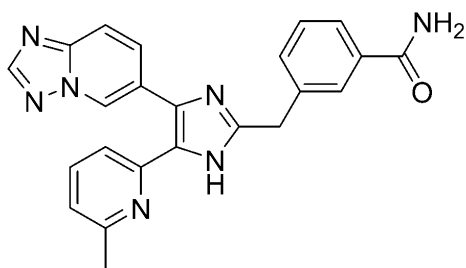


A una solución agitada de 1-((1,2,4)triazolo(1,5-a)piridin-6-il)-2-(6-metilpiridina-2-il)etano-1,2-diona (4,00 g, 15,02 mmol) en una mezcla de metil éter de terc-butilo (30 mL) y MeOH (30 mL) se agregaron 3-(fomilmetil)benzonitrilo (que se preparó de conformidad con el procedimiento que se describe en WO 02/096875 A1) (6,54 g, 45,07 mmol) y NH₄OAc (11,58 g, 150,24 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. El pH de la mezcla se ajustó a 8 con NaHCO₃ acuoso saturado solución. Después de eliminar del solvente, la mezcla se extrajo con EtOAc

(2 × 150 mL), y la solución de EtOAc se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:19 (v/v)) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (1,92 g, 33%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,70 (br s, 1 H), 9,53 (br s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, *J* = 9,2, 1,8 Hz), 7,84 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz), 7,82 (d, 1 H, *J* = 9,2 Hz), 7,74—7,71 (m, 2 H), 7,69 (t, 1 H, superpuesto, *J* = 7,6 Hz), 7,56 (t, 1 H, *J* = 7,8 Hz), 7,47 (br s, 1 H), 7,15 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 4,18 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 392,18 (MH⁺).

Ejemplo de práctica 7

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



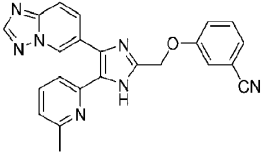
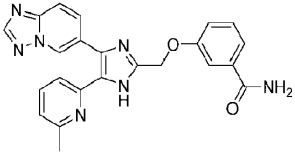
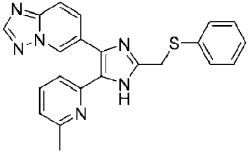
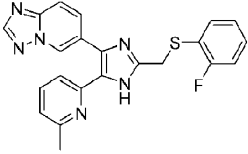
A una solución agitada de 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1*H*-imidazol-2-il)metil)benzonitrilo (41 mg, 0,10 mmol) en EtOH (2 mL) se agregaron H₂O₂ 28% (13,9 mL, 0,11 mmol) y NaOH 1N (0,39 mL, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta at 60°C durante 1 h y posteriormente, se agregó a esta HCl 1 N a 0°C para ajustar el pH a 7-8. Después de eliminar del solvente, el residuo se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 15 mL). La solución de CH₂Cl₂ se lavó con agua (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante MPLC sobre gel de sílice utilizando una mezcla de MeOH y CH₂Cl₂ (1:9 (v/v)) como eluyente para proporcionar el compuesto del título (15 mg, 35%) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,93 (br s, 1H), 8,32 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H, superpuesto, *J* = 9,2, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1 H, *J* = 9,2 Hz), 7,56 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,44 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,39 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 7,26 (t, 1 H, *J* = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 6,98 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz), 6,60 (br s, 1 H), 6,27 (br s, 1 H), 4,15 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 410,19 (MH⁺).

Los compuestos que se enumeran en la siguiente Tabla 1 se prepararon de manera análoga a los que se describen en los Ejemplos de Práctica 5-7 anteriores. Los datos de espectroscopía de masa de estos compuestos se incluyen en la Tabla 2.

TABLA 2

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI)
			<i>m/z</i> (MH ⁺)
140		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,97 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,82 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,6 Hz), 7,78 (dd, 1 H, <i>J</i> = 9,2, 1,2 Hz), 7,49 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,25 (br d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,14-7,06 (m, 3 H), 7,04 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,00-6,94 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 2,58 (s, 3 H)	414,20
141		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,80-7,78 (m, 2 H), 7,48 (t, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,35-7,30 (m, 1 H), 7,24 (br d, 1 H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,08-7,05 (m, 3 H), 7,02 (d, 1 H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 4,67 (s, 2 H), 3,14(s,3H), 2,50(s, 3H)	421,20

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI)
			m/z (MH ⁺)
142		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8,86 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,2 Hz), 8,18 (s, 1 H), 7,62 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,57 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,43 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,24 (dd, 1 H, J = 2,4, 1,6 Hz), 7,14 (t, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,13 (d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,04 (ddd, 1 H, J = 8,0, 1,2, 0,8 Hz), 6,97 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,83 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,4, 0,8 Hz), 4,54 (s, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H)	439,22
143		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s ancho, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,81 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,44 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,40-7,28 (m, 5 H), 7,20 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 6,99 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,21 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H)	367,18
144		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (t, 1 H, J = 1,2 Hz), 8,37 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,77 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,46 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,39 (td, 1 H, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,21 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,14 (td, 1 H, solapado, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 8,4, 1,2 Hz), 7,02 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,24 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	385,17
145		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,70 (s ancho, 1 H), 9,53 (s ancho, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 7,96 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,8 Hz), 7,84 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,82 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,74-7,71 (m, 2 H), 7,69 (t, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,47 (s ancho, 1 H), 7,15 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,18 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H)	392,18
146		(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,51 (dd, 1 H, J = 1,6, 0,8 Hz), 8,65 (s, 1 H), 8,08 (s ancho, 1 H), 7,97 (dd, 1 H, solapado, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,95 (br d, solapado, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,87 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,85-7,79 (m, 2 H), 7,63 (dd, 1 H, solapado, J = 7,6, 1,2 Hz), 7,61 (t, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 7,36 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,55 (s, 2 H), 2,50 (s, 3 H)	
147		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,93 (s ancho, 1H), 8,32 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H solapado, J 9,2, 1,6 Hz), 7,69 (d, 1 H, J = 9,2 Hz), 7,56 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,44 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,26 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,21 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,98 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,60 (s ancho, 1 H), 6,27 (s ancho, 1 H), 4 15 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H)	410,19
148		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,94 (s, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,77-7,72 (m, 2 H), 7,51 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,32-7,25 (m, 3 H), 7,06 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,00 (t, 1 H, solapado, J = 7,6 Hz), 6,97 (d, 2 H, solapado, J = 8,0 Hz), 5,22 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H)	383,17
149		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,95 (t, 1 H, J = 1,2 Hz), 8,38 (s, 1 H), 7,80 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,77 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,56 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,31 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,19 (td, 1 H, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,14-7,06 (m, 3 H), 7,01-6,95 (m, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 2,64 (s, 3 H)	401,17

Ejemplo	Estructura	¹ H NMR (ppm)	MS (ESI)
			m/z (MH ⁺)
150		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8,94 (dd, 1 H, J = 1,6, 1,2 Hz), 8,32 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,73 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,2 Hz), 7,52 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,42-7,37 (m, 1 H), 7,31-7,26 (m, 3 H), 7,25 (br d, 1 H, solapado, J = 8,0 Hz), 7,07 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 5,23 (s, 2 H), 2,55 (s, 3 H)	408,17
151		(400 MHz, CDCl ₃ /CD ₃ OD) δ 8,94 (t, 1 H, J = 1,6 Hz), 8,31 (s, 1 H), 7,76 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,70 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,51-7,47 (m, 2 H), 7,42 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,4, 1,2 Hz), 7,31 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,23 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,12 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,4, 0,8 Hz), 7,04 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 5,22 (s, 2 H), 2 51 (s, 3 H)	426,18
152		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,89 (t, 1 H, J = 1,4 Hz), 8,35 (s, 1 H), 7,76-7,19 (m, 2 H), 7,45 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,39-7,36 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,23-7,19 (m, 2 H), 7,01 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 4,26 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H)	399,15
153		(400 MHz, CDCl ₃) δ 8,86 (s ancho, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,78 (dd, 1 H, J = 9,2, 0,8 Hz), 7,72 (dd, 1 H, J = 9,2, 1,6 Hz), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,31-7,27 (m, 1 H), 7,25 (br d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,13-7,08 (m, 2 H), 7,06 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,30 (s, 2 H), 2 64 (s, 3 H)	417,15

Datos biológicos

La actividad biológica de los compuestos de la invención puede evaluarse utilizando los siguientes ensayos:

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

- 5 La proteína ALK5 se expresó en células de insecto Sf9 como proteína de fusión con GST recombinante utilizando el sistema de expresión de baculovirus. La proteína expresada se purificó por cromatografía de afinidad utilizando GSH-agarosa (Sigma-Aldrich). El ensayo quinasa se realizó en una placa FlashPlatesTM de 96 pocillos de Perkin Elmer (Boston, MA, EE.UU.) en un volumen de reacción de 50 µL. El cóctel de reacción se introdujo en una pipeta en cuatro etapas en el siguiente orden: 20 µL de tampón de ensayo (tampón estándar), 5 µL de solución ATP en H₂O, 5
- 10 µL de cada uno de los compuestos de ensayo de fórmula (I) en un 10% de DMSO, 10 µL de GSK3 (14.27) (200 ng)/10 µL de solución ALK5 (1 ng) (premezclado). El coctel de reacción contenía 60 mM de HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 mM de MgCl₂, 3 mM de MnCl₂, 3 µM de Na₃VO₄, 1,2 mM de DTT, 50 µg/mL de PEG₂₀₀₀₀, 1 µM de [γ-³³P]-ATP (aproximadamente 2,5×10⁵cpm por pocillo), 200 ng/10 µL de GSK3 (14-27), y 1 ng/10 µL de ALK5. El cóctel de reacción se incubó a 30°C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con 50 µL de un 2% (v/v) de H₃PO₄, y las
- 15 placas se aspiraron y lavaron dos veces con 200 µL de un 0,9% (p/v) de NaCl. El ensayo se realizó con un sistema robótico BeckmanCoulter Biomek 2000. Se determinó la incorporación de ³³Pi (conteo de "cpm") con un contador de centelleo de microplacas (Microbeta, Wallac).

Los compuestos de fórmula (I) exhibieron típicamente valores de IC₅₀ menores a 1 µM; algunos exhibieron valores de IC₅₀ menores a 0,1 µM; y algunos exhibieron valores de IC₅₀ menores a 10 nM, como se muestra en la tabla 3.

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
1	13,10	51	12,30
2	6,68	52	23,40
5	9,41	53	60,10

Ejemplo	IC₅₀ (nM)	Ejemplo	IC₅₀ (nM)
6	17,40	54	9,93
7	8,96	55	6,70
8	9,84	58	39,60
9	6,39	59	19,50
10	9,41	60	4,83
12	6,16	63	32,10
14	10,70	64	20,60
15	12,30	65	29,70
16	7,54	66	9,14
17	14,60	67	54,60
18	6,54	68	11,00
20	4,53	69	24,50
22	17,10	70	12,80
23	13,90	71	59,10
24	9,07	72	16,60
26	15,60	73	78,00
27	18,00	74	39,50
28	17,40	75	15,40
29	14,30	76	39,00
30	10,60	77	15,30
31	8,01	78	15,10
33	14,20	79	46,60
34	16,20	138	9,40
35	46,00	139	23,20
36	14,20	140	49,80
37	11,90	141	118,00
40	29,60	142	153,00
42	14,40	143	19,80
43	14,30	144	25,10
44	48,10	145	12,40

Ejemplo	IC ₅₀ (nM)	Ejemplo	IC ₅₀ (nM)
45	57,50	147	40,00
46	44,20	148	13,10
47	14,40	149	25,40
48	24,10	150	23,90
49	15,30	151	22,50
50	50,70	152	20,70

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

La inhibición de la fosforilación quinasa de ALK4 mediante compuestos de ensayo de fórmula (I) puede determinarse de manera similar a la descrita anteriormente para la inhibición de ALK5 excepto que ALK4 etiquetado con GST (Invitrogen Corporation) y RBER-CHKtide se utilizan en lugar de ALK5 etiquetado con GST y de GSK3 (14-27).

- 5 Los compuestos de fórmula (I) típicamente exhiben valores de IC₅₀ menores a 1 µM; algunos exhibieron valores de IC₅₀ menores a 0,1 µM; y algunos exhibieron valores de IC₅₀ menores a 10 nM.

Perfil de selectividad quinasa

- 10 Los ensayos de quinasa se realizaron en FlashPlates™ de 96 pocillos de Perkin Elmer en un volumen de reacción de 50 µL. El cóctel de reacción se colocó en pipetas en cuatro etapas en el siguiente orden: 15 µL de solución ATP en H₂O, 20 µL de tampón de ensayo (tampón estándar), 5 µL del Ejemplo 2 en un 10% de DMSO, 10 µL de mezcla de enzima/sustrato en H₂O. El cóctel de reacción contuvo 70 mM de HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM de MnCl₂, 3 µM de Na₃VO₄, 1,2 mM de DTT, 1 µM de [γ-³³P]-ATP (aproximadamente 6×10⁵cpm por pocillo), proteína quinasa (cantidades variables), y sustrato (cantidades variables). Los cócteles de reacción se incubaron a 30°C durante 60 minutos. La reacción se deruvo con 50 µL de un 2% (v/v) de H₃PO₄, y las placas se aspiraron y lavaron dos veces con 200 µL de un 0,9% (p/v) de NaCl. Todos los ensayos se realizaron con un sistema robótico BeckmanCoulter Biomek 2000/SL. Se determinó la incorporación de ³³P_i (conteo de "cpm") con un contador de microplacas por centello.

Proteína quinasa IC₅₀ (µM) % de inhibición a 10 µM % de inhibición a 1 µM

ALK5	0,00668		
ALK4	0,0173		
P38α	1,720		
VEGF-R1	0,391		
VEGF-R2	0,097		
VEGF-R3	0,257		
ALK1	66	20	
ALK2	71	17	
ALK3	27	-6	
AKT1	3	0	
CDK1/CycA	2	5	
CHK1	5	-2	
DAPK1	11	5	

EGF-R wt	43	-8
ERK1	66	17
GSK3 α	15	10
MEK1 wt	47	14
MET wt	12	-5
MST1	3	-7
PAK1	-3	-7
PDGFR α wt	91	53
PDGFR β	87	47
PKA	18	-7
PKC α	4	-9
ROCK1	9	3
RPS6KA1	14	6
STK23	-1	-4

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

Las células estables HaCaT-3TP-Luc o 4T1-3TP-Luc que tienen un plásmido de expresión p3TP-Luc (neo) se cultivaron a $2,5 \times 10^4$ células/pocillo o 5×10^5 células/pocillo en una placa de 96 pocillos, respectivamente. Las células se trataron de manera concomitante con TGF- β 1 (2ng/mL) en un 0,2% de FBS en presencia o ausencia de cada uno de los compuestos de ensayo de fórmula (I) en aproximadamente un 60 a 70% de confluencia durante 24 horas a 37°C en un 5% de CO₂. Los lisados celulares se prepararon utilizando un Sistema de Ensayo con Luciferasa (Promega) de conformidad con las instrucciones del fabricante, y la luminiscencia se midió con un luminómetro, Micro Lumat Plus (Berthold, Alemania).

Los compuestos de fórmula (I) exhibieron típicamente valores de IC₅₀ menores a 1 μ M; algunos exhibieron valores de IC₅₀ menores a 0,1 μ M; y algunos aún exhibieron valores de IC₅₀ menores a 10 nM.

Ensayo de inmunofluorescencia

Las células MCF10A se incubaron en la cubierta de cristal en una placa de 6 pocillos a 2×10^5 células/pocillo. Después de 12 horas, cuando las células se unieron, se cambió un 10% de FBS por un 0,5% de medio FBS. 24 horas después, las células fueron tratadas con TGF- β 1 (2 ng/mL) con o sin Ejemplo 2 (1 μ M) durante 2 horas. Posteriormente, las células se fijaron con un 4% de formaldehído durante 30 minutos a temperatura ambiente y se enfriaron con una solución de enfriamiento (50 mM de NH₄Cl en PBS) durante 15 min. Después de lavarse tres veces con PBS, las células se incubaron con solución de bloqueo/permeabilización (1% de BSA y un 0,1% de Triton X-100 en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente y se incubaron con anticuerpo anti-Smad2/3 (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, EE.UU.) durante la noche a 4°C. La fluorescencia se visualizó mediante IgG de cabra anti-ratón conjugado con Cy3 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Bar Harbor, ME, EE.UU.). Los núcleos de las mismas células se tiñeron con solución DAPI. Las células se analizaron utilizando un sistema de microscopía confocal láser LSM 510 META (Carl Zeiss, Alemania).

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

Ensayo de curación de heridas

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

El ejemplo 2 suprimió la migración celular inducida por TGF- β 1 en células MCF10A.

Ensayo de invasión Matrigel

La superficie superior de Transwells (6,5 mm de diámetro, 8 μ m de tamaño poral; Corning, Lowell, MA, EE.UU.) se revistió con 20 μ L de Matrigel diluido (BD Biosciences). Las células 4T1 se cultivaron a 4×10^4 células/pocillo en la cámara superior de transwell en un medio libre de suero con o sin TGF- β 1 (2 ng/mL) en presencia o ausencia del Ejemplo 2. La cámara inferior se rellenó con un 10% de FBS con TGF- β 1 (2 ng/mL) en presencia o ausencia del Ejemplo 2. Después de la incubación durante 20 horas a 37°C en un 5% de CO₂, las células restantes en la superficie superior de la membrana se removieron con un hisopo de algodón, y las células teñidas con DAPI restantes en la superficie inferior se observaron utilizando microscopía de fluorescencia. El campo del número celular promedio se obtuvo de 5 campos aleatorios.

El Ejemplo 2 suprimió la invasión celular inducida por TGF- β 1 en ensayo de invasión de Matrigel.

Estudio de crecimiento celular

Las células 4T1 o MCF10A se cosecharon en una placa de 96 pocillos a 5×10^3 células por pocillo. Después de que las células se unieron, fueron tratadas con Ejemplo 2 disuelto en DMSO en un 0,2% de medio sérico. Después de una incubación durante cuatro días, la viabilidad celular se determinó mediante un ensayo SRB.

El Ejemplo 2 no demostró efecto alguno en el cultivo de células 4T1 y apenas aumentó el cultivo de células MCF10A sin importancia; lo que sugiere que el efecto anti-metastásico del Ejemplo 2 no se debió a la inhibición del crecimiento tumoral primario.

Efecto anti-metastásico en modelo de ratón BALB/c 4T1 xenoinjertado

Los ratones BALB/c hembras fueron adquiridos de Orient Bio Inc. (Seúl, Corea). Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente controlada (22°C) y recibieron alimento y agua a voluntad. Las células 4T1 ($1,2 \times 10^4$ células) se suspendieron en PBS y se implantaron en la grasa mamaria #4 izquierda de ratones BALB/c hembras de entre cinco y seis semanas (día 0). En el Experimento 1, el tratamiento comenzó después de la implantación del tumor (día 0). El Ejemplo 3 (13,6 o 27,3 mg/kg) disuelto en agua fue administrado a los ratones por vía oral BID cinco días consecutivos por semana durante cuatro semanas. En el Experimento 2, el tratamiento comenzó el día 4. El Ejemplo 2 (5, 10, 20 o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial fue administrado oralmente cinco días consecutivos por semana durante tres semanas. En el Experimento 3, el tratamiento comenzó el día 4. El Ejemplo 2 (5, 10, 20 o 40 mg/kg) disuelto en formulación de fluido gástrico artificial fue administrado a ratones por vía oral cada dos días (tres veces por semana) durante 24 días. En el Experimento 4, las células 4T1 (1×10^4 células) se volvieron a suspender en PBS y se implantaron en la grasa mamaria #4 izquierda de ratones BALB/c hembras de diez semanas (día 0). El tratamiento comenzó el día 10. El Ejemplo 61 (43,6 mg/kg) disuelto en salina fue administrado a ratones por vía intraperitoneal cada dos días durante 2,5 semanas. En todos los Experimentos, los ratones fueron sacrificados entre 24 y 72 horas después de la última dosis y se inyectó un 15% de solución de tinta India (Hardy Diagnostics) en PBS de manera inmediata en la tráquea. Los pulmones teñidos con tinta india fueron aislados y se destiñeron con solución de Feket (un 60% de etanol, un 3% de formaldehído, y un 4% de ácido acético en PBS) durante al menos 20 minutos. El número de nódulos metastásicos se contabilizó en la superficie del lóbulo izquierdo del pulmón, y se tomó una imagen del pulmón con una cámara digital. El tamaño del tumor se midió utilizando pinzas y el volumen del tumor se calculó utilizando la siguiente ecuación:

$$\text{Volumen del tumor} = (0,5236) \times (\text{ancho})^2 \times (\text{largo})$$

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

En el Experimento 3, se realizó un análisis de inmunotransferencia para examinar el efecto del Ejemplo 2 en la fosforilación de Smad2 en tejidos tumorales. El tampón vehículo (4 mM HCl, 1 mg/mL BSA) o TGF- β 1 (50 ng/ratón) en tampón vehículo fue administrado a ratones por vía intravenosa 2 horas antes de que se sacrificaran. Los tejidos tumorales de los ratones se lisaron en tampón RIPA [50 mM de Tris, pH 7,5, 150 mM de NaCl, un 0,1% de dodecil sulfato sódico, un 0,5% de desoxicolato sódico, un 1% de NP-40, 1 mM de NaF, 1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de PMSF, un cóctel inhibidor de la proteasa (1 comprimido de cóctel inhibidor de la proteasa Roche Diagnostics GmbH /10 mL) (Roche)] durante 20 minutos en hielo. Los lisados se lavaron por centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 20 minutos. El contenido proteico de los sobrenadantes se determinó utilizando un kit de ensayo de proteína Micro-BCA (ácido bicinonínico) (Thermo Scientific). Los lisados que contienen una proteína total de 20—50 μ g se separaron mediante electroforesis en gel de poli(acrilamida) y posteriormente se transfirieron electroforéticamente a membranas de transferencia de difluoruro de polivinilideno (Millipore, Billerica, MA, EE.UU.). Las membranas se bloquearon con un 5% de BSA (Sigma-Aldrich) en PBS que contenía un 0,5% de Tween-20 (PBST) durante 1 hora y se incubaron durante la noche a 4°C con uno de los siguientes anticuerpos: anti-fosfo-Smad2 (Millipore), anti-Smad2/3 (BD Transduction Laboratories, NJ, EE.UU.), o anti- β -actina (Sigma-Aldrich) en PBST que contiene un 1% de BSA. Las membranas se lavaron tres veces con PBST y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con peroxidasa de rábano (HRP) o anticuerpo de cabra anti-conejo conjugado con HRP (SantaCruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, EE.UU.) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los anticuerpos unidos se detectaron utilizando

inmunotransferencia Luminol Reagent (SantaCruz Biotechnology). Las intensidades de banda se analizaron utilizando un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM, Tokio, Japón).

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

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

5 Se adquirieron ratones transgénicos hembra MMTV/c-Neu de Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, EE.UU). Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente controlada (22°C) y recibieron alimento y agua a voluntad. En el Experimento 1, el Ejemplo 61 (43,6 mg/kg) disuelto en salina fue administrado a ratones MMTV/c-Neu de treinta y dos semanas por vía intraperitoneal cada dos días durante tres semanas. En el Experimento 2, el Ejemplo 3 (43,6 mg/kg) disuelto en solución salina fue administrado a ratones MMTV/c-Neu de treinta y dos semanas por vía intraperitoneal cada dos días durante diez semanas. Los ratones fueron sacrificados 24 horas después de la última dosis y los tejidos de tumor mamario y pulmón fueron analizados con tinción hematoxilina y eosina (H&E). Para analizar el nivel de ARNm de β -caseína en tejidos de tumor mamario y pulmón se aisló ARN de los tejidos utilizando un reactivo TRIzol (Invitrogen Corporation) y un mini kit RNeasy (Qiagen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ADNc se sintetizó de 2 μ g de ARN total utilizando imprimación aleatoria (Invitrogen Corporation) mediante transcriptasa MMLV (Invitrogen Corporation) durante 1 hora a 37°C y se sometió a ampliación por PCR utilizando polimerasa Taq (Promega) y siguiendo las imprimaciones específicas del gen: ratón GAPDH (anverso) 5'-ATG TGT CCG TCG TGG ATC TGA-3' y (reverso) 5'-TTG AAG TCG CAG GAG ACA ACC-3', β -caseína de ratón (anverso) 5'-TCC CAC AAA ACA TCC AGC C-3' y (reverso) 5'-ACG GAA TGT TGT GGA GTG G-3'. El ADN ampliado se analizó mediante electroforesis con gel de agarosa.

20 El Ejemplo 61 redujo significativamente el número de lesiones metastásicas en el pulmón. El nivel significativo de ARN de β -caseína (un marcador de diferenciación mamario) se detectó en el pulmón de ratones MMTV/c-Neu. Los Ejemplos 3 y 61 significativamente inhibieron el nivel de expresión de ARNm de β -caseína en el pulmón, demostrando su efecto anti-metastásico.

25 La actividad de MMP-9 y MMP-2 en el tumor mamario primario se midió mediante zimografía. Los tejidos tumorales de ratones (30 mg) se lisaron en 500 μ L de tampón RIPA (50 mM de Tris, 150 mM de NaCl, un 0,1% de dodecil sulfato sódico, un 0,5% de desoxicolato sódico, un 1% de NP-40, inhibidor de la proteasa sin EDTA) durante 10-20 min en hielo. Los lisados se lavaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 10 minutos. El contenido proteico de los sobrenadantes se determinó utilizando un kit de ensayo proteico Micro-BCA (Thermo Scientific). Las muestras de carga se prepararon agregando tampón de carga (0,5 M de Tris, pH 6,8, un 50% de glicerol, un 10% de SDS, y un 1% de azul de bromofenol) en lisados que contienen 15 μ g de proteína total. Las muestras de carga se calentaron a 60°C durante 5 minutos y se separaron por electroforesis en un 10% de gel de poli(acrilamida) que contiene un 0,2% de gelatina. El gel se lavó dos veces con tampón de limpieza [un 2,5% de Triton-X100, 0,05 M de Tris-HCl, pH 7,5, y 0,1 M de NaCl] durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, el gel se incubó en un tampón de incubación [0,05 M de Tris-HCl, pH 7,5, 0,15 M de NaCl, 0,01 M de CaCl₂, un 0,02% de NaN₃, y 1 μ M de ZnCl₂] a 37°C durante 16 a 18 horas sin agitación. El gel se tiñó con un 0,5% de azul de Coomassie R250 que contenía un 5% de metanol y un 10% de ácido acético durante 2 a 4 horas a temperatura ambiente y se destiñó dos veces mediante solución decolorante (un 5% de metanol y un 10% de ácido acético) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La imagen se obtuvo utilizando un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM) en modo cybergreen.

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

Efecto antifibrótico en un modelo de fibrosis hepática ligada al conducto biliar

Ratas Sprague-Dawley (SD) machos de seis semanas fueron adquiridas de OrientBioInc. En el Experimento 1, las ratas SD que pesaban entre 180 y 200 gramos fueron divididas aleatoriamente en cinco grupos experimentales; ratas controles con operación simulada (n = 5), ratas con operación simulada tratadas con Ejemplo 3 (43,6 mg/kg, n = 5), ratas ligadas al conducto biliar (BDL) (n = 10), ratas BDL tratadas con 21,8 o 43,6 mg/kg del Ejemplo 3 (n = 10). En el Experimento 2, las ratas SD que pesaban entre 180 y 200 gramos fueron divididas aleatoriamente en cinco grupos experimentales: ratas controles con operación simulada (n = 5), ratas BDL (n = 10), ratas BDL tratadas con 5, 10, o 20 mg/kg del Ejemplo 2 (n = 10). Para BDL, los animales fueron anestesiados con zoletil 20 mg/kg) y xilazina (10 mg/kg), y el conducto biliar común fue expuesto y doble ligado utilizando seda 3-0. La primera ligadura se colocó por debajo de la unión del conducto hepático y la segunda se colocó encima de la entrada del conducto pancreático. El conducto biliar común se cortó posteriormente entre las dos ligaduras. En las ratas con operación simulada, se realizó la incisión en el abdomen y se cerró sin tratamiento. El tratamiento comenzó dentro de las 2 horas posteriores al procedimiento quirúrgico. El Ejemplo 3 disuelto en salina (Experimento 1) o el Ejemplo 2 disuelto en formulación de fluido gástrico artificial (Experimento 2) fue administrado a ratas por vía oral tres veces por semana durante cuatro semanas comenzando a partir de la cirugía BDL. Los animales se mantuvieron a temperatura ambiente controlada (a 21°C) y recibieron agua y alimento prefabricado. 48 horas después de la última dosis, los animales murieron y el suero, los bazo y hígados fueron removidos. Los hígados se cortaron de manera sagital en varias partes, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se mantuvieron a -70°C. Una parte de los hígados se colocó en un 10% de formalina neutral tamponada para las examinaciones histopatológicas. Todos los

procedimientos experimentales fueron realizados de conformidad con nuestros lineamientos. La actividad de la alanina aminotransferasa (ALT) sérica y aspartato aminotransferasa (AST) se determinó utilizando un kit de ensayo enzimático espectrofotométrico (Asan Pharm. Co., Ltd., Hwaseong-si, Corea) de conformidad con las instrucciones del fabricante. El instrumento automático también se utilizó para el ensayo de bioquímica sérica general. Los especímenes del hígado se fijaron en un 10% de formalina neutral tamponada antes del procesamiento de rutina en bloques con parafina. Las secciones (de 5 µm de espesor) se cortaron y tiñeron utilizando hematoxilina y eosina (H&E), y se examinaron mediante microscopía óptica. Los tejidos hepáticos se lisaron en un tampón RIPA [50 mM de Tris, pH 7.5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, un 0,1% de dodecil sulfato sódico, un 0,5% de desoxicolato sódico, un 1% de NP-40, 50 mM de NaF, 1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de PMSF, un cóctel inhibidor de la proteasa (1 comprimido de cóctel inhibidor de la proteasa Roche Diagnostics GmbH /10 mL) (Roche)] durante 20 minutos en hielo. Los lisados se lavaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 20 minutos. El contenido proteico de los sobrenadantes se determinó utilizando un kit de ensayo proteico Micro-BCA (Thermo Scientific). Los lisados que contienen entre 20 y 60 µg de proteína total se separaron mediante electroforesis en un 6 a 10% de dodecil sulfato sódico – gel de poliacrilamida y se transfirieron a nitrocelulosa (Whatman®, Alemania) o membranas de difloruro de polivinilideno (Millipore). Las membranas se bloquearon con un 5% de BSA (Sigma-Aldrich) o un 5% leche en polvo descremada durante 1 hora y se incubaron durante toda la noche a 4°C con uno de los siguientes anticuerpos: antifosfo-Smad3 de conejo (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, EE.UU), anti-α-SMA de conejo (Millipore), anti-fibronectina de ratón, anti-vimentina de ratón (BD Biosciences), o anti-β-actina de ratón (Sigma-Aldrich). Las membranas se lavaron tres veces con salina tamponada Tris y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP o anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP (SantaCruz Biotechnology) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los anticuerpos unidos se detectaron utilizando un kit ECL (GE Healthcare, Princeton, NJ, EE.UU). Las intensidades de banda se analizaron utilizando un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM).

Las ratas BDL mostraron una pérdida de peso corporal y un aumento del peso de órgano (hígado y bazo) en comparación con ratas controles con operación simulada. Los Ejemplos 2 y 3 recuperaron la pérdida de peso corporal y disminuyeron el peso de los órganos (hígado y bazo) en ratas BDL. Se observó un aumento significativo en ALT y AST sérico en ratas BDL en comparación con animales con operación simulada. Los Ejemplos 2 y 3 mejoraron el ALT y AST séricos en ratas BDL. El ejemplo 3 inhibió la señalización de Smad y suprimió α-SMA, fibronectina, y vimentina en el hígado de ratas BDL. Los Ejemplos 2 suprimieron α-SMA y fibronectina e hígados de ratas BDL. Los hígados de ratas BDL demostraron cambios histológicos típicos caracterizados por una interrupción central ± de la arquitectura central y formación de fibrosis en comparación con aquella de hígados de rata normales. Los ejemplos 2 y 3 eliminaron en gran escala el cambio histológico inducido por BDL.

Tabla 5

	Grupos (mg/kg)	Peso corporal (g)	Peso de organo			
			Higado (g)	Bazo (g)	Higado/Corporal (%)	Bazo/Corporal (%)
Simulada	Vehiculo	357 ± 5.2	11.7 ± 0.36	0.78 ± 0.06	3.28 ± 0.07	0.22 ± 0.02
	Ejemplo 3 (43.6)	354 ± 12.2 ^{##}	11.8 ± 0.71	0.81 ± 0.04	3.34 ± 0.12	0.23 ± 0.01
BDL	Vehiculo	308 ± 6.1 ^{**}	22.8 ± 1.30 ^{**}	2.01 ± 0.14 ^{**}	7.43 ± 0.44 ^{**}	0.65 ± 0.04 ^{**}
	Ejemplo 3 (21.8)	340 ± 9.6 [#]	16.4 ± 0.72 ^{**##}	1.30 ± 0.07 ^{**}	4.85 ± 0.26 ^{**##}	0.39 ± 0.03 ^{**##}
	Ejemplo 3 (43.6)	335 ± 8.4	16.1 ± 0.57 ^{**##}	1.19 ± 0.09 ^{**}	4.84 ± 0.26 ^{**##}	0.36 ± 0.03 ^{**##}

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

**[#]: p < 0.01 c. simulada. #: p < 0.05 c. BDL. ###: p < 0.01 c. BDL.

Tabla 6

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

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

** : p < 0.05 c. simulada. # : p < 0.01 c. BDL. ## : p < 0.05 c. BDL.

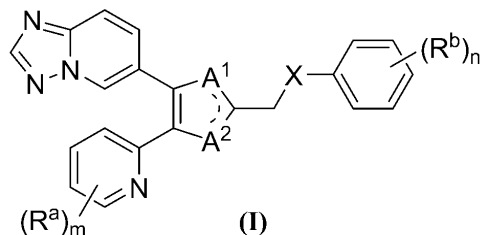
Efecto anti-fibrótico en un Modelo de pulmón inducido por Bleomicina

Se adquirieron ratones ICR machos de seis semanas de OrientBio Inc. Los ratones con un peso entre 31 y 35 g fueron divididos aleatoriamente en cinco grupos experimentales: ratones controles de operación simulada (Salina, n = 6), ratones tratados con bleomicina (BLM) (n= 10), ratones tratados con BLM con 5, 10, o 20 mg/kg del Ejemplo 2 (n=10). Para la inducción de la fibrosis pulmonar, los ratones fueron anestesiados con zoletil (10 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg) y recibieron BLM (administrado como sulfato BLM, 1 mg/kg) (MBcell, Los Angeles, CA, EE.UU.) disuelto en 60 µL de salina una vez por día el día 0 a través de la instilación intratraqueal. El Ejemplo 2 disuelto en formulación de fluido gástrico artificial fue administrado a ratones por vía oral cinco veces por semana durante dos semanas comenzando el día 7. Los animales se mantuvieron a una temperatura ambiente controlada (a 21°C) y recibieron agua y alimento prefabricado. Tres semanas después de la cirugía, los animales murieron y los pulmones fueron removidos. Los pulmones se cortaron de manera sagital en varias partes, se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido y se mantuvieron a -70°C. Una parte de los pulmones se colocó en un 10% de formalina neutral tamponada para exámenes histopatológicos. Todos los procedimientos experimentales se realizaron de conformidad con nuestros lineamientos institucionales. Los especímenes pulmonares se fijaron en un 10% de formalina neutral tamponada antes del procesamiento rutinario en bloques de parafina. Las secciones (de 5 µm de espesor) se cortaron, tiñeron utilizando hematoxilina y eosina (H&E) y se examinaron mediante microscopía óptica. Los tejidos pulmonares se lisaron en tampón RIPA [50 mM de Tris, pH 7.5, 150 mM de NaCl, 1 mM de EDTA, un 0,1% de dodecil sulfato sódico, un 0,5% de desoxicolato sódico, un 1% de NP-40, 50 mM de NaF, 1 mM de Na₃VO₄, 1 mM de PMSF, un cóctel inhibidor de la proteasa (1 comprimido de cóctel inhibidor de la proteasa Roche Diagnostics GmbH /10 mL) (Roche)] durante 20 minutos en hielo. Los lisados se lavaron mediante centrifugación a 13000 rpm a 4°C durante 20 minutos. El contenido proteico de los sobrenadantes se determinó utilizando un kit de ensayo proteico Micro-BCA (Thermo Scientific). Los lisados que contenían entre 20 y 50 µg de proteína total se separaron mediante electroforesis en un 6 a 10% de dodecil sulfato sódico – gel de poliacrilamida y se transfirieron a nitrocelulosa (Whatman®). Las membranas se bloquearon con un 5% de solución de leche en polvo descremada durante 1 hora y se incubaron durante la noche a 4°C con anti-α-SMA de conejo (Millipore) o anti-fibronectina de ratón (BD Biosciences). Las membranas se lavaron tres veces con salina tamponada Tris y se incubaron con anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP o anticuerpo de cabra anti-ratón conjugado con HRP (SantaCruz Biotechnology) a temperatura ambiente durante 1 hora. Los anticuerpos unidos se detectaron utilizando un kit ECL (GE Healthcare). Las intensidades de banda se analizaron utilizando un densitómetro LAS-3000 imager (FUJIFILM).

Los pulmones fibróticos inducidos por BLM mostraron niveles elevados de α-SMA y fibronectina en comparación con aquellos de animales de operación simulada. El Ejemplo 2 suprimió α-SMA y fibronectina en pulmón fibrótico inducido por BLM. Los tejidos pulmonares de los ratones tratados con BLM mostraron histología típica que los diafragmas interalveolares pulmonares se engrosaron y filtraron mediante células inflamatorias con deposiciones de colágeno en el intersticio divulgado. El Ejemplo 2 redujo ampliamente los cambios histológicos inducidos por BLM en los niveles de dosis probados.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de fórmula (I):



en el cual:

- 5 cada R^a es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} OH, —O—alquilo C_{1-6} , —O—haloalquilo C_{1-6} , —O—cicloalquilo C_{3-6} , NH_2 , —NH—alquilo C_{1-6} , —NH—haloalquilo C_{1-6} , —NH—cicloalquilo C_{3-6} , —S—alquilo C_{1-6} , —S—haloalquilo C_{1-6} , —S—cicloalquilo C_{3-6} , CN, o NO_2 ;
- m es 0, 1, 2, 3, o 4;
- 10 uno de A^1 y A^2 es N y el otro es NR^1 , donde R^1 es H, OH, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-6} ;
- X es — NR^2 —, —O—, o —S—, donde R^2 es H o alquilo C_{1-3} ;
- cada R^b es independientemente H, halo, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , alqueno C_{2-6} ,
- 15 alquino C_{2-6} , — $(CH_2)_q$ —OR ^{3} , — $(CH_2)_q$ —NR ^{3} R ^{4} , — $(CH_2)_q$ —SR ^{3} , — $(CH_2)_q$ —NO $_2$, — $(CH_2)_q$ —CONHOH, — $(CH_2)_q$ —CN, — $(CH_2)_q$ —COR ^{3} , — $(CH_2)_q$ —CO $_2$ R ^{3} , — $(CH_2)_q$ —CONR ^{3} R ^{4} , — $(CH_2)_q$ —tetrazol, — $(CH_2)_q$ —CH=CH-CN, — $(CH_2)_q$ —CH=CH—CO $_2$ R ^{3} , — $(CH_2)_q$ —CH=CH—CONR ^{3} R ^{4} , — $(CH_2)_q$ —CH=CH—tetrazol, — $(CH_2)_q$ —NHCOR ^{3} , — $(CH_2)_q$ —NHCO $_2$ R ^{3} ,
- 20 — $(CH_2)_q$ —CONHSO $_2$ R ^{3} , — $(CH_2)_q$ —NHSO $_2$ R ^{3} , — $(CH_2)_q$ —C≡C—CN, — $(CH_2)_q$ —C≡C—CO $_2$ R ^{3} , — $(CH_2)_q$ —C≡C—CONR ^{3} R ^{4} , — $(CH_2)_q$ —C≡C—tetrazol, — $(CH_2)_q$ —SOR ^{5} , — $(CH_2)_q$ —SO $_2$ R ^{5} , o — $(CH_2)_r$ —(OR ^{3}) $_2$, donde R^3 y R^4 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-6} ; o tomados en su conjunto con un átomo de nitrógeno al que se unen, forman un anillo monocíclico como imidazol, pirrolidina, piperidina, morfolina, piperazina y homopiperazina; R^5 es alquilo C_{1-6} ,
- 25 haloalquilo C_{1-6} , o cicloalquilo C_{3-6} ; q es 0, 1, 2, 3, o 4; y r es 1, 2, 3, o 4;
- n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este.
2. El compuesto de la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:
- N-((4-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)anilina;
- N-((4-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fluoroanilina;
- 30 N-((4-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-fluoroanilina;
- N-((4-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-4-fluoroanilina;
- N-((4-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2,3-difluoroanilina;
- N-((4-([1,2,4]triazol[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3,4-difluoroanilina;

- [illegible]

- N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(metiltio)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-(metitio)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-4-(metiltio)anilina;
 2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-yl)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;
 5 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;
 4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)ftalonitrilo;
 2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzamida;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzamida;
 10 4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzamida;
 2-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetnitrilo;
 2-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetnitrilo;
 1-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)etanona;
 1-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)etanona;
 15 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzoato de metilo;
 4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzoato de metilo;
 N-(2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetamida;
 N-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetamida;
 N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)acetamida;
 20 N-(2-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)metanosulfonamida;
 N-(3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)metanosulfonamida;
 N-(4-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)fenil)metanosulfonamida;
 N1-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-N 2,N 2-dimetilbenceno-1,2-diamina;
 N1-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-N 3,N 3-dimetilbenceno-1,3-diamina;
 25 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-morfolinoanilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-morfolinoanilina;
 N3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-4-fluoro-N 1,N 1-dimetilbenceno-1,3-diamina;
 30 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-5-(dimetilamino)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-4-(dimetilamino)benzonitrilo;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-((dimetilamino)metil)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
 35 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(morfolinometil)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-(morfolinometil)anilina;

- N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-5-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-((dimetilamino)metil)-2-fluoroanilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-3-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-3-(morfolinometil)anilina;
- 5 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-4-((dimetilamino)metil)benzo nitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-2-((dimetilamino)metil)benzo nitrilo;
- 10 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-5-((dimetilamino)metil)benzo nitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoni trilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-2-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoni trilo;
- 15 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-5-(pirrolidin-1-ilmetil)benzoni trilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-4-(morfolinometil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-2-(morfolinometil)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)-5-(morfolinometil)benzonitrilo;
- 20 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-(2-(dimetilamino)etil)anilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-3-(2-(dimetilamino)etil)anilina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metilamino)benzonitrilo;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-etilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fluoroanilina;
 N-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)-2-fluoro-N-metil)anilina;
- 25 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)benzonitrilo;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metil)(metil)amino)benzamida;
 6-(5-(6-metilpiridina-2-il)-2-(fenoximetil)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-((2-fluorofenoxi)metil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metoxi)benzonitrilo;
- 30 3-((4-([1,2,4]triazolo[1,5-a]piridin-6-il)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-2-il)metoxi)benzamida;
 6-(5-(6-metilpiridina-2-il)-2-(feniltiometil)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina;
 6-(2-((2-fluorofeniltio)metil)-5-(6-metilpiridina-2-il)-1H-imidazol-4-il)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]piridina, y sales farmacéu-
 ticamente aceptables o hidratos de estos.
- 35 **3.** Una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 4.** Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, o composición de la reivindicación 3 para uso en el tratamiento de un ser humano que sufre de una afección, que se debe a una sobreexpresión de TGF- β .
- 40 **5.** Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, o una composición de la reivindicación 3 para uso en el tratamiento, prevención o reducción de la metástasis de células tumorales en un ser humano.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, o composición de la reivindicación 3 para uso en el tratamiento, prevención o reducción de carcinomas mediados por la sobreexpresión de TGF- β donde el compuesto inhibe la vía de señalización de TGF- β en un ser humano.

5 7. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2 o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este o composición de la reivindicación 3 para uso en el tratamiento, la prevención o reducción de lesiones vasculares en seres humanos.

8. Un compuesto de la reivindicación 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o hidrato de este, o composición de la reivindicación 3 para uso en el tratamiento, prevención o reducción de una enfermedad en un ser humano seleccionada del grupo que consiste de glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefritis lúpica, nefropatía inducida por hipertensión, fibrosis intersticial renal, fibrosis renal resultante de complicaciones de exposición al fármaco, nefropatía asociada al VIH, nefropatía por trasplante, fibrosis hepática por etiologías, disfunción hepática atribuible a infecciones, hepatitis inducida por alcohol, trastornos del sistema hepatobiliar, fibrosis cística, fibrosis pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial, lesión pulmonar aguda, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar por agentes infecciosos o tóxicos, fibrosis cardíaca post-infarto, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía dilatada, miocarditis, engrosamiento intimal, estenosis vascular, remodelación vascular inducida por hipertensión, hipertensión arterial pulmonar, restenosis coronaria, restenosis periférica, restenosis de la carótida, restenosis inducida por stent, arteriosclerosis, cicatrización córnea, vitreorretinopatía proliferativa, glaucoma, presión intraocular, cicatriz excesiva hipertrófica o formación queloide en la dermis a raíz de la curación de una herida resultante de trauma o heridas quirúrgicas, adhesión subdérmica y peritoneal, escleroderma, fibroesclerosis, esclerosis sistémica progresiva, dermatomiositis, polimiositis, artritis, osteoporosis, úlceras, función neurológica deteriorada, disfunción eréctil, enfermedad de Peyronie, contractura de Dupuytren, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Raynaud, fibrosis inducida por radiación, trombosis, metástasis tumoral, mieloma múltiple, melanoma, glioma, glioblastomas, leucemia, sarcomas, leiomiomas, mesotelioma, y carcinomas de pulmón, de pecho, de colon, riñón, ovario, cérvix, hígado, tracto biliar, tracto gastrointestinal, páncreas, próstata, cabeza y cuello.

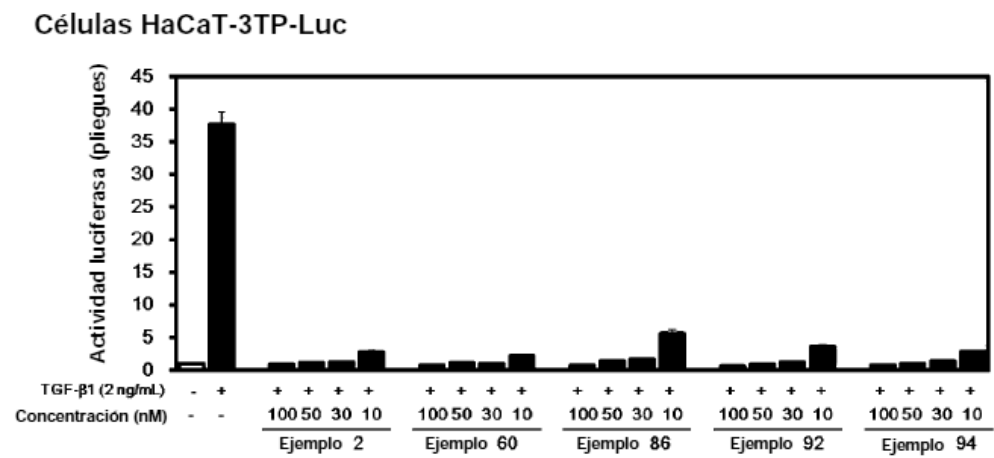
10

15

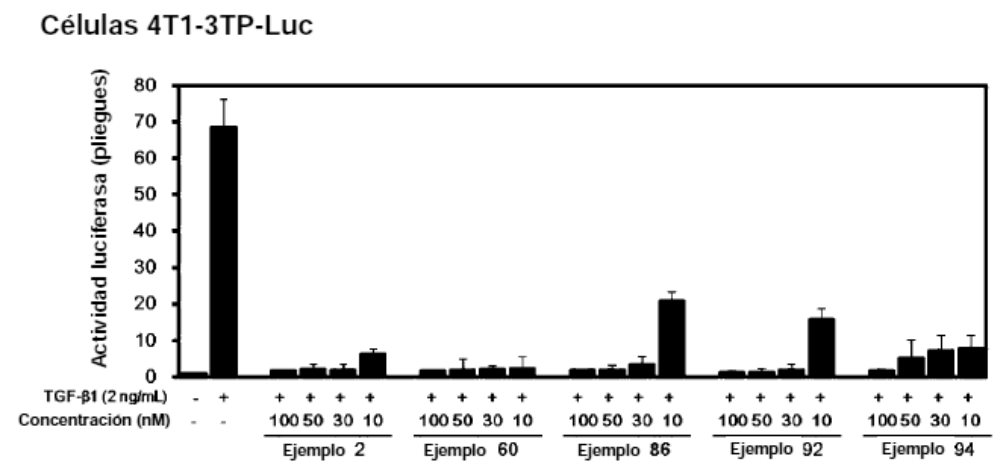
20

25

[Fig. 1]

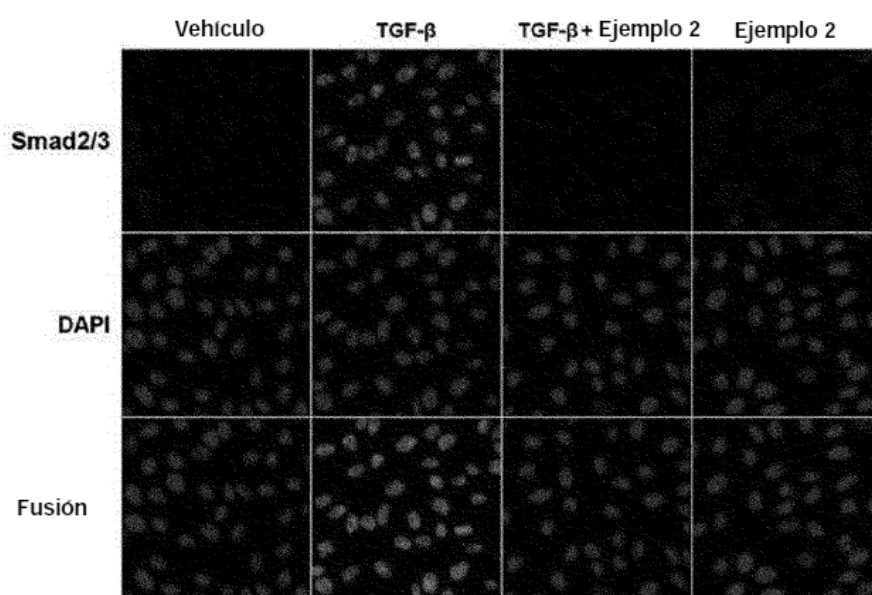


[Fig. 2]



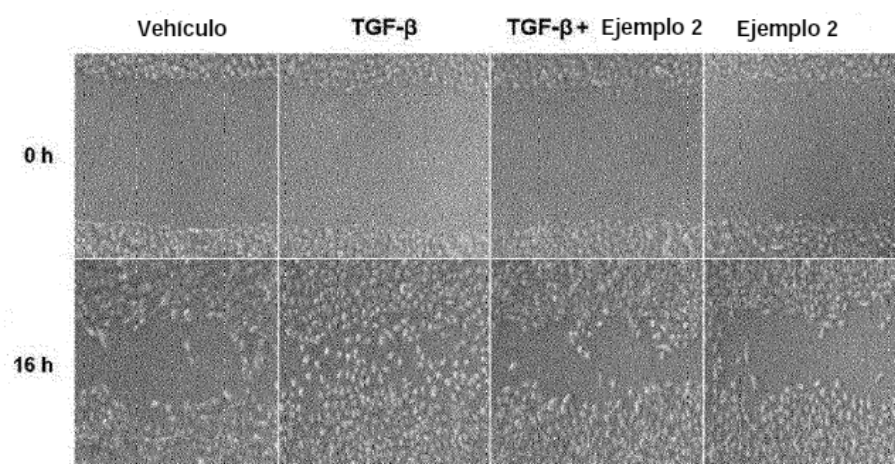
[Fig. 3]

Células MCF10A



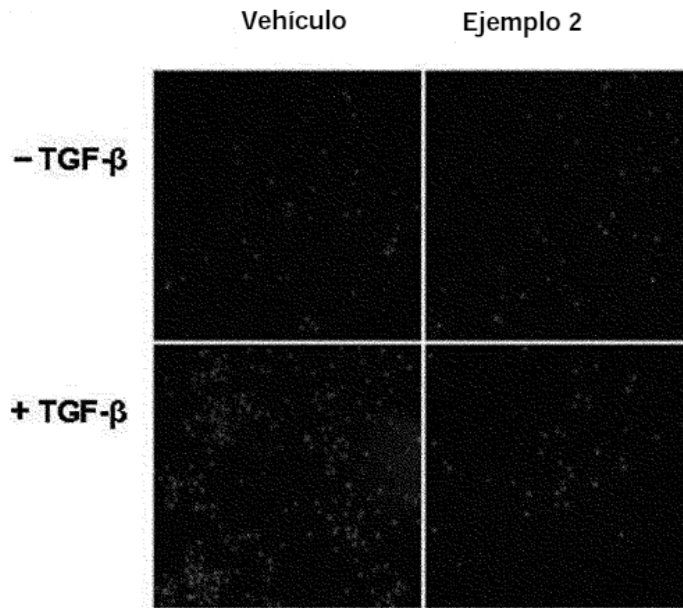
[Fig. 4]

Células MCF10A



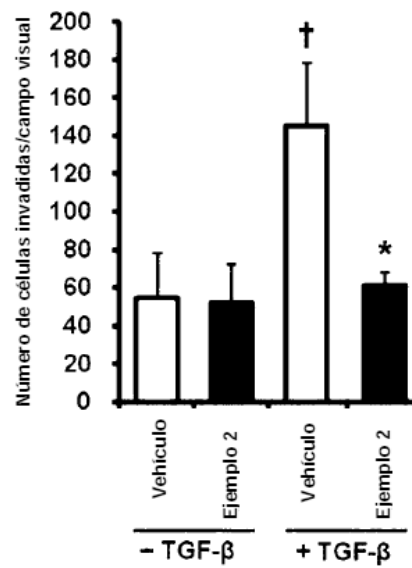
[Fig. 5a]

Células 4T1



[Fig. 5b]

Células 4T1



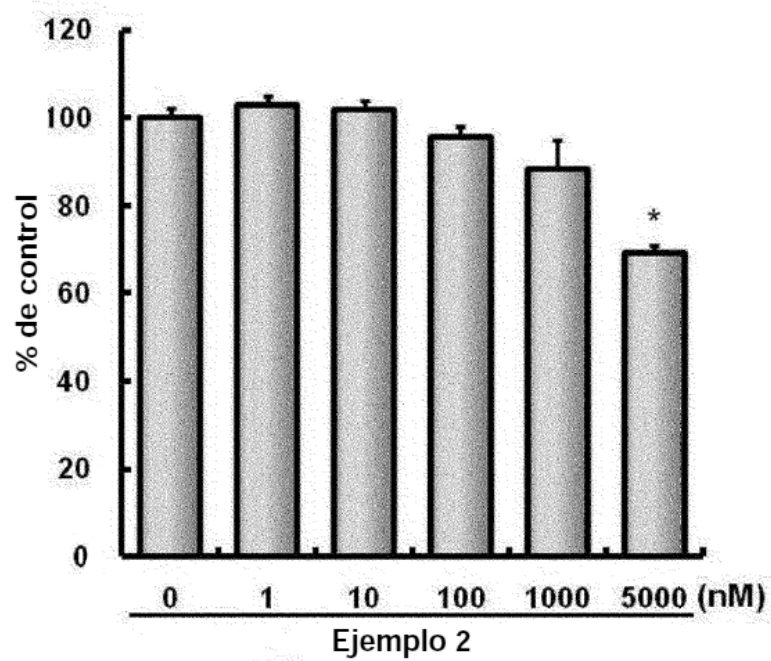
Los datos representan el número promedio de células invadidas por campo de visión $\pm$ S.D. (n=3).

†: significativamente diferente al grupo vehículo ($p < 0,05$).

*: significativamente diferente al grupo de control ($p < 0,05$).

[Fig. 6]

Células 4T1

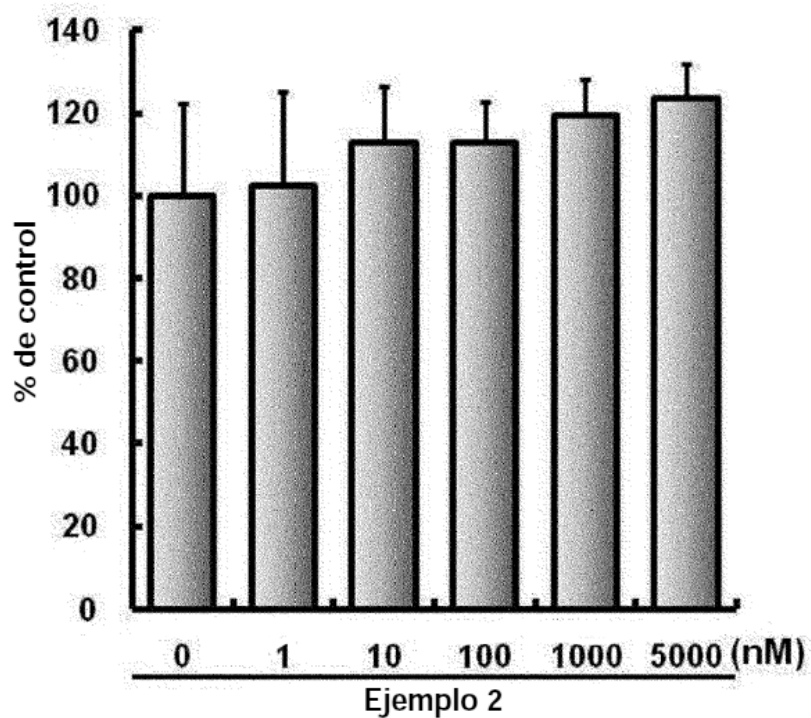


Los datos representan la media $\pm$ S.D. (n=4).

*: significativamente diferente al grupo de control ($p < 0,05$).

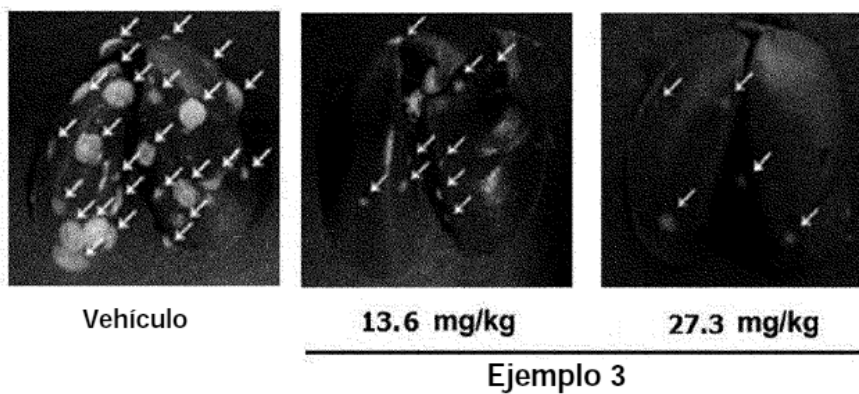
[Fig. 7]

Células MCF10A

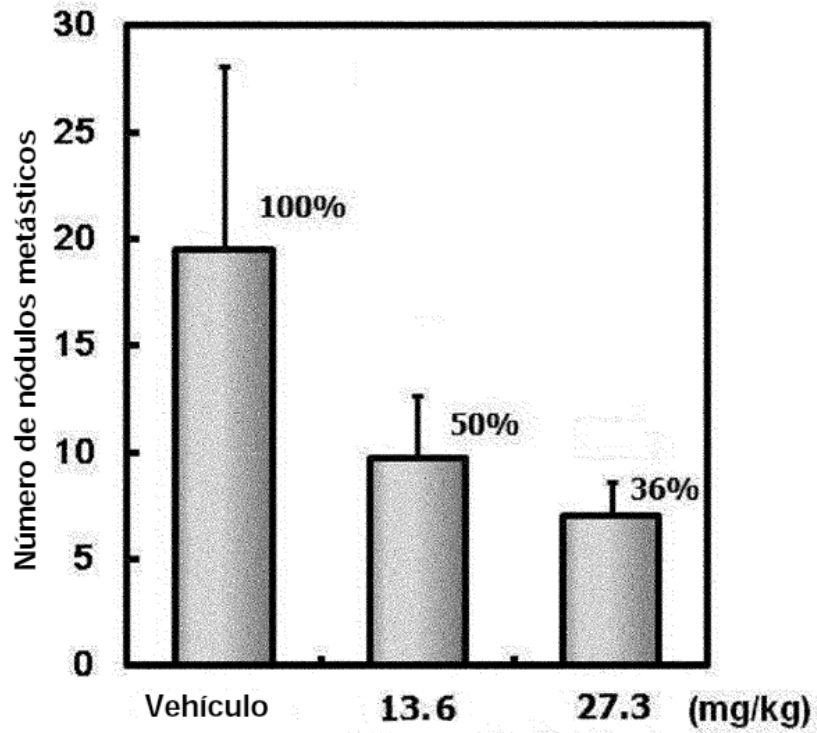


Los datos representan la media $\pm$ S.D. (n= 4).

[Fig. 8a]



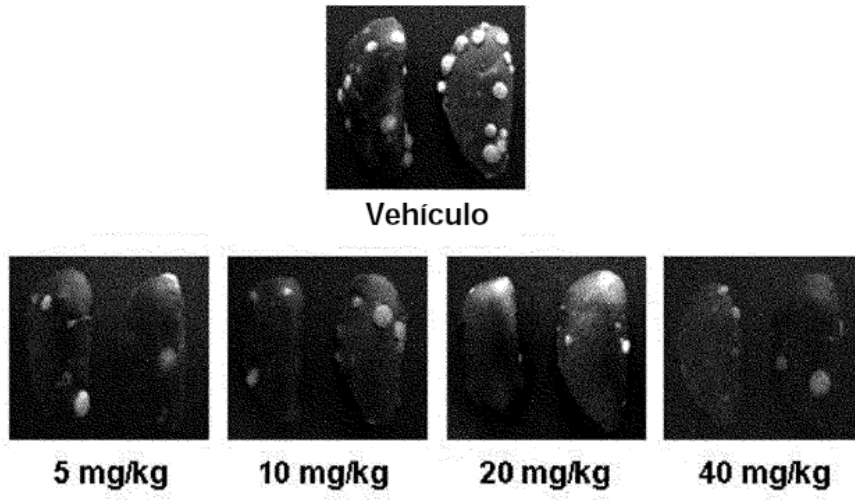
[Fig. 8b]



Ejemplo 3

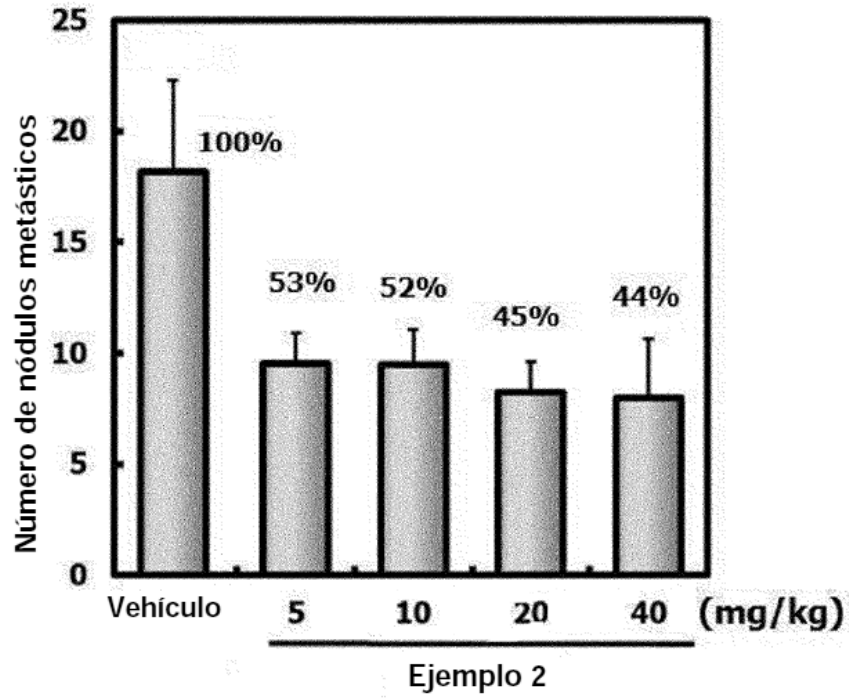
Los datos representan la media $\pm$ S.E. (n= 8).

[Fig. 9a]



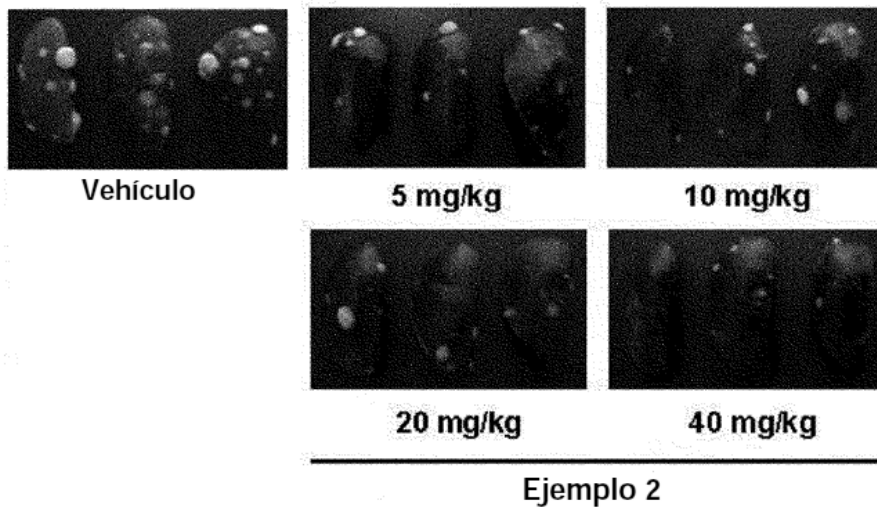
Ejemplo 2

[Fig. 9b]

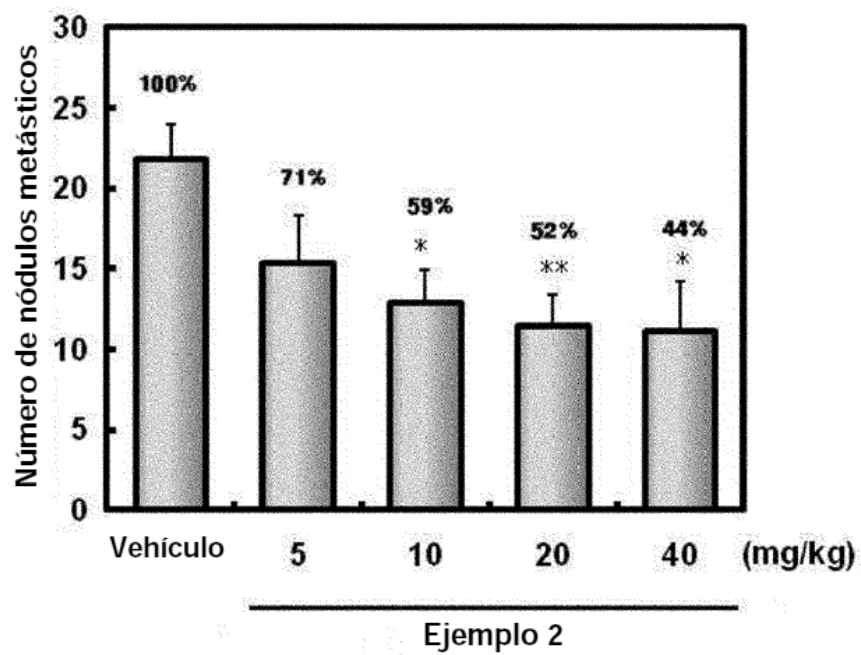


Los datos representan la media $\pm$ S.E. (n=7-10).

[Fig. 10a]



[Fig. 10b]

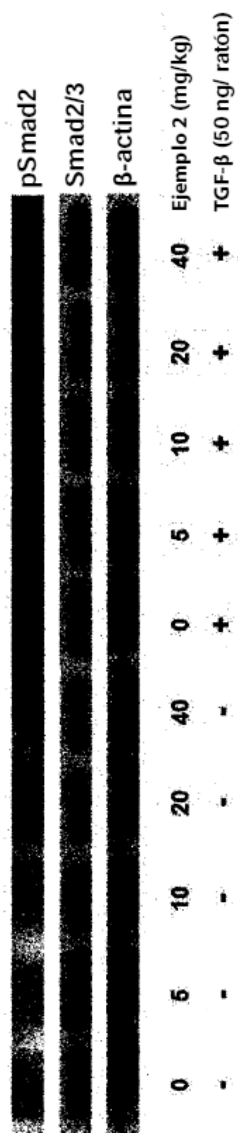


Los datos representan la media $\pm$ S.E. (n=9-10).

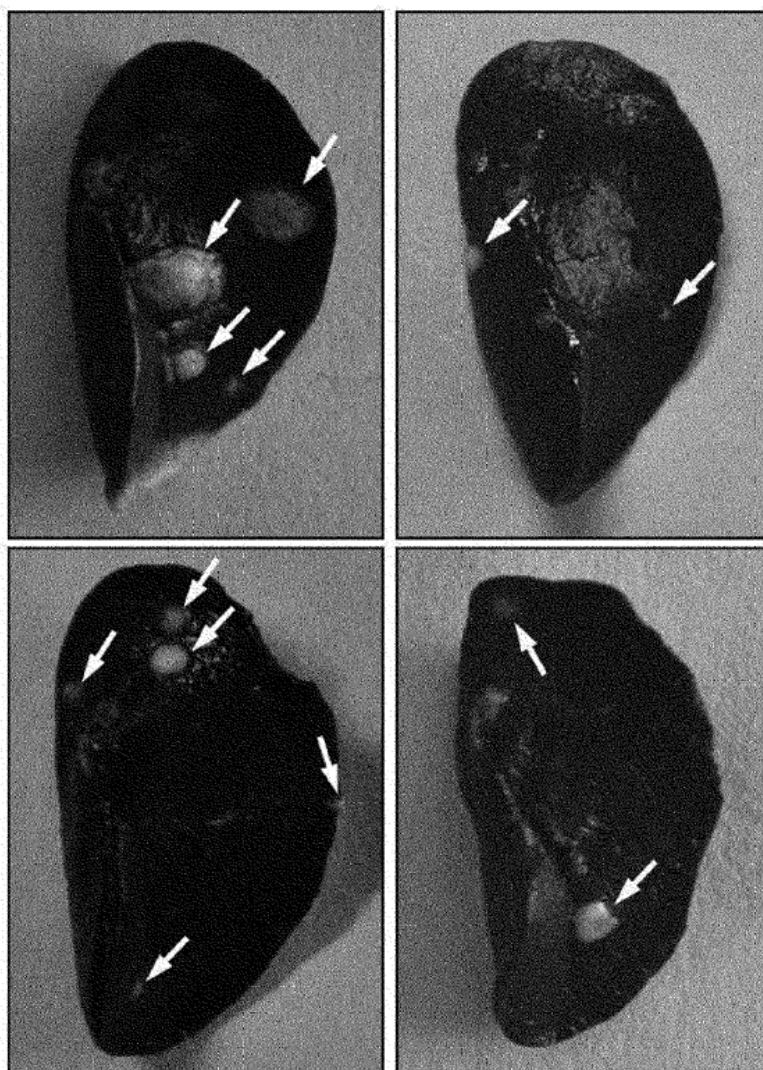
*: significativamente diferente al grupo vehículo ($p < 0,05$).

**: significativamente diferente al grupo vehículo ($p < 0,01$).

[Fig. 10c]



[Fig. 11a]

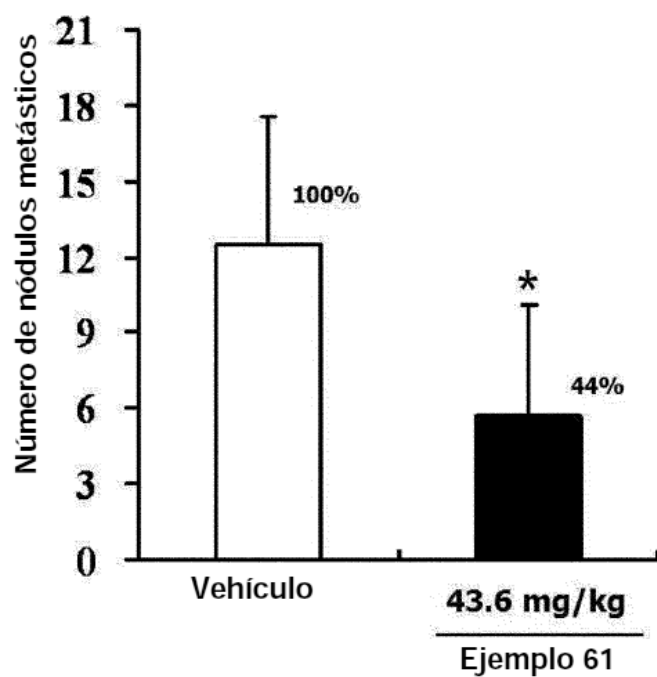


Vehículo

43.6 mg/kg

Ejemplo 61

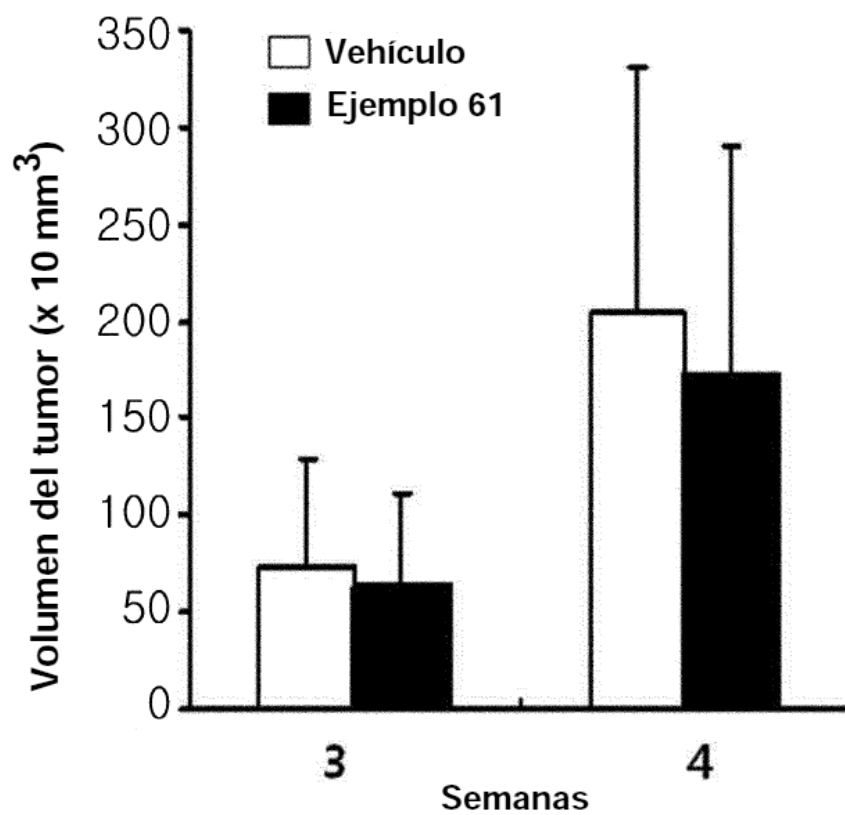
[Fig. 11b]



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

*: significativamente diferente al grupo vehículo ($p < 0,05$).

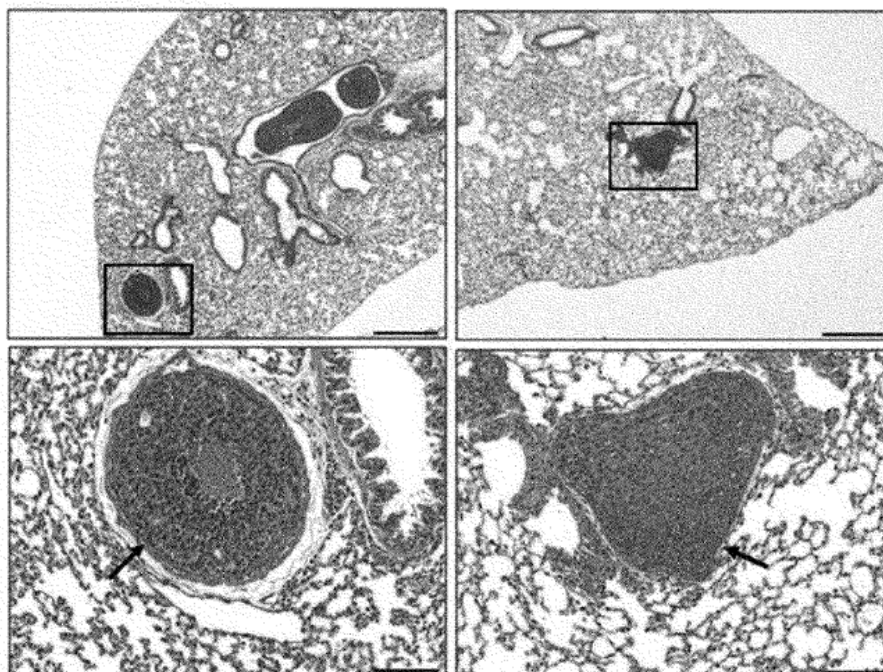
[Fig. 11c]



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

[Fig. 12a]

Tinción H&E



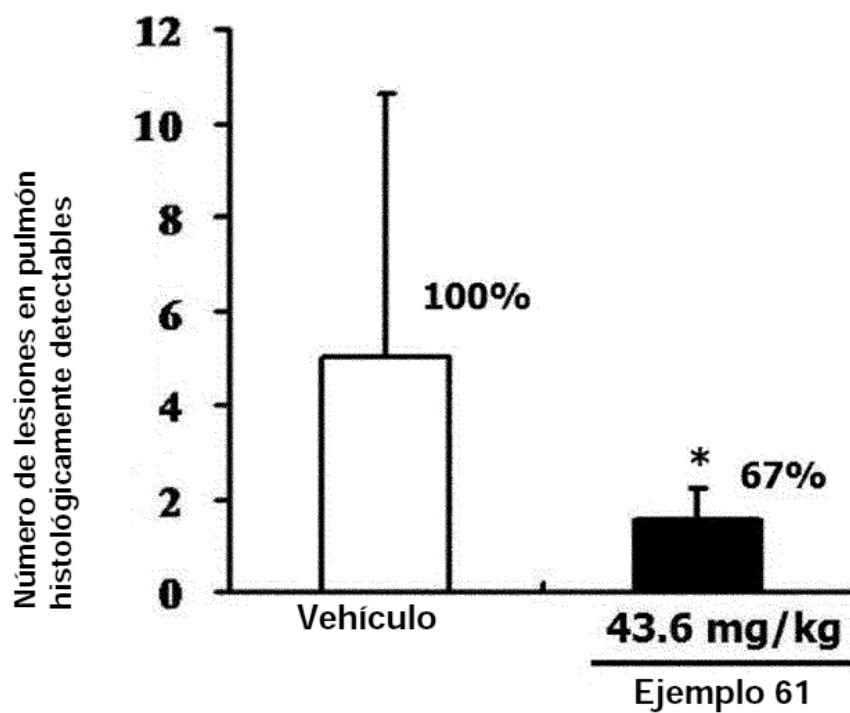
Vehículo

43.6 mg/kg

Ejemplo 61

Las flechas indican lesiones matásticas en el pulmón

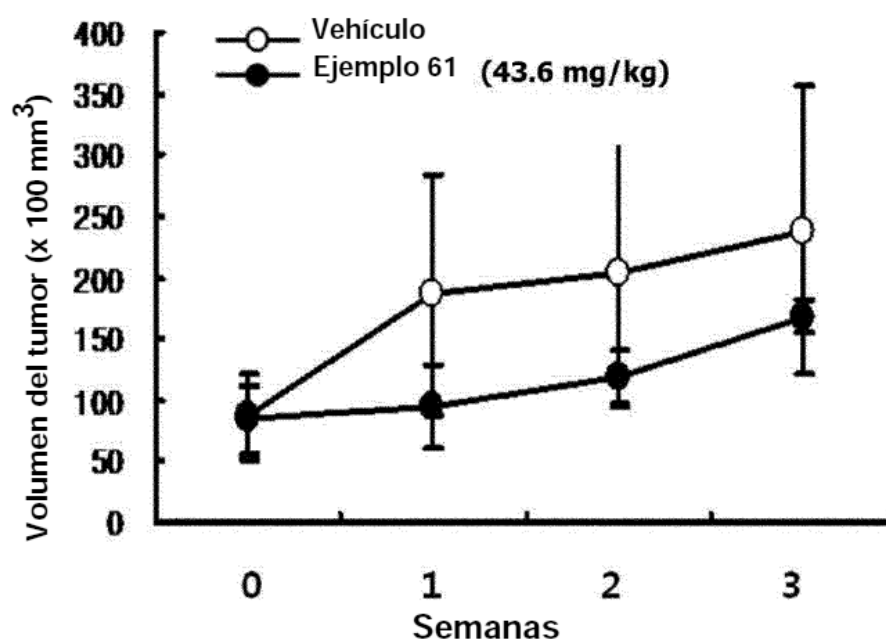
[Fig. 12b]



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

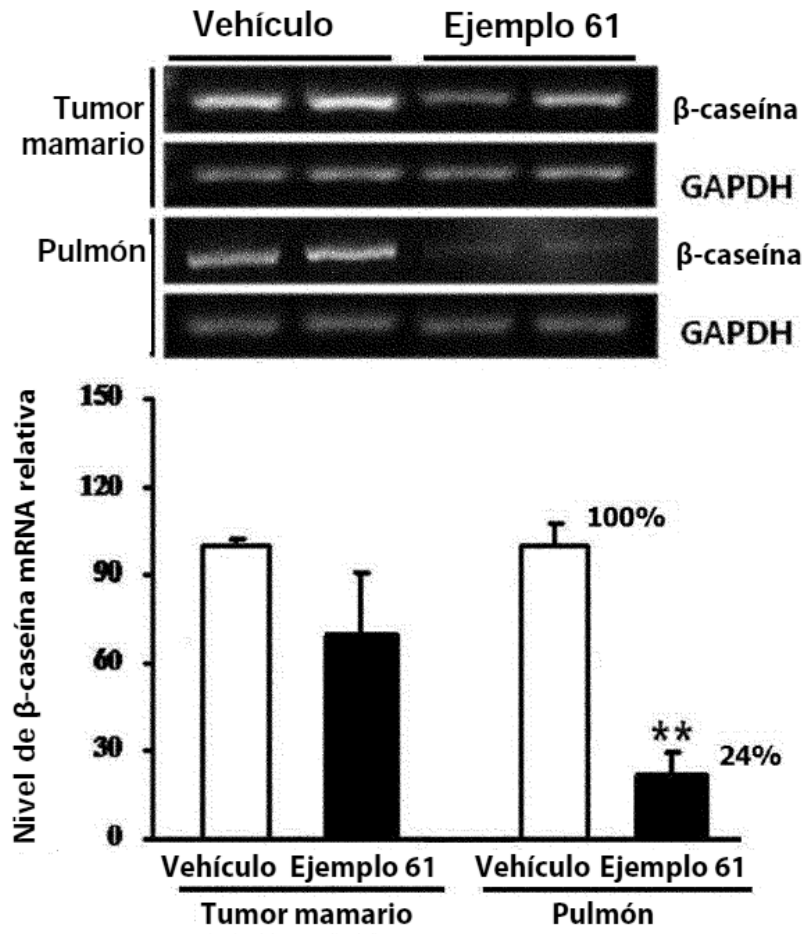
*: significativamente diferente al grupo vehículo ($p < 0,05$).

[Fig. 12c]



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

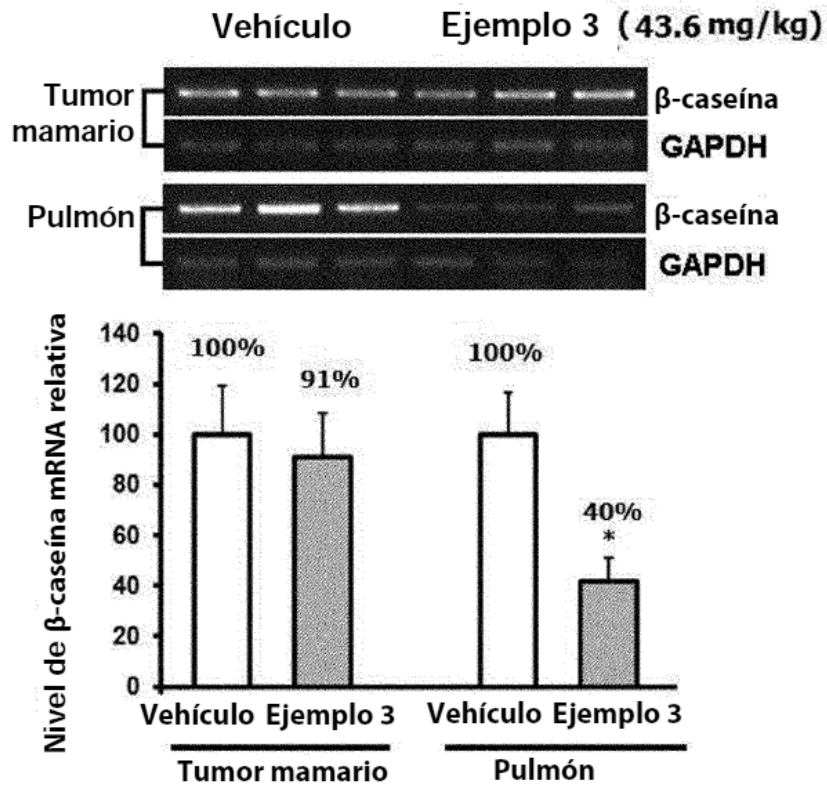
[Fig. 12d]



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

*: significativamente diferente al grupo vehículo en pulmón ($p < 0,01$).

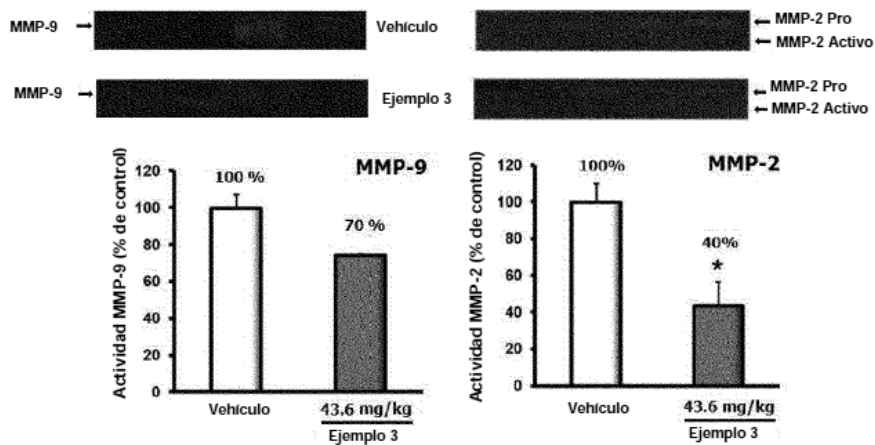
[Fig. 13a]



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

*: significativamente diferente al grupo vehículo (p < 0,05).

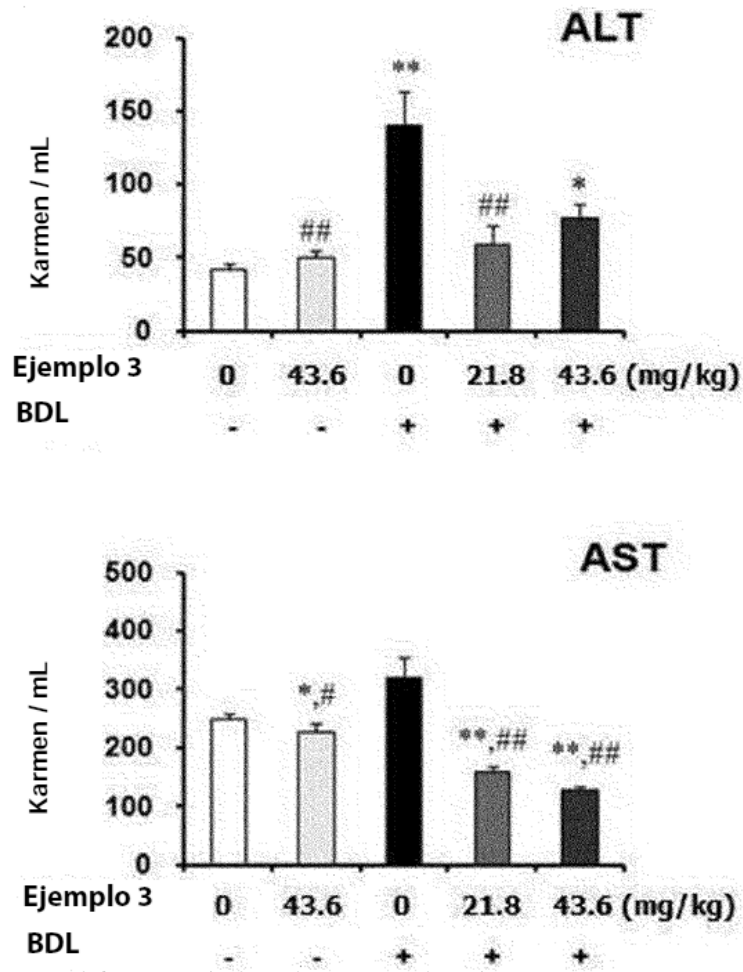
[Fig. 13b]



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

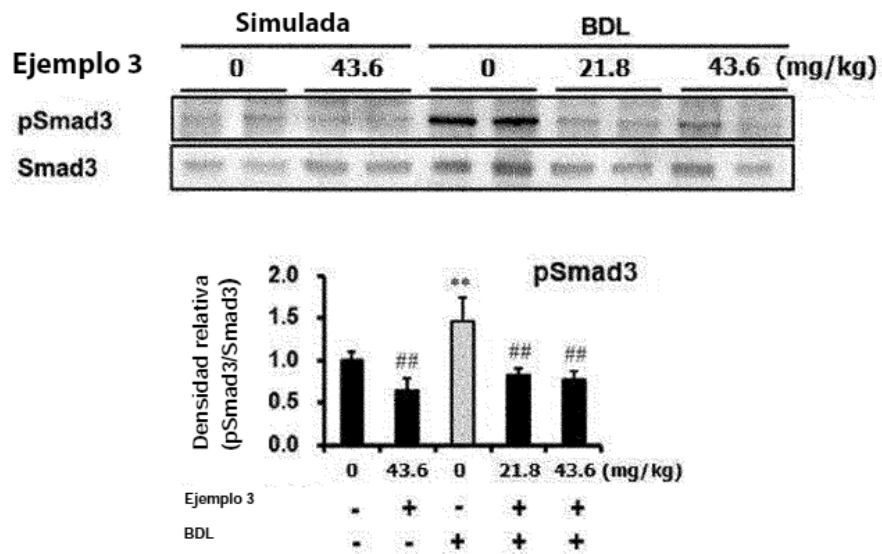
*: significativamente diferente al grupo vehículo (p < 0,05).

[Fig. 14a]



Los datos representan la media $\pm$ S.E. (n=5-8).
 *: $p < 0,05$ c. simulada. **: $p < 0,01$ c. simulada.
 #: $p < 0,05$ c. BDL. ##: $p < 0,01$ c. BDL.

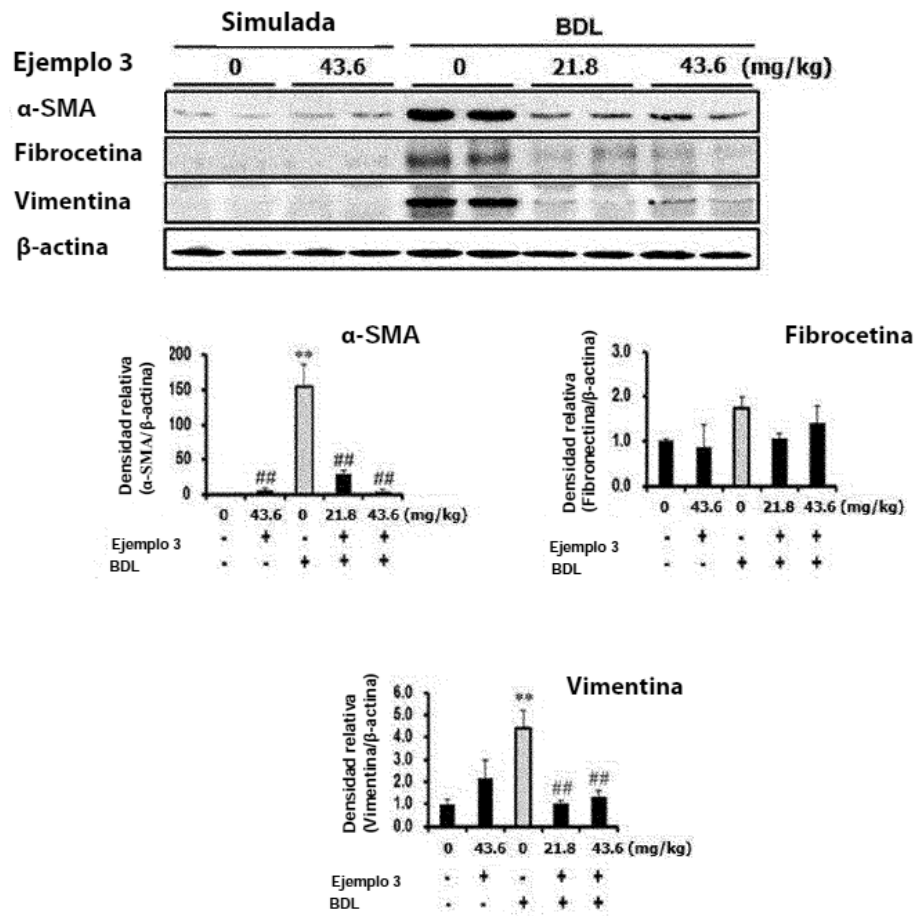
[Fig. 14b]



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

**: $p < 0,01$ c. simulada. ##: $p < 0,01$ c. BDL

[Fig. 14c]



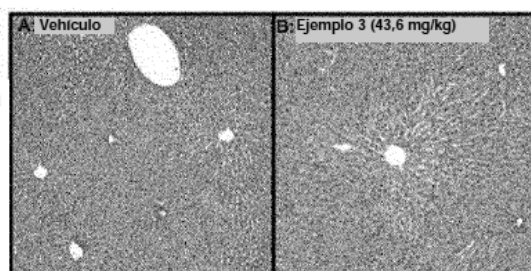
Los datos representan la media ± S.E. (n=5).

**: p < 0,01 c. simulada. ##: p < 0,01 c. BDL

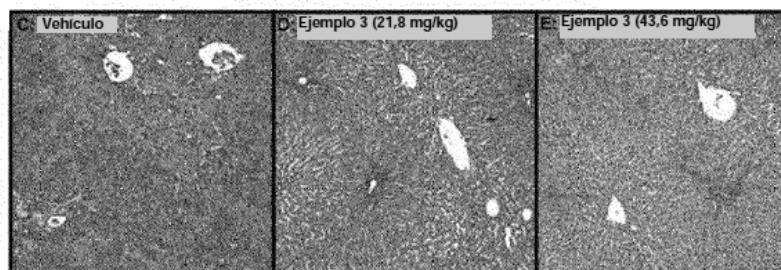
[Fig. 14d]

Tinción H&E

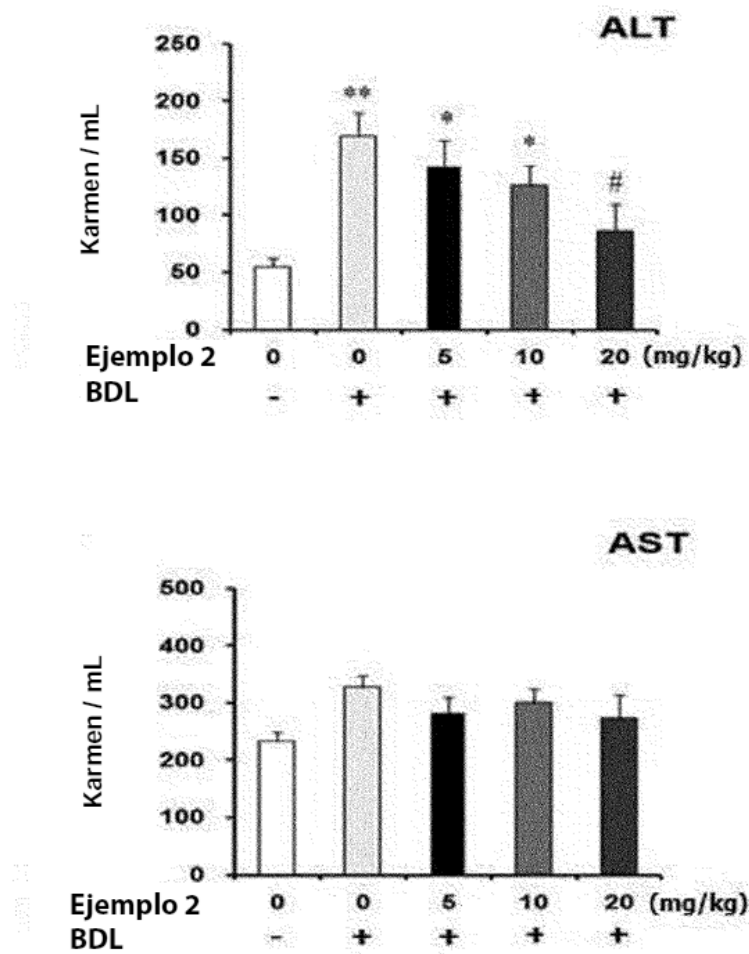
Simulada



BDL



[Fig. 15a]

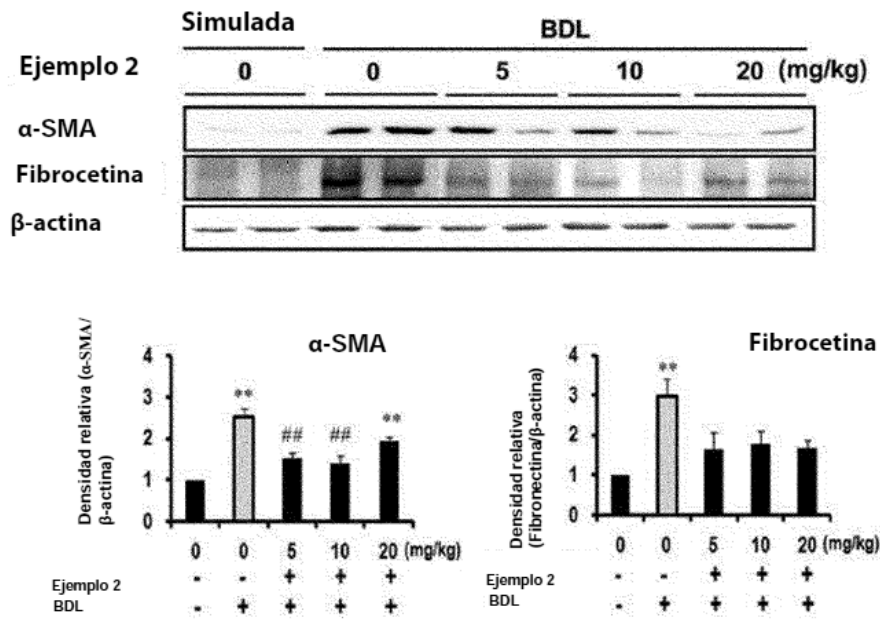


Los datos representan la media $\pm$ S.E. (n=5-8).

** : $p < 0,05$ c. simulada. ** : $p < 0,01$ c. simulada.

: $p < 0,05$ c. BDL.

[Fig. 15b]



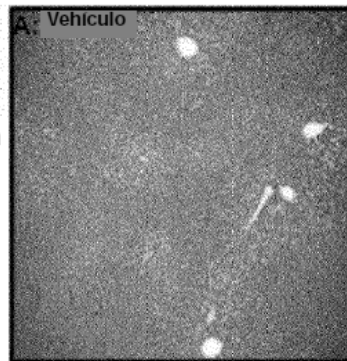
Los datos representan la media $\pm$ S.E. (n=5).

** : $p < 0,01$ c. simulada. ## : $p < 0,01$ c. BDL

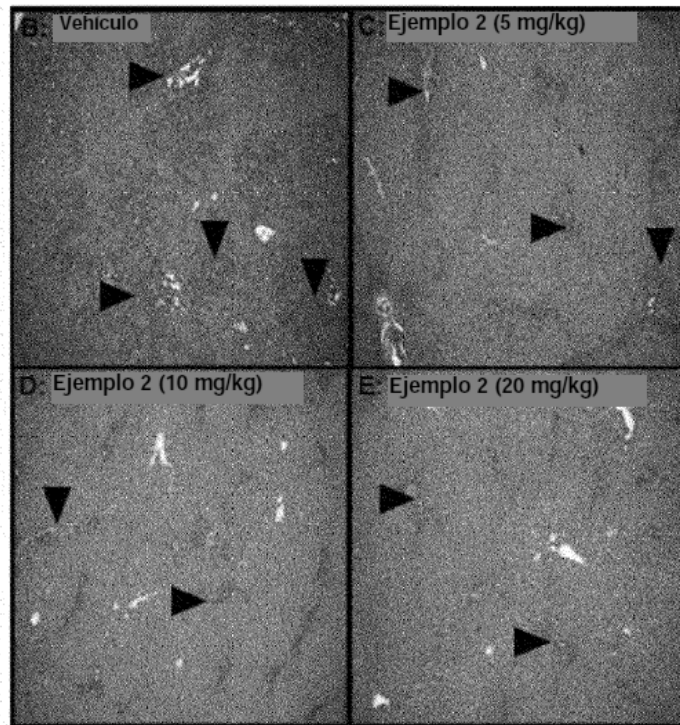
[Fig. 15c]

Tinción H&E

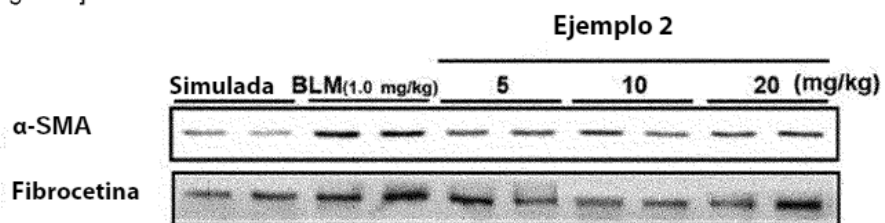
Simulada



BDL



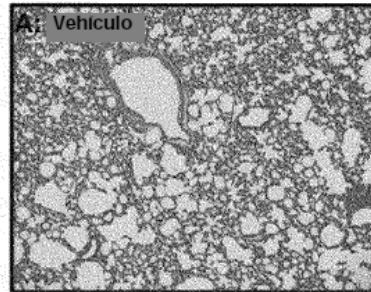
[Fig. 16a]



[Fig. 16b]

Tinción H&E

Simulada



BLM

